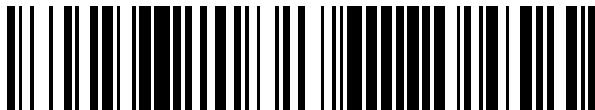


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 867 757**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2016 PCT/EP2016/071637**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2017 WO17046125**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2016 E 16769914 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2021 EP 3350179**

(54) Título: **Formas cristalinas**

(30) Prioridad:

15.09.2015 WO PCT/EP2015/071060

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

20.10.2021

(73) Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimerweg 91
4123 Allschwil, CH**

(72) Inventor/es:

**AISSAOUI, HAMED;
BOSS, CHRISTOPH;
BOUIS, PATRICK;
HAZEMANN, JULIEN;
SIEGRIST, ROMAIN y
VON RAUMER, MARKUS**

(74) 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 2 867 757 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas

La invención se refiere a una novedosa forma cristalina de ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético, (también de en este documento en adelante denominado “COMPUESTO”), a los procedimientos para la preparación del mismo, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichas formas cristalinas, las composiciones farmacéuticas preparadas a partir de tales formas cristalinas, y su uso como moduladores del receptor de D₂ prostaglandina (“receptor DP”), más particularmente como moduladores del receptor CRTH₂ (“receptor DP2”), en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos mediados por prostaglandinas. En particular, el COMPUESTO en forma cristalina se puede usar solo o en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de ambos trastornos/enfermedades alérgicas/inmunes, crónicas y agudas tales como asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma severa, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia por veneno de insectos, alergia a medicamentos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, y poliposis nasal; enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden vasculitis de vasos pequeños como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica (y los subconjuntos de órganos específicos de la última), síndromes hípereosinofílicos como neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, folliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica, síndrome de DRESS (Sarpullido por fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos), y enfermedad de Still (establecimiento sistémico de la artritis idiopática juvenil); enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basofílica y leucocitosis basofílica, y fibrosis quística.

Antecedentes de la invención

Como una respuesta a la exposición de alérgenos en condiciones alérgicas, se activan los mastocitos y liberan mediadores como histamina, tromboxano A2 (Tx_A2), cisteínil leucotrienos (CysLTs) y prostaglandina D₂ (PGD₂). Estos mediadores interactúan con sus respectivos receptores y provocan efectos fisiológicos tales como permeabilidad vascular aumentada, edema, prurito, congestión nasal y pulmonar, bronco constricción y secreción de mucus. Por ejemplo, una permeabilidad vascular aumentada, permite una infiltración excesiva de leucocitos eosinofílicos y basofílicos hacia el tejido y, por lo tanto, amplifica la respuesta alérgica.

Los tratamientos actuales de enfermedades alérgicas comprenden agentes que pueden bloquear o de otra manera interrumpir tales interacciones, *por ejemplo*, antihistamínicos (antagonistas del receptor H1 de histamina), antagonistas del receptor de leucotrienos, agonistas del receptor beta-adrenérgico y corticosteroides. Generalmente, los tratamientos con anti-histaminas y con antagonistas de leucotrienos son limitados en su eficacia y el uso a largo plazo de los corticosteroides a menudo está asociado con efectos secundarios indeseados.

PGD₂ es un agonista conocido que actúa sobre dos receptores acoplados a proteína G, el receptor DP1 para PGD₂ y el receptor CRTH2 recientemente identificado (molécula homóloga quimioatrayente del receptor expresada sobre células Th2) (también denominado en este documento como el “receptor DP2”).

Los niveles de PGD₂ elevados se consideran que provocan inflamación como se observa en enfermedades alérgicas tales como rinitis alérgica, asma alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica y similares. Por lo cual, el bloqueo de la interacción de PGD₂ con sus receptores se considera como una estrategia terapéutica útil para el tratamiento de tales enfermedades.

El documento GB 2388540 describe el uso de ramatroban (ácido ((3R)-3-(4-fluorobenceno-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidrocbazol-9-propiónico)), un antagonista del receptor Tx_A2 (también denominado “receptor TP”) con una actividad antagonista adicional sobre CRTH2, para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica. En la publicación de T. Ishizuka et al., *Cardiovascular Drug Rev.* **2004**, 22(2), 71-90 se describen los efectos de ramatroban sobre la inflamación de fase tardía. Además, se ha reportado la biodisponibilidad oral de ramatroban y su capacidad para inhibir la migración de eosinófilos inducida por prostaglandina D₂ *in vitro* (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **305**(1), p.347-352 (2003)).

Los derivados del ácido azaindol acético con actividad antagonista CRTH2 han sido descritos en las publicaciones WO 2010/054113, WO 2010/054114 y la publicación de B.A. Stearns et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 4647-4651.

Las publicaciones WO 2011/117798 y WO 2012/140612 describen los derivados del ácido (3-heteroarilamino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-il)-acético y el ácido (7-heteroarilamino-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético, respectivamente, cuyos derivados poseen una actividad antagonista de CRTH2.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el COMPUESTO posee propiedades significativamente mejoradas en un ensayo de citotoxicidad *in vitro* en hepatocitos de rata primarios cultivados. Por lo cual, se espera que el COMPUESTO

posea un perfil de toxicidad *in-vivo* mejorado.

El documento WO 2015/140684 divulga el ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b] indol-5-il)acético como un sólido de color beige. Este sólido tenía una forma polimórfica diferente a la forma cristalina 1.

- 5 Actualmente se ha encontrado que se pueden encontrar ciertas formas cristalinas del COMPUESTO bajo ciertas condiciones. Estas formas cristalinas del COMPUESTO son nuevas y pueden tener propiedades ventajosas en vista del uso potencial del COMPUESTO como un ingrediente farmacéutico activo. Tales ventajas pueden incluir mejores propiedades de flujo; menos higroscopidad; mejor reproducibilidad para la fabricación (por ejemplo, mejores parámetros de filtración, mejor reproducibilidad de la formación y/o mejor sedimentación); y/o morfología definida.
- 10 10 Tales formas cristalinas del COMPUESTO pueden ser particularmente adecuadas en un procedimiento de fabricación de ciertas composiciones farmacéuticas.

Descripción de las figuras

15 La figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del COMPUESTO en la forma cristalina 1 medido a 5 % de HR y 25 °C, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se muestra contra radiación Cu K α . El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, comparada con el pico más intenso en el diagrama, de los siguientes porcentajes (respecto de las intensidades de pico entregadas en paréntesis) a los ángulos indicados de refracción 2theta (se reportaron picos seleccionados del intervalo 8-30° 2theta con intensidad relativa mayor a 10 %): 12,6° (27 %), 14,0 (28 %), 15,6° (11 %), 19,8° (14 %), 20,0° (11 %), 21,1° (100 %) y 26,4° (27 %).

20 La figura 2 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del COMPUESTO en la forma cristalina 1 medida a 20 % de HR y 25 °C, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se muestra contra radiación Cu K α . El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que poseen una intensidad relativa, comparada con el pico más intenso en el diagrama, de los siguientes porcentajes (intensidades de pico relativas entregadas en paréntesis) a los ángulos de refracción indicados 2theta (se reportaron picos seleccionados del intervalo de 8-30° 2theta con intensidad relativa mayor a 10 %): 12,6° (34 %), 14,0 (23 %), 19,7° (14 %), 21,1° (100 %) y 26,4° (19 %).

25 La figura 3 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del COMPUESTO en la forma cristalina 1 medido a 50 % de HR y 25 °C, cuando el diagrama de difracción de rayos X en polvo se muestra contra radiación Cu K α . El diagrama de difracción de rayos X muestra los picos que tienen intensidad relativa, comparada con el pico más intenso en el diagrama, de los siguientes porcentajes (intensidades de pico relativas entregadas en paréntesis) a los ángulos de refracción indicados 2theta (se reportaron picos seleccionados del intervalo de 8-30° 2theta con intensidad relativa mayor a 10 %): 12,6° (54 %), 14,0 (27 %), 19,5° (30 %), 21,1° (100 %), 21,4° (12 %), 23,0° (11 %) y 26,1° (43 %).

30 La figura 4 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del COMPUESTO en la forma cristalina 1 medido a 95 % de HR y 25 °C, cuando el diagrama de difracción de rayos X en polvo se muestra contra radiación Cu K α . El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que poseen una intensidad relativa, comparada con el pico más intenso en el diagrama, de los siguientes porcentajes (intensidades de pico relativas se entregan en paréntesis) a los ángulos de refracción indicados 2theta (se reportaron picos seleccionados del intervalo de 8-30° 2theta con intensidad relativa mayor a 10 %): 12,6° (62 %), 14,0 (24 %), 16,2° (13 %), 18,9° (11 %), 19,5° (32 %), 21,1° (100 %), 21,5° (17 %), 22,9° (18 %) y 26,0° (47 %).

40 40 En los diagramas de difracción de rayos X de la figura 1 a la Figura 4, el ángulo de refracción 2theta (20) se grafica sobre el eje horizontal y las cuentas en el eje vertical.

Para evitar cualquier duda, los picos arriba indicados describen los resultados experimentales de la difracción de rayos X en polvo mostrados en las figuras 1 a 4. Se entiende que, en contraste con la lista de picos anterior, solamente se requiere una selección de picos característicos para caracterizar completamente y de manera no ambigua al COMPUESTO de la presente invención en la forma cristalina respectiva.

45 La figura 5 muestra el diagrama de sorción de vapor gravimétrico del COMPUESTO en la forma cristalina 1 obtenida a partir del Ejemplo 1.

En el diagrama de sorción de vapor gravimétrico de la figura 5 la humedad relativa (% HR) se grafica en el eje horizontal y el cambio de masa (% dm) en el eje vertical.

50 50 La figura 6 muestra la traza de DSC del COMPUESTO en la forma cristalina 1.

En el diagrama DSC de la figura 6, la temperatura (°C) se grafica sobre el eje horizontal y la potencia (mW) sobre el eje vertical.

Descripción detallada de la invención

- 1) Una primera realización de la invención se refiere a la forma cristalina del ácido (S)-2-(8-(5-cloropirimidin-2-

5 il)(metil)amino-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético (COMPUESTO); caracterizado por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0° y 21,1°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 %, a aproximadamente 20 %, a aproximadamente 50 %, o aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

10 Se entiende, que la forma cristalina de acuerdo con la realización 1) comprende al COMPUESTO en una forma cristalina del ácido libre (es decir, no en forma de una sal). Además, dicha forma cristalina puede comprender solvente no coordinado y/o coordinado (especialmente agua no coordinada y/o coordinada). El solvente coordinado (especialmente agua coordinada) se usa en este documento como la definición de un solvato cristalino (especialmente un hidrato cristalino). Para evitar dudas, en esta solicitud el término "hidrato cristalino" abarca a los hidratos no estequiométricos. De la misma forma, el solvente no coordinado se utiliza en este documento como la definición para el solvente fisiosorbido o físicamente atrapado (definiciones de acuerdo con Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Capítulo 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). Se entiende, además, que la forma cristalina puede contener diferentes cantidades de agua coordinada como una función de la humedad relativa y que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede así variar con la humedad relativa. Para evitar las dudas, la presente invención abarca a todas las sub-formas cristalinas de la forma cristalina que son reversamente convertidas una en la otra dependiendo de la humedad relativa y que se caracterizan por la presencia de los picos específicamente entregados en el diagrama de difracción de rayos X en polvo a una humedad relativa específicamente determinada y a aproximadamente 25 °C. Se entiende que una referencia a la medición a una humedad relativa determinada y a una temperatura determinada significa que la medición se ha realizado después de que la forma cristalina se ha adaptado a la humedad relativa específica y a la temperatura específica (es decir, luego de un tiempo de equilibrio); por lo general el tiempo de equilibrio es de aproximadamente 0,5 horas hasta aproximadamente 24 horas, en particular desde 1 hora hasta 12 horas y especialmente desde 1 hora hasta 6 horas.

25 2) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), caracterizado por:

a. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,8°, 20,0°, 21,1° y 26,4°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o

30 b. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,7°, 21,1° y 26,4°, cuando el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 20 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o

35 c. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,5°, 21,1°, 21,4° y 26,1°, cuando el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 50 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o

d. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,5°, 21,1°, 21,5° y 26,0°, cuando el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

40 3) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), caracterizado por:

a. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 15,6°, 19,8°, 20,0°, 21,1°, 23,7°, 26,4°, 27,5° y 28,4°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o

45 b. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 15,6°, 19,7°, 21,1°, 23,3°, 23,6°, 26,4°, 27,4° y 28,4°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 20 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o

50 c. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 15,2°, 16,1°, 19,5°, 21,1°, 21,4°, 23,0°, 26,1° y 27,0°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 50 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o

55 d. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 16,2°, 18,9°, 19,5°, 21,1°, 21,5°, 22,9°, 26,0° y 27,0°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

- 4) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ: 12,6°, 14,0° y 21,1° (y en particular 12,6°, 14,0°, 19,8°, 20,0°, 21,1° y 26,4°), donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.
- 5
- 5) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ: 12,6°, 14,0° y 21,1° (y en particular 12,6°, 14,0°, 19,7°, 21,1 y 26,4°), donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 20 % de humedad relativa y a una temperatura de 10 aproximadamente 25 °C.
- 10
- 6) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), caracterizado por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ: 12,6°, 14,0° y 21,1° (y en particular 12,6°, 14,0°, 19,5°, 21,1°, 21,4° y 26,1°), donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 50 % de humedad relativa y a una temperatura de 15 aproximadamente 25 °C.
- 15
- 7) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), caracterizado por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ: 12,6°, 14,0° y 21,1° (y en particular 12,6°, 14,0°, 19,5°, 21,1°, 21,5° y 26,0°), donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de 20 aproximadamente 25 °C.
- 20
- 8) Se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1),
- a. la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 25 1, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o
- b. la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 2, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 20 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o
- c. la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 30 3, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 50 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o
- d. la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 4, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.
- 35
- 9) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), que esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 1, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.
- 40
- 10) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), que esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la Figura 2, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 20 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.
- 45
- 11) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), que esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 3, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 50 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.
- 12) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), que esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 4, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.
- 50
- 13) También se divulga en este documento una forma cristalina, tal como una forma cristalina esencialmente pura, del compuesto ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético que se puede obtener por:
- a) preparación de una solución del compuesto en THF a 25 mg/ml;

- b) colocación de 0,2 ml de la solución en un vial de vidrio de 4 ml;
- c) evaporación del THF usando un instrumento que permite la evaporación a través del uso combinado de radiación infrarroja, agitación en vórtex y vacío ajustado a 30 °C y 100 mbar por 30 minutos (por ejemplo, un Combidancer de Hettich AG, Suiza);
- 5 d) adición de 0,02 ml de un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, acetona o isopropanol (en particular acetona) al residuo sólido y permitir que se incube por 3 días a temperatura ambiente en el vial cerrado; y
- e) aislamiento del residuo sólido obtenido.
- 10 14) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13); caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, y 21,1 donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 %, a aproximadamente 20 %, a aproximadamente 50 %, o al aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.
- 15 15) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), caracterizada por:
- a. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,8°, 20,0°, 21,1° y 26,4°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o
- 20 b. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,7°, 21,1° y 26,4°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 20 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o
- c. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,5°, 21,1°, 21,4° y 26,1°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 50 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o
- 25 d. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,5°, 21,1°, 21,5° y 26,0°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.
- 16) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), caracterizada por:
- 30 a. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 15,6°, 19,8°, 20,0°, 21,1°, 23,7°, 26,4°, 27,5° y 28,4°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o
- 35 b. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 15,6°, 19,7°, 21,1°, 23,3°, 23,6°, 26,4°, 27,4°, y 28,4°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 20 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o
- 40 c. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 15,2°, 16,1°, 19,5°, 21,1°, 21,4°, 23,0°, 26,1° y 27,0°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 50 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o
- 45 d. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 16,2°, 18,9°, 19,5°, 21,1°, 21,5°, 22,9°, 26,0° y 27,0°, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.
- 17) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0° y 21,1° (y en particular 12,6°, 14,0°, 19,8°, 20,0°, 21,1° y 26,4°), donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.
- 50 18) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes

ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0° y 21,1° (y en particular 12,6°, 14,0°, 19,7°, 21,1° y 26,4°), donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 20 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

5 19) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0° y 21,1° (y en particular 12,6°, 14,0°, 19,5°, 21,1°, 21,4° y 26,1°), donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 50 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25°.

10 20) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0° y 21,1° (y en particular 12,6°, 14,0°, 19,5°, 21,1°, 21,5° y 26,0°), donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

15 21) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13),

a. la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo como se representa en la figura 1, cuando el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C; o

20 b. la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 2, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 20 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.; o

c. la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 3, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 50 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.; o

25 d. la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 4, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

22) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 1, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 5 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

30 23) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 2, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 20 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

35 24) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 3, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 50 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

40 25) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), la cual esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se representa en la figura 4, donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente 95 % de humedad relativa y a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

45 26) Otra realización se refiere a la forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7), la cual muestra un evento endotérmico en el intervalo de aproximadamente 260 °C a 276 °C como se determina por calorimetría de barrido diferencial usando el procedimiento como se describe en este documento.

50 27) También se divulga en este documento la forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 26), la cual esencialmente muestra un perfil de sorción de humedad gravimétrico como se representa en la figura 5, donde el perfil de absorción de humedad gravimétrico se mide a 25 °C.

28) También se divulga en este documento la forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 12), que es obtenido por los procedimientos de la realización 13).

Basado en las dependencias de las distintas realizaciones 1) a 28) como se describe en este documento

anteriormente, las siguientes realizaciones son entonces posibles y son las que se pretende y en este documento específicamente se divultan en forma individualizada:

1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 7+1, 26+1, 26+2+1, 26+3+1, 26+4+1, 26+5+1, 26+6+1, 26+7+1; En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada en este documento

5 anteriormente mientras que “+” indica la dependencia de otra realización. Las distintas realizaciones individualizadas se separan por comas. En otras palabras, “26+2+1”, por ejemplo se refiere a la realización 26) dependiendo de la realización 2), dependiendo de la realización 1), es decir, la realización “26+2+1” corresponde a la realización 1), además caracterizada por las características de las realizaciones 2) y 26).

Para evitar cualquier duda, siempre que una de las realizaciones anteriores se refiera a “picos en el diagrama de 10 difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ”, dichos diagramas de difracción de rayos X en polvo se obtienen usando radiación combinada Cu Kα1 y Kα2, sin eliminación de Kα2; y se debe entender que la precisión de los valores 2θ como se proporcionan en este documento está en el intervalo de +/- 0,1-0,2°. En particular, cuando se especifica un ángulo de refracción 2θ (2θ) para un pico en las realizaciones de la invención y las 15 reivindicaciones, el valor de 2θ entregado se debe entender como un intervalo desde ese valor menos 0,2° a dicho valor más 0,2° (2θ +/- 0,2°); y preferentemente, a partir de dicho valor menos 0,1° de dicho valor más 0,1° (2θ +/- 0,1°).

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, productos sólidos, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto pretende que signifique que también un compuesto, un producto sólido, una composición farmacéutica o una enfermedad o similares único se encuentren comprendidos.

Las definiciones proporcionadas en este documento están dirigidas a aplicarse de manera uniforme a la materia 20 objetivo según se define en cualquiera de las realizaciones 1) a 28), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de la especificación y de las reivindicaciones a menos que se exprese de otra forma en la definición se proporciona una definición más amplia o más restringida. Se entiende bien que una definición o una definición preferida de un término o expresión define y puede reemplazar al respectivo término o expresión de manera independiente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o de todos los otros términos o expresiones como se define 25 en este documento.

El término “enantioméricamente enriquecido” se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que al menos 90, preferentemente al menos 95, y más preferentemente al menos 99 por ciento en peso del COMUESTO está presente en la forma de un enantiómero del COMUESTO. Se entiende que el COMUESTO está presente en una configuración-(S) enantioméricamente enriquecida absoluta.

30 El término “esencialmente puro” se entiende que está en el contexto de la presente invención para significar especialmente que al menos 90, preferentemente al menos 95, y más preferentemente al menos 99 por ciento en peso de los cristales del COMUESTO están presentes en una forma cristalina de acuerdo con la presente invención.

Cuando se define la presencia de un pico en, por ejemplo, un diagrama de difracción de rayos X en polvo, una metodología común es hacer esto en términos de la relación S/R (S = señal, R = ruido). Según esta definición, cuando 35 se establece que un pico tiene que estar presente en un diagrama de difracción de rayos X en polvo, se entiende que el pico en el diagrama de difracción de rayos X en polvo está definido por tener una relación S/R (S = señal, R = ruido) mayor a x (donde x es un valor numérico mayor a 1), generalmente mayor a 2, especialmente mayor a 3.

En el contexto para establecer que la forma cristalina esencialmente muestra un patrón de difracción de rayos X en 40 polvo como se representa en las figuras 1, 2, 3 o 4, respectivamente, el término “esencialmente” significa que al menos los picos principales del diagrama representados en esas figuras, es decir, aquellos que tienen una intensidad relativa mayor a 20 %, especialmente mayor a 10 %, comparado con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes. Sin embargo, el experto en la técnica de la difracción de rayos X en polvo reconocerá que las intensidades 45 relativas en los diagramas de difracción de rayos X en polvo pueden estar sometidas a fuertes variaciones de intensidad debido a los efectos de orientación preferidos.

45 A menos que se use respecto de la humedad relativa y temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de un valor numérico “X” se refiere en esta solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de la humedad relativa, el término “aproximadamente” colocado antes de una humedad relativa 50 “Y” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la humedad relativa Y menos 3 de Y hasta Y más 3 de Y, y preferentemente, a un intervalo que se extiende desde Y menos 1 de Y hasta Y más 1 de Y; por ejemplo, el término “aproximadamente 5 % de humedad relativa” se refiere a una humedad relativa entre el 2 % y 8 %, y preferentemente a una humedad relativa entre 4 % y 6 %. En el caso particular de temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de una temperatura “Y” se refiere en esta solicitud a un intervalo que se extiende 55 desde la temperatura Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C, preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 3 °C hasta Y más 3 °C. Temperatura ambiente se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

Siempre que se use la palabra “entre” o “a” para describir un intervalo numérico, se debe entender que los puntos finales del intervalo indicado se encuentran explícitamente incluidos dentro el intervalo. Por ejemplo: si un intervalo de

temperatura se describe que está entre 40 °C y 80 °C (o 40 °C a 80 °C), esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable se define siendo un número entero entre 1 y 4 (o 1 a 4), esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3 o 4.

La expresión % p/p se refiere a un porcentaje en peso comparado con el peso total de la composición considerada. De igual forma, la expresión v/v se refiere a una relación en volumen de los dos componentes considerados.

Las formas cristalinas, especialmente las formas cristalinas esencialmente puras, del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 28) se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral (tal como, especialmente por vía oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o la inhalación).

29) Otra realización se refiere, por lo tanto, a una forma cristalina del compuesto ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7) o 26) para ser usado como un medicamento.

El sólido cristalino, especialmente el sólido cristalino esencialmente puro, del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 28) se puede usar como un componente único o como una mezcla con otras formas cristalinas o formas amorphas del COMPUESTO.

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede realizar de una manera que será familiar para cualquier experto en la técnica (ver, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) haciendo que la forma cristalina de la presente invención, opcionalmente en combinación con otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico, se integre a una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, farmacéuticamente aceptables y, si se desea, con adyuvantes farmacéuticos habituales.

30 Una realización adicional de la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7) o 26), y al menos un material portador farmacéuticamente aceptable.

31) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 28), para ser usado en la fabricación de una composición farmacéutica, donde dicha composición farmacéutica comprende, como ingrediente activo el COMPUESTO y al menos un material portador farmacéuticamente aceptable.

32) Una realización adicional de la invención se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7) o 26), para ser usada en la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades/trastornos alérgicos/inmunes crónicos y agudos, que comprenden asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma severa, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia por veneno de insectos, alergias a medicamentos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, y poliposis nasal; enfermedades relacionadas con los eosinófilos que comprenden vasculitis de los vasos pequeños como el síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica (y subconjuntos de órgano específico del mismo), síndromes hipereosinofílicos como neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, eosinofílica foliculitis pustular (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica, síndrome de DRESS (Sarpullido por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos), y enfermedad de Still (establecimiento sistémico juvenil idiopático de la artritis); enfermedades relacionadas con los basófilos, que comprenden leucemia basofílica y leucocitosis basofílica y fibrosis quística.

33) Una realización preferida de la invención se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7) o 26), para ser usada en la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en asma, asma eosinofílica, rinitis alérgica, dermatitis atópica, poliposis nasal, alergia alimentaria (en particular alergia alimentaria mediada por IgE), urticaria (en particular urticaria crónica), esofagitis eosinofílica, síndrome de Churg Strauss, síndrome hipereosinofílico, neumonía eosinofílica (en particular neumonía eosinofílica crónica), síndrome de DRESS, enfermedad de Still, EPOC y la fibrosis quística (y en particular el asma, asma eosinofílica, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria mediada por IgE, urticaria crónica, esofagitis eosinofílica y el síndrome de Churg Strauss).

34) También se divulga en este documento una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 28), para ser usada en la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades/trastornos alérgicos/inmunes crónicos y agudos que comprenden asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma severa, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia por veneno de insectos, alergia por medicamentos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, trastornos de

5 mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, y poliposis nasal; enfermedades relacionadas con los eosinófilos que comprenden vasculitis de vasos pequeños como el síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica (y los subconjuntos de órganos específicos de la última), síndromes hipereosinofílicos como neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, foliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica, síndrome de DRESS (Sarpullido por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos), y enfermedad de Still (establecimiento sistémico juvenil de artritis idiopática); enfermedades relacionadas con los basófilos, que comprenden leucemia basofílica y leucocitosis basofílica; y fibrosis quística.

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 9999 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10099 10100 10101 10102 10103 10104 10105 10106 10107 10108 10109 10110 10111 10112 10113 10114 10115 10116 10117 10118 10119 10120 10121 10122 10123 10124 10125 10126 10127 10128 10129 10130 10131 10132 10133 10134 10135 10136 10137 10138 10139 10140 10141 10142 10143 10144 10145 10146 10147 10148 10149 10150 10151 10152 10153 10154 10155 10156 10157 10158 10159 10160 10161 10162 10163 10164 10165 10166 10167 10168 10169 10170 10171 10172 10173 10174 10175 10176 10177 10178 10179 10180 10181 10182 10183 10184 10185 10186 10187 10188 10189 10190 10191 10192 10193 10194 10195 10196 10197 10198 10199 10199 10200 10201 10202 10203 10204 10205 10206 10207 10208 10209 10210 10211 10212 10213 10214 10215 10216 10217 10218 10219 10220 10221 10222 10223 10224 10225 10226 10227 10228 10229 10230 10231

Bu	Butilo tal como n-Bu = n-butilo	
conc.	Concentrado	
DCM	Diclorometano	
DEA	Dietilamina	
5	DIEA	Diisopropiletilamina
DMF	N,N-Dimetilformamida	
DMSO	Dimetilsulfóxido	
dpm	descomposiciones por minuto	
EDTA	Ácido Etilen Diamino Tetraacético	
10	ELS (D)	Barrido de Luz evaporativa (Detección)
Eq	Equivalente (s)	
Et	Etilo	
EtOAc	Acetato de etilo	
EtOH	Etanol	
15	FC	Cromatografía ultrarrápida en gel de sílice
Fig	Figura	
h	Hora(s)	
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico	
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protón	
20	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
LC-MS	Cromatografía líquida - Espectrometría de masas	
M	Molaridad	
M	Masa exacta (como se usa para LC-MS)	
me	Metilo	
25	MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol	
MW	Micro onda	
mW	mili-Watt	
μl	microlitro	
30	min	Minuto(s)
EM	Espectrometría de masas	
N	Normalidad	
PBS	Solución salina tamponada de fosfato	
ph	Fenilo	
35	PPh ₃	Trifenilfosfina
Prep	Preparativa	
HR	humedad relativa	

	TA	Temperatura ambiente
	sat.	Saturado
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
5	t _R	Tiempo de retención
	TRIS	Tampón tris-(hidroximetil)aminometano
	UV	Ultravioleta

Todos los solventes y reactivos se usan como se obtienen a partir de fuentes comerciales a menos que se indique lo contrario.

10 Las temperaturas se indican en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente (TA).

En las mezclas, las relaciones de partes de solventes o eluyentes o mezclas de reactivos en forma líquida se proporcionan como relaciones en volumen (v/v), a menos que se indique lo contrario.

15 Los compuestos se purifican por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (FC) o por HPLC preparativa. Los compuestos descritos en la invención se caracterizan por LC-MS (tiempo de retención t_R que se entrega en minutos; el peso molecular obtenido a partir del espectro de masas se proporciona en g/mol, usando las condiciones que se indican a continuación).

Condiciones analíticas de LC-MS como se usan en los ejemplos a continuación:

20 Los análisis LC-MS se realizan en un sistema Agilent 1100, equipado con una bomba binaria Dionex P580, un Detector de Arreglo de Fotodiodo Dionex PDA-100 y un espectrómetro de masa Finnigan AQA.

Los tiempos de retención de LC se obtienen usando la siguiente condición de elución:

- HPLC analítica en una columna Zorbax® SB-AQ (4,6x50 mm, 3,5 µm, Agilent); Gradiente lineal de agua/TFA al 0,04 % (A) y MeCN (B) desde 5 % a 95 % de B a lo largo de 1,5 min; velocidad de flujo 4,5 ml/min, detección a 210 nm.

25 Las purificaciones HPLC/MS preparativas (condiciones básicas) se realizan en un sistema de bomba de gradiente binaria de alta presión Gilson 333/334 con un automuestreador y un colector de fracciones Gilson 215, un detector Dionex UVD340U DAD, un detector PL-ELS 1000 ELS polymerlabs y un detector MSQ Thermo Plus MS, usando una columna Waters XBridge C18 (10 µm, 30 x 75 mm), con un gradiente lineal de agua/ 0,5 % de NH₄OH al 25 % (B) y MeCN (A) a partir de 80/20 a 5/95 (B)/(A) durante 5 minutos; velocidad de flujo 75 ml/min.

30 HPLC analítica sobre fase estacionaria quiral, se realizan en una columna Daicel ChiralPak AD-H (4,6 X 250 mm, 5 µm) o una columna Chiraldak AY-H (4,6 X 250 mm, 5 µm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de heptano al 50 % + DEA al 0,05 % y EtOH al 50 % + DEA al 0,05 %, a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min., detección a 210 nm (HPLC-1 quiral) o una mezcla isocrática de 40 % de heptano y EtOH al 60 % + TFA al 0,1 %, a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min., detección a 210 nm (HPLC-2 quiral).

35 HPLC preparativa sobre una fase estacionaria quiral se realiza en una columna Daicel ChiralPak AD-H (20 x 250 mm, 5 µm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de EtOH al 50 % + DEA al 0,05 % y heptano al 50 %, a una velocidad de flujo de 34 ml/min, detección a 210 nm.

Análisis por difracción de rayos X en polvo (XRPD)

40 Los patrones de difracción de rayos X en polvo fueron recolectados en un difractómetro de rayos X Bruker D8 Advance equipado con una cámara de Anton Paar-CHCplus+ usada para establecer y controlar la temperatura y la humedad relativa en la muestra. El difractómetro fue equipado con un detector Lynxeye, operado con radiación-CuK α con ópticas de haz paralelo y operado en modo de reflexión. Típicamente, el tubo de rayos X se hizo funcionar a 40 kV/40 mA. Se aplicaron un tamaño de paso de 0,02° (2θ) y un tiempo de etapa de 95 segundos a lo largo de un intervalo de barrido de 3 - 35° en 2θ. El polvo fue levemente presionado en un porta muestra estándar Anton-Paar TTK. Los datos de difracción se muestran usando Cu K α 1 (λ = 1,54060 Å). La precisión de los valores 2θ como se proporcionan en este documento están en el intervalo de +/- 0,1-0,2° como generalmente ocurre en el caso de los patrones de difracción de rayos X en polvo convencionalmente registrados.

Análisis gravimétrico de sorción de vapor (GVS)

45 Las mediciones fueron realizadas en un instrumento de múltiples muestras SPS-100n (Projekt Messtechnik, Ulm, Alemania) que se hace funcionar en modo de etapa a 25 °C. La muestra se dejó que se equilibrara a un 40 % de HR

antes de iniciar y predefinir un programa de humedad (40-0-95-0-95-40 % de HR, etapas de 5 % ΔHR y con un tiempo de equilibrio máximo de 24 horas por etapa fueron aplicados. Se usó aproximadamente 20 a 30 mg de cada muestra. La clasificación higroscópica se realizó de acuerdo con el texto de la European Pharmacopeia Technical Guide (1999, página 86), por ejemplo, ligeramente higroscópico: aumento de la masa de menos de 2 % e igual a o mayor a 0,2 % masa/masa; higroscópico: aumento en la masa en menos de 15 % e igual o mayor a 2 % masa/masa. El cambio de la masa entre 20 % de humedad relativa y 80 % de humedad relativa en el primer barrido de adsorción es considerado.

5

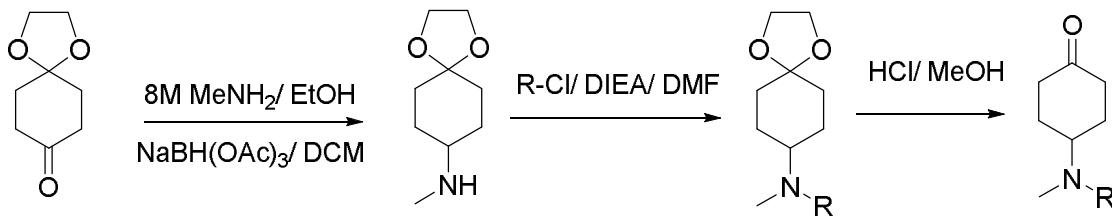
Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Los datos de DSC fueron recolectados en un sistema STARe Mettler Toledo (módulo DSC822e, midiendo la celda con un sensor cerámico y el programa STAR, versión 13.00) equipado con un auto-muestreador de 34 posiciones. El 10 instrumento fue calibrado para energía y temperatura usando indio certificado. Generalmente 2 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio Mettler de 40 μL perforado de manera automática, se calentó a 10 $^{\circ}\text{C}$ por min^{-1} , a menos que se indique lo contrario, a partir de -20 $^{\circ}\text{C}$ a 320 $^{\circ}\text{C}$. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 20 ml min^{-1} sobre la muestra.

I-Química

15 **Síntesis del ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético**

1) Síntesis de 4-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino) ciclohexanona



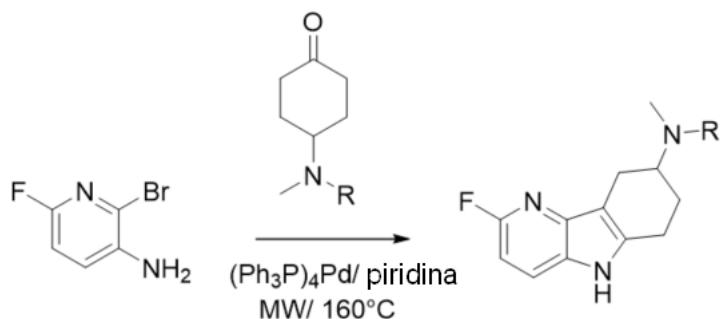
20 A una solución 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (1 equiv.) comercialmente disponible en DCM (20 ml/10 mmol) se agregaron sucesivamente a 0 $^{\circ}\text{C}$ metilamina (8M en EtOH, 1 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (1,5 equiv.). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar N-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-amina que fue usada para la siguiente etapa sin purificación posterior.

25 A una solución de N-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-amina (1 equiv.) en DMF (10,5 ml/6 mmol) se agregaron DIEA (2 equiv.) y 2,5-dicloropirimidina (1,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 $^{\circ}\text{C}$ durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó acetato de isopropilo. La mezcla se lavó con agua y ácido cítrico acuoso al 10 %. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por FC (0 a 15 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto intermedio deseado como un sólido.

30 Una solución de este producto intermedio (1 equiv.) en una mezcla de HCl 2N (2,7 ml/5 mmol) y MeOH (2,7 ml/5 mmol) se agitó a TA durante la noche. Se extrajo la capa acuosa con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por FC (0 a 17 % EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

35 LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,78 \text{ min}$; [M+H]⁺ = 240,2

2,1) Síntesis de N-(5-cloropirimidin-2-il)-2-fluoro-N-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-8-amina (procedimiento A)

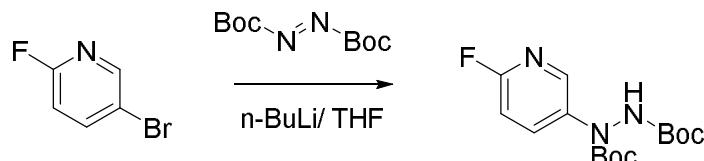


Una solución de 3-amino-2-bromo-6-fluoro-piridina (1 equiv.), 4-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)ciclohexanona (1,2 equiv.), $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0,.. 5 equiv.) y piridina (8,17 equiv.) se combinaron en un vial. El vial fue irradiado por MW a 160 °C por 1 hora. Se agregó $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0,025 equiv.) nuevamente y la mezcla de reacción se irradió nuevamente por MW a 160 °C por 30 min. Luego de enfriar a TA, la mezcla de reacción se combinó con agua y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO_4), filtrados y concentrados al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condiciones básicas) para proporcionar el producto deseado.

LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,87 \text{ min}; [\text{M} + \text{H}]^+ = 332,09$.

10 2,2) Síntesis de N-(5-cloropirimidin-2-il)-2-fluoro-N-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-8-amina (procedimiento B)

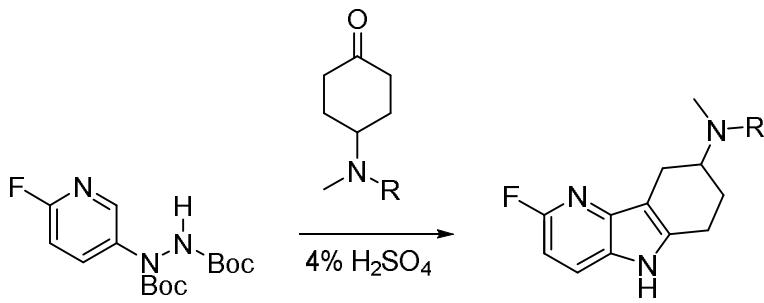
a) Síntesis de 1-(6-fluoropiridin-3-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



Se agregó una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 1,1 equiv.) gota a gota a -40 °C a una solución de 5-bromo-2-fluoropiridina (1 equiv.) en éter dietílico (14,5 equiv.) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a -40 °C y luego se agregó una solución de di-terc-butil-azodicarboxilato (1,1 equiv.) en THF (18,5 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 30 minutos y se dejó calentar a TA durante 30 min. Se agregó agua seguida de DCM. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FC (EtOAc/n-heptano: 2/8) para proporcionar el producto deseado.

LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,88 \text{ min}; [\text{M} + \text{H}]^+ = 328,12$.

b) Síntesis de N-(5-cloropirimidin-2-il)-2-fluoro-N-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-8-amina

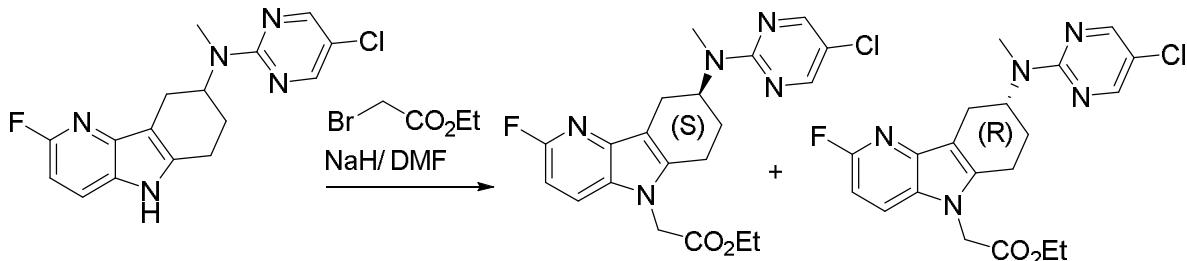


(R representa 5-cloro-pirimidin-2-ilo)

Una solución de 1-(6-fluoropiridin-3-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (1 equiv.), 4-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)ciclohexanona (1 equiv.) en H_2SO_4 al 4 % acuoso (10 ml/0,04 mol) se agitó a 100 °C por 150 min. Luego de enfriar a TA, la mezcla de reacción se combinó con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condiciones básicas) para proporcionar el producto deseado.

LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,87 \text{ min}; [\text{M} + \text{H}]^+ = 332,03$.

3) Síntesis de 2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acetato de (S)-etilo y (2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acetato de (R)-etilo



5 Se agregó NaH (95 %, 56,1 mg, 2,22 mmol, 1,2 equiv.) cuidadosamente a una solución fría (0 °C) de N-(5-cloropirimidin-2-il)-2-fluoro-N-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-8-amina (614 mg, 1,85 mmol, 1 equiv.) en DMF (6,36 ml). La mezcla de reacción se agitó por 20 min. Se agregó bromoacetato de etilo (0,23 ml, 2,04 mmol, 1,1 equiv.) lentamente y se dejó calentar la mezcla de reacción a TA y se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FC (n-heptano a n-heptano/EtOAc: 7/3) para proporcionar el producto deseado como un racemato.

LC-MS: t_R: 0,96 min./ [M+H]⁺: 418,01

Los dos enantiómeros del producto obtenido se separaron por HPLC preparativa sobre una fase estacionaria quiral:

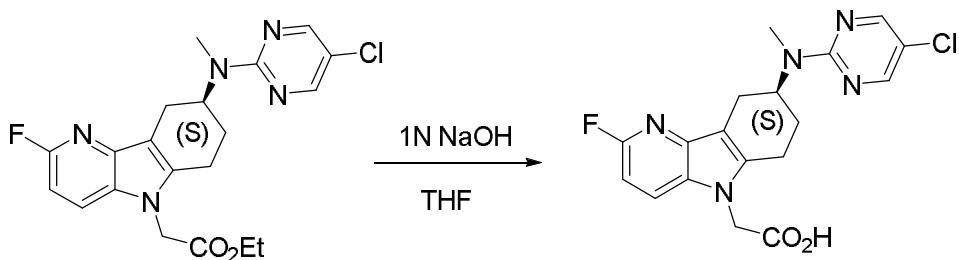
2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acetato de (S)-etilo

15 (271 mg, 35 %): HPLC (quiral HPLC-1): t_R: 6,22 min;

2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acetato de (R)-etilo

(273 mg, 35 %): HPLC (quiral HPLC-1): t_R: 7,66 min.

4) Síntesis de ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético



A una solución de 2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acetato de (S)-etilo (271 mg, 0,649 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) se agregó NaOH (1N, 10 ml, 10 mmol, 15,4 equiv.) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío solamente para retirar el THF. Luego, se acidificó con HCl conc. a pH ~ 5-6 y se agitó a TA. Se extrajo la suspensión con EtOAc (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para entregar el compuesto del enunciado como un sólido color beige (255 mg, 100 %).

LC-MS: t_R: 0,82 min./ [M+H]⁺: 390,12

HPLC (HPLC-2 quiral): t_R: 4,96 min.

II. Preparación de formas cristalinas del COMPUESTO

30 Ejemplo 1: Preparación y caracterización del COMPUESTO en forma cristalina 1

Se disuelve 0,1 g del COMPUESTO en 4 ml de THF y 0,2 ml de la solución se entrega en viales de vidrio color café de 4 ml. Se evapora el THF desde el vial usando un conjunto de Combidancer a 30 °C y 100 mbar por 30 minutos (Hettich AG, Suiza). Se mantiene un residuo sólido en el vial de vidrio que es amorfio. Se agregan 0,02 ml de acetona al residuo sólido, se cierra herméticamente el vial y la mezcla se dejó incubar por 3 días a temperatura ambiente en un vial cerrado. El residuo sólido es el COMPUESTO en forma cristalina 1. Alternativamente a la acetona, el

procedimiento se puede hacer usando acetato de etilo, acetonitrilo, o isopropanol.

Tabla 1: Caracterización de datos para el COMPUESTO en la forma cristalina 1

Técnica	Resumen de datos	Observaciones
XRPD	Cristalino	Ver Figuras 1-4
1H-RMN	Consistente	
DSC	Evento endotérmico amplio inferior a 100 °C, debido a la evaporación del solvente. El evento endotérmico posterior en el intervalo de aproximadamente 260 °C hasta aproximadamente 276 °C dentro de la señal exotérmica iniciando en un intervalo de aproximadamente 250 °C hasta aproximadamente 260 °C y evolucionando más allá de aproximadamente 280 °C. Esto se interpreta como un evento concomitante de fusión/degradación. La posición exacta de los eventos concomitantes de señal opuesta es muy dependiente de la cinética de los eventos respectivos y la persona experta en el arte reconoce que el establecimiento de un punto de fusión preciso como pico de temperatura no es observable en estos casos.	Ver Figura 6
Higroscopidad	Levemente higroscópico (cambio de masa mayor luego 0,2 % y menor luego 2 %)	Ver Figura 5

III. Ensayos biológicos

5 **Preparación de membranas con el receptor hCRTH2 y ensayo de desplazamiento de radioligandos:**

Primeramente, se despegaron las células recombinantes HEK293-hCRTH₂ de las placas de cultivo en 5 ml de tampón A/placa (Tampón A: Tris 5 mM, MgCl₂ 6H₂O 1 mM pH=7,4) usando un limpiador de goma. Luego se transfirieron las células en tubos de centrifugación y se centrifugaron por 5 min a 400 g. El sedimento de células se volvió a suspender en el mismo tampón y los tubos se congelaron a -80 °C. Las células se descongelaron y los fragmentos de membrana se generaron por homogeneización usando un homogeneizador Polytron (30 segundos). Los fragmentos de membrana fueron luego centrifugados a 3000 g por 20 minutos y se volvieron a suspender en tampón C (Tampón C: Tris 75 mM, MgCl₂ 25 mM, sacarosa 250 mM pH 7,4). Alícuotas de fragmentos de membrana fueron almacenados a -20 °C.

15 El ensayo de unión fue realizado en un volumen final de ensayo de 250 µL. Primero, 25 µL del compuesto de ensayo, previamente diluido en tampón de unión (tampón de unión: Tris-Base 50 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,1 % (libre de proteasa), NaN₃ 0,01 %, MnCl₂ 10 mM pH 7,0) fue colocado en cada pocillo. Luego de la adición de 75 µL de tampón de unión se agregaron a cada pocillo, 50 µL de radiolígando ³H-PGD₂ (a 2,5 nM (220,000 dpm/pocillo) de ANAWA ART0662). El ensayo de unión se inició por adición de 100 µL de fragmentos de membrana de CRTH₂, alcanzando una concentración final de 20 µg/pocillo. Para la unión no específica, se agregó PGD₂ a la mezcla de reacción a 10 mM de concentración final. Esta mezcla de ensayo se incubó por 90 minutos a temperatura ambiente y luego se filtró a través de una placa de 96 pocillos filtros GF/C la cual fue pre-empapada por 3 horas en polietilenimina al 0,5 % (PEI). Los filtros pocillos se lavaron tres veces con tampón de unión enfriado en hielo. Luego, se agregaron 40 µL de Microscint-40 (Packard) a cada pocillo y la radioactividad retenida se cuantificó en un Topcount (Packard).

Actividad antagonista del COMPUESTO: IC₅₀ = 5,6 nM.

25 **Ensayo de desplazamiento de radioligandos con albúmina sérica humana (HSA):**

Se realizó el ensayo de desplazamiento de radiolígando en presencia de albúmina sérica humana (HSA) como se describió anteriormente, con las siguientes modificaciones. Tampón de unión-HSA: Tampón de unión + 0,5 % de Albúmina Sigma proveniente de Suero humano A1887 (en lugar de 0,1 % de BSA). Se colocó un volumen de 25 µL del compuesto de ensayo, previamente diluido en tampón de unión HSA en cada pocillo. Luego de la adición de 75 µL de tampón-de unión-HSA, se agregaron 50 µL de ³H-PGD₂ (a 2,5 nM (220,000 dpm/pocillo) de ANAWA ART0662) a cada pocillo. El resto del protocolo fue idéntico como se ha descrito anteriormente.

Actividad antagonista del COMPUESTO: IC₅₀ = 5,0 nM.

Ensayo de cambio de forma de eosinófilos con plasma humano

35 Luego de obtener el consentimiento informado, las muestras sanguíneas fueron retiradas por venopunción de acuerdo con el protocolo aprobado por el comité de ética de Basilea, Suiza. Se aislaron leucocitos polimorfonucleares (que

contienen eosinófilos, basófilos y neutrófilos) usando el procedimiento Polymorphprep® (Axis-Shield). En breve, la sangre completa anticoagulada fue depositada sobre una gradiiente Polymorphprep (densidad de 1,113 g/ml) y centrifugada a 500 g por 30 min. La fracción de células polimorfonucleares fue cosechada y se redujo para los eritrocitos por lisis salina hipotónica.

- 5 Las células polimorfonucleares se volvieron a suspender en tampón de ensayo (1x PBS con $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ complementado con BSA al 0,1 %, HEPES 10 mM y glucosa 10 mM, pH 7,4) a 5×10^6 células/ml y se tiñó con anti-CD49d-APC ((APC = aloficiocianina) por 1 hora a TA. Los compuestos de ensayo, a varias concentraciones, se pre-incubaron 10 min en plasma humano (anticoagulado con un inhibidor de trombina). Luego, se agregó plasma humano a las células polimorfonucleares hasta 50 % del volumen de ensayo final con células polimorfonucleares a 4×10^6 células/ml. Luego de la incubación durante 10 minutos a 37 °C, las células polimorfonucleares se activaron durante 5 min a 37 °C por adición de PGD₂ a 100 nM de concentración final. Se detuvo la activación por la adición de 0,5 ml de paraformaldehído (al 1 %).
- 10

Inmediatamente luego de la fijación con paraformaldehído, se analizaron las muestras por medio de citometría de flujo FACSCanto (BD Biosciences) y las células diana se identificaron por sus características de barrido adelantado (FSC) y de barrido lateral (SSC). Se identificaron los eosinófilos por la señal anti-CD49d-APC y su perfil de barrido lateral característico (SSC). Las respuestas de cambio de forma, indicativas de activación de eosinófilos, se cuantificaron como el porcentaje de células con un barrido adelantado aumentado.

Actividad antagonista del COMPUESTOS: IC₅₀ = 3,1 nM.

Citotoxicidad *in vitro* en hepatocitos primarios de rata cultivados

20 1. Procedimientos

1.1 Aislamiento y cultivo de hepatocitos de rata

Se narcotizaron ratas Wistar macho adultas con pentobarbital sódico y se aislaron los hepatocitos de acuerdo con un procedimiento estándar, es decir, por perfusión *in situ* del hígado con una solución de colagenasa. La viabilidad de los hepatocitos purificados, fue verificada por el procedimiento de exclusión del colorante azul de tripano siendo esta mayor a 85 %. Los hepatocitos aislados se volvieron a suspender en medio E de Williams estándar, sin rojo fenol, complementado (WME supp.) con transferrina (100 µg/ml), triyodotironina (10 µg/ml), gentamicina (50 µg/ml), hemisuccinato de hidrocortisona (13,36 µg/ml), glucagón (5 µg/ml), HEPES (10 mM), inosina (10 µg/mg), insulina (10 µg/ml), estreptomicina (100 µg/ml) y penicilina (100 µg/ml) y suero bovino fetal al 10 % (FBS). Las células se colocaron en placas de 24 pocillos recubiertas de colágeno a una densidad inicial de 2×10^5 células/pocillo. Luego de 4 horas para permitir la adhesión a las placas de cultivo, se aspiró el medio y se reemplazó por WME supp. fresco sin FBS que contiene los compuestos de ensayo y se incubaron por 24 horas a 37 °C en una atmósfera de 95 % de O₂ y 5 % de CO₂. Para cada experimento, es decir, con cada lote de hepatocitos, se realizaron los tratamientos con los compuestos de ensayo en cuadriplicado. Los controles cuadriplicados (tratamiento solamente con el vehículo) estuvieron también presentes en cada placa de cultivo.

35 1.2 Exposición *in vitro* a los compuestos de prueba

Las soluciones de reserva de los compuestos de ensayo se prepararon en DMSO unas pocas horas antes del inicio del tratamiento. Las diluciones adecuadas de estas soluciones de reserva se agregaron al medio de cultivo justo antes del tratamiento para poder entregar concentraciones finales de 0, 3, 10, 30, 100 y 300 µM. La concentración final del vehículo DMSO fue de 1 % (v/v).

40 1.3 Viabilidad de los cultivos celulares

1.3.1 Monitoreo de la morfología de la monocapa

La morfología de las monocapas de hepatocitos fue controlada por microscopía de luz después de 24 horas de exposición a los compuestos de ensayo. Los efectos relacionados con el tratamiento se describen de acuerdo con la siguiente graduación:

- 45 0 Sin alteraciones morfológicas observadas debido al tratamiento cuando se compara con los cultivos de control
- 1-3 El tratamiento resultante con cualquier cambio morfológico, por ejemplo granulación intracelular, vacuolización o muerte celular. Dependiendo de la severidad, estos cambios se consideraron como leve (1), moderado (2) o fuerte (3).

50 K Tratamiento resultante en 100 % de células muertas y/o la liberación completa de la monocapa proporcionando un disco transparente libre de células.

1.3.2 Filtración de lactato deshidrogenasa

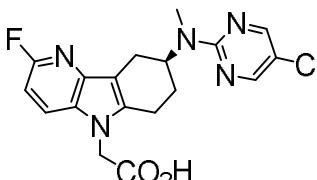
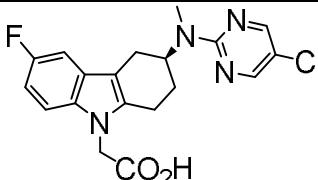
Después de 24 h de tratamiento de los cultivos de hepatocitos, cuidadosamente se recolectaron alícuotas del medio

de cultivo y se usaron para el análisis de la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) por espectrofotometría usando un kit de detección para citotoxicidad por LDH de Clontech (catálogo No. 630117, Mountain View, CA, USA). Para cada experimento cultivos adicionales, se usaron para la determinación de la actividad de LDH intracelular total al inicio del tratamiento. Para este propósito, 4 pocillos de cultivo celular por experimento se lavaron con suero salino frío antes del inicio del tratamiento, se sonicaron en medio fresco y el homogeneizado se analizó para la actividad de LDH total. Las actividades de las enzimas en el medio de cultivo fueron evaluadas y expresadas como el porcentaje de la actividad total presente en los hepatocitos cultivados al inicio de los tratamientos.

2. Análisis de los datos

La concentración de citotoxicidad (LCC) menor y la concentración sin efecto (NoEC) se entregan para cada compuesto, basado en la morfología celular y la filtración de LDH luego de 24 horas de tratamiento. La LCC se define como la menor concentración del compuesto de ensayo que conduce a un efecto claro en los hepatocitos de rata cultivados (grado de morfología ≥ 2 o ≥ 2 veces de aumento en la filtración de LDH). Un valor LCC de $> 300 \mu\text{M}$ indica la ausencia de efecto en ambos puntos finales a la mayor concentración de ensayo de $300 \mu\text{M}$. NoEC se define como la mayor concentración de ensayo del compuesto que no tenía el efecto sobre los hepatocitos de rata cultivados (morfología y filtración de LDH).

3. Resultados: valores de LCC y NoEC

Compuesto	LCC [μM]	NoEC [μM]	Compuesto	LCC [μM]	NoEC [μM]
 COMPUUESTO	>300	>300	 (ejemplo 9 de WO 2011/117798)	300	30

Toxicidad hepática *in-vivo*:

La toxicidad hepática de un compuesto de la fórmula (I) puede ser analizada por tratamiento oral en ratas y en una especie no roedora de hasta 4 semanas usando tres dosis diferentes del compuesto.

La reversibilidad de la toxicidad posible se puede investigar en un período libre de tratamiento posterior (periodo de recuperación). Los niveles de dosis se seleccionan basados en los intervalos de dosis encontrando estudios en las especies respectivas. La mayor dosis se espera que identifique la toxicidad de órganos cercano a la dosis tolerada máxima. La dosis media y baja se selecciona basada en las exposiciones humanas terapéuticas estimadas. La exposición del compuesto se mide a cada nivel de dosis.

Al final del tratamiento y al final de la recuperación, los biomarcadores hepáticos (tal como por ejemplo enzimas hepáticas, proteínas, triglicéridos o colesterol) se miden en sangre. Además, láminas de hígado teñidas con hematoxilina eosina son examinadas por vía microscópica para evaluar directamente el posible daño del órgano. Las tinciones especializadas de las láminas hepáticas pueden ser requeridas para además caracterizar posibles hallazgos hepáticos.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0° y 21,1°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a (5±3) %, a (20±3) %, a (50±3) %, o a (95±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25±5 °C usando radiación combinada de Cu K α 1 y K α 2 , sin eliminación de K α 2.
2. Una forma cristalina del ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por**:
- a. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,8°, 20,0°, 21,1° y 26,4°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a (5±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25±5 °C; o
 - b. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,7°, 21,1° y 26,4°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a (20±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25 ±5 °C; o
 - c. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,5°, 21,1°, 21,4° y 26,1°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a (50±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25±5 °C; o
 - d. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 19,5°, 21,1°, 21,5° y 26,0°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a (95±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25±5 °C.
3. Una forma cristalina del ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por**:
- a. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 15,6°, 19,8°, 20,0°, 21,1°, 23,7°, 26,4°, 27,5° y 28,4°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a (5±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25±5 °C; o
 - b. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 15,6°, 19,7°, 21,1°, 23,3°, 23,6°, 26,4°, 27,4° y 28,4°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a (20 ±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25 ±5 °C; o
 - c. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 15,2°, 16,1°, 19,5°, 21,1°, 21,4°, 23,0°, 26,1° y 27,0°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a (50±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25±5 °C; o
 - d. la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0°, 16,2°, 18,9°, 19,5°, 21,1°, 21,5°, 22,9°, 26,0° y 27,0°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a aproximadamente (95±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25±5 °C.
4. Una forma cristalina de ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0° y 21,1°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a (20±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25 °C±5 °C.
5. Una forma cristalina de ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 20: 12,6°, 14,0° y 21,1°, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo se mide a (50±3) % de humedad relativa y a una temperatura de 25 °C±5 °C.
6. Una forma cristalina del ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que muestra un evento endotérmico en el intervalo de 260±5 °C a 276±5 °C según se determinó por calorimetría de barrido diferencial.
7. Una forma cristalina del ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para ser usado como un medicamento.
8. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una forma cristalina del ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
9. Una forma cristalina del ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que sirve para ser usada en la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades/trastornos alérgicos/inmunes, crónicos y agudos, que comprenden asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma severa, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia por veneno de insectos, alergia a medicamentos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis

atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, y poliposis nasal; enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden vasculitis de vasos pequeños como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y los subconjuntos de órganos específicos de la última), síndromes hipereosinofílicos como neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, folliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica, síndrome de DRESS (Sarpullido por fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos), y enfermedad de Still (establecimiento sistémico de la artritis idiopática juvenil); enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basofílica y leucocitosis basofílica y fibrosis quística.

5 10. Una forma cristalina de ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en asma, asma eosinofílica, rinitis alérgica, dermatitis atópica, poliposis nasal, alergia alimentaria, urticaria, esofagitis eosinofílica, síndrome de Churg Strauss, síndrome hipereosinofílico, neumonía eosinofílica, síndrome de DRESS, enfermedad de Still, EPOC y fibrosis quística.

10 15. Una forma cristalina de ácido (S)-2-(8-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)acético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la prevención o el tratamiento de la poliposis nasal.

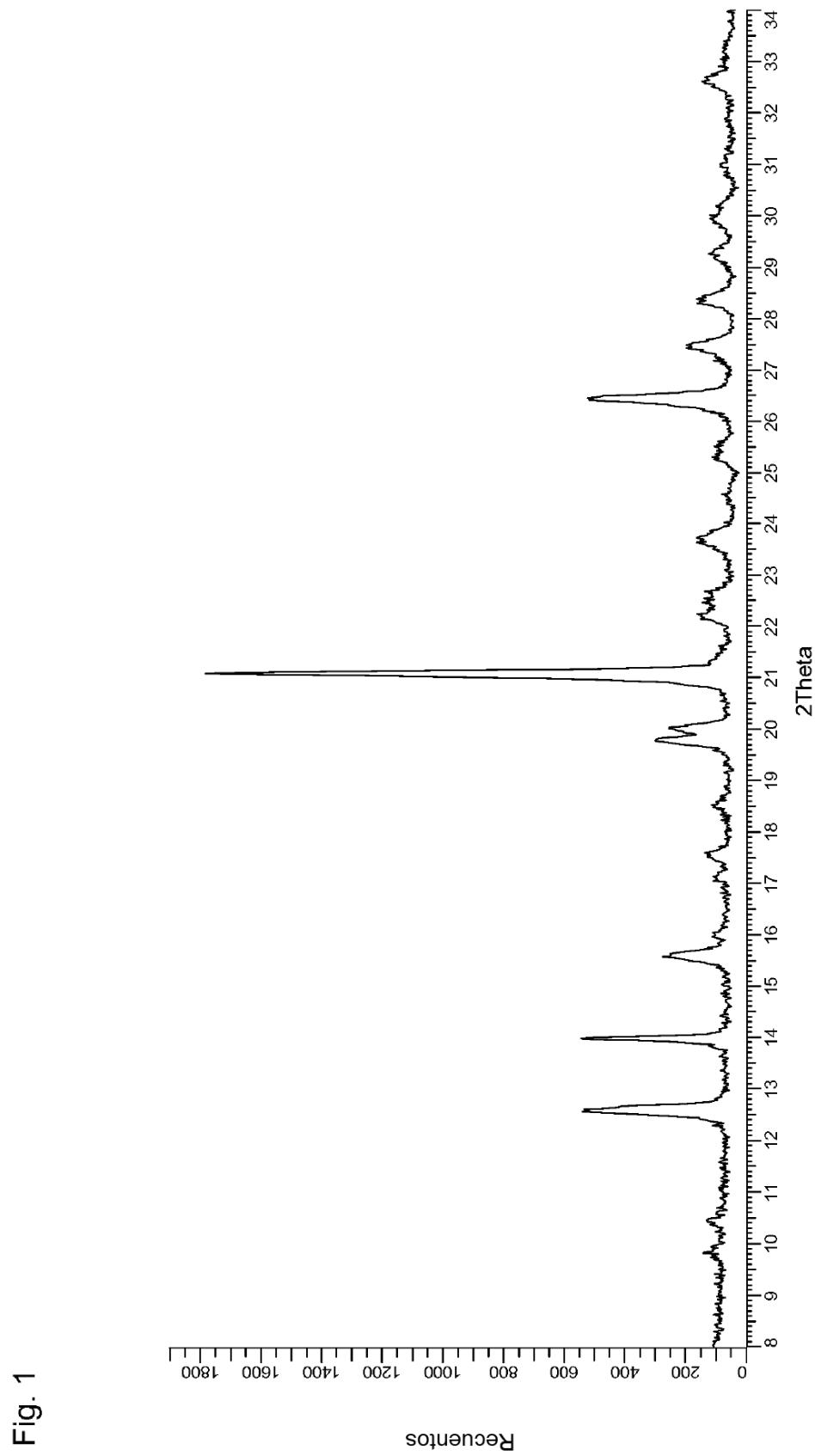


Fig. 1

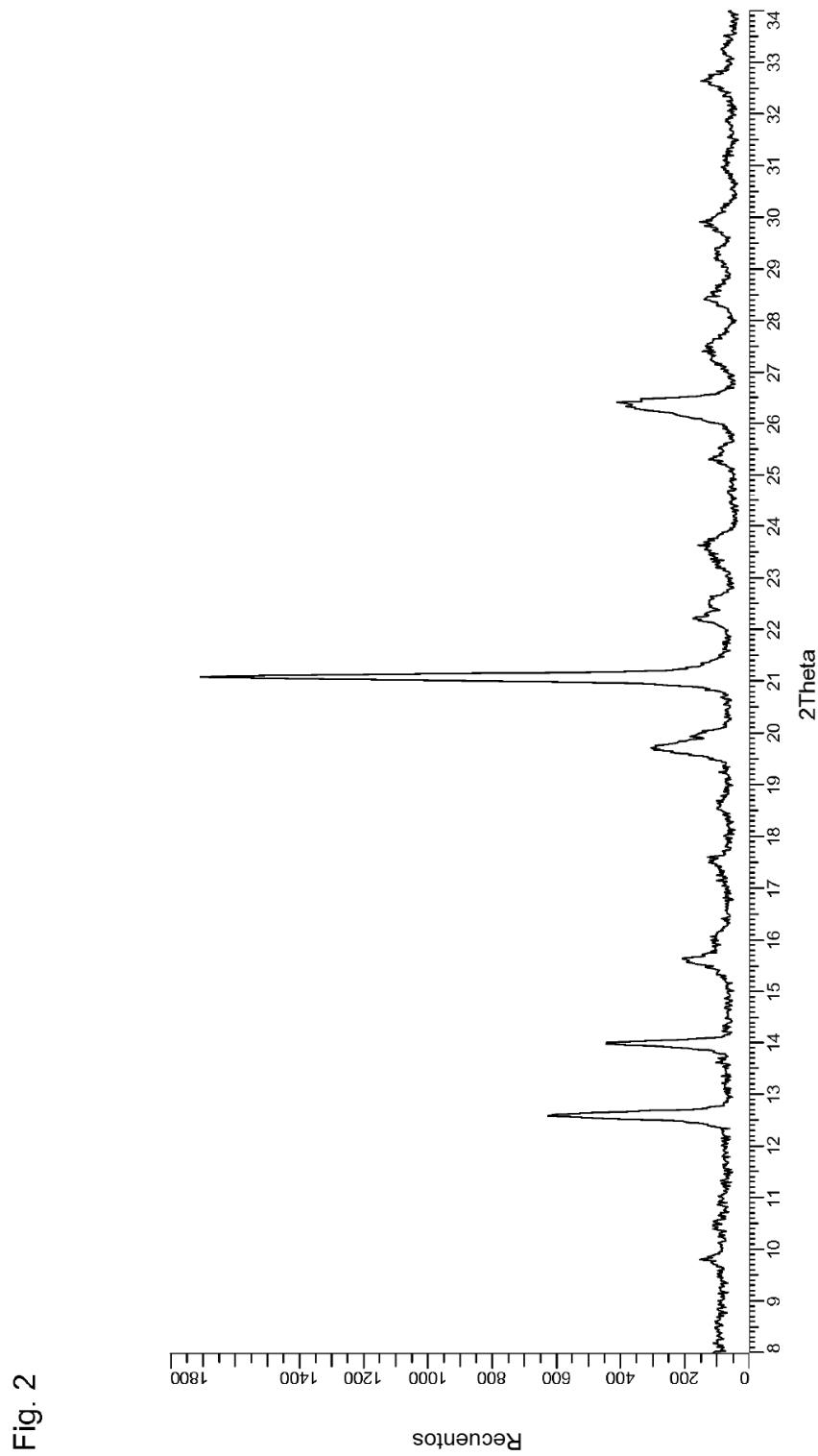


Fig. 2

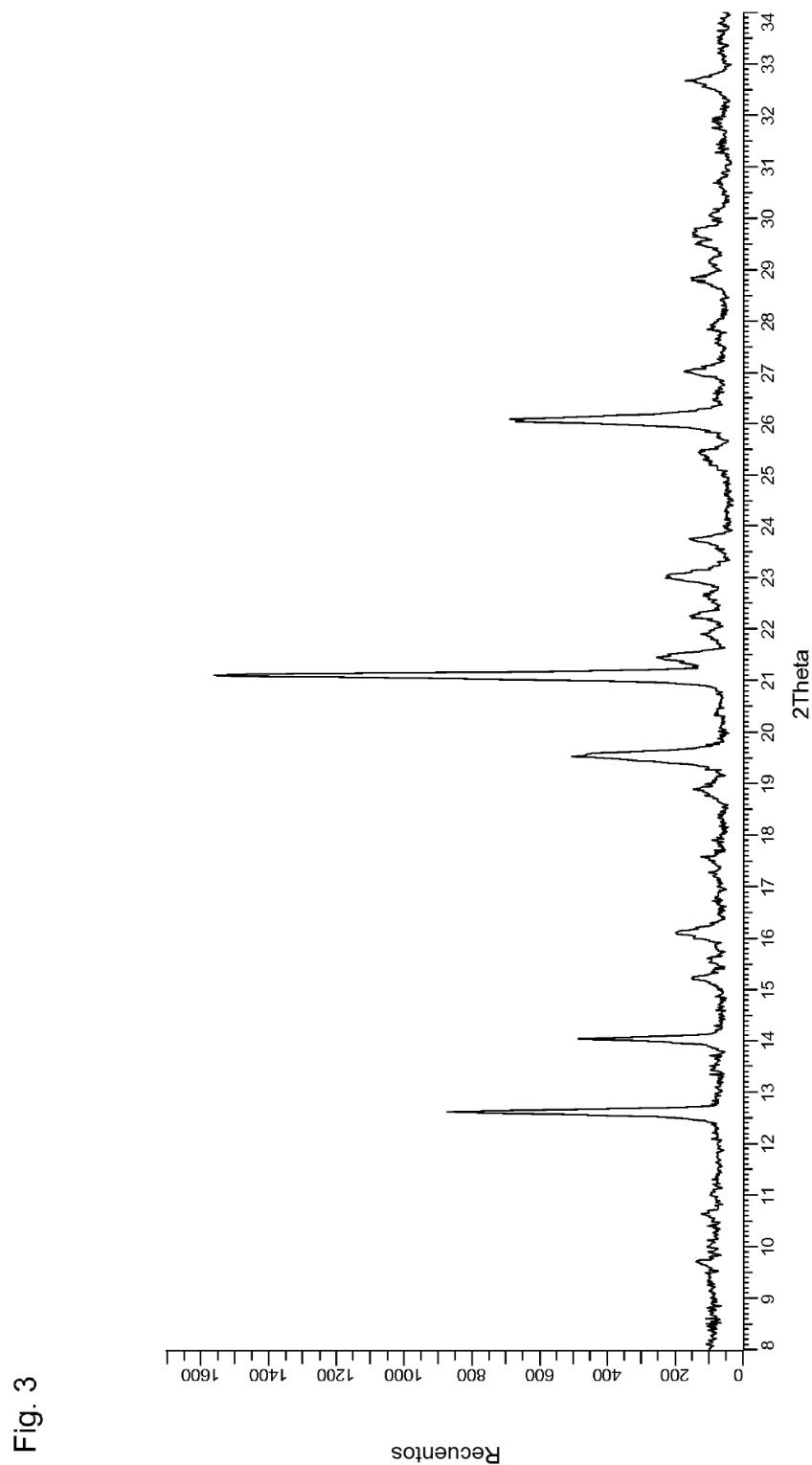


Fig. 3

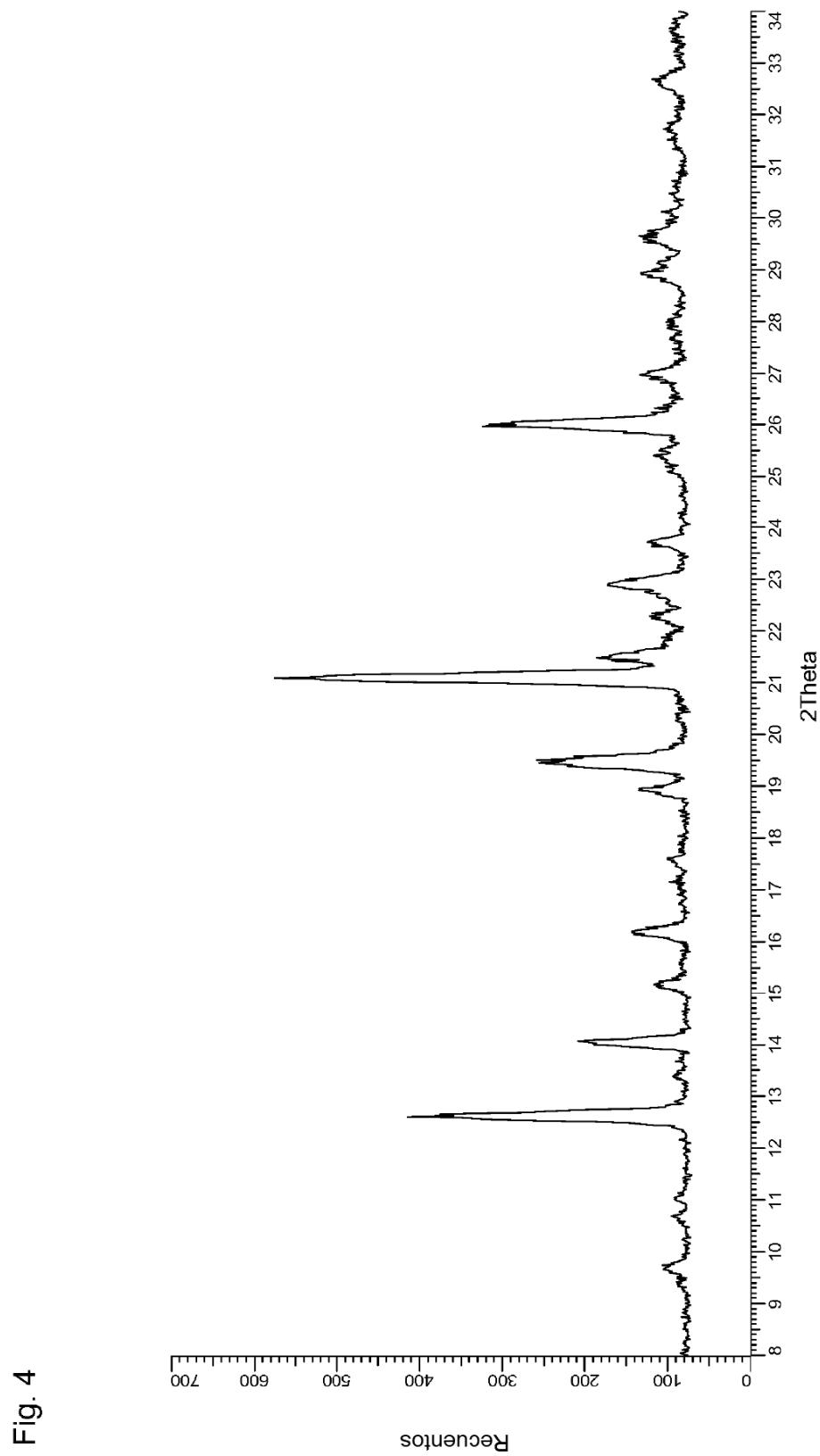


Fig. 4

Fig. 5

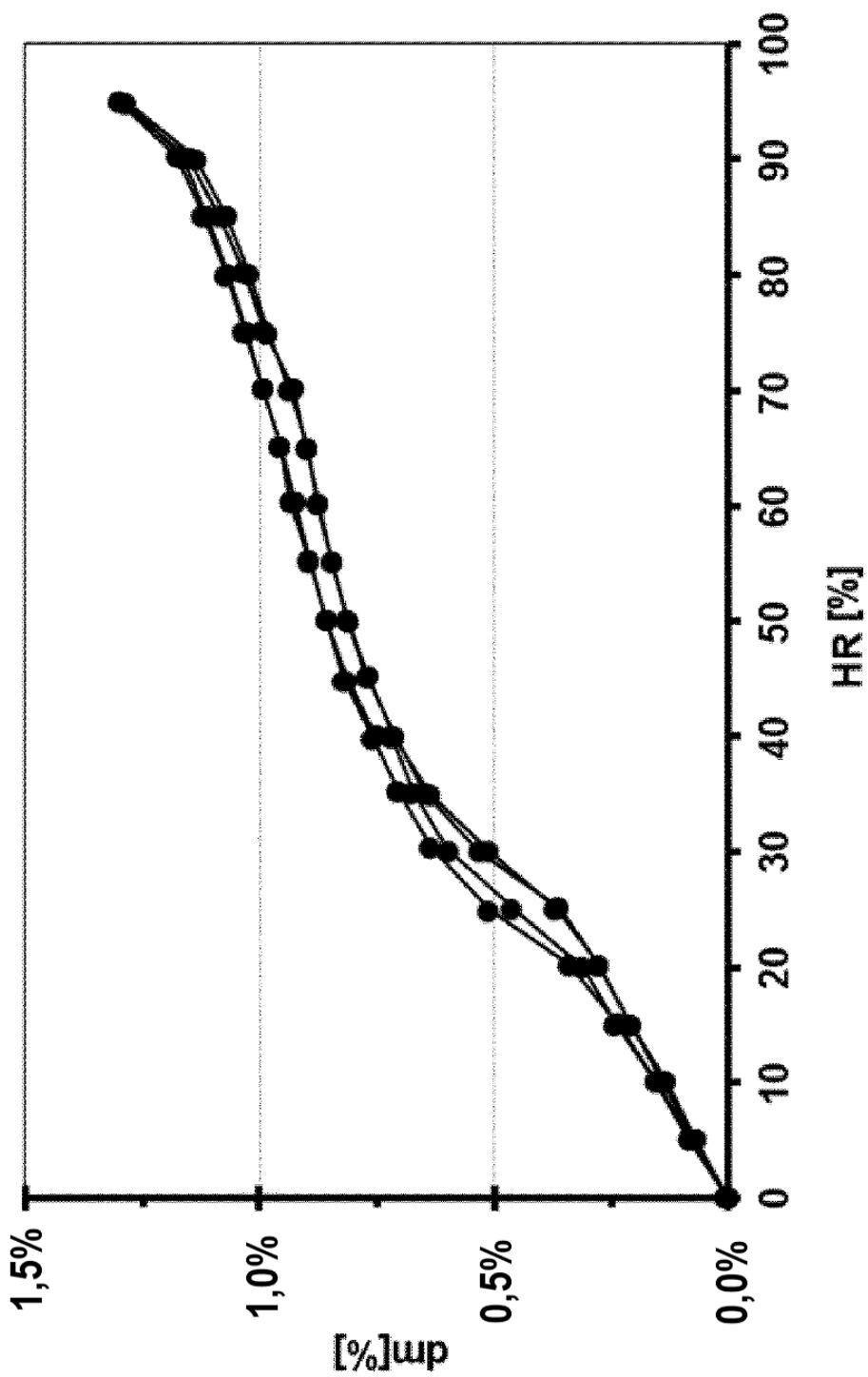


Fig. 6

