

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 914 072**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2015 PCT/JP2015/073047**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16027781**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2015 E 15834302 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2022 EP 3184520**

54 Título: **Sal de derivado de piridina monocíclico y su cristal**

30 Prioridad:

18.08.2014 JP 2014166118

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

07.06.2022

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
4-6-10 Koishikawa Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**OZAKI SHUNSUKE y
YOSHIDA KENSHI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 914 072 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

Sal de derivado de piridina monocíclico y su cristal

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una sal de un derivado de piridina monocíclico y uno de sus cristales que tiene una acción inhibidora de FGFR.

Estado de la técnica

Un FGF (factor de crecimiento de fibroblasto) se conoce como un factor de crecimiento para controlar una diversidad de funciones fisiológicas tales como el crecimiento celular, la migración celular, la infiltración celular, la supervivencia celular, la inducción diferencial, la curación de heridas y la angiogénesis.

EL FGF controla las diversas funciones fisiológicas por medios de receptores FGF (FGFRs: FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4), es decir, tirosina quinasas de receptor. Cada FGFR incluye tres tipos de dominios de un dominio extracelular, un dominio de transmembrana y un dominio de tirosina quinasa intracelular. Cuando un FGF se une al dominio extracelular de un FGFR, se forma un dímero del receptor. Posteriormente, la tirosina quinasa intracelular se activa, y después, se transmite una señal intracelular principalmente por medio de un mecanismo de MPAK (proteína de quinasa activada por mitógeno)/ERF (quinasa regulada por señales extracelular) o un mecanismo de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa)/Akt.

Al mismo tiempo, se ha presentado que diversos tipos de cáncer tales como cáncer de mama, cáncer de vejiga, EMS (síndrome mieloproliferativo 8p11), cáncer de estómago, cáncer de endometrio y cáncer de próstata están provocados como resultado de la inducción de la anomalía de señal FGF/FGFR que acompaña a la mejora de producción de FGF, amplificación del gen FGFR, sobreexpresión de FGFR, producción de proteína de fusión de FGFR, mutación de FGFR (Bibliografía que no es patente 1). Además, se ha presentado lo siguiente como cánceres acompañados por la anomalía de señal FGF/FGFR: carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovarios, sarcoma, cáncer de colon, melanoma, glioblastoma, astrocitoma, cáncer de cuello y cabeza (Bibliografías que no son patente 2 y 3), cáncer de tiroides (Bibliografía que no es patente 4), cáncer de páncreas (Bibliografías que son patente 5 y 6), cáncer de hígado (Bibliografía que no es patente 7), cáncer de piel (Bibliografía que no es patente 8), cáncer de riñón (Bibliografía que no es patente 9) y carcinoma de células escamosas de pulmón (Bibliografías que no son patente 10, 11 y 12).

Además, la señal FGF/FGFR es una de las principales señales angiogénicas en las células endoteliales junto con una señal VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)/KDR (receptor que contiene dominio de inserto-quinasa), y se presenta como implicado en la interacción entre cáncer de células estromales (fibroblastos) y células de cáncer (Bibliografía que no es patente 1).

Por consiguiente, cabe esperar que un inhibidor de FGFR que dirige una señal de FGF/FGFR funcione como fármaco antitumoral, frente a cánceres acompañados por la anomalía de señal FGF/FGFR, basándose en su acción inhibidora frente a la anomalía de señal y su acción inhibidora frente a la señal angiogénica. Recientemente, se ha presentado un inhibidor de FGFR selectivo referido como insusceptible de verse afectado por el efecto de confrontación de otra señal, tal como un inhibidor de FGFR selectivo frente a FGFR1, FGFR2 o FGFR3, que obviamente es diferente en la estructura a partir de un compuesto de la presente invención. En el desarrollo de un fármaco antitumoral en humanos, no obstante, el inhibidor de FGFR selectivo se encuentra más allá de un fármaco antitumoral que se dirige simultáneamente tanto a la señal FGF/FGFR como a la señal VEGF/KDR y no se ha puesto en el mercado todavía (Bibliografías que no son patente 13 y 14; Bibliografías que no son patente 1 y 2. La Bibliografía que no es patente 3 divulga derivados de pirimidina pero no divulga una acción inhibidora frente a la anomalía de señal de FGF/FGFR. Bibliografía que no es patente 4 divulga derivados de piridina o derivados de pirimidina que inhiben la angiogénesis inducida por VEGF y FGF. Ninguna de estas literaturas, no obstante, divulga los compuestos de la presente invención.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

Referencia 1 de la bibliografía de patentes: Publicación Internacional N°. WO 2008/075068.

Referencia 2 de la bibliografía de patentes: Publicación Internacional N°. WO 2006/000420.

Referencia 3 de la bibliografía de patentes: Publicación Internacional N°. WO 2002/032872.

Referencia 4 de la bibliografía de patentes: Publicación Internacional N°. WO 2004/020434.

Bibliografía no relacionada con patentes

Referencia 1 de la bibliografía no relacionada con patentes: Nicholas et al., "Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer", *Nature Reviews Cancer*. 2010; 10: 116-129

Referencia 2 de la bibliografía no relacionada con patentes: Jorgen WESCHE et al., Fibroblast growth factors and their receptors in cancer, *Biochem J*. 2011: 437; 199-213

Referencia 3 de la bibliografía no relacionada con patentes: Gennaro Daniele et al., FGF Receptor Inhibitors: Role in Cancer Therapy, *Curr Oncol Rep*. 2012; 14:111-119

Referencia 4 de la bibliografía no relacionada con patentes: Rosanne St. Bernard et al., Fibroblast Growth Factor Receptors as Molecular Targets in Thyroid Carcinoma, *Endocrinology*. 2005; 146: 1145-1153

Referencia 5 de la bibliografía no relacionada con patentes: Toshiyuki Ishiwata et al., Enhanced Expression of Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Ilc Promotes Human Pancreatic Cancer Cell Proliferation, *Am J Pathol*. 2012; 180: 1928-1941

Referencia 6 de la bibliografía no relacionada con patentes: G Chen et al., Inhibition of endogenous SPARC enhances pancreatic cancer cell growth: modulation by FGFR1-III isoform expression, *Br J Cancer*. 2010; 102: 188-195

Referencia 7 de la bibliografía no relacionada con patentes: Dorothy M. French et al., Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models, *PLoS One*. 2012; 7: e36713

Referencia 8 de la bibliografía no relacionada con patentes: Armelle Logie et al., Activating mutations of the tyrosine kinase receptor FGFR3 are associated with benign skin tumors in mice and humans, *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1153-1160

Referencia 9 de la bibliografía no relacionada con patentes: Tsimafeyeu I et al., Overexpression of fibroblast growth factor receptors FGFR1 and FGFR2 in renal cell carcinoma, *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45: 190-195

Referencia 10 de la bibliografía no relacionada con patentes: Jonathan Weiss et al., Frequent and Focal FGFR1 Amplification Associates with Therapeutically Tractable FGFR1 Dependency in Squamous Cell Lung Cancer, *Sci Transl Med*. 2010; 2: issue 62 62-93

Referencia 11 de la bibliografía no relacionada con patentes: Hidefumi Sasaki et al., Increased FGFR1 copy number in lung squamous cell carcinomas, *Mol Med Report*. 2012; 5: 725-728

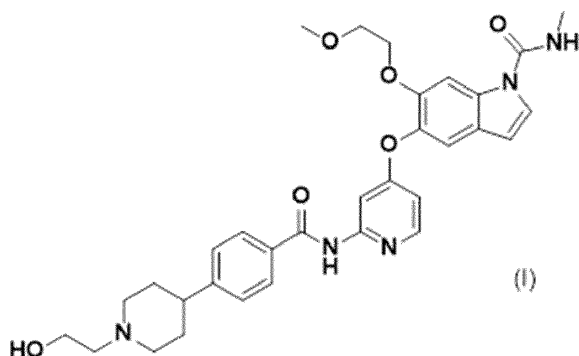
Referencia 12 de la bibliografía no relacionada con patentes: The Cancer Genome Atlas Research Network, Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers, *Nature* 2012; 489: 519-525

Referencia 13 de la bibliografía no relacionada con patentes: Paul R Gavine et al., AZD4547: An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family, *Cancer Res*. 2012; 72: 2045-2056

Referencia 14 de la bibliografía no relacionada con patentes: Vito Guagnano et al., Discovery of 3-(2,6-Dichloro -3,5-dimethoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-methyl-urea (NVP-BGJ398), A Potent and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Family of Receptor Tyrosine Kinase, *J Med Chem*. 2011; 54: 7066-7083

Compendio de la invención**Problema técnico**

Un compuesto representado por medio de la fórmula siguiente (I) 5-({2-[[{4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil}carbonil}amino]piridin-4-il]oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, en lo sucesivo referido como el compuesto (I)) tiene acciones inhibitoras FGFR1, FGFR2 y FGFR3. Generalmente, las propiedades físicas de un compuesto, una de sus sales, y sus cristales usados como producto farmacéutico afectan en gran medida a la biodisponibilidad de un fármaco, la pureza del principio activo farmacéutico y/o la prescripción de una preparación. Un objetivo de la presente invención es por tanto proporcionar una sal de un compuesto (I) o uno de sus cristales, que se pueda usar como materiales brutos para sustancias farmacéuticas.

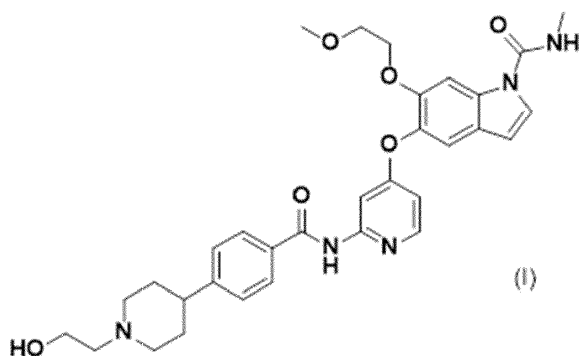


Los presentes inventores han llevado a cabo estudios serios de un compuesto (I) en consideración de las circunstancias anteriormente mencionadas, y como resultado de ello, han descubierto sales de compuesto (I) o sus cristales, completando de este modo la invención.

Solución al problema

Específicamente, la presente invención proporciona los siguientes [1] a [12].

[1] Una sal que consiste en 5-((2-(((4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil)amino)piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida representada por la fórmula (I):



y ácido succínico o ácido maleico.

[2] La sal según [1] anterior, que es una sal de succinato.

[3] La sal según [2] anterior, que es 1.5 sal de succinato de 5-((2-(((4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil)amino)piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida.

[4] La sal según [2] anterior, que es 0.5 sal de succinato de 5-((2-(((4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil)amino)piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida.

[5] La sal según [1] anterior, que es sal de maleato de 5-((2-(((4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil)amino)piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida.

[6] Un cristal de 1.5 sal de succinato de 5-((2-(((4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil)amino)piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 22.4° , 25.3° y 23.3° en difracción de rayos-X en forma de polvo medidos con irradiación de cobre; detector: contador de centelleo; voltaje del tubo: 50 kV; corriente del tubo: 300 mA; rendija: rendija de divergencia de 0.5 mm (rendija de limitación de altura de 2 mm), rendija de dispersión abierta, rendija receptora abierta; velocidad de barrido: $10^\circ/\text{min}$; intervalo de muestreo: 0.02° ; rango de barrido: de 5° a 35° ; portamuestras hecho de aluminio.

[7] Un cristal (α) de 0,5 sal de succinato de 5-((2-(((4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil)amino)piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 19.8° , 15.7° y 13.9° en difracción de rayos-X en forma de polvo medidos con irradiación de cobre; detector: contador de centelleo; voltaje del tubo: 50 kV; corriente del tubo: 300 mA; rendija: rendija de divergencia de 0.5 mm (rendija de limitación de altura de 2 mm), rendija de dispersión abierta, rendija receptora abierta; velocidad de barrido: $10^\circ/\text{min}$; intervalo de muestreo: 0.02° ; rango de barrido: de 5° a 35° ; portamuestras hecho de aluminio.

[8] Un cristal de sal de maleato de 5-((2-((4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, que tiene picos de difracción a ángulos de difracción de ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 20.1° , 17.0° y 16.2° en difracción de rayos-X en forma de polvo medidos con irradiación de cobre; detector: contador de centelleo; voltaje del tubo: 50 kV; corriente del tubo: 300 mA; rendija: rendija de divergencia de 0.5 mm (rendija de limitación de altura de 2 mm), rendija de dispersión abierta, rendija receptora abierta; velocidad de barrido: $10^\circ/\text{min}$; intervalo de muestreo: 0.02° ; rango de barrido: de 5° a 35° ; portamuestras hecho de aluminio.

[9] Un cristal de 1.5 sal de succinato de 5-((2-((4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, que tiene picos a desplazamientos químicos (± 0.5 ppm) de 108.5 ppm, 155.1 ppm y 179.9 ppm e un espectro de RMN de estado sólido de ^{13}C medido utilizando el equipo y las condiciones de medida como se describen en la descripción.

[10] El cristal según la reivindicación 9, que tiene picos a desplazamientos químicos (± 0.5 ppm) de 27.1 ppm, 34.8 ppm, 108.5 ppm, 155.1 ppm y 179.9 ppm en un espectro de RMN de estados sólido de ^{13}C medido utilizando el equipo y las condiciones de medida como se describen en la descripción.

[11] Un cristal de 1.5 sal de succinato de 5-((2-((4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos-X medido con irradiación de cobre; detector: contador de centelleo; voltaje del tubo: 50 kV; corriente del tubo: 300 mA; rendija: rendija de divergencia de 0.5 mm (rendija de limitación de altura de 2 mm), rendija de dispersión abierta, rendija receptora abierta; velocidad de barrido: $10^\circ/\text{min}$; intervalo de muestreo: 0.02° ; rango de barrido: de 5° a 35° ; portamuestras hecho de aluminio como se muestra en la Figura 1.

[12] Una composición farmacéutica que comprende la sal o el cristal según cualquiera de [1]-[11] como principio activo.

Efectos ventajosos de la invención

Las sales del compuesto (I) y sus cristales proporcionados por la presente invención poseen propiedades como se observa en los ejemplos, naturaleza higroscópica como se muestra en los ejemplos de ensayo descritos a continuación y potencial para su uso como sustancia de fármaco en sustancias farmacéuticas.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo del cristal de 1.5 sal de succinato del compuesto (I) obtenida en el Ejemplo 1. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo del cristal de 0.5 sal de succinato del compuesto (I) (α) obtenida en el Ejemplo 2. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 3 es un patrón de difracción de rayo-X en forma de polvo del cristal de la sal de maleato del compuesto (I) obtenida en el Ejemplo 3. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 4 es un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C del cristal de 1.5 sal de succinato del compuesto (I) obtenida en el Ejemplo 1.

La Figura 5 es un patrón de naturaleza higroscópica del cristal de 1.5 sal de succinato del compuesto (I) obtenida en el Ejemplo 1. La abscisa muestra la humedad relativa y la ordenada muestra el cambio de peso.

La Figura 6 es un patrón de difracción de rayos-X del cristal de la forma libre del compuesto (I) (Forma Libre A) obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-15. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 7 es un patrón de difracción de rayos-X del cristal de la forma libre del compuesto (I) (Forma Libre B) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 8 es un patrón de difracción de rayos-X del cristal de la forma libre del compuesto (I) (Hidrato de Forma Libre) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 9 es un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo del cristal de sal de mesilato del compuesto (I) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 10 es un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo del cristal de sal de tosilato del compuesto (I) obtenida en el Ejemplo de Referencia 4. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 11 es un patrón de difracción de rayos-X del cristal de sal de benzoato del compuesto (I) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 12 es un patrón de difracción de rayos-X del cristal de sal de fumarato del compuesto (I) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 13 es un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo del cristal de 0.5 sal de succinato del compuesto (I) (α) obtenido en el Ejemplo 4. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 14 es un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo del cristal de 0.5 sal de succinato del compuesto (I) (β) obtenido en el Ejemplo 5. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

La Figura 15 es un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo del cristal de 1.5 sal de succinato del compuesto (I) obtenida en el Ejemplo 6. La abscisa muestra el ángulo de difracción (2θ) y la ordenada muestra la intensidad del pico.

Descripción de las realizaciones

Una sal del compuesto (I) de la presente invención, uno de sus cristales, y sus métodos de producción se describen con detalle a continuación.

En la presente descripción, una "sal" se refiere a una entidad química formada por el compuesto (I) como componente básico y un número específico de equivalentes de un ácido para el compuesto (I).

Los ejemplos de "sal" usada en la presente memoria incluyen sales con ácido succínico y ácido maleico. Y se prefiere especialmente ácido succínico.

Las sales según la presente invención pueden ser anhidras, hidratadas o de solvato. Tal y como se usa en la presente memoria, un hidrato o solvato se refieren a que el compuesto (I) o una de sus sales y moléculas de agua o moléculas de disolvente se forman juntas, y el sólido puede ser cristalino. Los ejemplos de disolventes en los solvatos incluyen disolventes de cetona tales como acetona, 2-butanona y ciclohexanona; disolventes de éster tales como acetato de metilo y acetato de etilo; disolventes de éter tales como 1,2-dimetoxietano y éter t-butil metílico; disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, 1-propanol e isopropanol; y disolventes polares tales como N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido. El número de moléculas de agua o moléculas de disolvente con respecto al compuesto (I) o una de sus sales no está particularmente limitado, y sus ejemplos incluyen una molécula o dos moléculas.

Tal y como se usa en la presente memoria, un "cristal" se refiere a un cristal de un compuesto (I) o una de sus sales. Por consiguiente, un cristal de 1.5 sal de succinato del compuesto (I), por ejemplo, significa un cristal de una sal formada entre el compuesto (I) y ácido succínico, que tiene 1.5 moléculas de ácido succínico por cada 1 molécula del compuesto (I);

un cristal de 0.5 sal de succinato (α) de un compuesto (I), que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 19.8° , 15.7° y 13.9° en difracción de rayos-X en forma de polvo;

un cristal de sal de maleato de un compuesto (I), que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 20.1° , 17.0° y 16.2° en difracción de rayos-X en forma de polvo;

un cristal de 1.5 sal de succinato de un compuesto (I), caracterizado por tener picos a desplazamientos químicos (± 0.5 ppm) de 108.5 ppm, 155.1 ppm y 179.9 ppm en un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C ; o

un cristal de 1.5 sal de succinato de compuesto (I) según [9], caracterizada por tener picos a desplazamientos químicos (± 0.5 ppm) de 27.1 ppm, 34.8 ppm, 108.5 ppm, 155.1 ppm y 179.9 ppm en un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C .

Los picos de difracción de rayos-X en forma de polvo, descritos anteriormente, son característicos de los respectivos cristales y los picos de difracción característicos de los cristales de las 1.5 sales de succinato de compuesto (I), 0.5 sales de succinato (α) del compuesto (I) y sales de maleato de compuesto (I).

En general, pueden surgir errores en ángulos de difracción (2θ) dentro del rango de $\pm 0.2^\circ$ en difracción de rayos X en polvo y, por tanto, se debe considerar que los valores descritos anteriormente de los ángulos de difracción incluyen valores dentro del rango de aproximadamente $\pm 0.2^\circ$. Se incluyen en la presente invención, no solo cristales de determinadas sales con picos a exactamente los mismos ángulos de difracción en difracción de rayo-X en forma de polvo, sino también cristales con picos con un intervalo de error de aproximadamente $\pm 0.2^\circ$ de los ángulos de difracción.

Por tanto, por ejemplo, la frase "que tiene un pico de difracción a un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 22.4° ", tal como se utiliza en la presente, significa "que tiene un pico de difracción a un ángulo de difracción (2θ) comprendido entre 22.2° y 22.6° ". Lo mismo se aplica también a otros ángulos de difracción.

Generalmente, las intensidades de pico y anchuras a mitad de valor de los ángulos de difracción (2θ) en difracción de rayos-X en forma de polvo son diferentes para cada medición debido a las diferencias en las condiciones de medición y las dispersiones de tamaño y forma de cada partícula del cristal en forma de polvo y no siempre estables incluso aunque las formas de los cristales sean las mismas. Por tanto, en caso de comparar un patrón de difracción de rayos-X, cuando los ángulos de difracción (2θ) son iguales pero las intensidades de pico y las anchuras a mitad de valor sean diferentes, esas diferencias no implica que procedan de diferencias en la forma del cristal. De este modo, un cristal que tenga un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo, que tenga las diferencias anteriormente mencionadas con respecto a los picos de difracción característicos de un determinado cristal de sal según la presente invención, significa que el cristal tiene la misma forma cristalina del cristal de la sal según la presente invención. Tal y como se usa en la presente memoria, "tener un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo según la Fig. 1" significa que incluye no solo el caso de tener exactamente el mismo patrón que se muestra en la Figura 1, sino también el caso de tener los mismos ángulos de difracción característicos pero intensidades de pico y anchuras de a mitad de valor diferentes. De este modo, cada cristal que tiene dicho patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo significa que el cristal es idéntico al cristal según la presente invención.

Tal y como se usa en la presente memoria, "tener picos a desplazamientos químicos (± 0.5 ppm) de 27.1 ppm, 34.8 ppm, 108.5 ppm, 155.1 ppm y 179.9 ppm" significa tener picos cada uno sustancialmente equivalente a los picos a desplazamientos químicos (± 0.05 ppm) de 27.1 ppm, 34.8 ppm, 108.5 ppm, 155.1 ppm y 179.9 ppm, cuando se lleva a cabo espectrometría de RMN en estado sólido de ^{13}C en condición de medición normal o en una condición sustancialmente igual a la de la presente memoria descriptiva".

Cuando se determina si "tiene picos sustancialmente equivalentes a" o no, se debe considerar que los valores descritos anteriormente de los desplazamientos químicos incluyen valores dentro del rango de aproximadamente ± 0.5 ppm ya que en general pueden aparecer errores en desplazamientos químicos (ppm) dentro del rango de ± 0.5 ppm en un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C . En la presente invención se incluyen, por tanto, no solamente cristales con exactamente los mismos desplazamientos químicos en un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C , sino también cristales con desplazamientos químicos dentro de un rango de error de aproximadamente ± 0.5 ppm. Además, "tener un pico a desplazamiento químico (± 0.5 ppm) de 27.1 ppm" tal y como se usa en la presente memoria, por ejemplo, significa "tener un pico a un desplazamiento químico de 26.6 ppm a 27.6 ppm". Lo mismo se aplica también a otros desplazamientos químicos en espectros de RMN en estado sólido de ^{13}C .

El método de producción de las sales del compuesto (I) o sus cristales, que son una realización según la presente invención, se ilustran a continuación.

Producción del Compuesto (I)

El compuesto (I) se puede sintetizar como se describe específicamente en el Ejemplo de Producción 1 siguiente.

Métodos para producir sales del compuesto (I)

Las sales del compuesto (I) según la presente invención se pueden obtener por medio de métodos convencionales para producir sales. Específicamente, se pueden producir, por ejemplo, por medio de suspensión o disolución del compuesto (I) en un disolvente, con calentamiento si es necesario, después mediante adición a la suspensión o solución obtenida de un ácido, y mediante agitación o dejando la solución o suspensión resultante durante varios minutos a varios días a temperatura ambiente o con enfriamiento en baño de hielo. Las sales del compuesto (I) se pueden obtener como cristales o sustancias amorfas según los métodos de producción. Se puede preparar una sustancia amorfa por medio de adición de los métodos de producción a operaciones de secado por congelación, si fuese necesario. Los ejemplos de disolventes a usar en estos métodos incluyen disolventes de alcohol tales como etanol, 1-propanol e isopropanol; acetonitrilo; disolventes de cetona tales como acetona y 2-butanona; disolventes de éster tales como acetato de etilo; disolventes de hidrocarburos saturados tales como hexano y heptano; disolventes de éter tales como éter metil t-butilico o agua. Cada uno de estos disolventes se puede utilizar solo, o se pueden mezclar y utilizar dos o más.

Métodos para producir cristales del compuesto (I) o sus sales

Se puede producir un cristal del compuesto (I) o una de sus sales por medio de los métodos anteriormente mencionados para producir el compuesto (I) o una de sus sales, por medio de disolución térmica del compuesto (I) o una de sus sales en un disolvente y cristalización del mismo a través de enfriamiento con agitación.

El compuesto (I) o una de sus sales que se puede usar en la cristalización puede estar en cualquier forma: puede ser un solvato, un hidrato, un anhídrido, una sustancia amorfa, una sustancia cristalina (incluyendo las que consisten en una pluralidad de polimorfos cristalinos) o una de sus combinaciones.

Los ejemplos de disolventes a usar en la cristalización incluyen disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, isopropanol y 1-propanol; acetonitrilo; disolventes de amida tales como N,N-dimetilformamida; disolventes de éster tales como acetato de etilo; disolventes de hidrocarburo saturado tales como hexano y heptano; disolventes de cetona tales como acetona y 2-butanona; disolventes de éter tales como éter metil t-butilico o agua. Además, cada uno de estos disolventes se puede utilizar solo, o se pueden mezclar y utilizar dos o más.

La cantidad de disolvente a usar pueden seleccionarse de forma apropiada, con la condición de que el límite inferior sea la cantidad con la cual el compuesto (I) o una de sus sales se obtenga por medio de calentamiento o la suspensión se pueda agitar, y que el límite superior se la cantidad con la cual el rendimiento del cristal no se vea significativamente reducido.

Se puede añadir o no un cristal seminal (por ejemplo, el cristal del compuesto (I) deseado o una de sus sales) durante la cristalización. La temperatura, a la cual se añade el germen cristalino, no está particularmente limitada y está comprendida preferentemente entre 0 y 80°C.

La temperatura a emplear cuando el compuesto (I) o una de sus sales se disuelve por medio de calentamiento, esa a la cual el compuesto (I) o una de sus sales se disuelve, se puede seleccionar de forma apropiada dependiendo del disolvente, pero está preferentemente dentro del intervalo entre 50°C hasta la temperatura a la cual comienza el reflujo del disolvente de cristalización, y más preferentemente de 55 a 80 °C.

El enfriamiento durante la cristalización podría proporcionar sustancias que contienen formas diferentes de cristales (polimorfismo) si el enfriamiento es rápido. Por lo tanto, es deseable llevar a cabo el enfriamiento controlando la velocidad de enfriamiento, según proceda, teniendo en cuenta su efecto sobre la calidad y/o el tamaño de grano del cristal. Se prefiere, por ejemplo, un enfriamiento con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 5 y 40°C/hora. Se prefiere aún más que el enfriamiento sea a una velocidad de enfriamiento comprendida, por ejemplo, entre 5 y 25°C/hora.

Además, la temperatura de cristalización final se puede seleccionar convenientemente para el rendimiento y/o la calidad del cristal, y preferentemente está comprendida entre -25 y 30 °C.

El cristal deseado se puede obtener aislando el cristal formado mediante un procedimiento de filtración convencional, lavando el cristal separado por filtración con un disolvente, en caso necesario, y después secándolo. Como disolvente que se ha de utilizar para lavar el cristal, se puede utilizar el mismo disolvente que en la cristalización. Preferentemente, es, por ejemplo, etanol, acetona, 2-butanona, acetato de etilo, éter dietílico, éter metil t-butilico y/o hexano. Cada uno de estos disolventes se puede utilizar solo, o se pueden mezclar y utilizar dos o más.

El cristal aislado mediante el procedimiento de filtración se puede secar, según proceda, exponiéndolo al aire o a una corriente de nitrógeno, o por calentamiento.

Como tiempo de secado, el tiempo hasta que la cantidad de disolvente residual sea inferior a la cantidad predefinida se puede seleccionar, según proceda, dependiendo de la cantidad de producción, el aparato de secado y/o la temperatura de secado. Además, el secado se puede llevar a cabo con una corriente de aire o a presión reducida. El grado de reducción de la presión se puede seleccionar, según proceda, dependiendo de la cantidad de producción, el aparato de secado y/o la temperatura de secado. El cristal obtenido se puede dejar al aire tras el secado si fuese necesario.

Las sales del compuesto (I) y sus cristales se pueden formular por medio de un método convencional, y ejemplos de formas de dosificación incluyen formulaciones orales (tales como comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas y jarabes), inyecciones (para administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea y administración intraperitoneal) y formulaciones externas (tales como formulaciones de absorción transdérmica (tales como pomadas y parches), preparaciones oftálmicas, preparaciones nasales y supositorios).

Para producir una formulación sólida oral, se pueden añadir un vehículo, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante y/o un colorante, si fuese necesario, a las sales del compuesto (I) y sus cristales, y se puede producir un comprimido,

un gránulo, un agente de polvo, o una cápsula según un método convencional. Además, dicho comprimido, gránulo, agente de polvo y/o cápsula puede someterse a revestimiento, si fuese necesario.

Los ejemplos de vehículo incluyen lactosa, celulosa cristalina, los ejemplos de aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, los ejemplos de desintegrante incluyen croscarmelosa de sodio y calcio, los ejemplos de lubricante incluyen estearato de magnesio, los ejemplos de colorante incluyen óxido de titanio, y los ejemplos de agente de revestimiento incluyen hidroxipropil metil celulosa.

La formulación sólida tal como un comprimido, cápsula, gránulo o polvo puede contener normalmente cualquier cantidad de las sales del compuesto (I) y sus cristales, con tal de que ejerza la eficacia hasta el punto de ser susceptible de aplicación como medicina.

Para producir una inyección (para administración intravenosa, para administración intramuscular, para administración subcutánea, para administración intraperitoneal, y para otras), se añaden un regulador de pH, un agente tampón, un agente de suspensión, un agente de solubilidad, un antioxidante, un conservante (antiséptico) y/o un agente isotónico a las sales del compuesto (I) y sus cristales, y se puede producir una inyección por medio de un método convencional. Los preparados se pueden liofilizar para transformarlos en preparados liofilizados del tipo de disolución extemporánea.

Como regulador del pH y agente de tampón, se puede utilizar, por ejemplo, un ácido orgánico o un ácido inorgánico y/o una sal de estos. Como agente de suspensión, se puede usar hidroxipropil celulosa. Como agente de solubilización, se puede usar polisorbato 80. Como antioxidante, se puede utilizar α -tocoferol. Como conservante, se puede utilizar *para*-hidroxibenzoato de metilo, *para*-hidroxibenzoato de etilo. Como agente isotónico, se puede usar glucosa.

La formación de inyección normalmente contiene cualquier cantidad de las sales del compuesto (I) y sus cristales, con tal de que ejerza la eficacia hasta el punto de ser aplicable como medicina.

Para producir la formulación externa, se añade una materia prima de base a las sales del compuesto (I) y sus cristales, y si fuese necesario, por ejemplo, se añaden el conservante, el estabilizador, el regulador de pH, el antioxidante y/o el colorante descritos anteriormente, y por ejemplo, se puede producir una preparación dérmica (pomada, parche y similares), gotas oculares, gotas nasales y/o supositorio, por medio de métodos convencionales.

Como materias primas de base a usar, normalmente se usan diversas materias primas, por ejemplo, para medicinas, se pueden usar cuasi-fármacos y cosméticos. Los ejemplos específicos de estos incluyen materias primas tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de tipo éster, ceras, emulsionantes, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites silicónicos, surfactantes, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihídricos, polímeros hidrosolubles, minerales arcillosos y agua purificada.

La preparación externa puede normalmente contener cualquier cantidad de sales del compuesto (I) y sus cristales, con tal de que ejerza eficacia en el sentido de ser aplicables como medicina.

Una dosis de las sales del compuesto (I) y sus cristales depende del nivel de gravedad de los síntomas, la edad del paciente, sexo y peso, la forma de administración y el tipo de sal y/o el tipo específico de enfermedad, y no está especialmente limitada a menos que exceda la dosis máxima de la medicina que se puede proporcionar sin provocar una reacción adversa inaceptable, y en un paciente adulto, se administra, una vez al día o dividida en varias veces al día, a una dosis para administración oral, de forma general, de aproximadamente 30 μ g a 10 g, específicamente de 100 μ g a 5 g y más específicamente de 100 microgramos a 1 g, o una dosis para administración por inyección, de forma general, de aproximadamente 30 μ g a 1 g, específicamente de 100 μ g a 500 mg, y más específicamente de 100 μ g a 300 mg.

Ejemplo

Los compuestos según la presente invención se pueden producir por medio de métodos descritos en los Ejemplos de Producción y Ejemplos descritos a continuación, por ejemplo.

En difracción de rayos-X en forma de polvo de los cristales producidos en los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia, los cristales resultantes se colocaron en un etapa de muestra de un difractómetro de rayos-X en forma de polvo en las siguientes condiciones. Las Figuras 1-3 y 6-15 muestran los resultados.

Condiciones de medición

Portamuestras: aluminio

Objetivo: cobre

Detector: contador de centelleo

Tensión del tubo: 50 kV

Corriente del tubo: 300 mA

5 Rendija: DS de 0.5 mm (rendija limitante de la altura de 2 mm), SS abierta, RS abierta

Velocidad de barrido: 10°/min

10 Intervalo de muestreo: 0.02°

Rango de barrido: de 5 a 35°

Los espectros de RMN en estado sólido de ^{13}C de los cristales se midieron en las siguientes condiciones. La Figura 4 muestra el resultado.

15 Condiciones de medición

Aparato empleado: AVANCE400 (de Bruker Corporation)

20 Temperatura de medición: temperatura ambiente (22 °C)

Material de referencia: glicina (referencia externa: 176.03 ppm)

25 Núcleo medido: ^{13}C (100.6248425 MHz)

Tiempo de repetición del pulso: 3 segundos

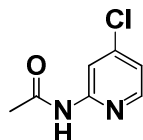
Modo del pulso: medición TOSS

30 En los Ejemplos de Producción, se usó gel de sílice 60 (Kanto Chemicals) o Gel de Sílice Presep (WAKO) como gel de sílice de purificación para la cromatografía en columna de gel de sílice a menos que se afirme lo contrario. Además, se usó gel de sílice NH (Fuji Silysia Chemical LTD.) o Hi-Flash Column Amino (YAMAZENE CORPORATION) como gel de sílice de purificación usado para la cromatografía en columna de gel de sílice NH.

35 Se usó Varian Mercury 400, Varian Mercury Plus 400, Varian INOVA 500 o Avance 600 MHz (Bruker) para la medición de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón, y se midieron los espectros de resonancia magnética nuclear de protón a 400 MHz a menos que se afirmara lo contrario. Se registran los desplazamientos de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón en la unidad de σ (ppm) con respecto a tetrametilsilano y se registran las constantes de acoplamiento en la unidad de Hertz (Hz). Las abreviaturas para los patrones de separación son las siguientes: s: singlete; d: doblete; t: triplete; m: multiplete; y brs: singlete ancho.

40 En los Ejemplos de Producción, Ejemplos y Ejemplos de Referencia, se usaron de forma apropiada productos comercialmente disponibles como compuestos comercialmente disponibles.

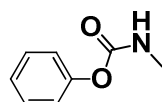
45 [Ejemplo de Producción 1-1] N-(4-cloropiridin-2-il)acetamida



50 Se disolvió 2-amino-4-cloropiridina (50 g, 389 mmol) disponible comercialmente en anhídrido acético (500 ml), se añadió trietilamina (271 ml, 1.94 mol) a 20°C, y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 12 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y después se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = 4: 1 a 1 : 1) y después se concentró la fracción objetivo a vacío para obtener el compuesto del título (66 g, 99 %).

55 ^1H -RMN Espectro (CDCl_3) δ (ppm): 2.21 (3H, s), 7.05 (1H, dd, J = 5.4, 1.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.30 (2H, s a).

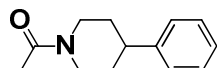
[Ejemplo de producción 1-2] metilcarbamato de fenilo



Se agitó una mezcla de hidrocloreto de metilamina disponible comercialmente (50 g, 0.74 mol), piridina (124 ml, 1.53 mol), y N,N-dimetilformamida (500 ml) a 5°C, y se añadió gota a gota clorocarbonato de fenilo comercialmente disponible (94 ml, 0.75 mol) durante 2 horas. Tras completar la adición, se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió la mezcla de reacción a agua con hielo (2 l) y se sometió a extracción con acetato de etilo (1.5 l) dos veces. Se lavó la fase orgánica con agua (1 l) y una solución salina saturada (300 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente. Se añadieron n-heptano y acetato de etilo al residuo concentrador y se recogió el precipitado por medio de filtración y se lavó con n-heptano y éter metil t-butilico para obtener el compuesto del título (74,2 g, 66 %).

¹H-RMN Espectro (CDCl₃) δ (ppm): 2.90 (3H, d, J = 4.9 Hz), 4.95 (1H, s a), 7.08-7.16 (2H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.31-7.41 (2H, m)

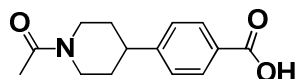
[Ejemplo de producción 1-3] 1-(4-fenilpiperidin-1-il)etanona



Se agitó una mezcla de 4-fenilpiperidina comercialmente disponible (10 g, 62 mmol), piridina (5.7 ml, 70.5 mmol), y tetrahidrofurano (80 ml) a 0°C y se añadió una mezcla de cloruro de acetilo (5 ml, 70.3 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 25 °C durante 14 horas. Se añadieron acetato (100 ml) y agua (100 ml) al líquido de reacción para la separación. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml), después se combinaron las fases orgánicas, y se lavó la parte resultante con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (100 ml), agua (100 ml) y después una solución salina saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente para obtener el compuesto del título (12.3 g, 98 %).

¹H-RMN Espectro (CDCl₃) δ (ppm): 1.52-1.78 (2H, m), 1.81-1.99 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.63 (1H, td, J = 12.9, 2.7 Hz), 2.74 (1H, tt, J = 12.1, 3.7 Hz), 3.17 (1H, td, J = 13.2, 2.6 Hz), 3.84-4.02 (1H, m), 4.69-4.89 (1H, m), 7.08-7.43 (5H, m).

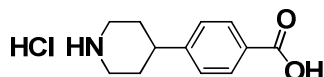
[Ejemplo de producción 1-4] ácido 4-(1-acetilpiperidin-4-il)benzoico



Se agitó una mezcla de cloruro de aluminio (III) (26 g, 195 mmol) y diclorometano (200 ml) a 0°C, y se añadió cloruro de oxalilo (20 ml, 228 mmol) durante 10 minutos. Después se añadió una mezcla de 1-(4-fenilpiperidin-1-il)etanona descrita en el Ejemplo de Producción 1-3 (12.3 g, 60.5 mmol) y diclorometano (50 ml) durante 30 minutos. Se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 25 °C durante 14 horas. Se vertió el líquido de reacción sobre hielo y se añadieron acetato de etilo (1 l) y agua (1 l) para la separación. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (1 l) dos veces, después se lavó la fase orgánica con agua (1 l) dos veces y después con una solución salina saturada (500 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente. Se añadió acetato de etilo al residuo concentrador y se recogió el producto por medio de filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (9,09 g, 61 %).

¹H-RMN Espectro (CDCl₃) δ (ppm): 1.49-1.82 (2H, m), 1.92 (2H, t, J = 13.2 Hz), 2.15 (3H, s), 2.65 (1H, t, J = 11.7 Hz), 2.75-2.94 (1H, m), 3.08-3.30 (1H, m), 3.97 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.82 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1 Hz).

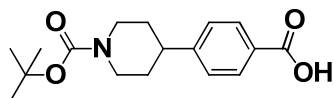
[Ejemplo de producción 1-5] hidrocloreto de ácido 4-(piperidin-4-il)benzoico



Se agitó una mezcla de ácido 4-(1-acetilpiperidin-4-il)benzoico en el Ejemplo de Producción 1-4 (4.50 g, 18.2 mmol) ácido clorhídrico 5 M (50 ml, 250 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 140 °C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y después se recogió el producto por medio de filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (3,77 g, 86 %).

¹H-RMN Espectro (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.60-2.15 (4H, m), 2.76-3.16 (3H, m), 3.27-3.45 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.65-9.04 (2H, m), 12.89 (1H, s a).

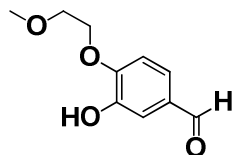
[Ejemplo de producción 1-6] ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)benzoico



Se agitó una mezcla de hidrocloreuro de ácido 4-(piperidin-4-il)benzoico descrita en el Ejemplo de Producción 1-5 (2.00 g, 8.27 mmol), una solución de hidróxido de sodio 1 M (25 ml, 25 mmol) y acetona (50 ml) a 25°C, y se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1.9 g, 8.71 mmol) en acetona (25 ml) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 25 °C durante 18 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (17 ml) bajo enfriamiento a 0°C. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100 ml) dos veces. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a vacío. Se añadieron n-heptano y éter metílico y terc-butílico al residuo concentrado y se recogió el producto por medio de filtración y se lavó con n-heptano para obtener el compuesto del título (2,30 g, 91 %).

¹H-RMN Espectro (CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (9H, s), 1.57-1.76 (2H, m), 1.84 (2H, d, J = 13.5 Hz), 2.62-2.97 (3H, m), 4.27 (2H, s a), 7.28-7.36 (2H, m), 7.98-8.10 (2H, m).

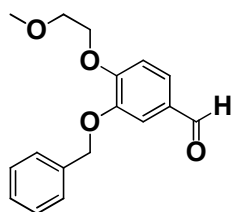
[Ejemplo de producción 1-7] 3-hidroxi-4-(2-metoxietoxi)benzaldehído



Se disolvieron 3,4-dihidroxibenzaldehído disponible comercialmente (39.3 g, 285 mmol) y carbonato de sodio (45.2 g, 427 mmol) en N,N-dimetilformamida (400 ml), después se añadió éter 2-bromoetil metílico (26.7 ml, 285 mmol) comercialmente disponible en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 5 días. Se enfrió la mezcla a 0°C y después se añadió ácido clorhídrico 2 M, acetato de etilo y agua para la separación. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, después se lavó la fase orgánica con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. Se evaporó el disolvente, se añadió diclorometano, se separó el precipitado por medio de filtración, y después se purificó el filtrado resultante con cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = de 17:3 a 1:1). Se concentró la fracción objetivo a vacío para obtener el compuesto del título (12.9 g, 23 %).

¹H-RMN Espectro (CDCl₃) δ (ppm): 3.47 (3H, s), 3.76-3.80 (2H, m), 4.25-4.29 (2H, m), 6.40 (1H, s a), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.85 (1H, s).

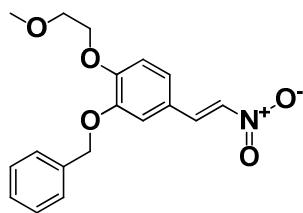
[Ejemplo de producción 1-8] 3-(benciloxi)-4-(2-metoxietoxi)benzaldehído



Se añadieron carbonato de potasio (11.8 g, 85.7 mmol) y cloruro de bencilo (10 ml, 86.9 mmol) a la mezcla líquida de 3-hidroxi-4-(2-metoxietoxi)benzaldehído descrita en el Ejemplo de Producción 1-7 (12.9 g, 65.9 mmol) en etanol (130 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se calentó la mezcla a reflujo a 90°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a 0°C y después se añadió ácido clorhídrico 2 M, acetato de etilo y agua para la separación. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo resultante con cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = de 9:1 a 1:1). Se concentró la fracción objetivo a vacío para obtener el compuesto del título (17.6 g, 93%).

¹H-RMN Espectro (CDCl₃) δ (ppm): 3.46 (3H, s), 3.79-3.85 (2H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 5.18 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.29-7.35 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.43-7.50 (4H, m), 9.82 (1H, s).

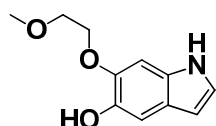
[Ejemplo de producción 1-9] (E)-2-(benciloxi)-1-(2-metoxietoxi)-4-(2-nitrovinil)benceno



Se disolvió 3-(benciloxi)-4-(2-metoxietoxi)benzaldehído descrito en el Ejemplo de Producción 1-8 (17.6 g, 61.5 mmol) en ácido acético (49.3 mmol), después se añadieron acetato de amonio (5.69 g, 73.8 mmol) y nitrometano (8.32 ml, 154 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se calentó la mezcla a reflujo a 130°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y después se recogió el precipitado por medio de filtración y se lavó con etanol para obtener cuantitativamente el compuesto del título.

¹H-RMN Espectro (CDCl₃) δ (ppm): 3.46 (3H, s), 3.78-3.84 (2H, m), 4.21-4.27 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.30-7.48 (6H, m), 7.91 (1H, d, J = 13.5 Hz).

[Ejemplo de producción 1-10] 6-(2-metoxietoxi)-1H-indol-5-ol

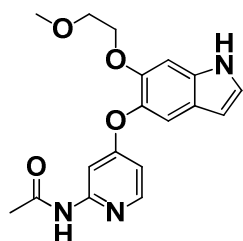


Se añadió ácido nítrico al 69 % (15 ml, 233 mmol) a una mezcla de (E)-2-(benciloxi)-1-(2-metoxietoxi)-4-(2-nitrovinil)benceno descrita en el Ejemplo de Producción 1-9 (20.2 g, 61.5 mmol) y ácido acético (120 ml) a 25°C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo, y se recogió el precipitado por medio de filtración y después se lavó con agua para obtener un producto bruto (23.0 g).

Se suspendió el producto bruto (23.0 g) en metanol (500 ml), después se añadió paladio-carbono al 10 % (contenido de agua, 50 %) (8 g) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. Se filtró el catalizador con celite, se concentró el filtrado a vacío, y se purificó la parte resultante con cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = de 2:1 a 1:1). Se concentró la fracción objetivo a vacío para obtener el compuesto del título (3.94 g, 31 %).

¹H-RMN Espectro (CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (3H, s), 3.69-3.78 (2H, m), 4.16-4.23 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.41 (1H, ddd, J = 3.1, 2.1, 0.8 Hz), 6.97 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J = 3.2, 2.5 Hz), 7.15 (1H, s), 7.94 (1H, s a).

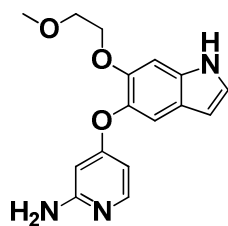
[Ejemplo de producción 1-11] N-(4-((6-(2-metoxietoxi)-1H-indol-5-il)oxi)piridin-2-il)acetamida



Se disolvieron 6-(2-metoxietoxi)-1H-indol-5-ol descrito en el Ejemplo de Producción 1-10 (3.94 g, 19.0 mmol) y N-(4-cloropiridin-2-il)acetamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-1 (3.25 g, 19.0 mmol) en dimetilsulfóxido (25 ml), después se añadió 97% terc-butóxido de potasio (2.20 g, 19.0 mmol) a temperatura ambiente, y se calentó la mezcla y se agitó a 150°C durante 13 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo al líquido de reacción a temperatura ambiente para la separación. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo tres veces y se lavó la fase orgánica combinada con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el agente de secado y se concentró el filtrado a vacío, y se purificó la parte resultante con cromatografía en columna de gel de sílice NH (n-heptano:acetato de etilo = de 2:3 a 0:1 - acetato de etilo:metanol) de 49:1 a 9:1). Se concentró la fracción objetivo a vacío para obtener el compuesto del título (3.45 g, 53%).

¹H-RMN Espectro (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.13 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.54-3.58 (2H, m), 4.07-4.11 (2H, m), 6.46-6.50 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J = 5.8, 1.9 Hz), 7.05 (1H, s), 7.14-7.17 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.75 (1H, s a), 8.02 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.10 (1H, s a), 8.19 (1H, s a).

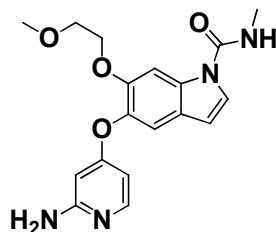
[Ejemplo de Producción 1-12] 4-((6-(2-metoxietoxi)-1H-indol-5-il)oxi)piridin-2-amina



Se disolvió N-4-((6-(2-metoxietoxi)-1H-indol-5-il)oxi)piridin-2-il)acetamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-11 (3.45 g, 10.1 mmol) en metanol (50 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio 2 M (50 ml) a temperatura ambiente, y se calentó la mezcla a 70°C durante 3 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción para la separación. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo tres veces y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el agente de secado y se concentró el filtrado a vacío y se purificó la parte resultante con cromatografía en columna de gel de sílice NH (n-heptano:acetato de etilo = de 3:7 a 0:1 - acetato de etilo:metanol = de 49:1 a 24:1). Se concentraron la fracción objetivo y la fracción de mezcla a vacío por separado uno de otro, se purificó la fracción de mezcla de nuevo con cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = de 1:0 a 9:1) y después se combinó la parte resultante con la fracción objetivo descrita anteriormente para obtener el compuesto del título (2.60 g, 86 %).

¹H-RMN Espectro (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.31 (3H, s), 3.58-3.63 (2H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 4.28 (2H, s a), 5.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 6.1, 2.2 Hz), 6.44-6.52 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.15-7.20 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.22 (1H, s a).

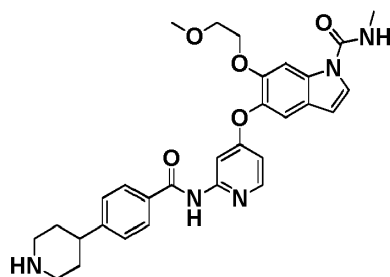
[Ejemplo de Producción 1-13] 5-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida



Se disolvió 4-((6-(2-metoxietoxi)-1H-indol-5-il)oxi)piridin-2-amina descrita en el Ejemplo de Producción 1-12 (2.60 g, 8.67 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml), después se añadió hidruro de sodio oleoso de 50 - 72 % (499 mg) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió metilcarbamato de fenilo del Ejemplo del Producción 1-2 (1.97 g, 13.0 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadieron acetato de etilo y agua para la separación. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo dos veces, se añadió cloruro de sodio a la fase acuosa, y se extrajo la parte resultante con acetato de etilo tres veces. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el agente de secado y se concentró el filtrado a vacío, y después se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice NH (n-heptano:acetato de etilo = de 1:4 a 0:1 - acetato de etilo:metanol = de 49:1 a 24:1). Se concentró la fracción objetivo a vacío, y se añadió acetato de etilo y se recogió el precipitado por medio de filtración y se lavó para obtener el compuesto del título (2.23 g, 72 %).

¹H-RMN Espectro (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.06 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.29 (3H, s), 3.59-3.63 (2H, m), 4.14-4.17 (2H, m), 4.30 (2H, s a), 5.52-5.59 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 5.8, 1.9 Hz), 6.55 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.27-7.29 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.99 (1H, s).

[Ejemplo de Producción 1-14] 6-(2-metoxietoxi)-N-metil-5-[[2-([4-(piperidin-4-il)fenil]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]-1H-indol-1-carboxamida

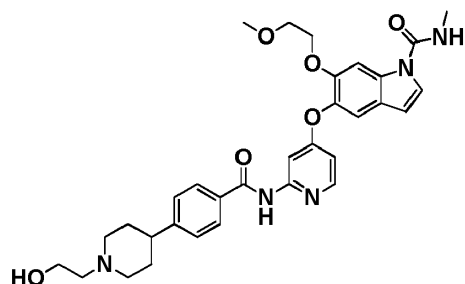


Se disolvió benzotriazol (609 mg, 5.11 mmol) en diclorometano (25 ml), se añadió cloruro de tionilo (373 μ l, 5.11 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)benzoico descrito en el Ejemplo de Producción 1-6 (1.3 g, 4.26 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de fibra de vidrio completamente cubierto con sulfato de sodio anhidro y se lavó la parte resultante con diclorometano, se añadió el filtrado a una mezcla de 5-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-13 (0.95 g, 2.67 mmol), trietilamina (1.86 ml, 13.3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (16 mg, 0.133 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y diclorometano (20 ml) a 0°C durante 5 minutos, y se lavó la mezcla con diclorometano (10 ml) y después se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió una solución acuosa de metilamina al 40 % (2.3 ml, 26.7 mmol), y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción para la separación y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo tres veces. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró el agente de secado, después se concentró el filtrado a vacío y se purificó la parte resultante en con cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = de 1:1 a 0:1 - acetato de etilo:metanol = de 49:1 a 23:2) para obtener el producto bruto (1.11 g).

Se disolvió el producto bruto (1.11 g) en diclorometano (50 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (5.0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró la parte resultante a vacío, y después se disolvió el residuo en diclorometano y trietilamina y se concentró la parte resultante a vacío. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo:metanol = de 1:0 a 22:3) para obtener el compuesto del título (829 mg, 57 %).

¹H-RMN Espectro (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.59-1.69 (2H, m), 1.83 (2H, d, J = 14.1 Hz), 2.68 (1H, tt, J = 12.0, 3.6 Hz), 2.75 (2H, td, J = 12.2, 2.4 Hz), 3.04 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.17-3.23 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.55-3.61 (2H, m), 4.15-4.21 (2H, m), 5.57-5.65 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 5.8, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.30-7.34 (3H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.50 (1H, s a).

[Ejemplo de Producción 1-15] 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida

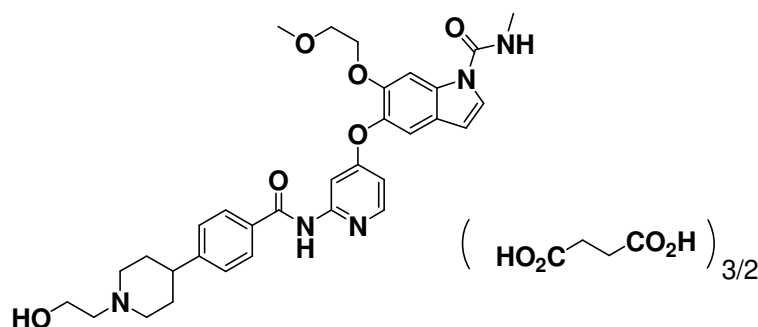


Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (114 mg, 0.54 mmol) y 2-hidroxiacetaldehído disponible comercialmente (34.4 mg, 0.57 mmol) a una mezcla de 6-(2-metoxietoxi)-N-metil-5-[(2-[(4-(piperidin-4-il)fenil)carbonil]amino)piridin-4-il]oxi)-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-14 (100 mg, 0.18 mmol) y tetrahidrofurano (4 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la mezcla de reacción para la separación. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica combinada con una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo resultante con cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo:metanol = de 1:0 a 97:3 - 9:1). Se concentró la fracción objetivo a vacío, después se recogió el precipitado por medio de filtración y se lavó con una mezcla líquida de éter dietílico y n-hexano para obtener el compuesto del título (90 mg, 83 %). Los ángulos típicos de difracción de rayos-X en forma de polvo del compuesto obtenido (forma libre del compuesto (I) (Forma Libre A)) se muestran a continuación. ($2\theta \pm 0.2^\circ$): 10.4°, 10.9°, 11.4°, 13.5°, 16.1°, 19.7°, 20.4°, 21.5°, 23.3° y 24.3°.

¹H-RMN Espectro (CDCl₃) δ (ppm): 1.70-1.92 (4H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.53-2.65 (3H, m), 3.01-3.09 (5H, m), 3.26 (3H, s), 3.56-3.60 (2H, m), 3.64 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.15-4.20 (2H, m), 5.49-5.54 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 5.8, 2.3 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.30-7.35 (3H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.50 (1H, s a).

[Ejemplo 1]

Preparación de un cristal de 1.5 sal de succinato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida (otro nombre: 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida=butanodioato (2:3))



Se pesaron 2.93 g of 5-({2-[(4-{1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il}fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15, en un matraz de recuperación, se añadieron 60 ml de etanol, y se calentó la mezcla y se agitó a 70°C en un baño de aceite para la disolución. Se añadió ácido succínico (1.23 g), después se apagó el baño de aceite y se enfrió de forma gradual. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se agitó a 5°C durante 1 hora. Se recogió el sólido por medio de filtración para obtener el compuesto del título (3.70 g).

¹H-RMN Espectro (600MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.96-2.10 (4H, m), 2.52 (6H, s), 2.93 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.16 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.22 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=4.7 Hz), 3.61 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.14 (2H, t, J=4.6 Hz), 6.61 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.68 (1H, dd, J=5.8, 2.3 Hz), 7.37 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.08 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=5.8 Hz).

¹³C-RMN(100 MHz, estado sólido) δ (ppm): 27.1, 28.3, 29.7, 34.8, 38.0, 41.3, 54.0, 57.3, 59.7, 60.9, 72.1, 72.5, 103.3, 104.2, 108.5, 116.9, 126.9, 128.6, 134.5, 136.7, 140.7, 149.4, 151.3, 155.1, 169.5, 170.1, 175.6, 179.9, 183.7.

[Ejemplo 2]

Preparación de un cristal de 0.5 sal de succinato de 5-({2-[(4-{1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il}fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida(α)

Se añadieron 117 mg of 5-({2-[(4-{1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il}fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15 y ácido succínico (11.8 mg) a un matraz de recuperación de 30 ml, se añadió una solución de 2 ml de isopropanol/agua (8/2, v/v), se llevó a cabo irradiación por ultrasonidos, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Se recogió el sólido por medio de filtración para obtener el compuesto del título (77.5 mg).

¹H-RMN Espectro (600MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.86-2.00 (4H, m), 2.51 (2H, s), 2.62 (2H, m), 2.79 (1H, m), 2.87 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.96 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.36 (2H, d, J=11.8 Hz), 3.56 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.79 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.15 (2H, t, J=4.6 Hz), 6.61 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.68 (1H, dd, J=5.7, 2.1 Hz), 7.37 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.58 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=5.8 Hz).

[Ejemplo 3]

Preparación de un cristal de sal de maleato de 5-({2-[(4-{1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il}fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida

Se añadieron ácido maleico (24.1 mg) y 2 ml de acetona a 101 mg de 5-({2-[(4-{1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il}fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se recogió el sólido por medio de filtración para obtener el compuesto del título (113 mg).

[Ejemplo 4]

Preparación de un cristal de 0.5 sal de succinato de 5-({2-[(4-{1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il}fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida (α)

Se añadieron 550 mg of 5-({2-[(4-{1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il}fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, ácido succínico (55.3 mg) y agua (5.5 ml) a un tubo de ensayo, y se llevó a cabo irradiación por ultrasonidos, y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el sólido durante la noche. Se molió el sólido en un mortero de ágata, y se almacenó bajo la condición de 40°C/75 % de HR durante aproximadamente 1.5 horas, y después se obtuvo el compuesto del título (620 mg).

¹H-RMN Espectro (CD₃OD) δ (ppm): 1.86-2.00 (4H, m), 2.51 (2H, s), 2.62 (2H, m), 2.79 (1H, m), 2.87 (2H, t a, J=5.5 Hz), 2.96 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.36 (2H, d a, J=11.8 Hz), 3.56 (2H, t a, J=4.6 Hz), 3.79 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.15 (2H, t a, J=4.6 Hz), 6.61 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.68 (1H, dd, J=5.7, 2.1 Hz), 7.37 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.58 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=5.8 Hz)

[Ejemplo 5]

Preparación de un cristal de 0.5 sal de succinato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida 0.5 (β)

Se secó la muestra obtenida en el Ejemplo 4 a presión reducida durante 3 días para obtener el compuesto del título.

¹H-RMN Espectro (CD₃OD) δ (ppm): 1.87-2.00 (4H, m), 2.51 (2H, s), 2.65 (2H, m), 2.79 (1H, m), 2.89 (2H, t a, J=5.6 Hz), 2.95 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.38 (2H, d a, J=12.1 Hz), 3.56 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.14 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=3.7 Hz), 6.67 (1H, dd, J=5.8, 2.3 Hz), 7.37 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=5.8 Hz)

[Ejemplo 6]

Preparación de 1.5 sal de succinato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida

Se disolvieron 251 mg de 1.5 sal de succinato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida en 25 ml de solución acuosa de alcohol terc-butílico al 50 %.

Se añadieron 3 ml de solución de muestra a un tubo de ensayo, y se congeló la solución de muestra en etanol enfriado con hielo seco. Se retiró el disolvente sobre el liofilizador para obtener el compuesto del título (30.8 mg).

¹H-RMN Espectro (CD₃OD) δ (ppm): 1.96-2.11 (4H, m), 2.53 (6H, s), 2.93 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.15 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.22 (3H, s), 3.56 (2H, m), 3.60 (2H, d a, J=12.4 Hz), 3.87 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.15 (2H, t a, J=4.6 Hz), 6.61 (1H, d, J=3.7 Hz), 6.68 (1H, d a, J=3.8 Hz), 7.37 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.73 (1H, s a), 7.88 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.08 (1H, s), 8.15 (1H, d a, J=5.0 Hz)

[Ejemplo de Referencia 1]

Preparación de un cristal de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida (Forma Libre B)

Se pesaron 93.2 mg of 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15 en un tubo de ensayo, después se añadieron 2.99 ml de isopropanol y 264 μl de agua. Se calentó la mezcla a 70-100°C en un baño de aceite para disolución. Se agitó la solución resultante a -5 °C en un baño de control termostático durante 16 horas. Se recogió el precipitado sólido por medio de filtración y se secó a presión reducida durante la noche para obtener el compuesto del título. Los ángulos de difracción de rayos-X en forma de polvo del compuesto obtenido se muestran a continuación. (2θ ± 0.2°): 7.8°, 10.8°, 13.1°, 14.2°, 17.8°, 21.5°, 21.7°, 23.4°, 24.5° y 29.0°.

[Ejemplo de Referencia 2]

Preparación de un cristal de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida (Hidrato de Forma Libre)

Se añadieron 2 ml de isopropanol y 2 ml de agua a 208 mg de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15. Tras llevar a cabo la irradiación por ultrasonidos en agua con hielo, se agitó la mezcla a 5°C durante 3 días. Se recogió el sólido suspendido por medio de filtración para obtener el compuesto del título (106 mg). Los ángulos de difracción de rayos-X en forma de polvo del compuesto obtenido se muestran a continuación. (2θ ± 0.2°): 8.8°, 9.6°, 15.2°, 16.3°, 20.0°, 20.8°, 21.4°, 22.0°, 23.8° y 27.1°.

[Ejemplo de Referencia 3]

Preparación de un cristal de sal de mesilato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida

Se añadieron 2 ml de acetona a 30.1 mg de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15, después se añadió ácido metanosulfónico(4.0 μl) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se recogió el sólido por medio de filtración

para obtener el compuesto del título (20.4 mg). Los ángulos de difracción de rayos-X en forma de polvo del compuesto obtenido se muestran a continuación. ($2\theta \pm 0.2^\circ$): 11.7° , 13.7° , 15.2° , 16.9° , 18.0° , 18.7° , 19.9° , 21.1° , 22.0° y 24.1° .

[Ejemplo de Referencia 4]

Preparación de un cristal de sal de tosilato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida

Se añadieron 2 ml of acetona a 30.7 mg de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15, después se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (12.3 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se recogió el sólido por medio de filtración para obtener el compuesto del título (15.1 mg). Los ángulos de difracción de rayos-X en forma de polvo del compuesto obtenido se muestran a continuación. ($2\theta \pm 0.2^\circ$): 11.9° , 12.6° , 13.5° , 13.8° , 17.6° , 18.0° , 18.6° , 20.4° , 21.4° y 23.3° .

[Ejemplo de Referencia 5]

Preparación de un cristal de sal de benzoato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida

Se añadieron 0.2 ml de acetato de etilo a una mezcla de 20.3 mg de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15 y ácido benzoico (8.91 mg) y se agitó a temperatura ambiente. Trascurridas 2 horas, se añadió 0.1 ml de acetato de etilo, y se agitó la mezcla de reacción de forma adicional durante la noche. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto del título. Los ángulos de difracción de rayos-X en forma de polvo del compuesto obtenido se muestran a continuación. ($2\theta \pm 0.2^\circ$): 9.3° , 13.9° , 14.5° , 15.8° , 18.1° , 19.4° , 20.5° , 21.3° , 22.6° y 26.2° .

[Ejemplo de Referencia 6]

Preparación de un cristal de sal de fumarato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida

Se añadieron 2 ml de acetona a una mezcla de 30.6 mg de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15 y ácido fumárico (7.24 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto del título. Los ángulos de difracción de rayos-X en forma de polvo del compuesto obtenido se muestran a continuación. ($2\theta \pm 0.2^\circ$): 9.6° , 13.8° , 15.7° , 16.7° , 19.8° , 21.0° , 22.0° , 22.4° , 24.7° y 25.7° .

[Ejemplo de Referencia 7]

Preparación de un cristal de sal de hidrocloreto de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida

Se añadieron 2 ml de acetona y ácido clorhídrico 6 N (10.0 μ l) a 29.5 ml de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se aisló el compuesto del título a partir del disolvente en forma de aceite.

[Ejemplo de Referencia 8]

Preparación de un cristal de sal de hidrobromuro de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida

Se añadieron 2 ml de acetona y ácido bromhídrico (7.8 μ l) a 32.7 mg de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida descrita en el Ejemplo de Producción 1-15, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se aisló el compuesto del título a partir del disolvente en forma de aceite.

[Ejemplo de ensayo]

Se llevaron a cabo los siguientes Ejemplos de Ensayo y se evaluaron las propiedades físicas o los efectos farmacológicos del compuesto (I) descrito en el Ejemplo de Producción 1-15 o las sales del compuesto (I) y sus cristales.

[Ejemplo de Ensayo 1] Naturaleza higroscópica

Se usó un aparato de sorción de vapor dinámico para evaluar la naturaleza higroscópica de la sal 1.5 succinato del compuesto (I) del Ejemplo 1. La temperatura de la muestra que forma parte del aparato se mantuvo en 25°C y se ajustó la humedad relativa (HR) paso a paso dentro de un intervalo de un 5 % a un 95 %. Se reguló la humedad relativa ajustando los caudales relativos de nitrógeno seco a 0 % de HR y 100 % de humedad. Se midió el peso de la muestra cada 2 minutos con la micro balanza. Se modificó sucesivamente la humedad cuando la magnitud del cambio de peso durante 5 minutos fue menor de 0,01 %. El resultado se muestra en la Figura 5.

[Ejemplo de Ensayo 2] Actividad inhibidora de quinasa libre celular

A una placa blanca de 96 pocillos de fondo plano (Sumitomo Bakelite Co., Ltd., MS-8496W), se añadieron 10 µl de solución de proteína FGFR1 (Carna Biosciences, Inc., 08-133) diluida hasta 1 µg/ml con tampón de ensayo (HEPES-NaOH 20 mM, Tritón X-100 al 0.01 %, DTT 2 mM y MgCl₂ 5mM), 10 µl de una solución tampón de ensayo que contenía sustrato de CSK-tide (Ana Spec Inc., 63843) en una concentración final de 1000 nM y ATP (Promega Corporation, V9102) en una concentración final de 58.3 µM, y 5 µl de una sustancia de ensayo diluida con tampón de ensayo, y se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Para medir la actividad de quinasa, se usó el Ensayo de Quinasa ADP-Glo (TM) (Promega Corporation, V9102). Tras la reacción, se añadieron 25 µl de reactivo de ADP-Glo a cada pocillo de la placa, y se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos hasta detener la reacción de quinasa y para eliminar el ATP restante. Se añadió de forma adicional reactivo de detección de quinasa, y se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos, para provocar la conversión de ADP a ATP, una reacción de acoplamiento de luciferasa/luciferina y una reacción luminosa por medio de ATP. Para evaluar la actividad enzimática, se midió la cantidad de luminiscencia en cada pocillo por medio de Envision (TM) (PerkinElmer Co., Ltd.). Los valores de luminiscencia de los pocillos que contienen la proteína de quinasa sin adición de la sustancia de ensayo se definieron como el 100 % y los valores de luminiscencia de los pocillos sin adición de sustancia de ensayo ni de proteína de quinasa se definieron como el 0 %. Después, se calculó la proporción de valor de luminiscencia en presencia de la sustancia de ensayo. Sobre la base de esta proporción de valor de luminiscencia, se calculó la concentración de la sustancia de ensayo necesaria para inhibir la actividad de quinasa en un 50 % (es decir, un valor de IC₅₀).

Se midieron la actividad inhibidora de quinasa libre celular FGFR2, actividad inhibidora de quinasa libre celular FGFR3 y la actividad inhibidora de quinasa libre celular FGFR4, respectivamente, usando una proteína FGFR2 (Carna Biosciences, Inc., 08-134), proteína FGFR3 (Carna Biosciences, Inc., 08-135) o proteína FGFR4 (Carna Bioscience, Inc., 08-136) de la misma manera que el caso de la actividad inhibidora de quinasa libre celular FGFR1 anteriormente mencionada. No obstante, con respecto a la concentración de ATP, se evaluó la actividad inhibidora de quinasa libre celular en una concentración final de 35 µM para FGFR2, en una concentración final de 16.7 µM para FGFR3 y en una concentración final de 75 µM para FGFR4. Para FGFR3 y FGFR4, la reacción con la sustancia de ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas. Sus resultados se muestran en la Tabla 1.

<Datos de actividad inhibidora de quinasa libre celular>

[Tabla 1]

Sustancia de ensayo	FGFR1 (IC ₅₀ (nM))	FGFR2 (IC ₅₀ (nM))	FGFR3 (IC ₅₀ (nM))	FGFR4 (IC ₅₀ (nM))
Compuesto (I)	5,7	5,1	6,0	683,3

[Ejemplo de Ensayo 3] ensayo de inhibición de crecimiento SNU-16

Se ha presentado que la estirpe celular SNU-16 de cáncer de estómago en humanos (ATCC Número CRL-5974) alberga la amplificación del gen FGFR2 (Cancer Res. 2008. 68: 2340-2348). Se mantuvieron las células SNU-16 en medio de RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 187-02021) que contenía FBS al 10 %, y penicilina/estreptomicina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 168-23191) en un incubador a 5 % de CO₂ (37°C). A cada pocillo de una placa de 96 pocillos (Becton, Dickinson and Company, 35-3075), se añadieron 150 µl de suspensión celular SNU-16 ajustada a una concentración de 1 × 10⁴ células/ml con medio de RPMI-1640 que contenía FBS al 10 %, y se incubó la célula durante la noche en un incubador a un 5 % de CO₂(37°C). Al día siguiente, se añadieron 50 µl de una sustancia de ensayo con medio de RPMI-1640 que contenía FBS al 10 %, y se incubó la parte resultante durante 3 días en un incubador al 5 % de CO₂(37°C). Posteriormente, se añadieron 10 µl de Estuche de Cuenta Celular-8 (Dojindo Laboratories, CK04) a cada pocillo, y se incubó la parte resultante durante 1 hora a 2 horas en un incubador a 5 % de CO₂ (37°C) para provocar una reacción de color. Se midió el valor de absorbancia con ENVISION (PerkinElmer Co., Ltd.) a 450 nm. Se definió el valor de absorbancia de los pocillos sin añadir la sustancia de ensayo como 100 % y el valor de absorbancia de los pocillos que no contenían células se definió como 0 %. Entonces, se calculó la proporción de absorbancia en presencia de la sustancia de ensayo. Se calculó la concentración de la sustancia de ensayo necesaria para inhibir el crecimiento celular en un 50 % (es decir, un valor de IC₅₀), y se muestra en la Tabla 2.

<Datos de evaluación de la actividad inhibidora de crecimiento de SNU-16>

[Tabla 2]

Sustancia de ensayo	SNU-16 (IC ₅₀ (nM))
Compuesto (I)	4,2

5 [Ejemplo de Ensayo 4] Efecto antitumoral en modelo de xenoinjerto subcutáneo SNU-16 en ratones

Se ajustó una estirpe celular de cáncer de estómago en humanos SNU-16, que se había sometido a cultivo en un medio de RPMI-1640 que contenía un 10 % de FBS, y penicilina/estreptomicina a una concentración de 1×10^8 células/ml con Solución de Sal Equilibrada de Hank (GIBCO #24020) para preparar una suspensión celular, y se mezcló la suspensión con MATRIGEL (BD Biosciences, Cat# 354234) en una proporción de 1:1 para preparar una suspensión celular en una concentración de 5×10^7 células/ml. Se inoculó la suspensión celular en un volumen de 100 µl en una parte subcutánea del flanco derecho de un ratón atímico, de 6 a 7 semanas de edad (BALB/cAJcl-nu/nu, hembra, Clea Japan Inc.). Siete días después del inóculo celular, se midieron el diámetro más corto y más largo del tumor en cada ratón usando un calibre digital electrónico (calibre Digimatic TM, Mitutoyo Corporation) para calcular el volumen del tumor según la siguiente fórmula de cálculo:

$$\text{Volumen del tumor (mm}^3\text{)} = \text{Diámetro más largo (mm)} \\ \times \text{Diámetro más corto (mm)} \times \text{Diámetro más corto (mm)} / 2$$

Sobre la base de los volúmenes de tumor obtenidos el primer día de administración, se agruparon los ratones atímicos de manera que las medias de los volúmenes de tumor fueran sustancialmente iguales entre los grupos. Se disolvió cada sustancia de ensayo en DMSO, se añadió Tween 80 al mismo para preparar una solución de una concentración 10 veces y se almacenó la solución preparada de este modo en un congelador antes del uso. Inmediatamente antes de la administración, se diluyó la solución de reserva con una solución de glucosa al 5 % para obtener una solución de administración final (en que la proporción en % entre DMSO, Tween 80 y la solución de glucosa al 5 % fue de 3.5:6.5:90). Se administró cada muestra de evaluación por vía oral al grupo de administración de la sustancia de ensayo a un volumen de 20 ml/kg una vez al día de forma continua durante 11 días, y en un grupo de control, se administró un disolvente de administración por vía oral en las mismas condiciones. De paso, el experimento se llevó a cabo sobre grupos que consistían de 5 ratones.

Con respecto a cada uno de los grupos de control y el grupo de administración de sustancia de ensayo, se calculó la proporción en peso medida en el día final con respecto al peso medido el primer día (peso corporal relativo: RBW). Si la proporción de RBW del grupo de administración de sustancia de ensayo/el RBW del grupo de control es de 0.9 o más, se definió el grupo de administración de sustancia de ensayo correspondiente como bien tolerado. En el grupo de administración de sustancia de ensayo definido de este modo como bien tolerado, se calculó una proporción de volumen tumoral del grupo de dosificación de sustancia de ensayo con respecto al volumen del tumor del grupo de control obtenido en el último día (T/C) (%), y se muestra en la Tabla 3.

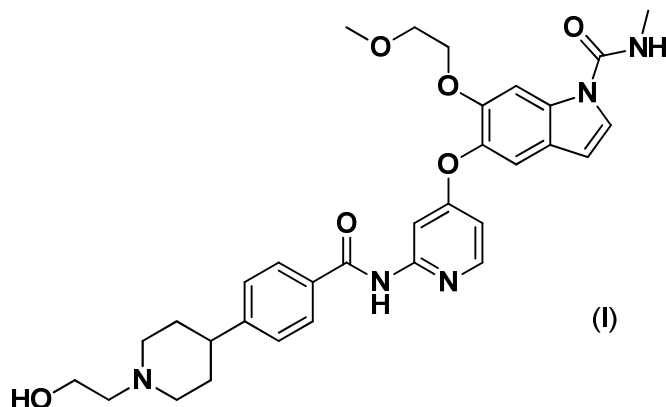
<Datos de evaluación del efecto antitumoral en modelo de xenoinjerto subcutáneo SNU-16 en ratones>

[Tabla 3]

Sustancia de Ensayo	Dosificación (mg/kg)	T/C (%)
Compuesto (I)	6,25	49
	12,5	26
	25	16
	50	7

REIVINDICACIONES

1. Una sal que consiste en 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida representada por medio de la fórmula (I):



y ácido succínico o ácido maleico.

2. La sal según la reivindicación 1, que es una sal de succinato.

3. La sal según la reivindicación 2, que es 1.5 sal de succinato 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida.

4. La sal según la reivindicación 2, que es 0.5 sal de succinato 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida.

5. La sal según la reivindicación 1, que es una sal de maleato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida.

6. Un cristal de 1.5 sal de succinato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, que tiene picos de difracción a ángulos de difracción de ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 22.4° , 25.3° y 23.3° en difracción de rayos-X en forma de polvo medidos con irradiación de cobre; detector: contador de centelleo; voltaje del tubo: 50 kV; corriente del tubo: 300 mA; rendija: rendija de divergencia de 0.5 mm (rendija de limitación de altura de 2 mm), rendija de dispersión abierta, rendija receptora abierta; velocidad de barrido: $10^\circ/\text{min}$; intervalo de muestreo: 0.02° ; rango de barrido: de 5° a 35° ; portamuestras hecho de aluminio.

7. Un cristal (α) de 0.5 sal de succinato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 19.8° , 15.7° y 13.9° en difracción de rayos-X en forma de polvo medidos con irradiación de cobre; detector: contador de centelleo; voltaje del tubo: 50 kV; corriente del tubo: 300 mA; rendija: rendija de divergencia de 0.5 mm (rendija de limitación de altura de 2 mm), rendija de dispersión abierta, rendija receptora abierta; velocidad de barrido: $10^\circ/\text{min}$; intervalo de muestreo: 0.02° ; rango de barrido: de 5° a 35° ; portamuestras hecho de aluminio.

8. Un cristal de sal de maleato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, que tiene picos de difracción a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0.2^\circ$) de 20.1° , 17.0° y 16.2° en difracción de rayos-X en forma de polvo medidos con irradiación de cobre; detector: contador de centelleo; voltaje del tubo: 50 kV; corriente del tubo: 300 mA; rendija: rendija de divergencia de 0.5 mm (rendija de limitación de altura de 2 mm), rendija de dispersión abierta, rendija receptora abierta; velocidad de barrido: $10^\circ/\text{min}$; intervalo de muestreo: 0.02° ; rango de barrido: de 5° a 35° ; portamuestras hecho de aluminio.

9. Un cristal de 1.5 sal de succinato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, que tiene picos a desplazamientos químicos (± 0.5 ppm) de 108.5 ppm, 155.1 ppm y 179.9 ppm en un espectro de RMN de estado sólido de ^{13}C .

10. El cristal según la reivindicación 9, que tiene picos a desplazamientos químicos (± 0.5 ppm) de 27.1 ppm, 34.8 ppm, 108.5 ppm, 155.1 ppm y 179.9 ppm en un espectro de RMN de estado sólido de ^{13}C .

11. Un cristal de 1.5 sal de succinato de 5-({2-[(4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi)-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-1H-indol-1-carboxamida, medido con irradiación de cobre; detector: contador de centelleo; voltaje del tubo: 50 kV; corriente del tubo: 300 mA; rendija: rendija de divergencia de 0.5 mm (rendija de limitación de altura de 2 mm), rendija de dispersión abierta, rendija receptora abierta; velocidad de barrido: $10^\circ/\text{min}$;

intervalo de muestreo: 0.02°; rango de barrido: de 5° a 35°; portamuestras hecho de aluminio y que tiene un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que se muestra en la Figura 1.

- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende la sal o el cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como principio activo.

Fig. 1

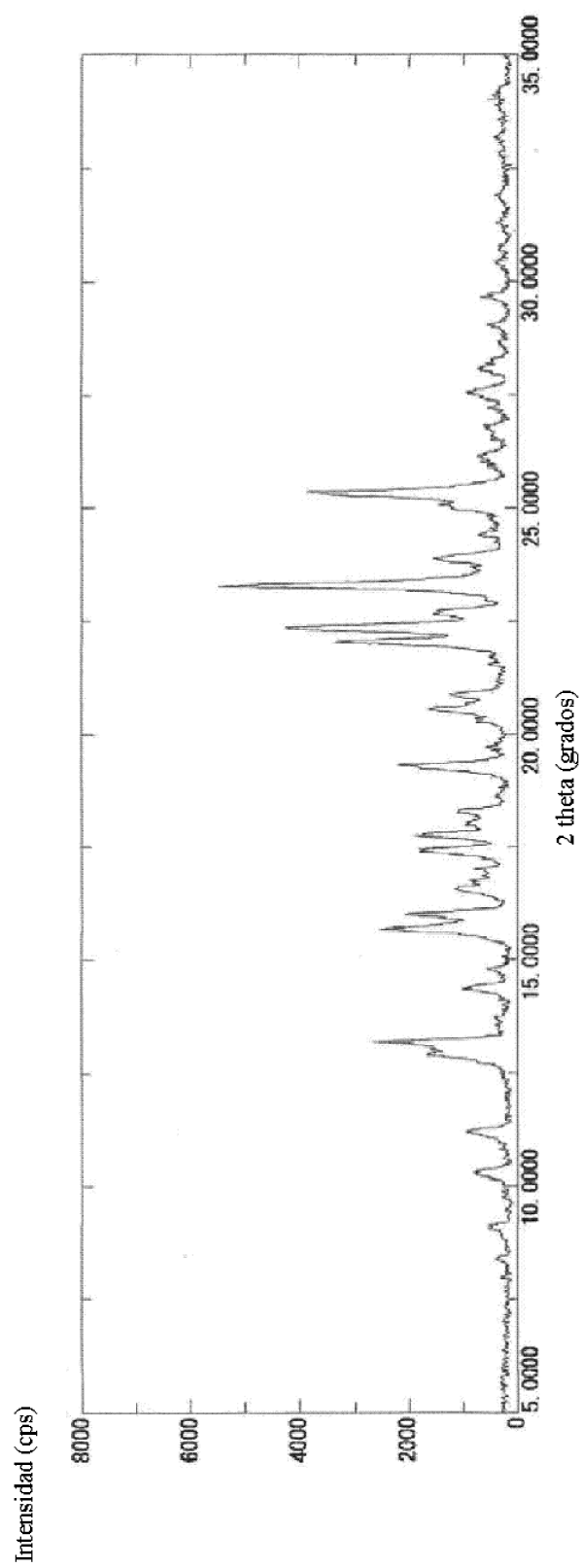


Fig. 2

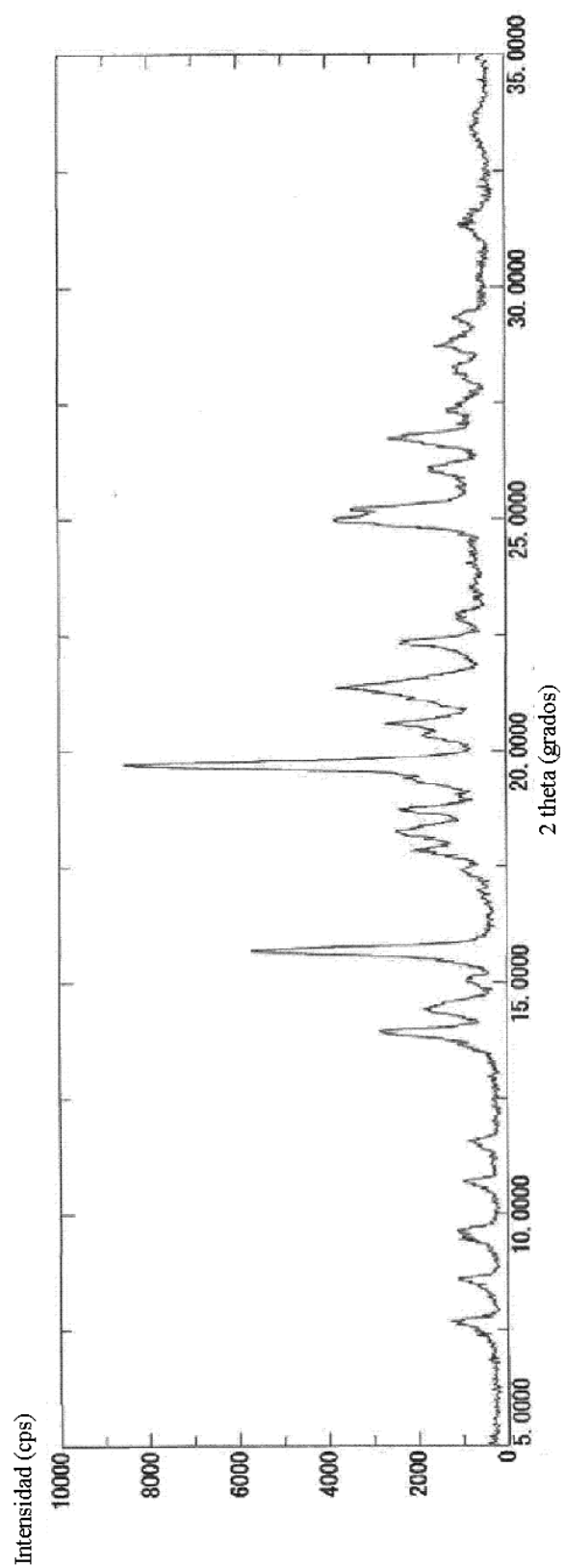


Fig. 3

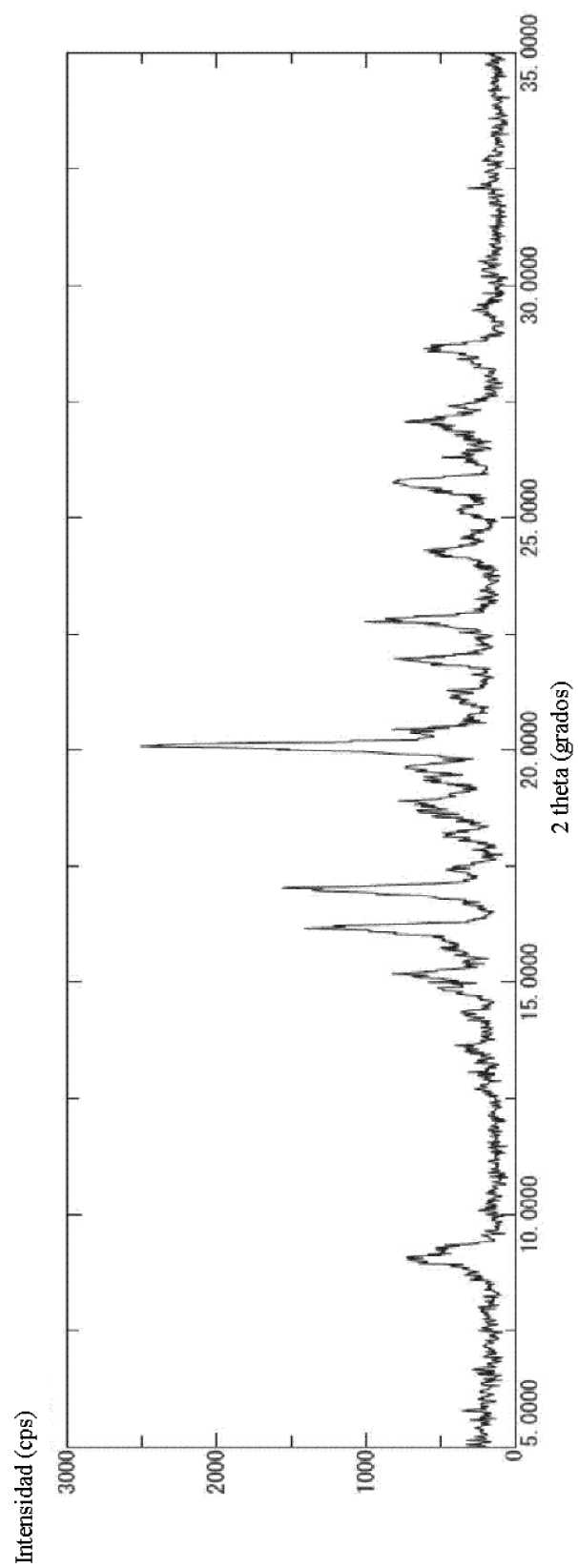


Fig. 4

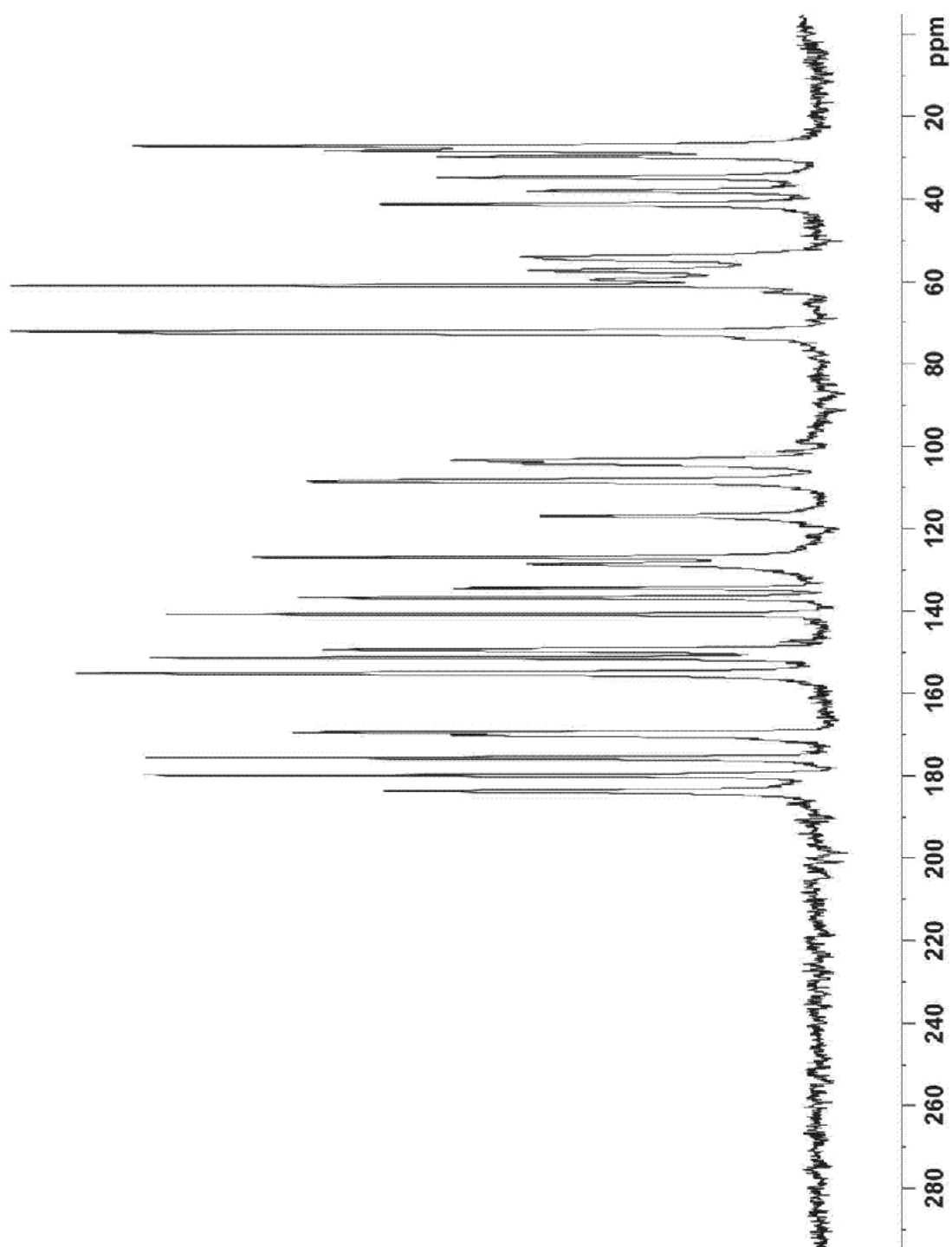


Fig. 5

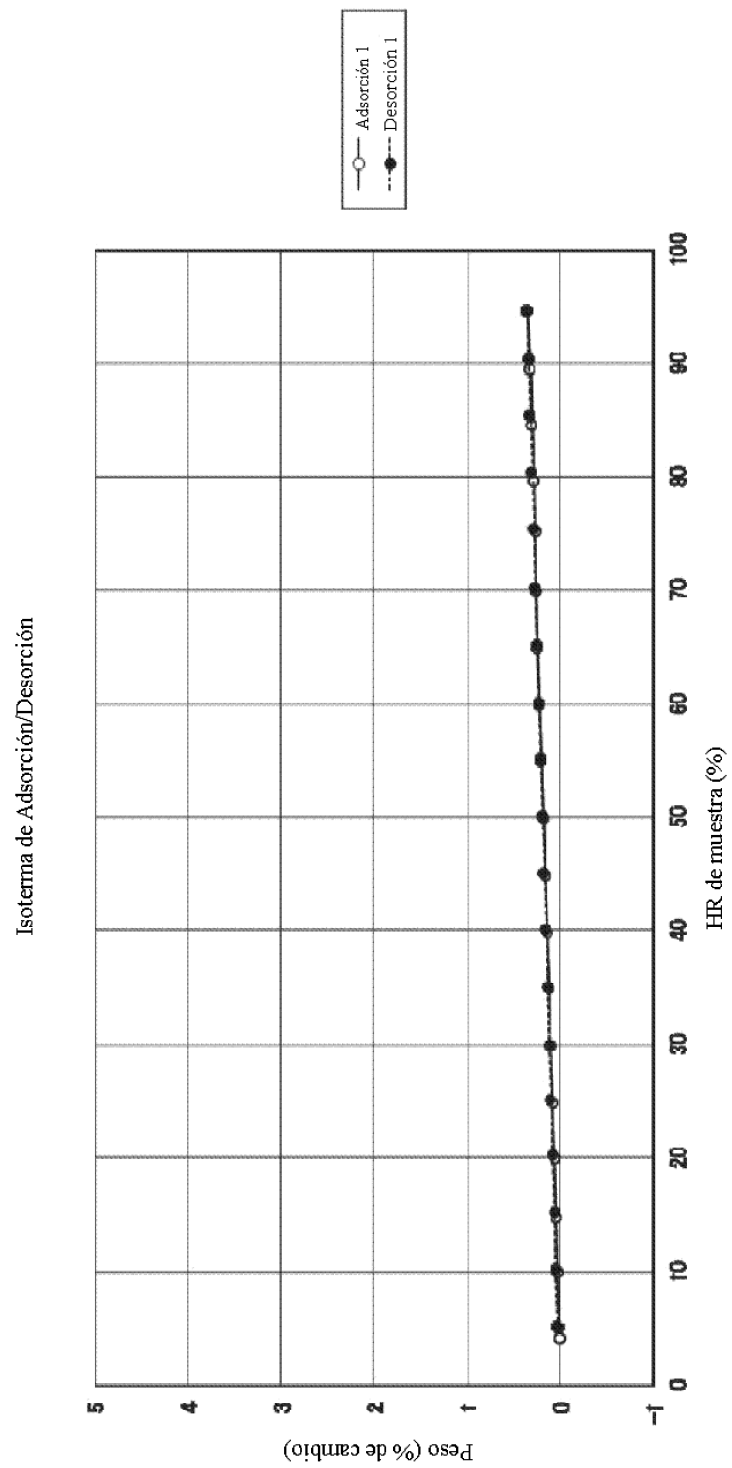


Fig. 6

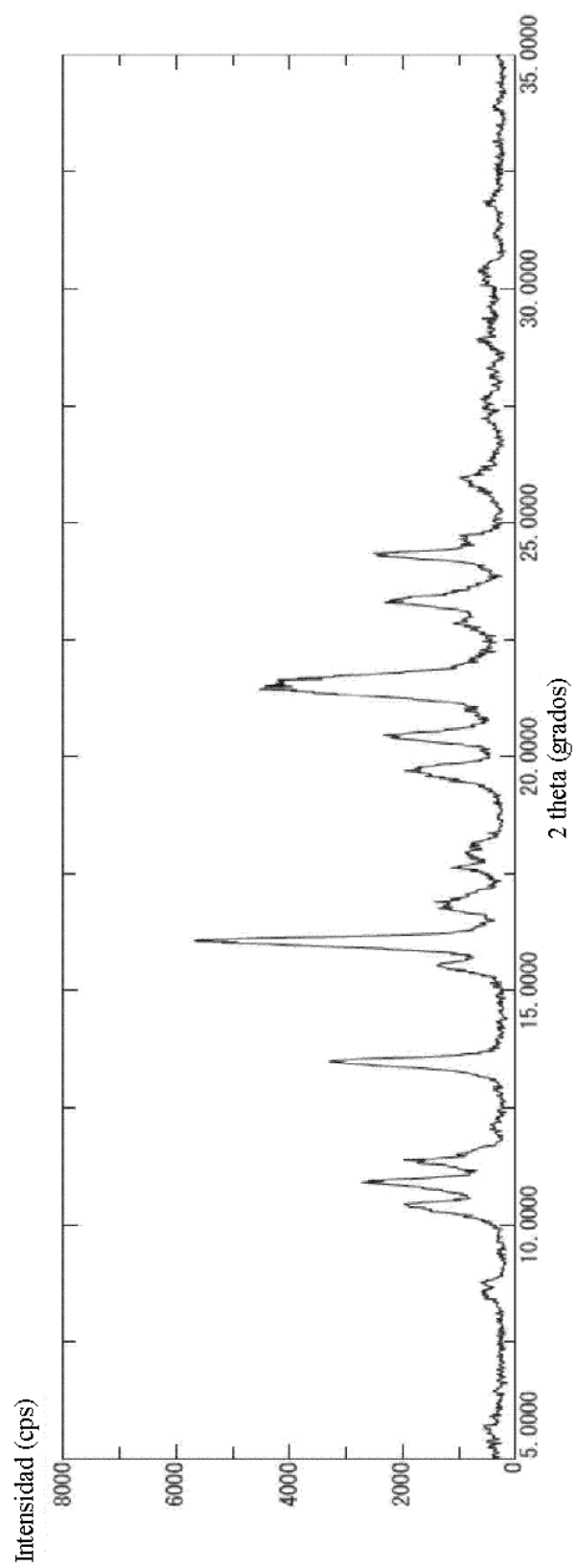


Fig. 7

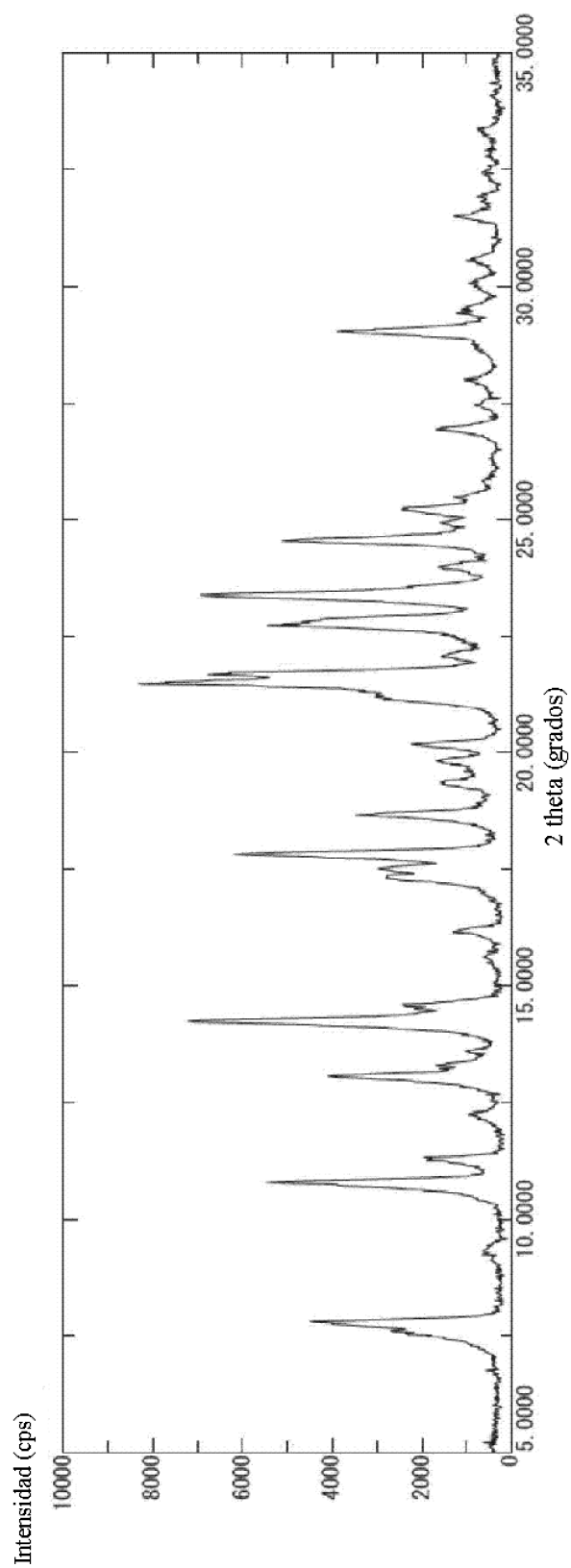


Fig. 8

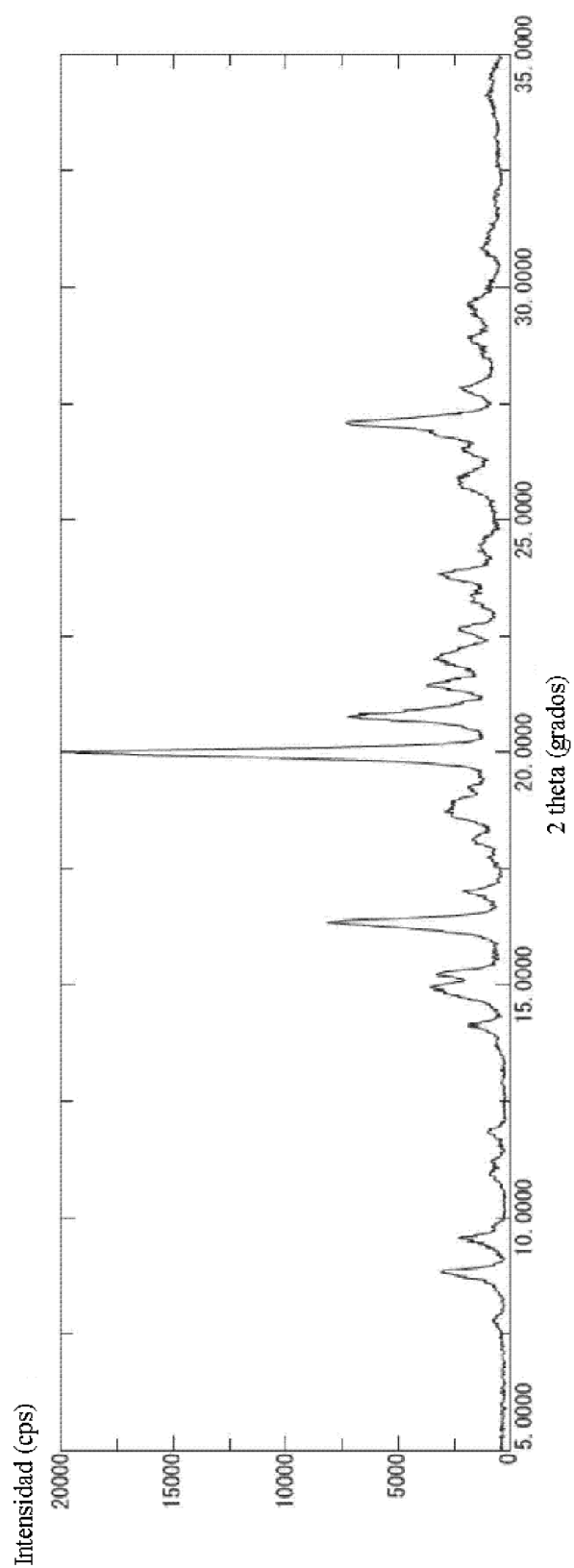


Fig. 9

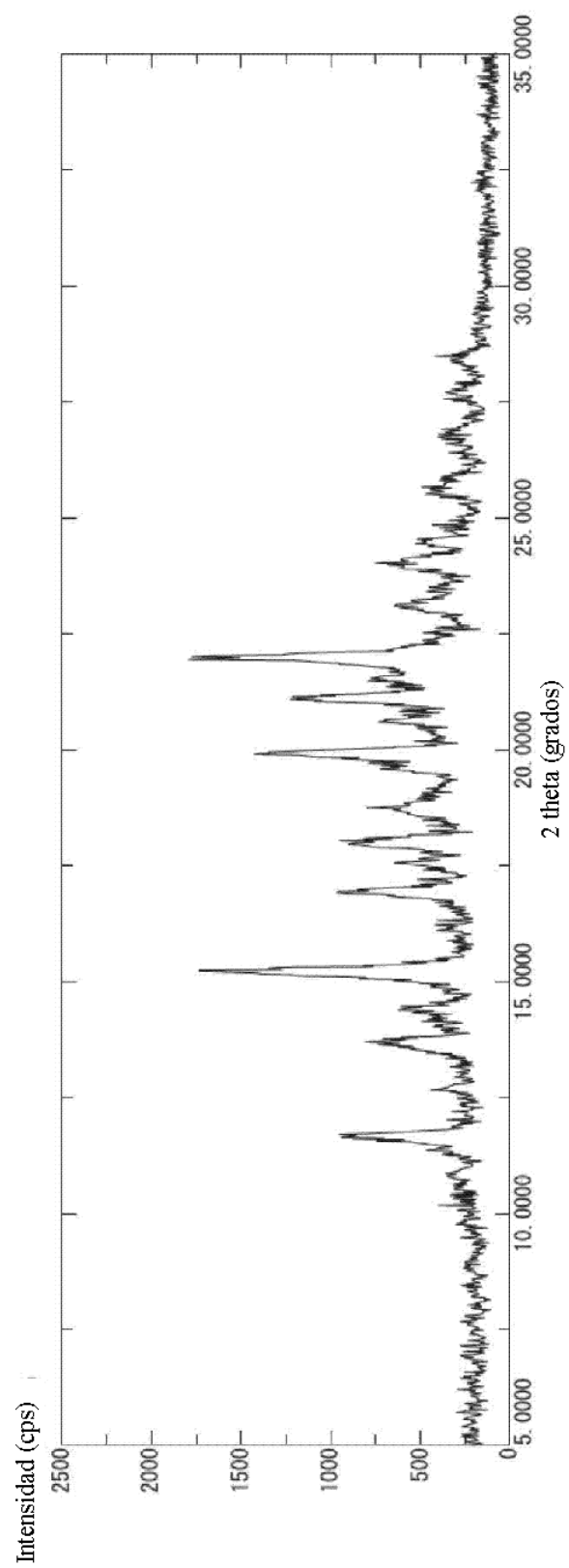


Fig. 10

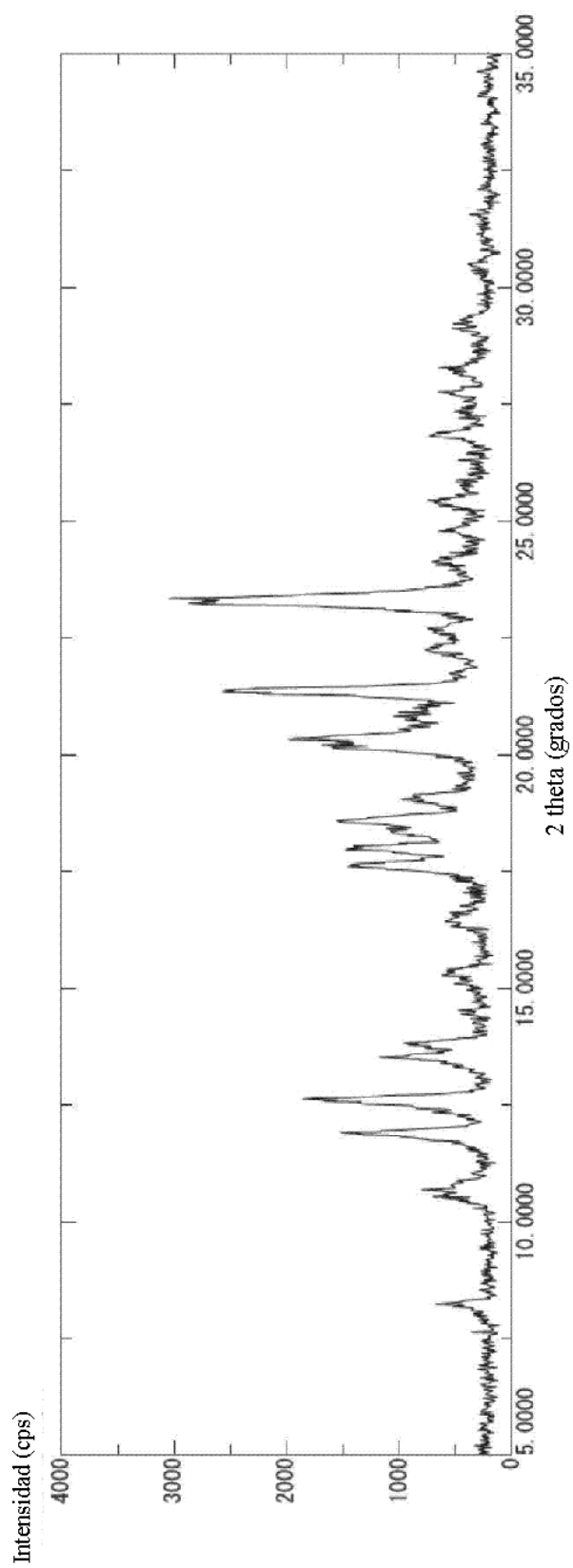


Fig. 11

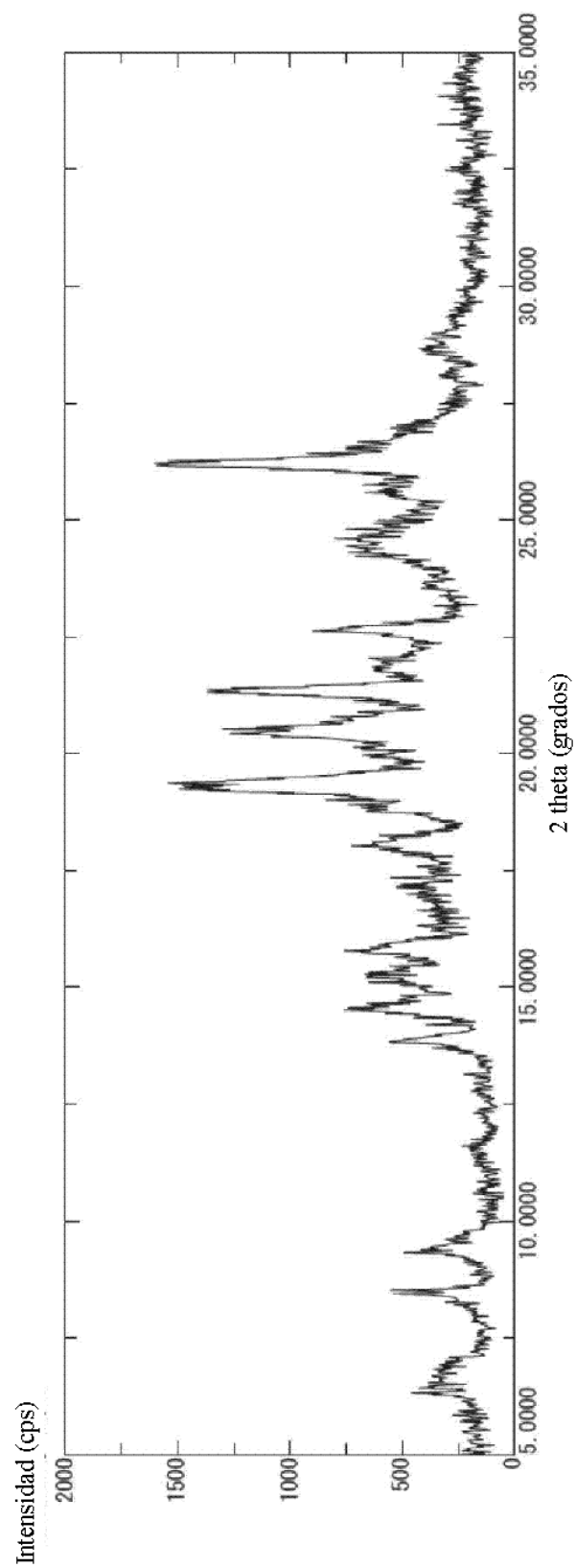


Fig. 12

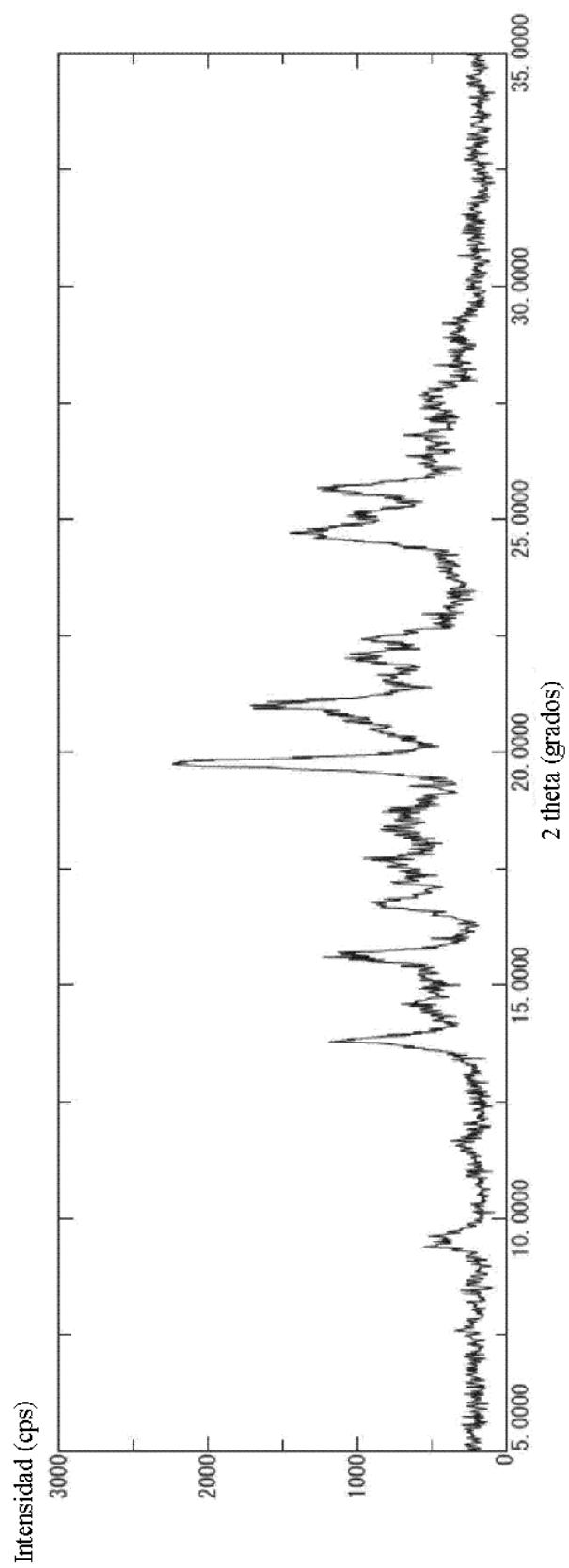


Fig. 13

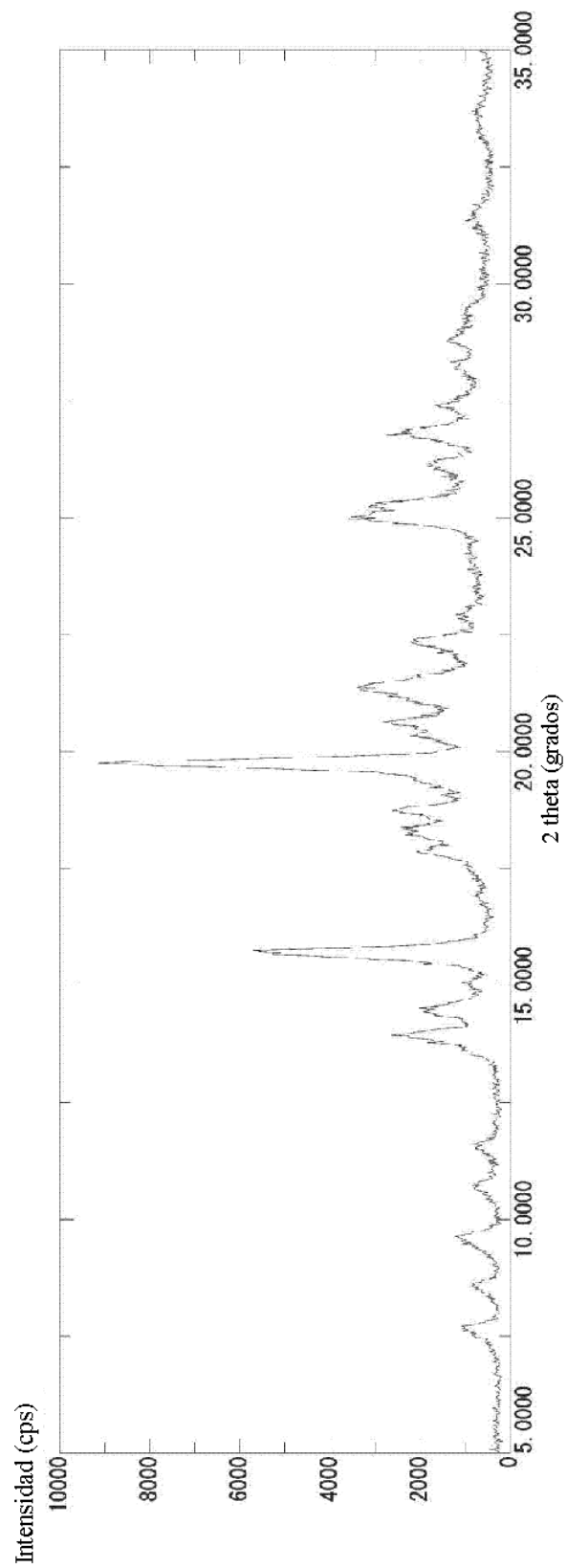


Fig. 14

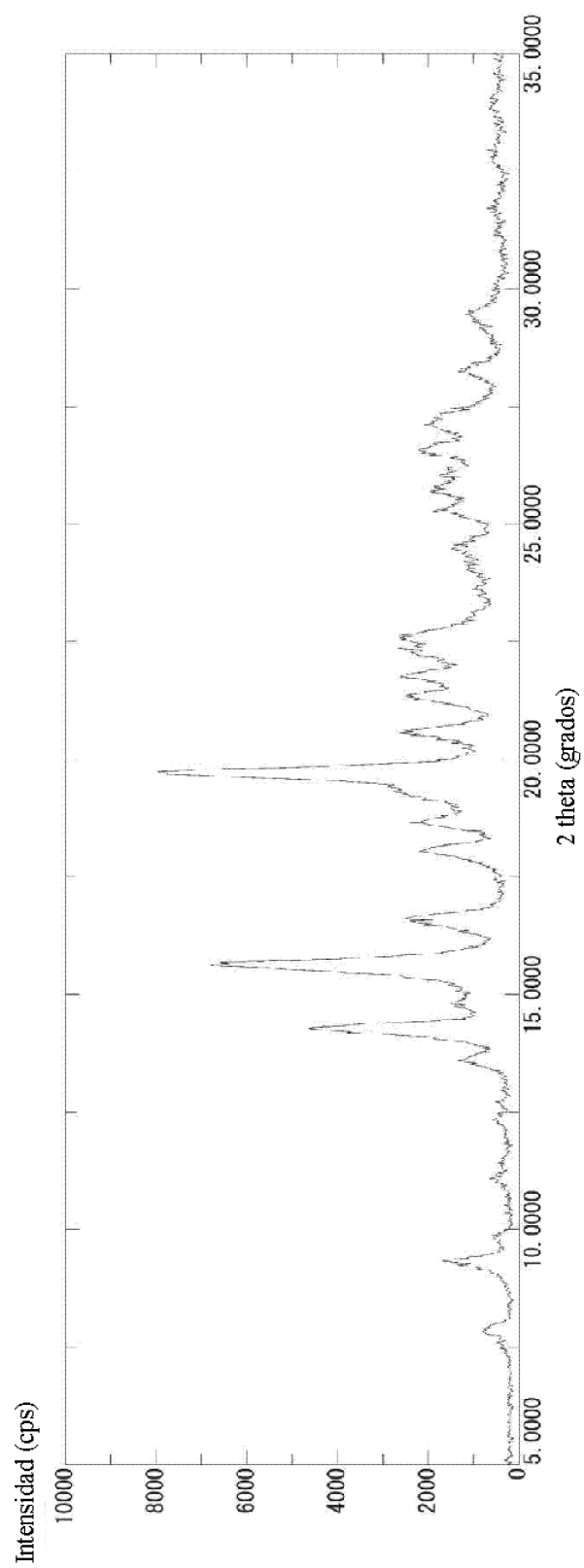


Fig. 15

