



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 899 953**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 405/12** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2017 PCT/EP2017/061919**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2017 WO17202674**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2017 E 17724052 (0)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021 EP 3464276**

⑭ Título: **Nueva forma cristalina de n-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1h-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida**

⑩ Prioridad:

**24.05.2016 US 201662340797 P**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.03.2022**

⑬ Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)**  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI), IT

⑭ Inventor/es:

**CANDIANI, ILARIA;**  
**OTTAIANO, GIOVANNI y**  
**TOMASI, ATTILIO**

⑭ Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo**

**Observaciones:**

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

**ES 2 899 953 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

Nueva forma cristalina de n-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1h-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, un proceso para su preparación, su utilidad en el tratamiento de enfermedades provocadas por la actividad proteína cinasa desregulada y composiciones farmacéuticas que la contienen.

Antecedentes de la invención

10 La disfunción de las proteína cinasas (PKs, del inglés protein kinases) es el rasgo distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y protooncogenes implicados en los cánceres humanos codifican para PKs. Las actividades incrementadas de las PKs también están involucradas en muchas enfermedades no malignas, como la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis postquirúrgicas.

15 Las PKs también están implicadas en estados inflamatorios y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PKs pueden jugar también un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

20 Para una referencia general sobre la disfunción o desregulación de las PKs véanse, por ejemplo, los documentos Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459 – 465; Nature Rev. Drug Discov. 2002; y Carcinogenesis 2008, 29, 1087-1091.

25 Un subgrupo de PK es un grupo de receptores de membrana con actividad intrínseca proteína cinasa de tirosina (RPTK). Tras la unión de los factores de crecimiento, los RPTKs se activan y se fosforilan ellos mismos y una serie de sustratos en el citoplasma. A través de este mecanismo, pueden transducir señales intracelulares para la proliferación, diferenciación u otros cambios biológicos. Las anomalías estructurales, la sobreexpresión y la activación de las RPTKs

30 se observan frecuentemente en los tumores humanos, sugiriendo que la ignición constitutiva de la transducción de la señal que conduce a la proliferación celular puede tener como resultado la transformación maligna. La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor tirosina cinasa que pertenece a la subfamilia de los receptores de insulina de RTKs: el gen ALK se localiza en el cromosoma 2 y se expresa principalmente en las células neuronales, especialmente durante el desarrollo. El gen ALK está involucrado en una translocación cromosómica equilibrada con el gen nucleofosmina (NPM) en el cromosoma 5 en un gran subconjunto de Linfomas Anaplásicos de Células Grandes (ALCL). En ALK+ ALCL, como resultado de la translocación, el promotor ubicuo de NPM impulse una expresión ectópica de la proteína de fusión en la cual la fracción NPM dimeriza y el dominio cinasa ALK sufre autofosforilación y se convierte en constitutivamente activo.

35 Muchos datos de la bibliografía han demostrado que la proteína de fusión NPM-ALK tiene un fuerte potencial oncogénico y su expresión ectópica es responsable de la transformación celular. Además, la expresión constitutiva de NPM-ALK humano en linfocitos de células T de ratón es suficiente para el desarrollo de neoplasia linfoide en animales transgénicos con un corto periodo de latencia.

40 ALCL es una enfermedad definida caracterizada por la expresión en superficie del antígeno CD30 (Ki-1), y supone el 2% de los linfomas no-Hodgkin en adultos y el 13% de los linfomas no-Hodgkin pediátricos, afectando predominantemente a pacientes masculinos jóvenes. ALK + ALCL supone el 70% de todos los ALCLs y es una enfermedad agresiva con signos sistémicos y frecuente implicación extranodal (médula ósea, piel, hueso, tejidos blandos).

45 Se encontró que alrededor del 15-20% de ALCLs que expresan ALK poseen una diferente translocación cromosómica, involucrando la porción citoplasmática de ALK, con diferentes fracciones N-terminales, resultando todas en la activación constitutiva del dominio cinasa de ALK.

Además, se encontró que las líneas celulares establecidas a partir de tumores sólidos de origen ectodérmico como melanomas, carcinomas de mama, así como neuroblastomas, glioblastomas, sarcomas de Ewing, retinoblastomas, expresaban el receptor de ALK.

50 ROS1 pertenece a la superfamilia de receptores de insulina. Al igual que otras moléculas receptoras de tirosina cinasa, desempeña un papel en la transmisión de señales de crecimiento desde el entorno exterior a la célula hacia el núcleo de la célula. Es uno de los dos miembros de la familia de receptores de tirosina cinasa huérfanos sin ligando de unión conocido. Los cambios genéticos en ROS1, tales como los reordenamientos genéticos, las mutaciones o el aumento del número de copias, crean oncogenes que pueden provocar cáncer (Stumpfova y Janne, 2012). ROS1 se descubrió en pacientes con NSCLC en forma de una proteína de fusión (6 socios diferentes para ROS1) y se encuentra en aproximadamente el 2% de los pacientes con NSCLC (Bergethon y col., 2012; Davies y col., 2012). Se han detectado

otros dos reordenamientos del gen ROS1 en una variedad de otros cánceres, que incluyen glioblastoma multiforme, colangiocarcinoma, cáncer de ovario, adenocarcinoma gástrico, cáncer colorrectal, tumor miofibroblástico inflamatorio, angiosarcoma y hemangioendotelioma epitelioide (Lee y col., 2013; Davies y Doebele, 2013; Davies, y col., 2012; Shaw y col., 2013).

- 5 Los reordenamientos del gen ROS1 crean proteínas de fusión con dominios de cinasa constitutivamente activos que activan vías de señalización descendentes que conducen a propiedades onco-génicas en las células, incluida la proliferación incontrolada y la resistencia a la muerte celular con una supervivencia prolongada de las células tumorales. Estas vías incluyen Ras-ERK para la proliferación celular y las vías JAK-STAT y PI3K/AKT, que regulan la supervivencia celular (anti-apoptosis) y la proliferación. Las proteínas de fusión ROS1 también pueden activar la vía mTOR, que es fundamental para la regulación de la traducción de proteínas. Los cánceres que tienen estas vías activadas tienden a ser más agresivos, con invasión y metástasis que conducen a una baja supervivencia de los pacientes (Davies y Doebele, 2013).

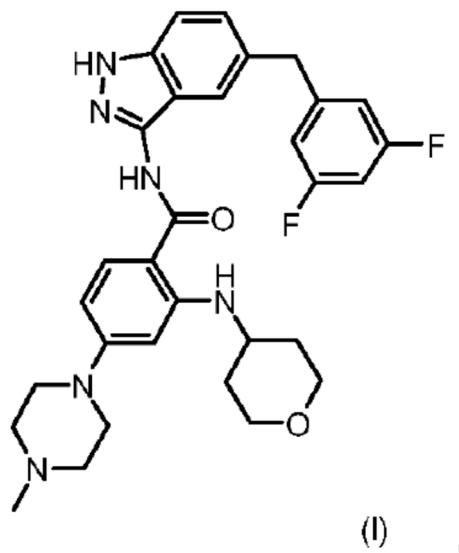
10 Las Trk son las tirosina cinasas receptoras de alta afinidad activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles llamados neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas se encuentran (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa TrkA, (ii) el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activa TrkB y (iii) NT3 que activa TrkC. Las Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal y están implicadas en el mantenimiento, la señalización y la supervivencia de las células neuronales (Patapoutian, A. y col., Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280). NTRK1 codifica el receptor de tirosina cinasa TrkA. TrkA activa las vías PI3K/AKT, PKC y ERK 1/2 que promueven el crecimiento y la supervivencia celular.

15 La bibliografía reciente también ha demostrado que la sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de Trk están asociadas a muchos cánceres, incluido el neuroblastoma (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), el cáncer de ovario (Davidson. B., y col., Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259), cáncer de mama (Kruettgen y col., Brain Pathology 2006, 16: 304-310), cáncer de próstata (Dionne y col., Clin. Cancer Res. 1998, 4 (8): 1887-1898), 20 cáncer de páncreas (Dang y col. , Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21 (5): 850-858), mieloma múltiple (Hu y col., Cancer Genetics and Cytogenetics 2007, 178: 1-10), astrocitoma y meduloblastoma (Kruettgen y col., Brain Pathology 2006, 16: 304-310) glioma (Hansen y col., Journal of Neurochemistry 2007, 103: 259-275), melanoma (Truzzi y col., Journal of Investigative Dermatology 2008, 128 (8): 2031-2040, carcinoma de tiroides (Brzezianska y col., Neuroendocrinology Letters 2007, 28 (3), 221-229.), adenocarcinoma de pulmón (Pérez-Pinera y col., Molecular 25 and Cellular Biochemistry 2007, 295 (1 y 2), 19-26), tumores neuroendocrinos de células grandes (Marchetti y col., Human Mutation 2008, 29 (5), 609-616) y cáncer colorrectal (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949). En modelos preclínicos del cáncer, los inhibidores de Trk son eficaces tanto para inhibir el crecimiento tumoral como para detener la metástasis tumoral. En particular, los inhibidores no selectivos de moléculas pequeñas de las quimeras Trk A, B y 30 C y Trk/Fc fueron eficaces tanto para inhibir el crecimiento tumoral como para detener la metástasis tumoral (Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169: 107-114; Meyer, J. y col. (2007) Leukemia, 1-10; Pierotti, MA y Greco A., (2006) Cancer Letters 232 : 90-98; Eric Adriaenssens, E. y col. Cancer Res (2008) 68: (2) 346-351) (Truzzi y col., Journal of Investigative Dermatology 2008, 128 (8): 2031-2040. Por lo tanto, se espera que un inhibidor de la familia 35 de cinasas Trk tenga utilidad en el tratamiento del cáncer.

40 En conclusión, interferir en la señalización ALK o ROS1 probablemente representa una forma específica y eficaz de bloquear la proliferación de células tumorales en ALCL y posiblemente otras indicaciones. El receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R, IGF1R) también es un miembro de la subfamilia de receptores de insulina de los RTKs. Además, interferir en la señalización de TrkA, TrkB y/o TrkC, o una combinación de estos, representa una forma específica y eficaz de bloquear la proliferación de células tumorales en varios cánceres, incluidos entre otros, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer papilar de tiroides, neuroblastoma, cáncer pancreático y 45 cáncer colorrectal.

### **Resumen de la invención**

La solicitud de patente internacional WO2009/013126 (a nombre de Nerviano Medical Sciences Srl) describe y reivindica la forma de base libre de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, que tiene la fórmula (I) siguiente



se le ha asignado el número de registro de Chemical Abstract 1108743-60-7 y se le ha asignado la denominación común internacional (DCI) entrectinib.

- 5 El compuesto de fórmula (i) es activo como inhibidor de cinasas, más particularmente un inhibidor de cinasas ALK, ROS1, TrkA, TrkB y Trk C, y por lo tanto es útil en el tratamiento de una variedad de cánceres y trastornos proliferativos celulares como se revela en la solicitud de patente internacional WO2015/124697 (a nombre de Ignyta Inc. y Nerviano Medical Sciences Srl) y como lo demuestran los ensayos clínicos en pacientes humanos con cáncer. Entrectinib se ha probado clínicamente en pacientes de cáncer con varios tipos de tumores sólidos cancerosos, cuyas células contienen
- 10 una o más alteraciones genéticas en al menos un gen diana en el paciente con cáncer, seleccionándose al menos un gen diana entre ALK, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3. El 15 de agosto de 2015, los hallazgos de dichos ensayos clínicos mostraron que un total de 92 pacientes con una variedad de tumores sólidos habían sido dosificados en ambos ensayos clínicos, con 9 pacientes tratados a la dosis de Fase II recomendada o superior durante seis meses y 1 paciente durante un año. En los estudios de Fase I, los eventos adversos más frecuentes (> 10% de incidencia)
- 15 relacionados con el tratamiento fueron fatiga, disgeusia, parestesia, náuseas y mialgia. Siete de ellos eran de grado 3 en gravedad, consistiendo en fatiga (4 pacientes), deterioro cognitivo (2 pacientes) y diarrea (1 paciente). No se observaron eventos adversos de grado 4 o 5 relacionados con el tratamiento. En los estudios de Fase I, hubo tres eventos adversos graves relacionados con el tratamiento: deterioro cognitivo de grado 3 y miocarditis de grado 3, los cuales ocurrieron a dosis superiores a las dosis de Fase II recomendadas y fatiga de grado 2. Todos los eventos fueron
- 20 reversibles y se resolvieron con la modificación de la dosis. Las mediciones farmacocinéticas mostraron aumentos proporcionales a la dosis en los regímenes de dosificación diaria evaluados, con una vida media compatible con la dosificación de una vez al día. Se determinó que la dosis recomendada de Fase II era de 600 mg, por vía oral una vez al día. Un total de 18 pacientes en los estudios de Fase I cumplieron con nuestros criterios de elegibilidad de Fase 2 esperados, que incluyen la presencia de alteraciones genéticas NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 o ALK, las cuales son
- 25 fusiones, frente a otros tipos de alteraciones moleculares; el paciente no ha sido tratado previamente con un inhibidor de ALK o un inhibidor de ROS1; y tratamiento a la dosis recomendada de Fase II o por encima de esta. En los ensayos clínicos de Fase I, la tasa de respuesta, definida como respuestas completas y parciales por los Criterios de Evaluación de Respuesta en tumores sólidos, o criterios RECIST, en los 18 pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad de Fase 2 esperados en ambos estudios fue del 72%, basado en 13 respuestas de 18 pacientes tratados,
- 30 según la evaluación de los centros de ensayos clínicos. Nueve de estos respondedores permanecieron en el tratamiento del estudio con respuestas duraderas de hasta 21 ciclos de tratamiento. Otros 3 pacientes permanecieron en estudio con la enfermedad estable. Las respuestas incluyeron (a) 3 respuestas de 4 pacientes con reordenamientos del gen NTRK1, NTRK2 o NTRK3, incluidos pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, o NSCLC, cáncer colorrectal y cáncer de glándulas salivales, con uno de los pacientes que respondieron permaneciendo en el
- 35 tratamiento a los 6 meses; un cuarto paciente con un astrocitoma permanece en tratamiento después de dos meses con la enfermedad estable, (b) 6 respuestas, incluida una respuesta completa, de 8 pacientes con reordenamientos del gen ROS1, todos ellos con NSCLC. Todos los pacientes que respondieron permanecen en tratamiento, el más largo de 21 meses, y (c) 4 respuestas de 6 pacientes con reordenamientos del gen ALK, incluidos dos pacientes con NSCLC y dos pacientes con otros tumores sólidos; 2 de los 4 respondedores progresaron posteriormente.
- 40 Dos preparaciones de este compuesto se describen respectivamente en el ejemplo 2 (etapa i') y el ejemplo 7 de la solicitud WO2009/013126 citada anteriormente. El proceso descrito en el ejemplo 2 comprende, esencialmente, la adición de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina a cloruro de acilo 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-

4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico y después la desprotección con una base orgánica a alta temperatura para rendir la amida deseada de fórmula (I), tras la purificación por cromatografía en columna y la cristalización.

El otro proceso descrito en el ejemplo 7 de la solicitud de patente citada anteriormente es una conversión que comprende, esencialmente, hacer reaccionar 2-amino-N-[5- (3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida con tetrahidropiran-4-ona en presencia de ácido trifluoroacético y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio para rendir la amida deseada de fórmula (I), tras la purificación por cromatografía en columna.

Sin embargo, la forma sólida de estas preparaciones no se reveló en la solicitud WO2009/013126. Los productos obtenidos siguiendo los procedimientos experimentales del ejemplo 2 (etapa i') y el ejemplo 7 descritos en la solicitud WO2009/013126 se divulgaron en la solicitud WO2013/174876 (a nombre de Nerviano Medical Sciences Srl). En particular, por ejemplo, se encontró que el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (etapa i') producía un solvato cristalino del compuesto de fórmula (I) que contenía acetato de etilo y n-hexano (en lo sucesivo denominado "Forma 3"). Se encontró que siguiendo los procedimientos experimentales del ejemplo 7 de la solicitud WO2009/013126 se obtenía una forma amorfa del compuesto de fórmula (I).

En la solicitud WO2013/174876 se han descrito dos formas sólidas novedosas del compuesto de fórmula (I), junto con un proceso para su preparación, que proporciona el producto de una manera industrialmente ventajosa y de una forma altamente reproducible con pureza elevada y características adecuadas para su administración al ser humano y a un coste reducido. Este nuevo proceso se caracterizó por la reacción de un cloruro de acilo con una indazol-3-ilamina seguida de la desprotección en condiciones básicas suaves y el tratamiento del compuesto amorfo final con una mezcla de etanol y agua en presencia de semillas, para rendir el compuesto deseado de fórmula (I) en una forma cristalina denominada "forma 1" o con una mezcla de etanol y agua, para rendir el compuesto deseado de fórmula (I) en una forma cristalina denominada "forma 2". La forma cristalina, solvato del compuesto de fórmula (I), que es un solvato de acetato de etilo y hexano que se obtuvo como resultado de seguir el procedimiento experimental de la solicitud WO2009/013126, también se describió en la solicitud WO2013/174876 y se designó como "forma 3" en el mismo.

Sin embargo, todavía existe una necesidad en terapia para comprender el comportamiento polimórfico del compuesto farmacéutico potencial definido anteriormente y estandarizar los métodos para obtener sus diferentes formas sólidas. De hecho, la identificación y caracterización de las formas polimórficas junto con las definiciones de las condiciones experimentales para su obtención es muy importante para un compuesto dotado de actividad farmacológica como el compuesto de fórmula (I) definido anteriormente, porque al polimorfismo de un compuesto que podría ser utilizado como principio activo en una composición farmacéutica puede influir en muchos aspectos del fármaco final, tales como la farmacocinética y la biodisponibilidad, su perfil toxicológico, solubilidad y otras propiedades físico-químicas del polvo a granel.

A este respecto, se ha descubierto ahora de forma inesperada y sorprendente que el compuesto anterior de fórmula (I) también puede existir en una forma cristalina no solvatada no descrita previamente. Esta nueva forma cristalina del compuesto (I) puede denominarse en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, como "Forma cristalina 4" o "Forma 4" del compuesto de fórmula (I).

Se ha descubierto sorprendentemente que la Forma 4 del compuesto de fórmula (I) muestra una mayor estabilidad termodinámica a una temperatura de aproximadamente 40°C o superior en comparación con las tres formas cristalinas conocidas descritas en el documento WO2013/174876, una de las cuales es un solvato con acetato de etilo y hexano. La forma 4 del compuesto de fórmula (I) también puede ofrecer ventajas en la preparación de formas de dosificación o medicamentos útiles para el tratamiento de pacientes con cáncer con varios tipos de tumores sólidos cancerosos, cuyas células contienen una o varias alteraciones genéticas en al menos un gen diana, en el que al menos un gen diana se selecciona de ALK, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3. La forma 4 del compuesto de fórmula (I) también puede ofrecer ventajas en los métodos de tratamiento de pacientes con cáncer, que comprenden la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma 4 del compuesto de fórmula (I). Preparación de formas de dosificación o medicamentos útiles para el tratamiento de pacientes con cáncer con varios tipos de tumores sólidos cancerosos, cuyas células contienen una o varias alteraciones genéticas en al menos un gen diana, donde al menos un gen diana se selecciona entre ALK, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3.

La nueva Forma 4 cristalina se ha caracterizado mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD) y técnicas de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

### Descripción de los dibujos

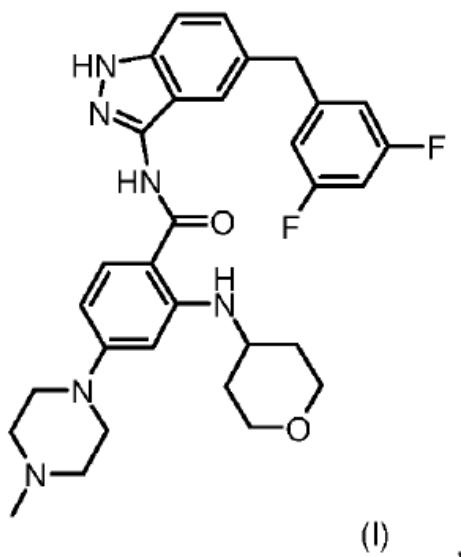
La invención también se ilustra con referencia a los dibujos adjuntos descritos a continuación.

La Fig. 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 4 cristalina; se indican los ángulos 2-Theta (grados) en el eje x, mientras que la intensidad (CPS) se indica en el eje y.

La Fig. 2 muestra el termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 4 cristalina. El termograma indica la temperatura (°C) y el tiempo (min) en el eje x, mientras que el flujo de calor (mW) se indica en el eje y.

**Descripción detallada**

Como se usa en este documento, el término “N- [5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida” representa el compuesto que tiene la estructura química:



- 5 se le ha asignado el número de registro de Chemical Abstract 1108743-60-7 y se le ha asignado la denominación común internacional (DCI) entrectinib.

En algunas realizaciones, el término “aproximadamente” cuando se usa en asociación con una medición, o se usa para definir un valor, una unidad, una constante o un intervalo de valores, se refiere a una variación  $\pm 10\%$ , a menos que se indique lo contrario.

- 10 El uso del término “añadir” en este documento no limita el orden, el método o cómo se combinan los materiales que se añaden. Por ejemplo, “añadir A a B” también puede describir “añadir B a A”.

Como se usa en este documento, los términos “administración” y “administrar” significan el suministro de una composición o formulación bioactiva a un sujeto por una vía de administración que incluye, pero sin limitarse a ella, oral, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, tópica o combinaciones de estas. En algunas realizaciones, la administración a un sujeto es oral.

Como se usa en este documento, el término “ALK” significa receptor de cinasa de linfoma anaplásico o CD246 (grupo de diferenciación 246), que es una enzima que en humanos está codificada por el gen ALK y también tiene el ALK\_HUMAN identificado por UniProt.

- 20 Como se usa en el presente documento, los términos “cáncer” o “tumor” se pueden usar indistintamente. Estos términos significan la presencia de células que poseen características típicas de las células cancerígenas, tales como proliferación incontrolada, inmortalidad, potencial metastásico, velocidad rápida de crecimiento y proliferación, y ciertos rasgos morfológicos característicos. Las células cancerosas a menudo tienen la forma de un tumor, pero tales células pueden existir solas dentro de un animal o pueden ser una célula cancerosa no tumorigénica, como una célula leucémica. Estos términos incluyen un tumor sólido, un tumor de tejidos blandos o una lesión metastásica. Como se usa en este documento, el término “cáncer” incluye cánceres premalignos y malignos. En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, un tumor de tejido blando o una lesión metastásica. Los términos también se refieren a tumores sólidos nombrados por el tipo de células que los forman, cáncer de la sangre, la médula ósea o el sistema linfático. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen, sin limitarse a ellos, sarcomas y carcinomas. Los ejemplos de cánceres de la sangre incluyen, sin limitarse a ellos, leucemias, linfomas y mieloma. Los términos incluyen, sin limitarse a ellos, un cáncer que se origina en un sitio específico del cuerpo, un cáncer metastásico que se ha diseminado desde el lugar en el que comenzó a otras partes del cuerpo, una recurrencia del cáncer primario original después de la remisión y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con antecedentes de cáncer previo de diferente tipo al último. Como se usa en el presente documento, “cáncer” se refiere a cualquier crecimiento o tumor maligno y/o invasivo causado por un crecimiento celular anormal.

- 35 Como se usa en este documento, el término “cristalino” significa una fase sólida en la que un material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos.

El término “otros agentes terapéuticos” como se usa en este documento significa, sin limitarse a ellos, agentes antihormonales tales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de aromatasa, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes que se dirigen a microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes que dañan o intercalan el ADN, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de cinasa, otros agentes antiangiogénicos, inhibidores de cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de farnesil transferasa e inhibidores de respuesta hipóxica.

Los términos “paciente” y/o “sujeto”, como se usan en el presente documento, significan un animal, como un mamífero (incluido el ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. En algunas realizaciones, el sujeto o paciente es un ser humano.

10 El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa diluyentes, desintegrantes, inhibidores de precipitación, tensioactivos, fluidizantes, lubricantes y otros excipientes y vehículos con los que se administra un compuesto a un sujeto o paciente.

Como se usa en este documento, “ROS1” significa el receptor de tirosina-proteína cinasa ROS1 que tiene la designación UniProt ROS1\_HUMAN y se codifica por el gen ROS1.

15 El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en este documento, significa la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas o la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la actividad de ALK, TrkA, TrkB, TrkC y ROS1 o una combinación de estas.

20 El término “receptor cinasa de la tropomiosina”, como se usa en este documento, indica la familia de receptores cinasa de la tropomiosina (Trks) que son activados por hormonas peptídicas de la familia de las neurotrofinas e incluyen, sin limitarse a ellas, TrkA, TrkB y TrkC. Como se usa en este documento, el término “TrkA” significa receptor cinasa A de tropomiosina de tipo salvaje que tiene el identificador UniProt NTRK1\_HUMAN y se codifica por el gen NTRK1. Como se usa en este documento, el término “TrkB” significa receptor cinasa B de tropomiosina de tipo salvaje que tiene el identificador UniProt NTRK1\_HUMAN y se codifica por el gen NTRK2. Como se usa en este documento, el término “TrkC” significa receptor cinasa C de tropomiosina de tipo salvaje que tiene el identificador UniProt NTRK3\_HUMAN y se codifica por el gen NTRK3. Los expertos en la materia también hacen referencia a TrkA, TrkB y TrkC como Trk1, Trk2 y Trk3, respectivamente. Una referencia a TrkA es una referencia a Trk1. Una referencia a TrkB es una referencia a Trk2. Una referencia a TrkC es una referencia a Trk3.

25 En una realización se proporciona una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 15,6, 17,9 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados. En otra realización, se proporciona una forma cristalina tal, que dicha forma cristalina no está solvatada.

30 En otra realización se proporciona una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 10,3, 11,0, 11,9, 14,3, 14,6, 15,1, 15,3, 15,6, 16,1, 17,1, 17,9, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,1, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6, 25,3, 25,5, 25,9, 26,7, 26,9, 27,3, 27,7, 28,1, 28,6, 29,0, 29,5, 29,9, 30,5, 31,0, 31,6, 32,2, 33,3, 34,0, 35,4, 36,4, 36,8 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados.

35 En otra realización, se proporciona una forma cristalina tal, que dicha forma cristalina no está solvatada.

40 En otra realización se proporciona una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por mostrar un pico en una exploración de calorimetría diferencial de barrido de 200°C a 205°C.

45 En otra realización se proporciona una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por mostrar un pico en una exploración de calorimetría diferencial de barrido de 200°C a 205°C, y un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 15,6, 17,9 y 39,0  $\pm$  0,2 grados. En otra realización, se proporciona una forma cristalina tal, que dicha forma cristalina no está solvatada.

50 En otra realización se proporciona una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por mostrar un pico en una exploración de calorimetría diferencial de barrido de 200°C a 205°C, un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 10,3, 11,0, 11,9, 14,3, 14,6, 15,1, 15,3, 15,6, 16,1, 17,1, 17,9, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,1, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6, 25,3, 25,5, 25,9, 26,7, 26,9, 27,3, 27,7, 28,1, 28,6, 29,0, 29,5, 29,9, 30,5, 31,0, 31,6, 32,2, 33,3, 34,0, 35,4, 36,4, 36,8 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados. En otra realización, se proporciona una forma cristalina tal, que dicha forma cristalina no está solvatada.

55 En otra realización se proporciona una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por mostrar un pico en una exploración de calorimetría diferencial de barrido de 200°C a 205°C, un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 10,3, 11,0, 11,9, 14,3, 14,6, 15,1, 15,3, 15,6, 16,1, 17,1, 17,9, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,1, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6, 25,3, 25,5, 25,9, 26,7, 26,9, 27,3, 27,7, 28,1, 28,6, 29,0, 29,5, 29,9, 30,5, 31,0, 31,6, 32,2, 33,3, 34,0, 35,4, 36,4, 36,8 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados. En otra realización, se proporciona una forma cristalina tal, que dicha forma cristalina no está solvatada.

- 5 En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de N- [5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 15,6, 17,9 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados, y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 10,3, 11,0, 11,9, 14,3, 14,6, 15,1, 15,3, 15,6, 16,1, 17,1, 17,9, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,1, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6, 25,3, 25,5, 25,9, 26,7, 26,9, 27,3, 27,7, 28,1, 28,6, 29,0, 29,5, 29,9, 30,5, 31,0, 31,6, 32,2, 33,3, 34,0, 35,4, 36,4, 36,8 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados. En otra realización, se proporciona una forma cristalina tal, que dicha forma cristalina no está solvatada.
- 15 En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por mostrar un pico en una exploración de calorimetría diferencial de barrido de 200°C a 205°C.
- 20 En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por mostrar un pico en una exploración de calorimetría diferencial de barrido de 200°C a 205°C, y un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a un valor 2 theta de 8,6, 15,6, 17,9 y 39,0  $\pm$  0,2 grados.
- 25 En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por mostrar un pico en una exploración de calorimetría diferencial de barrido de 200°C a 205°C, y un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a un valor de 2 theta de 8,6, 10,3, 11,0, 11,9, 14,3, 14,6, 15,1, 15,3, 15,6, 16,1, 17,1, 17,9, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,1, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6, 25,3, 25,5, 25,9, 26,7, 26,9, 27,3, 27,7, 28,1, 28,6, 29,0, 29,5, 29,9, 30,5, 31,0, 31,6, 32,2, 33,3, 34,0, 35,4, 36,4, 36,8 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados. En otra realización, se proporciona una forma cristalina tal, que dicha forma cristalina no está solvatada.
- 30 30 En otra realización se proporciona un método para tratar a un paciente que tiene cáncer, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 15,6, 17,9 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados.
- 35 En otra realización se proporciona un método para tratar a un paciente que tiene cáncer, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 10,3, 11,0, 11,9, 14,3, 14,6, 15,1, 15,3, 15,6, 16,1, 17,1, 17,9, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,1, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6, 25,3, 25,5, 25,9, 26,7, 26,9, 27,3, 27,7, 28,1, 28,6, 29,0, 29,5, 29,9, 30,5, 31,0, 31,6, 32,2, 33,3, 34,0, 35,4, 36,4, 36,8 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados.
- 40 En otra realización se proporciona un método para tratar a un paciente que tiene cáncer, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 15,6, 17,9 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados, y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 En otra realización se proporciona un método para tratar a un paciente que tiene cáncer, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 15,6, 17,9 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados, y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 50 En otra realización se proporciona un método para tratar a un paciente que tiene cáncer, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a un valor 2-theta de 8,6, 10,3, 11,0, 11,9, 14,3, 14,6, 15,1, 15,3, 15,6, 16,1, 17,1, 17,9, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,1, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6, 25,3, 25,5, 25,9, 26,7, 26,9, 27,3, 27,7, 28,1, 28,6, 29,0, 29,5, 29,9, 30,5, 31,0, 31,6, 32,2, 33,3, 34,0, 35,4, 36,4, 36,8 y 39,0 grados  $\pm$  0,2 grados, y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 55 En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, carcinoma de células

renales de células claras, carcinoma ductal invasivo (mama), melanoma uveal, mieloma múltiple, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, cáncer de páncreas, meduloblastoma, linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL), neuroblastoma, rabdomiosarcoma, glioblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, melanoma, retinoblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de glándulas salivales y carcinoma secretor análogo mamario (MASC).

5 En otras realizaciones, se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer gástrico, meduloblastoma, neuroblastoma, glioblastoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de glándulas salivales y carcinoma secretor análogo mamario (MASC).

10 En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, meduloblastoma, neuroblastoma, glioblastoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de glándulas salivales y carcinoma secretor análogo mamario (MASC).

15 En otras realizaciones, se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer se selecciona entre cáncer colorrectal, neuroblastoma, glioblastoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de glándulas salivales y carcinoma secretor análogo mamario (MASC).

20 En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer es cáncer colorrectal.

En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer es neuroblastoma.

En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer es glioblastoma.

25 En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer es melanoma.

En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

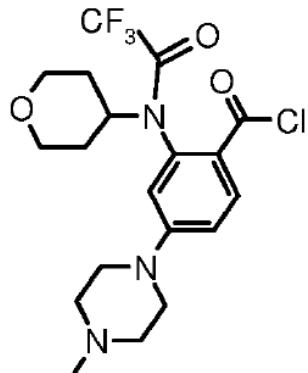
30 En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer es cáncer de glándulas salivales.

En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer es carcinoma secretor análogo mamario (MASC).

En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento a un paciente que sufre un cáncer descrito en el presente documento, en el que dicho cáncer está avanzado localmente o es metastásico.

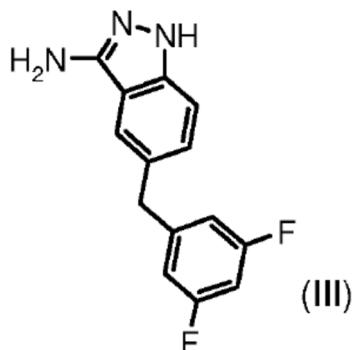
35 La presente invención también revela un método de preparación de la Forma cristalina 4 definida anteriormente, que comprende las etapas siguientes:

a) adición del cloruro de acilo de fórmula (II):

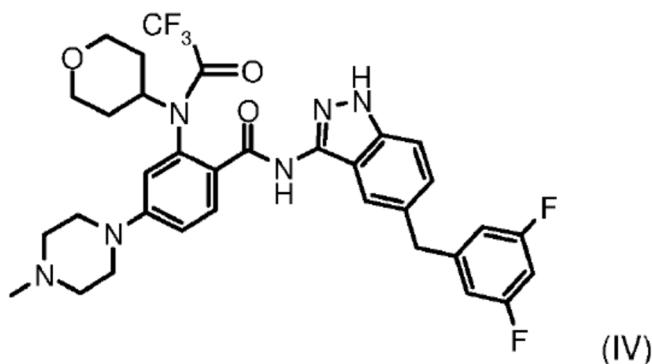


(II)

a la indazol-3-ilamina de fórmula (III):



bloqueando la adición cuando la indazol-3-ilamina de fórmula (III) ha reaccionado completamente; b) desprotección bajo condiciones básicas suaves el compuesto resultante de fórmula (IV):



5

para obtener el compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente; c) suspensión en etanol del compuesto de fórmula (I) obtenido;

10 d) calentar la suspensión de la etapa c) a una temperatura entre 50°C y 70°C y enfriar a temperatura ambiente; y e) adición de agua, filtración y secado para rendir la forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente.

Preferentemente, la suspensión obtenida en la etapa c) se calienta a una temperatura de 60°C.

La presente invención también revela un método de preparación de la Forma 4 cristalina definida anteriormente por conversión de la Forma 2 en la Forma 4, que se facilita añadiendo una cantidad de semillas cristalinas de la Forma 4 a la Forma 2.

15 En consecuencia, aquí se proporciona un proceso para preparar la Forma 4 cristalina de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, que comprende:

f) calentar a la temperatura de reflujo (78°C) un crudo de la Forma 2 cristalina del compuesto de fórmula (I) en etanol como se define anteriormente y enfriar la mezcla a una temperatura entre 50°C y 65°C;

20 g) adición de una cantidad de siembra de la Forma 4 cristalina, obtenida como se define en las etapas a) a e), a la mezcla de la etapa f), seguido de la adición de agua;

h) calentar la mezcla de la etapa g) a la temperatura de reflujo durante un período de tiempo que varía entre 30 y 90 minutos, seguido del enfriado de la mezcla a temperatura ambiente y la agitación durante 12 horas; y  
 i) filtración de la mezcla de la etapa h) y secado a 40°C para obtener la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente.

25 Preferentemente, se proporciona un proceso como se define anteriormente en el que la solución de la etapa f) se enfriá a una temperatura entre 55°C y 60°C.

En otro aspecto, se proporciona un proceso como se define anteriormente, en el que la mezcla de la etapa g) se calienta a la temperatura de refluxo durante 60 minutos.

30 Preferentemente, la cantidad de siembra de la Forma 4 añadida a la Forma 2 cristalina se encuentra entre el 0,05 y el 0,5 por ciento en peso de la Forma 2 cristalina. Más preferentemente, la cantidad de siembra de la Forma 4 añadida a la Forma 2 cristalina es 0,2 por ciento en peso de la Forma 2 cristalina.

En otro aspecto, se proporciona una Forma 4 cristalina, como se define anteriormente, preparada por cualquiera de los anteriores métodos.

La preparación del compuesto de fórmula (I) en la Forma cristalina 2 se describe en la solicitud de patente antes citada WO2013/174876.

5 La Forma 4 cristalina, como se define anteriormente, se puede formular posteriormente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición farmacéutica.

De acuerdo con las etapas a) y b), las condiciones de reacción son las mismas que se describen en el documento WO2013/174876 en la página 4, líneas 15-28.

Según la etapa c), el compuesto amorfó de fórmula (I), obtenido en la etapa b), se suspende en etanol.

10 Según la etapa d), la suspensión así obtenida se calienta a una temperatura entre 50°C y 70°C, preferentemente a 60°C, hasta obtener una solución y luego se enfriá a temperatura ambiente.

Según la etapa e), a la suspensión obtenida en la etapa d) se le añade agua y luego el precipitado resultante se filtra y se seca al vacío para obtener la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I).

15 De acuerdo con la etapa f), un crudo de la Forma 2 cristalina del compuesto de fórmula (I), obtenido como se describe en la solicitud de patente citada anteriormente WO2013/174876 (en la página 4, etapa c2) en etanol se calienta a temperatura de reflujo hasta se obtiene una solución y luego se enfriá a una temperatura entre 50°C y 65°C, preferentemente entre 55°C y 60°C.

De acuerdo con la etapa g), la suspensión de la etapa f) se siembra con la Forma 4 cristalina, luego se agrega agua (por goteo durante al menos 15 minutos) para obtener una precipitación completa.

20 Según la etapa h), la mezcla de la etapa g) se calienta a la temperatura de reflujo durante un período de tiempo en el intervalo entre 30 y 90 minutos, preferentemente durante 60 minutos, y se enfriá lentamente a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se agita durante al menos 12 horas.

Según la etapa i), el producto obtenido en la etapa h) se filtra y se seca al vacío a 40°C para rendir el compuesto de fórmula (I) en la Forma 4 cristalina.

25 Se entiende que los métodos detallados en este documento se pueden llevar a cabo a una escala de producción o a una escala de no producción.

El nuevo procedimiento permite obtener la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) con alta pureza y controlando la forma sólida. Esta forma es adecuada para el desarrollo de una formulación oral.

30 La Forma 4 cristalina, como se define anteriormente, puede administrarse mediante cualquier vía de administración, por ejemplo, por vía oral, parenteral, tópica, rectal y nasal.

Las composiciones de la invención pueden encontrarse en una forma adecuada para el uso oral. Son ejemplos de estas formas: comprimidos, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables. Las composiciones de la invención también pueden encontrarse en una forma adecuada para el uso tópico. Son ejemplos de estas formas: cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas.

35 Las composiciones de la invención también pueden encontrarse en una forma adecuada para la administración por inhalación tal como, por ejemplo, un polvo finamente dividido o un aerosol líquido. Las composiciones de la invención también pueden encontrarse en una forma adecuada para la administración por insuflación tal como, por ejemplo, polvo finamente dividido. Las composiciones de la invención también pueden encontrarse en una forma adecuada para administración parenteral (tal como, por ejemplo, una solución acuosa u oleosa estéril para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular) o como un supositorio para la administración rectal.

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos, bien conocidos en la técnica.

45 Por tanto, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener uno o varios aditivos tales como, por ejemplo, agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el principio activo, acidulantes, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, manitol, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; fluidizantes, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes desintegrantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en

formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezcla, granulación, compresión, grajeado o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

5 Las suspensiones y emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico.

La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto al principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

10 Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas, isotónicas, acuosas, estériles o pueden contener propilenglicol como vehículo.

Los supositorios pueden contener, junto con el principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán o lecitina.

15 En otra realización, se proporciona la Forma 4 cristalina como se define anteriormente para su uso como medicamento.

En otra realización, se proporciona la Forma 4 cristalina, como se define anteriormente, ya sea sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, para su uso en el tratamiento de un estado patológico tratable mediante inhibición de ALK, ROS1, TrkA, TrkB, TrkC o una combinación de estos.

20 En otra realización se proporciona cualquiera de los métodos de tratamiento de un paciente que sufre cáncer, en el que dicho cáncer contiene al menos una alteración genética en al menos un gen diana seleccionado del grupo que consiste en ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3.

25 Otro objeto de la invención es proporcionar un método para el tratamiento del cáncer en un mamífero, incluido un ser humano, el cual necesita la inhibición de ALK y/o en un paciente que tiene al menos una alteración genética en al menos un gen diana seleccionado del grupo que consiste en ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3, comprendiendo dicho método la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma 4 cristalina como se define anteriormente.

30 Un objeto adicional de la invención es proporcionar el uso de la Forma 4 cristalina como se define anteriormente, ya sea sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico tratable mediante la inhibición de ALK y/o en un paciente que tiene al menos una alteración genética en al menos un gen diana seleccionado del grupo que consiste en ROS1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3, seleccionado del grupo consistente en cáncer y trastornos de proliferación celular.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases generalmente tienen los significados que se establecen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

35 Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es  $2\text{-theta} = 0,2$  grados o menos y dicho grado de error de medición debe tenerse en cuenta al considerar los patrones de difracción de rayos X en polvo. Por lo tanto, cuando se establece, por ejemplo, que la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I), tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a  $2\text{-theta} = 17,9$  grados (o cualquiera de los otros ángulos mencionados), entonces esto puede interpretarse como  $2\text{-theta} = 17,9 \pm 0,2$  grados.

40 El uso del término "sustancialmente el mismo que se muestra en" cuando se refiere a un patrón de difracción de rayos X en polvo significa que los valores del ángulo  $2\text{-theta}$  del patrón pueden variar ligeramente de una máquina a otra, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición, por lo que las posiciones de los picos mostradas en las figuras o citadas en las tablas tampoco deben ser consideradas valores absolutos. A este respecto, se sabe en la técnica que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo que tenga uno o varios errores de medición dependiendo de condiciones de medición (como, por ejemplo, equipos y/o preparación de muestras). En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden variar dependiendo de las condiciones de medición y de la preparación de la muestra. Por ejemplo, los expertos en la técnica de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos de más de 30 micras de tamaño y relaciones de aspecto no unitarias, lo que puede afectar al análisis de las muestras. Los expertos en la técnica también se darán cuenta de que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractómetro y la calibración a cero del difractómetro. La planicidad de la superficie de la muestra también puede afectar al resultado.

Por lo tanto, un experto en la técnica apreciará que los datos del patrón de difracción presentados en este documento no deben considerarse absolutos (para obtener más información, consulte "Fundamentos de la difracción del polvo y la caracterización estructural", Pecharsky y Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003).

5 El término "estado patológico tratable" significa que el tratamiento de acuerdo con la invención proporciona la remisión del estado patológico o al menos mejoran las condiciones y la calidad de vida del mamífero bajo tratamiento.

Ejemplos de tales estados patológicos son, en particular, diferentes cánceres que pueden incluir tipos específicos de cáncer incluyendo carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

10 Ejemplos de tales estados patológicos son tipos específicos de cáncer como, sin limitarse a estos, cáncer de mama, cáncer de pulmón, como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides papilar, carcinoma de células renales de células claras, melanoma uveal, mieloma múltiple, rhabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi y meduloblastoma.

15 Ejemplos de tales estados patológicos son los linfomas anaplásicos de células grandes ALK + (ALCL) y posiblemente otras indicaciones en las que la actividad de ALK podría desempeñar un papel, como neuroblastoma, rhabdomiosarcoma, glioblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, y algunos tipos de melanomas, carcinomas de mama, sarcomas de Ewing, retinoblastomas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

20 Otros ejemplos de tales estados patológicos son los trastornos de proliferación celular tales como, pero sin limitarse a estos, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis poliposis familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postquirúrgicas.

25 En algunas realizaciones, la forma cristalina descrita en el presente documento se formula para la administración oral usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica.

30 En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, puede variar según la enfermedad, la gravedad del trastorno y las condiciones del paciente que debe tratarse. Por tanto, el médico, como siempre, debe establecer la dosis óptima para cada paciente. De todos modos, el intervalo de dosificación eficaz puede estar entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g por dosis (calculado como base libre), de 1 a 3 veces al día.

35 En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) está entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 2000 mg, o entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1750 mg, o entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1500 mg, o entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1250 mg, o entre aproximadamente 150 mg y 1250 mg, o entre aproximadamente 175 mg y aproximadamente 1250 mg, o entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 1250 mg, o entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1250 mg, o entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 1250 mg, o entre aproximadamente 350 mg y aproximadamente 1250 mg, o entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 1250 mg, o entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 450 mg y aproximadamente 950 mg, o entre aproximadamente 450 mg y aproximadamente 900 mg, o entre aproximadamente 450 mg y aproximadamente 850 mg, o entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 525 mg y aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 525 mg y aproximadamente 775 mg, o entre aproximadamente 550 mg y aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 575 mg y aproximadamente 775 mg, o entre aproximadamente 600 mg y 800 mg, o entre aproximadamente 600 mg y 775 mg, o entre aproximadamente 600 mg y 750 mg, o entre aproximadamente 600 mg y 725 mg, o entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 700 mg.

40 En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) está entre aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, o aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) es de aproximadamente 600 mg, por vía oral una vez al día.

45 En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) es aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, o aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz de la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) es de aproximadamente 600 mg, por vía oral una vez al día.

Sección experimental

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar las realizaciones de la revelación y no pretenden limitar el alcance de la revelación.

La forma cristalina descrita en este documento puede caracterizarse por varios métodos conocidos en la técnica, tales como patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), incluyendo, por ejemplo, los métodos descritos en los Ejemplos 3 y 4.

En una realización de la presente invención, la Forma 4 cristalina se caracteriza por un diagrama de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que el diagrama que se muestra en la Figura 1, con intensidades de pico significativas en los valores 2-theta (grados) descritos en la Tabla 1. En muestras libres de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes), debería ser posible observar los picos de difracción en los valores 2-theta (grados) descritos en la Tabla 2.

**Tabla 1 - Descripción de las propiedades en estado sólido y Figuras/Tabla de referencias de las Formas 4 cristalinas del compuesto de fórmula (I).**

Compuesto (I)	XRPD	DSC	Picos XRPD (2-theta, grados)
Polimorfo Forma 4	Fig. 1 Tabla 2	Fig. 2	8,6, 15,6, 17,9, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6

En los siguientes Ejemplos, las temperaturas se miden en grados Celsius (°C) y, a menos que se indique lo contrario, las reacciones o experimentos tienen lugar a temperatura ambiente (TA).

**Ejemplo 1: Preparación de la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I).**

Las etapas a) y b) se describen en la solicitud WO2013/174876 en la página 4, líneas 15-28.

Etapa c)

2,88 kg del amorfó seco de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida (compuesto de fórmula (I)), obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO2013/174876 (etapas a y b en las páginas 3-4), se suspenden en 10 volúmenes de etanol (suspensión A).

Etapa d)

20 mL de la suspensión A obtenida en la etapa c) se calientan a 60°C para obtener una solución, después la solución se enfriá a temperatura ambiente.

Etapa e)

Se añaden 20 mL de agua a la suspensión obtenida en la etapa d) y se filtra el precipitado. El producto se seca al vacío para rendir N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida como Forma 4 cristalina (el análisis de DSC se presenta en la Figura 2).

**Ejemplo 2: Preparación de la Forma 4 cristalina por sembrado**

Etapa f)

Se añaden 110 mL de etanol a 11,3 g de la Forma 2 cristalina de 2N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, obtenida como se describe en el documento WO2013/174876 (etapa c2, páginas 4 y 11-12), y la mezcla se calienta a reflujo hasta que se obtiene una solución. Después, la mezcla se enfriá a 58°C.

Etapa g)

Se siembran 20 mg de la Forma 4 cristalina preparada como se describe en el Ejemplo 1 en la mezcla de la etapa f); después se añaden gota a gota a la mezcla 220 mL de agua durante 15 min obteniendo una precipitación completa.

Etapa h)

La mezcla así obtenida se calienta de nuevo a reflujo durante 60 min y se enfriá lentamente a temperatura ambiente; después se agita a temperatura ambiente durante 12 horas.

Etapa i)

El precipitado se filtra y se seca al vacío a 40°C rindiendo 9,5 g de la Forma 4 cristalina de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida.

**Ejemplo 3: Resultados analíticos mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD)**

La Forma 4 cristalina del compuesto (I) se caracterizó mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD) llevada a cabo utilizando un aparato Thermo/ARL XTRA, irradiando muestras de polvo con una fuente de CuKa (45 kV, 40 mA, 1,8 kW - radiación Ka1, longitud de onda  $\lambda = 1,54060$  Angstrom) entre 2° y 40° 2-theta a temperatura ambiente.

5 La velocidad de exploración fue de 1,20°/min (etapa de 0,020° con un tiempo de conteo de 1 segundo por etapa).

En los difractogramas de rayos X, los ángulos de difracción 2-theta se trazan en el eje horizontal (eje x) y la intensidad de la línea en el vertical (eje y).

10 Como se indicó en los párrafos anteriores, la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) proporciona patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente iguales al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Fig.1 y tiene sustancialmente los picos más prominentes en los valores de ángulos 2-theta que se muestran en las Tablas 1 y 2.

15 Por lo tanto, se entenderá que la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente invención no se limita al cristal que proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Fig. 1 y cualquier muestra o lote de la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) que proporcione un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al mostrado en la Fig. 1 a continuación, se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Una persona experta en la técnica de la difracción de rayos X en polvo es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X en polvo.

Las posiciones de los picos de difracción de rayos X de la Forma 4 cristalina se indican en la siguiente Tabla 2.

**Tabla 2 - Forma cristalina 4 del compuesto de fórmula (I)**

Posición (grados)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
8,6	202,8	5,4
10,3	102,0	2,7
11,0	206,5	5,5
11,9	26,6	0,7
14,3	146,3	3,9
14,6	68,4	1,8
15,1	78,9	2,1
15,3	233,9	6,3
15,6	992,9	26,6
16,1	88,8	2,4
17,1	253,2	6,8
17,9	3739,3	100,0
19,0	478,0	12,8
19,2	598,8	16,0
19,6	795,1	21,3
19,7	711,3	19,0
20,1	260,3	7,0
20,7	723,7	19,4
21,3	1304,4	34,9
22,1	459,8	12,3

(continuación)

Posición (grados)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
22,7	502,1	13,4
24,3	525,6	14,1
24,6	420,4	11,2
25,3	54,0	1,4
25,5	122,3	3,3
25,9	255,9	6,8
26,7	316,6	8,5
26,9	41,5	1,1
27,3	107,4	2,9
27,7	111,2	3,0
28,1	107,3	2,9
28,6	116,8	3,1
29,0	55,3	1,5
29,5	22,7	0,6
29,9	56,0	1,5
30,5	65,7	1,8
31,0	153,5	4,1
31,6	42,4	1,1
32,2	176,8	47
33,3	150,8	4,0
34,0	73,5	2,0
35,4	56,1	1,5
36,4	70,4	1,9
36,8	39,4	1,1
39,0	42,0	1,1

**Ejemplo 4: resultados analíticos mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

5 Los análisis de DSC se llevaron a cabo con un equipo Mettler Toledo Star system. Se cargaron cápsulas de DSC de aluminio con 2-4 mg de muestra. El intervalo de temperatura de los análisis estuvo entre 25°C y un valor máximo de 300°C. Las muestras se analizaron en condiciones estáticas de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

La Fig. 2 presenta termogramas DSC de la Forma 4 cristalina.

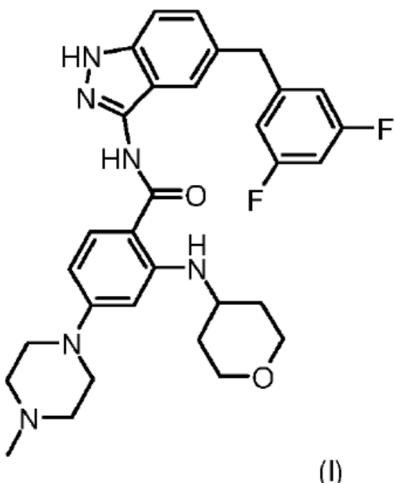
10 La endotermita de fusión observada para la Forma 4 cristalina está aproximadamente en el intervalo entre 200°C y 205°C (temperatura máxima) con Delta H en el intervalo de 70 a 82 J/g. Se entenderá que los valores de temperatura de inicio y/o de pico de la DSC pueden variar ligeramente de un aparato a otro, de un método a otro o de una muestra a otra, por lo que los valores indicados no deben considerarse absolutos. De hecho, las temperaturas observadas dependerán de la velocidad del cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del

## ES 2 899 953 T3

instrumento particular empleado. Se estimará y se tendrá en cuenta que los valores de temperatura obtenidos aplicando dichas condiciones diferentes pueden variar en más o menos 4°C.

## REIVINDICACIONES

1. Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I)



5 en la que dicha forma cristalina se caracteriza por:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo a) que comprende picos en ángulos de reflexión 2-theta, medidos con radiación Cu-Ka1 de longitud de onda  $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ , de 8,6, 15,6, 17,9 y  $39,0 \pm 0,2$  grados;

o

10 - un patrón de difracción de rayos X en polvo b) que comprende picos en ángulos de reflexión 2-theta, medidos con radiación Cu-Ka1 de longitud de onda  $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ , de 8,6, 15,6, 17,9, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6  $\pm 0,2$  grados.

15 2. La Forma 4 cristalina según la reivindicación 1, en la que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo a) comprende además los picos significativos en un ángulo de reflexión 2-theta de 10,3, 11,0, 11,9, 14,3, 14,6, 15,1, 15,3, 16,1, 17,1, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,1, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6, 25,3, 25,5, 25,9, 26,7, 26,9, 27,3, 27,7, 28,1, 28,6, 29,0, 29,5, 29,9, 30,5, 31,0, 31,6, 32,2, 33,3, 34,0, 35,4, 36,4 y  $36,8 \pm 0,2$  grados.

20 3. La Forma 4 cristalina según la reivindicación 1, en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo b) que comprende picos en ángulos de reflexión 2-theta, medidos con radiación Cu-Ka1 de longitud de onda  $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ , de 8,6, 15,6, 17,9, 19,0, 19,2, 19,6, 19,7, 20,7, 21,3, 22,1, 22,7, 24,3, 24,6  $\pm 0,2$  grados.

25 4. La forma cristalina 4 según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que dicha forma cristalina se caracteriza además por mostrar un pico en una exploración de calorimetría diferencial de barrido, realizada bajo nitrógeno estático a una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ , de  $200^\circ\text{C}$  a  $205^\circ\text{C}$ .

5. Una composición farmacéutica que comprende una Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 como principio activo y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que dicha composición se encuentra en forma de un comprimido, una cápsula, una suspensión, una emulsión, un polvo o gránulos dispersables.

7. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 5 o 6, en la que dicha composición comprende de 10 mg a 1 g por dosis de la Forma 4 cristalina como se define en la reivindicación 1.

8. La Forma 4 cristalina como se define en la reivindicación 1 para el uso como medicamento.

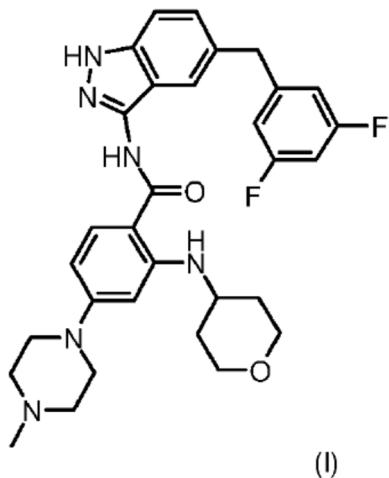
30 9. La Forma 4 cristalina según se define en la reivindicación 1, ya sea sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, para su uso en el tratamiento de un estado patológico tratable mediante inhibición de ALK, en el que la enfermedad se selecciona entre cáncer y trastornos proliferativos celulares.

35 10. La Forma 4 cristalina como se define en la reivindicación 1, ya sea sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente que tiene al menos una alteración genética en al menos un gen diana seleccionado del grupo compuesto por ROS1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3.

11. Forma 4 cristalina para su uso según la reivindicación 10, en la que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal.

12. Un proceso para la preparación de la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I)

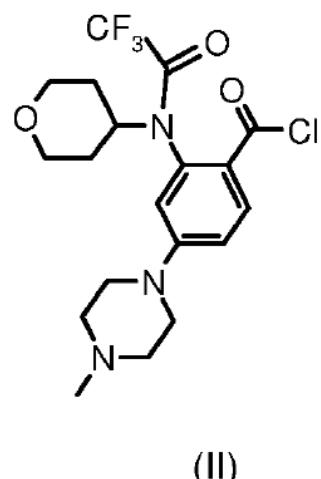
5



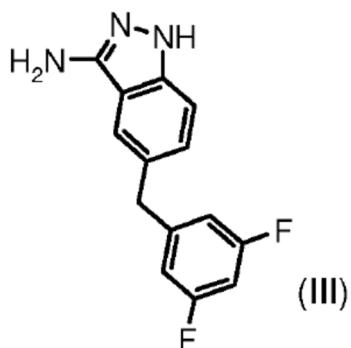
el cual comprende las etapas siguientes:

a) adición del cloruro de acilo de fórmula (II):

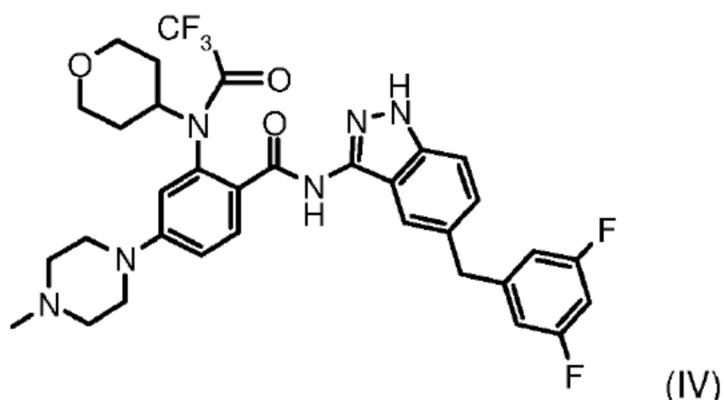
10



a la indazol-3-ilamina de fórmula (III):



bloqueando la adición cuando la indazol-3-ilamina de fórmula (III) ha reaccionado completamente; b) desprotección bajo condiciones básicas suaves el compuesto resultante de fórmula (IV):



- 5 para obtener el compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente;

c) suspensión en etanol del compuesto de fórmula (I) obtenido;

d) calentar la suspensión de la etapa c) a una temperatura entre 50°C y 70°C y enfriar a temperatura ambiente; y

e) adición de agua, filtración y secado para rendir la forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1;

10 o, alternativamente:

f) calentar a la temperatura de reflujo un crudo de la Forma 2 cristalina del compuesto de fórmula (I) en etanol para obtener una solución y enfriar la solución a una temperatura entre 50°C y 65°C;

g) adición de una cantidad de siembra de la forma 4 cristalina, obtenida como se define en las etapas a) a e), a la solución de la etapa f), seguido de la adición de agua;

15 h) calentar la mezcla de la etapa g) a la temperatura de reflujo durante un período de tiempo que varía entre 30 y 90 minutos, seguido del enfriado de la mezcla a temperatura ambiente y la agitación durante 12 horas;

i) filtración de la mezcla de la etapa h) y secado a 40°C para obtener la Forma 4 cristalina del compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

20 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la solución de la etapa f) se enfriá a una temperatura entre 55°C y 60°C.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que la mezcla de la etapa g) se calienta a la temperatura de reflujo durante 60 minutos.

Fig. 1

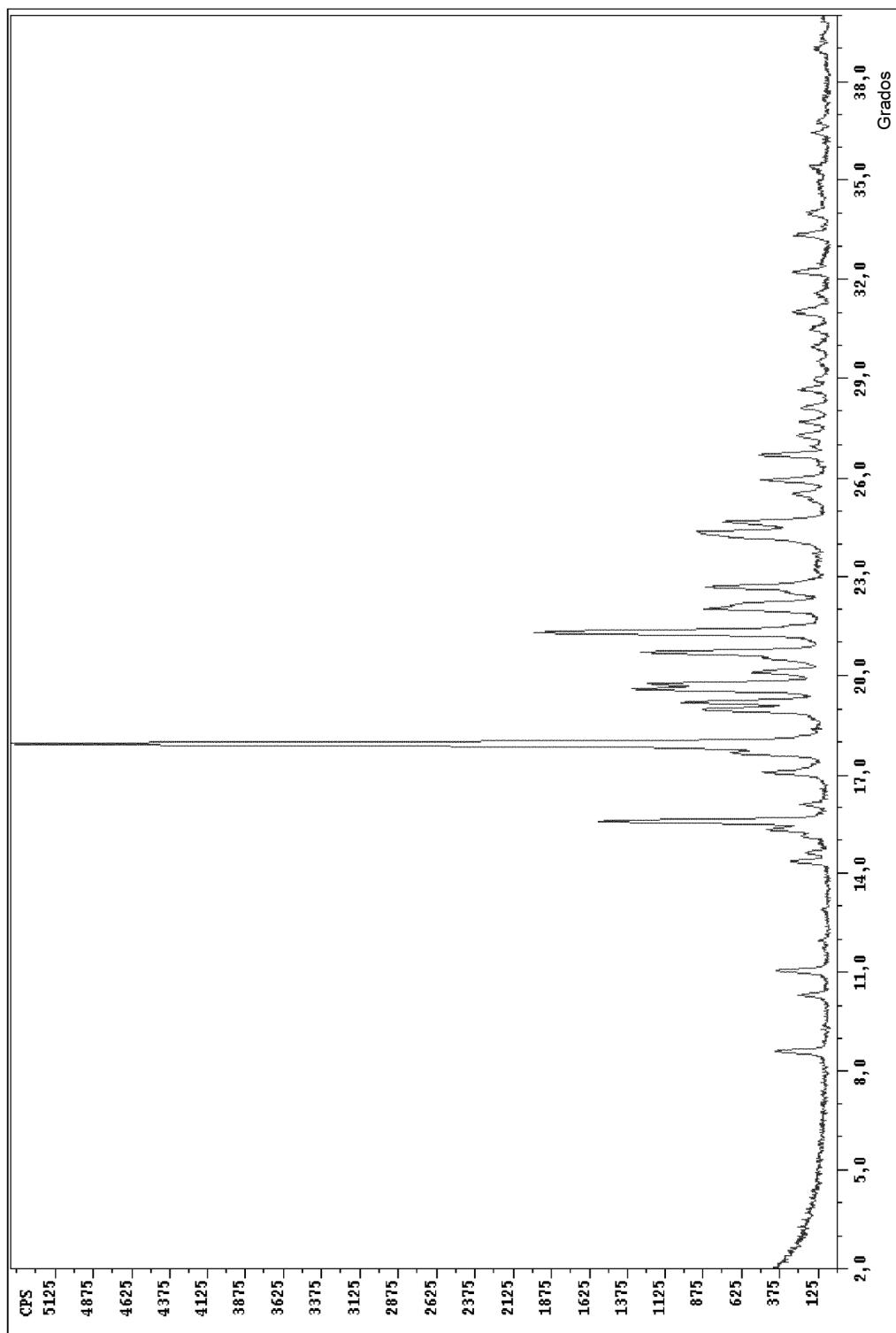


Fig. 2

