

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 100**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013 E 17195806 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3333166**

54 Título: **Proceso para la preparación de n-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1h-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida**

30 Prioridad:

23.05.2012 EP 12169139

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

06.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BARBUGIAN, NATALE ALVARO;
FORINO, ROMUALDO;
FUMAGALLI, TIZIANO y
ORSINI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 771 100 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

Proceso para la preparación de n-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1h-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida. También es objeto de la presente invención la forma sólida novedosa de este compuesto, su utilidad en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad proteína cinasa desregulada y las composiciones que la contienen.

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

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

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

20 Un subgrupo de PK es un grupo de receptores de membrana con actividad intrínseca proteína cinasa de tirosina (RPTK). Tras la unión de los factores de crecimiento, los RPTKs se activan y se fosforilan ellos mismos y una serie de sustratos en el citoplasma. A través de este mecanismo, pueden transducir señales intracelulares para la proliferación, diferenciación u otros cambios biológicos. Las anomalías estructurales, la sobreexpresión y la activación de las RPTKs se observan frecuentemente en los tumores humanos, sugiriendo que la ignición constitutiva de la transducción de la señal que conduce a la proliferación celular puede tener como resultado la transformación maligna. La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor tirosina cinasa que pertenece a la subfamilia de los receptores de insulina de RTKs: el gen ALK se localiza en el cromosoma 2 y se expresa principalmente en las células neuronales, especialmente durante el desarrollo. El gen ALK está involucrado en una translocación cromosómica equilibrada con el gen nucleofosmina (NPM) en el cromosoma 5 en un gran subconjunto de Linfomas Anaplásicos de Células Grandes (ALCL). En ALK+ ALCL, como resultado de la translocación, el promotor ubicuo de NPM impulse una expresión ectópica de la proteína de fusión en la cual la fracción NPM dimeriza y el dominio cinasa ALK sufre autofosforilación y se convierte en constitutivamente activo.

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

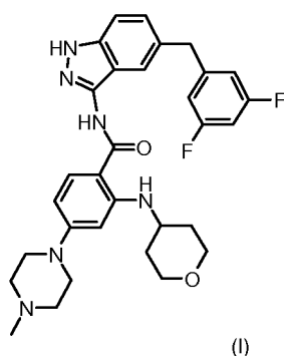
30 ALCL es una enfermedad definida caracterizada por la expresión en superficie del antígeno CD30 (Ki-1), y supone el 2 % de los linfomas no-Hodgkin en adultos y el 13 % de los linfomas no-Hodgkin pediátricos, afectando predominantemente a pacientes masculinos jóvenes. ALK+ALCL supone el 70 % de todos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

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

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

En conclusión, la interferencia con la señalización de ALK representa probablemente una forma específica y eficaz de bloquear la proliferación de las células tumorales en ALCL y posiblemente otras indicaciones.

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



e informa de que el compuesto es activo como un inhibidor de cinasa, más particularmente como inhibidor de ALK, y es útil en el tratamiento de una variedad de cánceres y trastornos proliferativos celulares.

5 Las preparaciones de este compuesto se describen en el ejemplo 2 (etapa i') y en el ejemplo 7 de la solicitud de patente indicada anteriormente.

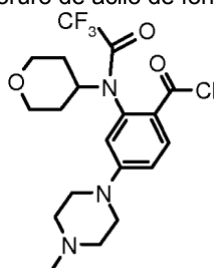
10 La preparación conocida del compuesto de fórmula (I), como se describe en el ejemplo 2 (etapa i') de la solicitud de patente indicada anteriormente comprende, esencialmente, la adición de una solución de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina a cloruro de acilo del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico y después desprotección con una base orgánica a temperatura elevada del compuesto obtenido para rendir la amida deseada de fórmula (I), tras purificación mediante columna cromatográfica y cristalización.

15 La preparación conocida del compuesto de fórmula (I), como se describe en el ejemplo 7 de la solicitud de patente indicada anteriormente comprende, esencialmente, la reacción de 2-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida con tetrahidro-piran-4-ona en presencia de ácido trifluoroacético y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio para rendir la amida deseada de fórmula (I), tras purificación mediante columna cromatográfica.

20 A este respecto, ahora hemos encontrado sorprendentemente que el compuesto de fórmula (I) se puede preparar ventajosamente mediante un proceso que permite la obtención del producto deseado de una forma industrialmente ventajosa y altamente reproducible, con elevada pureza, con características apropiadas para la administración a humanos y a un coste reducido. Además, el nuevo proceso es más apropiado para la aplicación en producción a gran escala. Finalmente, dicho compuesto se obtiene en formas sólidas definidas.

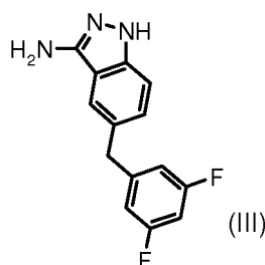
Por consiguiente, es un primer objeto de la presente invención un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I) como se define arriba, comprendiendo dicho proceso:

a) la adición de forma estequiométrica del cloruro de acilo de fórmula (II):



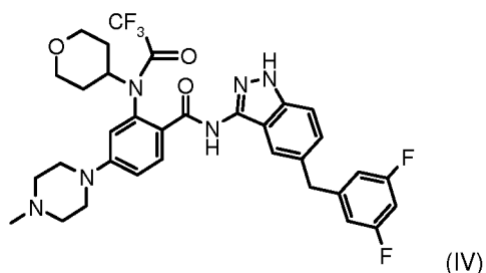
(II)

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



bloqueando la adición cuando la indazol-3-ilamina de fórmula (III) ha reaccionado completamente;

b) la desprotección bajo condiciones básicas suaves del compuesto resultante de fórmula (IV):



para obtener el compuesto deseado de fórmula (I), el cual se aísla en forma amorfa; después se obtiene la forma cristalina deseada

- 5 c2) el tratamiento del compuesto amorfo resultante de fórmula (I) con una mezcla de etanol y agua, para rendir el compuesto deseado de fórmula (I) en la forma cristalina 2, y opcionalmente
 d) la conversión del compuesto resultante obtenido en la etapa b) o en la etapa c2) en una sal farmacéuticamente aceptable.

10 El nuevo procedimiento permite obtener un compuesto de fórmula (I) con elevada pureza sin purificaciones cromatográficas y el control de la forma sólida.

Debido al orden de adición y a la adición estequiométrica del derivado de acilo de fórmula (II) al derivado de indazolilamina de fórmula (III), seguido por un procesado de aislamiento con la mezcla de disolventes apropiada, el intermedio protegido de fórmula (IV) obtenido en la etapa a) es más puro que en el proceso previo. De hecho, este nuevo procedimiento reduce considerablemente la formación de impurezas, tales como por ejemplo la formación de regioisómeros no deseados y productos de adición doble, evitando así la necesidad de purificar el producto así obtenido de fórmula (IV) mediante el uso de columnas cromatográficas, no apropiadas para preparaciones a gran escala a causa del tiempo y los costes asociados con este procedimiento.

Además, en la etapa b), transformando el producto de fórmula (IV) en el producto final de fórmula (I), las condiciones suaves de desprotección consistentes en hidrólisis acuosa a baja temperatura con bases inorgánicas impiden la formación de subproductos observada en el procedimiento previo debido al tratamiento a alta temperatura con bases orgánicas en metanol.

Finalmente, en la etapa c2) el compuesto de fórmula (I), obtenido primero en forma amorfa, se convierte después respectivamente en forma cristalina 2 mediante tratamiento con el disolvente apropiado. En el proceso previo en este punto, la pureza del compuesto y los procedimientos de aislamiento por insolubilización y/o por purificación cromatográfica fueron tales que impidieron la conversión a forma cristalina 2.

De acuerdo con la etapa a), el compuesto de fórmula (II) se suspende en disolventes como THF o DCM, preferentemente se suspende en DCM seco, y después la suspensión se añade lenta y gradualmente a una solución del compuesto de fórmula (III) en piridina.

Preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 20 °C y -40 °C, preferentemente operando a una temperatura entre -30 °C y -40 °C.

Al final de la reacción, los disolventes se evaporan y el residuo tratado con disolventes como DCM, MTBE, MeOH en una relación predefinida entre 1/1/1 y 30/30/1, preferentemente el tratamiento se realiza con relaciones DCM/MTBE/MeOH entre 8/8/1 y 30/30/1, para obtener la precipitación de un compuesto puro de fórmula (IV).

De acuerdo con la etapa b), la desprotección del compuesto de fórmula (IV) se puede llevar a cabo mediante condiciones básicas suaves, tales como carbonatos o hidróxidos alcalinos acuosos/metanólicos, preferentemente se usa una solución de K₂CO₃ en agua/metanol.

Preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 20 °C y 5 °C, preferentemente operando a unos 1 °C.

El compuesto deseado de fórmula (I) se aísla después en forma amorfa goteando en agua, a una temperatura entre 5 °C y 25 °C, preferentemente a una temperatura entre 5 °C y 10 °C.

De acuerdo con la etapa c2) el producto obtenido de acuerdo con la etapa b) se trata secuencialmente con etanol, a una temperatura entre 10 °C y 30 °C, preferentemente a una temperatura entre 20 °C y 25 °C, y después con agua a una temperatura entre 10 °C y 30 °C, preferentemente a una temperatura entre 20 °C y 25 °C. El compuesto de fórmula (I) obtenido está en la forma cristalina 2.

Los compuestos de partida y los reactivos empleados en el proceso de la presente invención son compuestos conocidos o se pueden obtener a partir de compuestos conocidos usando métodos bien conocidos. En particular, la

preparación de los compuestos de fórmula (II) y (III) como se define arriba se describe en la solicitud de patente citada arriba.

5 No se menciona ninguna forma sólida, amorfa o cristalina en el ejemplo 2 (etapa i') y en el ejemplo 7 de la solicitud de patente indicada. Los presentes inventores han estudiado y encontrado que el compuesto de fórmula (I) preparado como se describe en el ejemplo 2 (etapa i') es un solvato cristalino al que se hace referencia a continuación como forma cristalina 3 por conveniencia; el compuesto de fórmula (I) preparado como se describe en el ejemplo 7 es amorfo y por consiguiente se hace referencia a la forma amorfa.

10 Además, los presentes inventores han encontrado que el compuesto de fórmula (I) preparado como se describe en el ejemplo 1, etapa b) de la presente solicitud es amorfo; el compuesto de fórmula (I) preparado como se describe en el ejemplo 1, etapa c2) de la presente solicitud es un cristal al que se hace referencia a continuación como forma cristalina 2.

Después, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la forma cristalina novedosa y estable del compuesto de fórmula (I), es decir, la forma cristalina 2, preparada mediante el proceso descrito arriba.

15 La forma cristalina 3 es un solvato con EtOAc y n-hexano y no es apropiado para la administración a humanos debido a la presencia de cantidades inaceptables de disolventes; la forma amorfa es un sólido higroscópico, que es menos apropiado para el desarrollo de una formulación oral.

20 La absorción de humedad es una preocupación importante para los polvos farmacéuticos. La humedad ha demostrado tener un impacto significativo, por ejemplo, en las propiedades físicas, químicas y de fabricación de fármacos, excipientes y formulaciones. También es un factor clave en la toma de decisiones relacionadas con el envase, el almacenamiento, la manipulación y la caducidad y el desarrollo exitoso requiere una buena comprensión de las propiedades higroscópicas.

25 Por ejemplo, la conversión de un anhidro a una forma hidrato puede observarse cuando la humedad relativa excede un nivel crítico y el contenido de humedad aumenta rápidamente en el sólido. Esto no sólo tiene un impacto en las propiedades físicas y farmacéuticas del fármaco per se, sino también en su perspectiva biofarmacéutica. Además, es bien conocido que las formas hidrato normalmente tienden a ser menos solubles con respecto a una forma anhidra homóloga, con potencial efecto perjudicial también en las propiedades de velocidad de disolución del principio activo per se y en su perfil de absorción a través del tracto gastrointestinal. De la misma manera, la conversión de una forma amorfa a una forma cristalina se puede observar en presencia de humedad, con desventajas potenciales en términos de estabilidad física. El fármaco activo amorfo, si es delicuescente, puede por ejemplo absorber cantidades relativamente elevadas de agua de la atmósfera hasta su disolución, mientras que su estabilidad química también puede verse afectada ya que la estructura amorfa, estando activada termodinámicamente, es más propensa a la degradación química y a la interacción química con otras especies químicas. Así el rendimiento y la eficacia de ambas formulaciones y el principio activo puede cambiar significativamente.

35 Correspondientemente, en la terapia de formas sólidas del compuesto de fórmula (I) apropiado para la administración a humanos, existe la necesidad de que no contengan cantidades inaceptables de disolventes residuales y estén dotadas de baja higroscopicidad, así como propiedades biofarmacéuticas buenas y reproducibles para permitir una administración más segura y eficaz.

40 Los presentes inventores han solucionado el problema técnico arriba descrito proporcionando una forma cristalina novedosa del compuesto de fórmula (I) adecuado para la administración a humanos y con propiedades fisicoquímicas mejoradas. De hecho, la forma cristalina novedosa no retiene disolventes y es menos higroscópica que la forma amorfa, además de poseer todas las otras ventajas, en particular las ventajas terapéuticas mostradas por las formas conocidas.

Breve descripción de las figuras

La invención también se ilustra por referencia a las figuras acompañantes descritas abajo.

45 La Fig. 1 muestra los difractogramas de rayos X de la forma cristalina 3. Los ángulos 2-Theta (grad) se presentan en el eje x mientras que la intensidad (CPS) se presenta en el eje y. La Fig. 2 muestra los difractogramas de rayos X de la forma amorfa. Los ángulos 2-Theta (grad) se presentan en el eje x mientras que la intensidad (CPS) se presenta en el eje y. La Fig. 3 muestra los difractogramas de rayos X de la forma cristalina 2. Los ángulos 2-Theta (grad) se presentan en el eje x mientras que la intensidad (CPS) se presenta en el eje y. La Fig. 5 muestra los termogramas de DSC de la forma amorfa, la forma cristalina 1 y la forma cristalina 2. El termograma presenta la temperatura (°C) y el tiempo (min) en el eje x mientras que el flujo de calor (mW) se representa en el eje y. La Fig. 6 muestra el gráfico isotérmico de DVS de la forma amorfa, la forma cristalina 1 y la forma cristalina 2. Los valores de humedad relativa (RH, %) se presentan en el eje x mientras que el Cambio en Masa (%) se representa en el eje y. Las curvas se refieren a la etapa de sorción entre 0 % RH y 90 %RH a 25 °C. La Fig. 7 muestra el espectro ¹H RMN de la forma cristalina 1.

El desplazamiento químico (ppm) se presenta en el eje x.
 La Fig. 8 muestra el espectro ¹H RMN de la forma cristalina 3.
 El desplazamiento químico (ppm) se presenta en el eje x.

5 La forma cristalina 3 se caracteriza por un diagrama de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que el diagrama presentado en la Fig. 1, con intensidades de pico significativas aproximadamente a los valores de 2-theta (grad) descritos en la tabla 1. En las muestras libres de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes) debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores de 2-theta (grad) descritos en la tabla 2.

10 La forma amorfa se caracteriza por un diagrama de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que el diagrama presentado en la Fig. 2.

15 La forma cristalina 2 se caracteriza por un diagrama de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que el diagrama presentado en la Fig. 3, con intensidades de pico significativas aproximadamente a los valores de 2-theta (grad) descritos en la tabla 1. En las muestras libres de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes) debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores de 2-theta (grad) descritos en la tabla 4.

Como aspecto adicional se ha encontrado que la forma cristalina 3 es una forma cristalina de punto de fusión elevado del compuesto de fórmula (I), que muestra solvatación con acetato de etilo y n-hexano (perfil PXRD: Fig. 1; otras referencias sobre PXRD se describen en la tabla 1).

20 Como aspecto adicional se ha encontrado que la forma amorfa muestra una absorción de agua de 2,5 % a 25 °C/90 %RH que es reversible al disminuir la RH a temperatura constante de 25 °C. (Perfil PXRD: Fig. 2; perfil DSC: Fig. 5; perfil DVS: Fig. 6; otras referencias sobre perfiles PXRD, DSC and DVS se describen en la tabla 1).

25 Como aspecto adicional se ha encontrado que la forma cristalina 2 es una forma cristalina de punto de fusión elevado del compuesto de fórmula (I), que muestra una absorción de agua de 0,2 % a 25 °C/90 %RH que es inferior a la de la forma amorfa y reversible al disminuir la RH a temperatura constante de 25 °C. (Perfil PXRD: Fig. 4; perfil DSC: Fig. 5; perfiles DVS: Fig. 6; otras referencias sobre perfiles PXRD, DSC and DVS se describen en la tabla 1).

Tabla 1 - Descripción de las propiedades de estado sólido y las referencias de Figuras/Tabla de la forma cristalina 3, la forma amorfa y la forma cristalina 2 del compuesto de fórmula (I).

Compuesto (I)	PXRD Fig.	PXRD Tabla	PXRD Picos significativos (2-theta, grad) (*)	DSC	DVS
Forma cristalina 3	1	2	7,1, 8,4, 10,5, 13,8, 14,5, 16,8, 17,0, 17,4, 19,3, 20,7, 21,3, 22,5, 23,5, 24,5, 25,6,	No aplicable	No aplicable
Forma amorfa	2	No aplicable	No aplicable	Fig. 5	Fig. 6
Forma cristalina 2	4	4	10.5, 11.1, 14.3, 15.3, 17.8, 18.4, 19.0, 19.9, 21.3, 21.8, 22.3, 22.5, 23.6, 26.4, 30.0.	Fig. 5	Fig. 6
Nota (*): los picos de PXRD indicados se han seleccionado de acuerdo con su intensidad entre el conjunto completo de datos.					

30 Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de forma cristalina 2 como se define arriba como principio activo y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. La forma cristalina 2 como se define arriba se absorbe oralmente de forma sencilla, por consiguiente, se administra preferentemente de forma oral. No es necesario decir que los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía, por ejemplo, por vía parenteral, tópica, rectal y nasal.

35 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para el uso oral. Son ejemplos de estas formas: comprimidos, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para el uso tópico. Son ejemplos de estas formas: cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para la administración por inhalación como, por ejemplo, polvo finamente dividido o un aerosol líquido. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para la administración por insuflación, tales como, por ejemplo, polvo finamente dividido. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para la administración parenteral (tales como, por ejemplo, una solución acuosa u oleosa estéril intravenosa, subcutánea o intramuscular) o como un supositorio para la dosificación rectal.

45 Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes

farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica.

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

5 Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener junto con el principio activo, diluyentes, p. ej. lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, manitol, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej. sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; lubricantes, p. ej. dióxido de sílice coloidal; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej. almidón, ácido algínico, alginatos almidón glicolato sódico; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de forma conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, 10 granulación, compresión, grajeado o recubrimiento de película.

Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser, p. ej. jarabes, emulsiones y suspensiones.

Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

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

Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilenglicol y, si se desea, una cantidad apropiada de clorhidrato de lidocaína.

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

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un surfactante éster de ácido graso polioxietilén sorbitán o lecitina.

25 Otro objeto de la invención es proporcionar la forma cristalina 2 como se define arriba para el uso como un medicamento.

Otro objeto de la invención es proporcionar la forma cristalina 2 como se define arriba, bien sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, para el uso en el tratamiento del cáncer y trastornos proliferativos celulares.

30 Otra realización de la invención da a conocer un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, necesitado de inhibición de ALK, que comprende la administración a dicho mamífero de la cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina 2 como se define arriba.

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

40 Son ejemplos de estos estados de enfermedad en particular diferentes cánceres que pueden incluir tipos específicos de cáncer incluyendo carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide o linfóide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Otros estados de enfermedad preferidos son tipos específicos de cáncer tales como, sin limitarse a ellos, cáncer de mama, de pulmón, colorrectal, de próstata, de ovario, de endometrio, gástrico, carcinoma renal de células claras, melanoma uveal, mieloma múltiple, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi y meduloblastoma.

45 Otros estados de enfermedad preferidos son ALK+ Linfomas Anaplásicos de Células grandes (ALCL) y posiblemente otras indicaciones en las cuales la actividad ALK puede jugar un papel, como neuroblastoma, rabdomiosarcoma, glioblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, y varios tipos de melanomas, carcinomas de mama, sarcomas de Ewing, retinoblastomas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

50 Otros estados de enfermedad preferidos son trastornos celulares proliferativos como, sin restringirse a ellos, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis poliposis familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de célula celular suave asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis postquirúrgica.

El término "otros agentes terapéuticos" puede incluir, pero no está limitado, a agentes anti-hormonales como

5 antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de aromatasa, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes que apuntan a microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes que se intercalan o dañan el ADN, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de cinasa, otros agentes anti-angiogénicos, inhibidores de cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de farnesil transferasa e inhibidores de la respuesta hipóxica.

10 La dosis eficaz de los compuestos de fórmula (I), forma cristalina 2 como se define arriba puede variar de acuerdo con la enfermedad, la gravedad del trastorno y la condición del paciente que debe ser tratado. Por consiguiente, el médico, como siempre, debe ajustar la dosis óptima para cada paciente. De cualquier modo, el intervalo de dosis eficaz debe encontrarse entre aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1 g por dosis (calculado como base libre), de 1 a 3 veces al día.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Las temperaturas se miden en grados Celsius (°C).

A menos que se indique lo contrario, las reacciones o experimentos tienen lugar a temperatura ambiente.

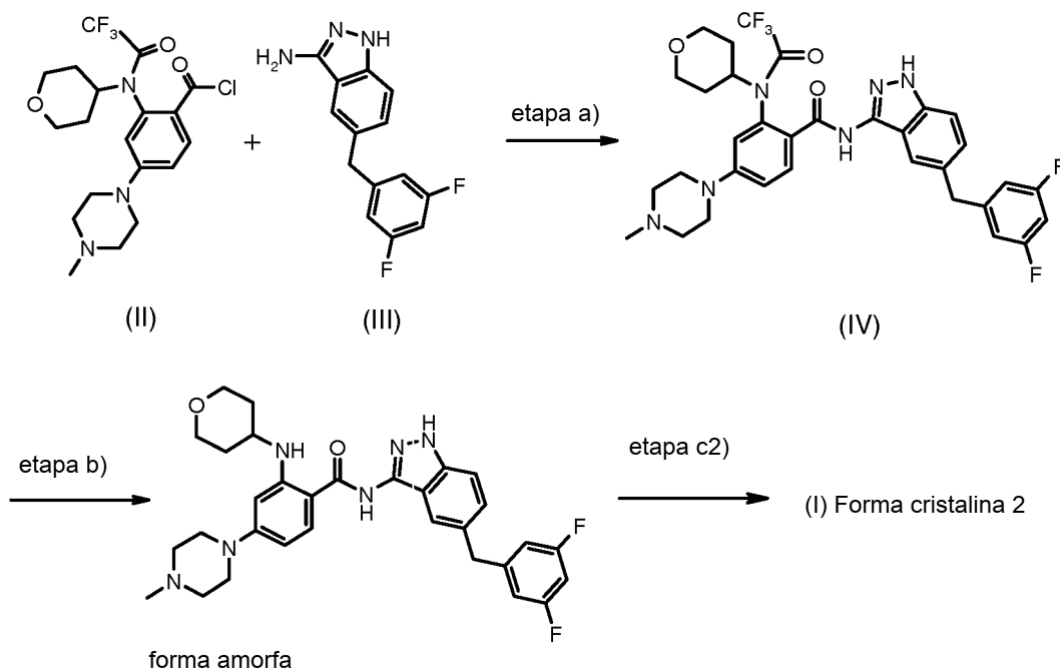
15 Abreviaturas:

RT: temperatura ambiente
RH: humedad relativa
PXRD: Difracción de rayos X en polvo
20 DSC: Calorimetría Diferencial de Barrido
DVS: Sorción Dinámica de Vapor
TGA: Análisis Termogravimétrico
ACN (Acetonitrilo)
EtOAc (Acetato de etilo)
DCM (Diclorometano)
25 DMA (N,N-dimetilacetamida)
DMF (N,N-dimetilformamida)
DMSO (dimetilsulfóxido)
MTBE (metil terc-butil éter)
THF (tetrahidrofurano)
30 TFA (ácido trifluoroacético)

EJEMPLO 1: Preparación de la forma cristalina 2 del compuesto de fórmula (I).

El Esquema 1 inferior muestra la preparación de la forma cristalina 1 del compuesto de fórmula (I).

Esquema 1



A una suspensión de trifluoroacetato del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)-amino]-benzoico (3,7 Kg, 7 mol) en DCM seco (36 L) y N,N-dimetilformamida (14 mL), se le añade cloruro de oxalilo (1,78 L, 21 mol). La mezcla se agita durante unas 1,5 horas y se evapora hasta un residuo oleoso; después se añade DCM seco y se evapora dos veces.

El cloruro de acilo de fórmula (II) se suspende en DCM seco y después la suspensión se añade lenta y gradualmente a una solución de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina (1,6 Kg, 6,1 mol) en piridina seca (16 L) a -40/-30 °C. La adición se bloquea cuando la 5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina ha reaccionado completamente. Tras aproximadamente 1 hora se evapora el disolvente y se añaden secuencialmente DCM (55 L), metanol (6,5 L), y MTBE (55 L). El compuesto protegido purificado de fórmula (IV) se filtra, se lava con una mezcla 10/10/1 de DCM/MTBE/MeOH y se seca al vacío (3,8 Kg).

El crudo N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-2,2,2-trifluoroacetil]-amino]-benzamida así obtenido, con pureza HPLC > 95 %, se disuelve en metanol y se le añade una solución de K₂CO₃ en agua/metanol a 10 °C. La solución se filtra y se introduce en agua; el precipitado amorfo N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida se filtra, se lava con agua y se seca al vacío (2,88 Kg).

La N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida amorfa seca (2,88 Kg) se arrastró en aproximadamente 10 volúmenes de etanol para permitir la conversión a la forma cristalina 2 deseada; se añadieron entonces 20 volúmenes de agua y se filtró la suspensión. Se secó el producto final bajo vacío para dar cerca de 2,6 Kg de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida (4,6 mol) en la forma cristalina 2 deseada.

Ejemplo 2: Resultados analíticos de Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

La forma cristalina 3, la forma amorfa y la forma cristalina 1 del compuesto (I) se caracterizaron mediante difracción de rayos X en polvo (PXRD) llevadas a cabo usando un aparato Thermo/ARL XTRA, irradiando muestras en polvo con una fuente de CuK α (45 kV, 40 mA, 1,8 kW – radiación K α 1, longitud de onda λ = 1,54060 Angstrom) entre 2-theta 2° y 40° a temperatura ambiente.

La velocidad de barrido fue de 1,20°/min (0,020° pasos con tiempo de conteo de 1 segundo por paso).

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

En los párrafos que definen los picos de difracción de rayos X en polvo para las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), el término 'a aproximadamente' se usa en la expresión '...a aproximadamente ángulos 2-theta en la tabla indicados en la tabla...' para indicar que las posiciones precisas de los picos (es decir, los valores de ángulo 2-theta recitados) no se deben considerar como valores absolutos porque, como apreciarán los expertos en la materia, la posición precisa de los picos puede variar ligeramente entre un equipo y otro, de una muestra a otra, o como

resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medida utilizadas.

También se indica en los párrafos anteriores que la forma amorfa y las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo que son sustancialmente los mismos que los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en la Figura 1, 2 y 3 y tienen sustancialmente los mismos picos principales en los ángulos 2-theta mostrados en las tablas 1, 2 y 3. Se debe apreciar que el uso del término 'sustancialmente' en este contexto también está destinado a indicar que los valores de ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente entre un equipo y otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medida, de manera que las posiciones del pico mostradas en las figuras o citadas en las tablas de nuevo no son valores absolutos.

- 5
- 10 En este sentido, es conocido en la técnica que puede obtenerse un patrón de difracción de rayos X en polvo el cual tiene uno o varios errores de medida dependiendo de las condiciones de medida (tales como, por ejemplo, equipo y/o preparación de muestra). En particular, generalmente es conocido que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo puede variar dependiendo de las condiciones de medida y de la preparación de la muestra.
- 15 Por ejemplo, las personas expertas en la técnica de difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos por encima de 30 micras de tamaño y relaciones de aspecto no unitarias, que pueden afectar al análisis de las muestras.

El experto en la técnica se dará cuenta también de que la posición o las reflexiones pueden verse afectadas por la altura precisa en la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro.

- 20 La planaridad de la superficie de la muestra también puede afectar al resultado.

Así, una persona experta en la materia apreciará que los datos del patrón de difracción presentados aquí no se deben considerar como absolutos (para más información véase "Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization", Pecharsky and Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003). Por consiguiente, se debe entender que la forma amorfa y las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente invención no se limitan al amorfo y a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en las Figuras 1, 2 y 4 y cualquier muestra o lote de forma amorfa o formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) proporcionando patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente iguales que los mostrados en las Figuras 1, 2 y 4 entran dentro del alcance de la presente invención. Una persona experta en la técnica de difracción de rayos X en polvo es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X en polvo.

- 25
- 30

Generalmente, un error de medida de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es aproximadamente 2-theta = 0,5 grad o menos (o, más apropiadamente, unos 2-theta = 0,2 grad o menos) y dicho grado de un error de medida se debe tener en cuenta cuando se considera el patrón de difracción de rayos X en polvo en las figuras 1, 2, 3 y 4 y al comparar los patrones o interpretar las posiciones de pico a las que se hace referencia tanto en el texto como en las tablas 1, 2, 3 y 4.

- 35

Por consiguiente, cuando se indica, por ejemplo, que las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 20,1 grad (o cualquiera de los otros ángulos mencionados) entonces esto puede interpretarse como 2-theta = 20,1 grad más o menos 0,5 grad, o 2-theta = 20,1 grad más o menos 0,2 grad.

- 40 Los diagramas de difracción de rayos X de la forma cristalina 3, la forma amorfa, la forma cristalina 1, se presentan en la Figura 1, 2 y 4 respectivamente. Las posiciones de los picos de difracción de rayos X de la forma cristalina 3 y la forma cristalina 2 se indican en las tablas 2, 3 y 4 respectivamente.

Tabla 2 – Forma cristalina 3 del compuesto de fórmula (I)

Posición (Grados)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
7,1	369,8	20,4
7,7	50,8	2,8
8,4	398,3	22,0
9,4	45,0	2,5
10,5	1812,1	100,0
11,3	76,8	4,2
13,1	54,4	3,0
13,4	77,6	4,3

(continuación)

Posición (Grados)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
13,8	271,2	15,0
14,5	567,5	31,3
15,6	159,7	8,8
16,1	48,1	2,7
16,8	366,4	20,2
17,0	248,2	13,7
17,4	876,4	48,4
17,9	59,1	3,3
18,4	106,9	5,9
18,5	154,9	8,6
19,3	616,1	34,0
20,1	21,7	1,2
20,7	465,7	25,7
21,3	826,9	45,6
22,5	643,8	35,5
23,1	184,9	10,2
23,5	476,7	26,3
24,5	258,5	14,3
25,6	231,7	12,8
26,4	34,5	1,9
26,8	84,0	4,6
30,1	169,5	9,4
32,6	24,2	1,3
33,3	43,0	2,4
35,8	51,9	2,9

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

Posición (Grados)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
6,6	340,4	7,7
9,8	91,2	2,1
10,5	504,9	11,4
11,1	842,3	19,0
12,4	49,2	1,1
14,3	1451,9	32,8
15,3	975,7	22,0
15,9	159,3	3,6
16,9	256,8	5,8
17,8	400,5	9,0
18,4	2750,6	62,1

(continuación)

Posición (Grados)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
19,0	1244,8	28,1
19,9	1595,9	36,0
20,2	375,6	8,5
21,0	268,6	6,1
21,3	555,6	12,5
21,8	4433,2	100,0
22,3	1128,6	25,5
22,5	597,7	13,5
23,2	135,0	3,0
23,6	1110,6	25,1
24,9	310,3	7,0
25,1	129,6	2,9
25,5	213,6	4,8
25,9	85,6	1,9
26,4	1066,3	24,1
27,6	194,7	4,4
28,1	122,6	2,8
28,7	141,3	3,2
29,0	45,6	1,0
29,3	152,5	3,4
29,5	91,2	2,1
30,0	376,4	8,5
30,4	142,4	3,2
30,8	203,3	4,6
31,5	46,6	1,1
31,9	243,7	5,5
32,2	42,6	1,0
32,4	65,8	1,5
33,0	281,4	6,4
33,6	54,2	1,2
34,7	135,5	3,1
34,9	173,7	3,9
38,1	85,6	1,9
38,4	92,6	2,1

Ejemplo 3: resultados analíticos mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

5 Los análisis de DSC se llevaron a cabo con un aparato Mettler Toledo Star system. Las cazoletas de DSC de aluminio se cargaron con 2-4 mg de muestra. El intervalo de temperatura de los análisis estuvo entre 25 °C y un valor máximo de 300 °C. Las muestras se analizaron bajo condición de nitrógeno estático a una velocidad de temperatura de 10 °C/min.

La Figura 5 representa los termogramas de DSC de la forma amorfa, la forma cristalina 1 y la forma cristalina 2.

La endoterma de fusión observada para la forma cristalina 1 está aproximadamente en el intervalo 188 °C-196 °C (temperatura del pico) con Delta H en el intervalo 54 - 64 J/g. La endoterma de fusión observada para la forma cristalina 2 está aproximadamente en el intervalo 197 °C-198,5 °C (temperatura del pico) con Delta H en el intervalo 72 - 78,5 J/g. Se entenderá que los valores de la temperatura de inicio y/o del pico de DSC pueden variar ligeramente de un aparato a otro, de un método a otro y de una muestra a otra, y así los valores citados no se deben considerar como absolutos. De hecho, las temperaturas observadas dependerán de la velocidad del cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Se estimará y se tendrá en cuenta que los valores de temperatura obtenidos aplicando dichas condiciones diferentes pueden variar en más o menos 4 °C.

Ejemplo 4: resultados analíticos mediante Sorción Dinámica de Vapor (DVS)

La absorción de agua observada se investigó sometiendo una muestra de dichas sustancias a un ensayo de higroscopicidad mediante un DVS 1000 (SMS). El aparato es una "microbalanza de atmósfera controlada" donde la muestra pesada se expone a variaciones programadas de la humedad relativa (RH) a una temperatura constante y controlada. Los parámetros medidos (peso, tiempo y RH), presentados en hojas de Excel, permiten obtener curvas de higroscopicidad a lo largo del intervalo de RH estudiado. Por ejemplo, los ciclos de sorción/desorción entre 0 % y 90 % RH se pueden llevar a cabo a una temperatura controlada de 25 °C. Las variaciones progresivas de RH pueden ser, por ejemplo, de 10 % y 3 % y son operadas por el software en el equilibrio del peso de muestra. Esta condición se puede definir a una velocidad constante de variación del porcentaje de peso, como por ejemplo 0,005 %/min.

La Figura 6 indica los perfiles de DSV de la forma amorfa, la forma cristalina 1 y la forma cristalina 2 del compuesto de fórmula (I). Los valores de humedad relativa (RH, %) se presentan en el eje x mientras que el Cambio en Masa (%) se presenta en el eje y. Las curvas se refieren a la etapa de sorción entre 0 % RH y 90 %RH a 25 °C.

Los resultados experimentales muestran que la forma cristalina 1 y la forma cristalina 2 del compuesto de fórmula (I) se caracterizan respectivamente por absorciones de agua de 0,6 % y 0,2 % a 25 °C/90 %RH. Dichas absorciones de agua son reversibles por reducción de RH a la temperatura constante de 25 °C. Las formas cristalinas 1 y 2 del compuesto (I) se pueden considerar de baja higroscopicidad.

Los resultados experimentales también muestran que la forma amorfa del compuesto se caracteriza por una absorción de agua de 2,5 % a 25 °C/90 %RH que es reversible por reducción de RH a la temperatura constante de 25 °C. La forma amorfa del compuesto (I) muestra mayor higroscopicidad que las formas cristalinas 1 y 2. La absorción de agua de la forma amorfa del compuesto (I) es mayor que la de las formas cristalinas 1 y 2. Como aspecto adicional, la absorción de agua de la forma amorfa del compuesto (I) es superior al 1 % desde los valores de RH que son inferiores al 30 %RH con un posterior aumento de la pendiente en la región de valores de RH elevados.

Ejemplo 5: resultados analíticos mediante Análisis Termogravimétrico (TGA)

Los análisis de TGA se llevaron a cabo con un aparato Perkin-Elmer TGA-7. Las cazoletas de DSC de aluminio se cargaron con 5÷10 mg de muestra. El intervalo de temperatura de los análisis estuvo entre 30 °C y un valor máximo de unos 250 °C. Las muestras se analizaron bajo flujo de nitrógeno (para eliminar los efectos oxidativos y pirolíticos) a una velocidad de calentamiento de 2 °C/min.

Ejemplo 6: análisis de RMN

Los experimentos de ¹H RMN se realizaron a una temperatura constante de 28 °C, en un espectrómetro Varian Inova 500 para la muestra de forma cristalina 3 (véase Fig. 8) y a una temperatura constante de 28 °C, en un espectrómetro Varian Inova 400 para la muestra de forma cristalina 1 (véase Fig. 7). Una pequeña cantidad de cada muestra se disolvió en 0,75 mL de DMSO-d6 y se transfirió a un tubo de RMN de 5-mm para su posterior análisis.

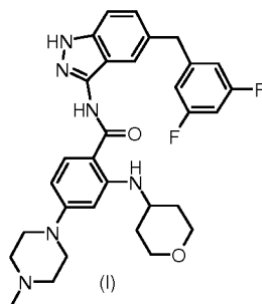
Como se obtiene el mismo espectro ¹H RMN para las diferentes formas cristalinas, es decir, la forma cristalina 1 y 2 tienen el mismo espectro ¹H RMN, sólo se presenta el espectro de la forma cristalina 1. El espectro de la forma cristalina 3 se presenta sólo para mostrarla presencia de disolventes residuales cuyas señales se distinguen claramente de las señales del producto y se resaltan mediante flechas en la Figura 8.

Ejemplo 7: porcentaje en las composiciones de una formulación para uso oral

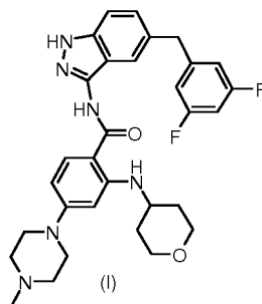
Ingrediente	Rango %
Forma cristalina 2	20 - 60
Manitol	20 - 60
Almidón pregelatinizado	5 - 50
Dióxido de silicona coloidal	0,2 - 2
Estearato de magnesio	0,5 - 2

REIVINDICACIONES

1. La forma cristalina 2 del compuesto de fórmula (I)

**caracterizada por**

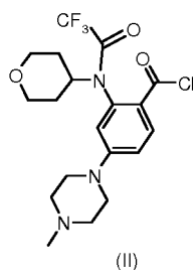
- 5 un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los picos significativos a un ángulo de reflexión 2-theta obtenido con Cu-K α 1 de 10,5, 11,1, 14,3, 15,3, 17,8, 18,4, 19,0, 19,9, 21,3, 21,8, 22,3, 22,5, 23,6, 26,4 y 30,0° \pm 0,2°; y un termograma de DSC obtenido a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min comprendiendo un pico endotérmico relativo a la fusión en el intervalo 197 °C-198,5 °C.
- 10 2. La forma cristalina 2 de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X con picos distintivos en un ángulo de reflexión 2-theta obtenido con Cu-K α 1 de 6,6, 9,8, 10,5, 11,1, 12,4, 14,3, 15,3, 15,9, 16,9, 17,8, 18,4, 19,0, 19,9, 20,2, 21,0, 21,3, 21,8, 22,3, 22,5, 23,2, 23,6, 24,9, 25,1, 25,5, 25,9, 26,4, 27,6, 28,1, 28,7, 29,0, 29,3, 29,5, 30,0, 30,4, 30,8, 31,5, 31,9, 32,2, 32,4, 33,0, 33,6, 34,7, 34,9, 38,1 y 38,4° \pm 0,2°.
- 15 3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina 2 como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes como principio activo y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
4. La forma cristalina 2 como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2 para el uso como un medicamento.
5. La forma cristalina 2 como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, bien sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, para el uso en el tratamiento del cáncer y trastornos proliferativos celulares.
- 20 6. La forma cristalina 2 para el uso reivindicado en la reivindicación 5, bien sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, en la que el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, de pulmón, colorrectal, de próstata, de ovario, de endometrio, gástrico, carcinoma renal de células claras, melanoma uveal, mieloma múltiple, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, meduloblastoma, Linfomas Anaplásicos de Células Grandes ALK+ (ALCL), neuroblastoma, glioblastoma.
- 25 7. La forma cristalina 2 para el uso reivindicado en la reivindicación 5, bien sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, en la que el cáncer es carcinoma de pulmón de células no pequeñas.
8. La forma cristalina 2 para el uso reivindicado en la reivindicación 5, bien sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, en la que el cáncer es cáncer colorrectal.
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I),



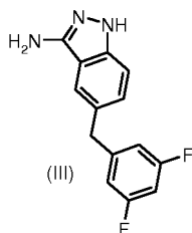
30

el cual comprende las etapas siguientes:

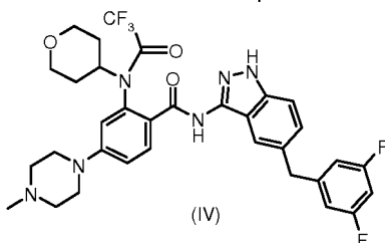
- a) la adición de forma estequiométrica del cloruro de acilo de fórmula (II):



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



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



para obtener el compuesto deseado de fórmula (I), el cual se aísla en forma amorfa;

10 c2) el tratamiento del compuesto amorfo resultante de fórmula (I) con una mezcla de etanol y agua, para rendir el compuesto deseado de fórmula (I) en la forma cristalina 2 como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, y opcionalmente

d) la conversión del compuesto resultante obtenido en la etapa b) o en la etapa c) en una sal farmacéuticamente aceptable.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (II) se suspende en diclorometano y el compuesto de fórmula (III) se suspende en piridina.

15 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la desprotección del compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo en solución de K_2CO_3 en agua/metanol.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto amorfo de fórmula (I) se trata secuencialmente con etanol a una temperatura entre 10 °C y 30 °C y después con agua a una temperatura entre 10 °C y 30 °C.

20

Fig. 1

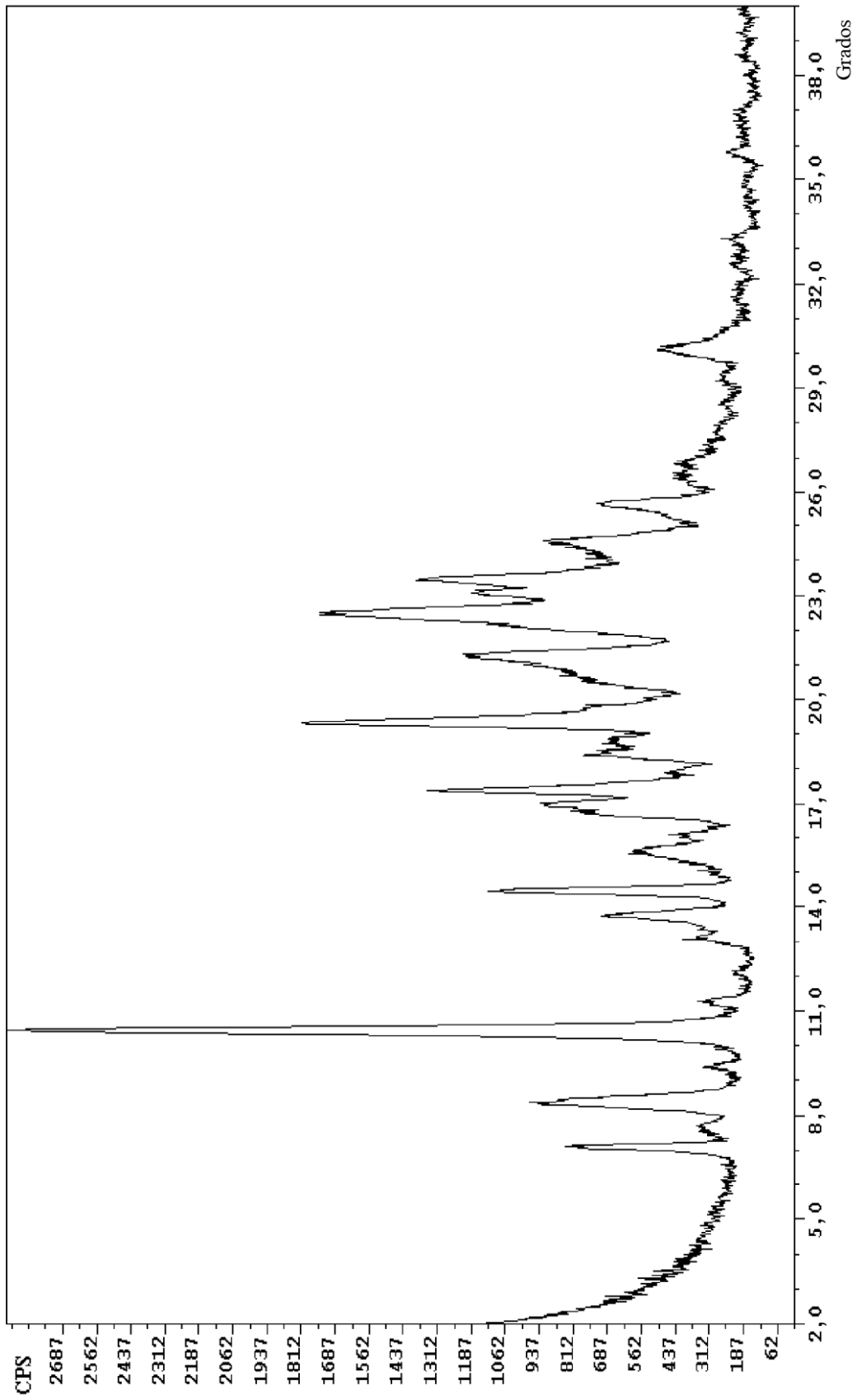


Fig. 2

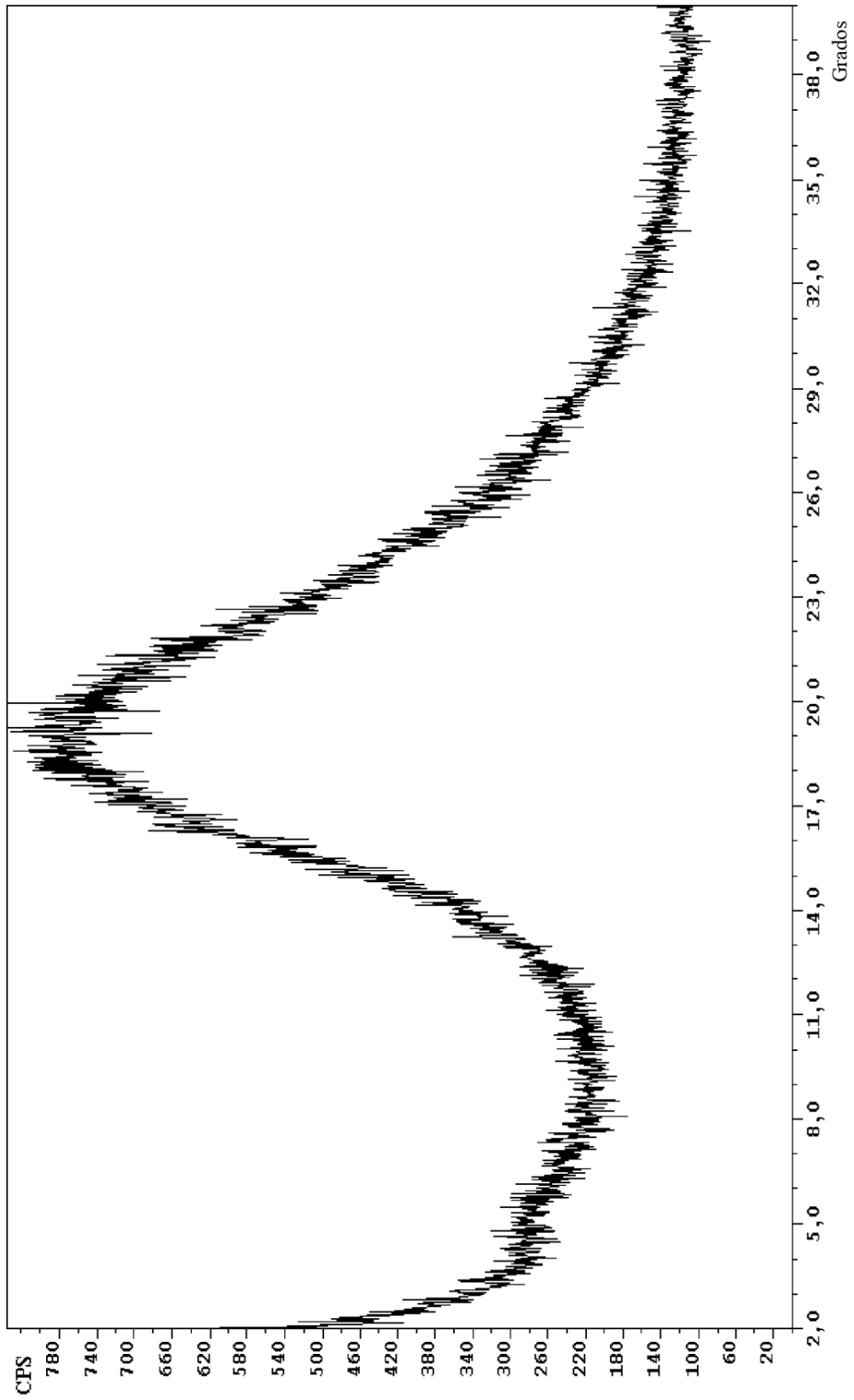


Fig. 4

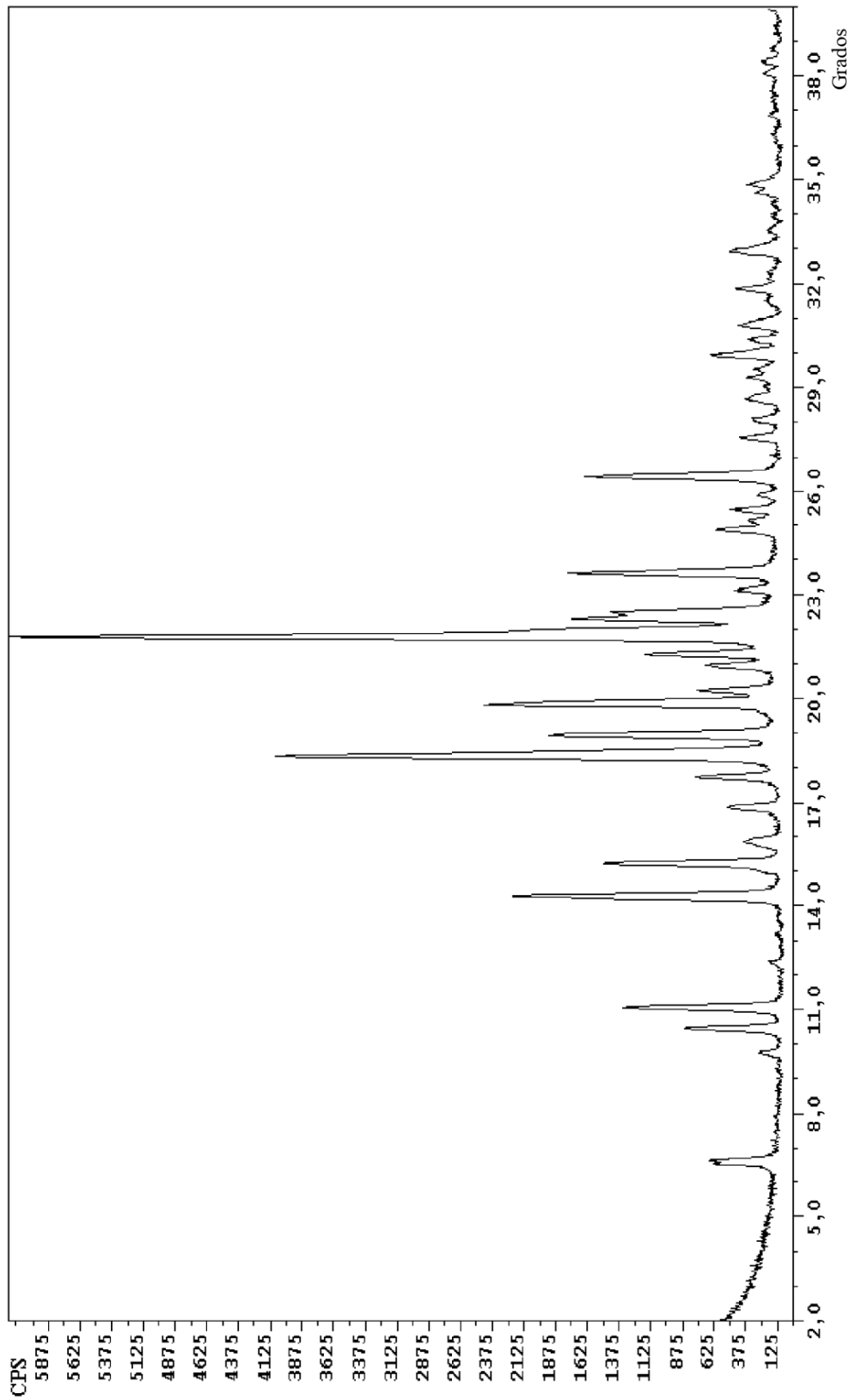


Fig. 5

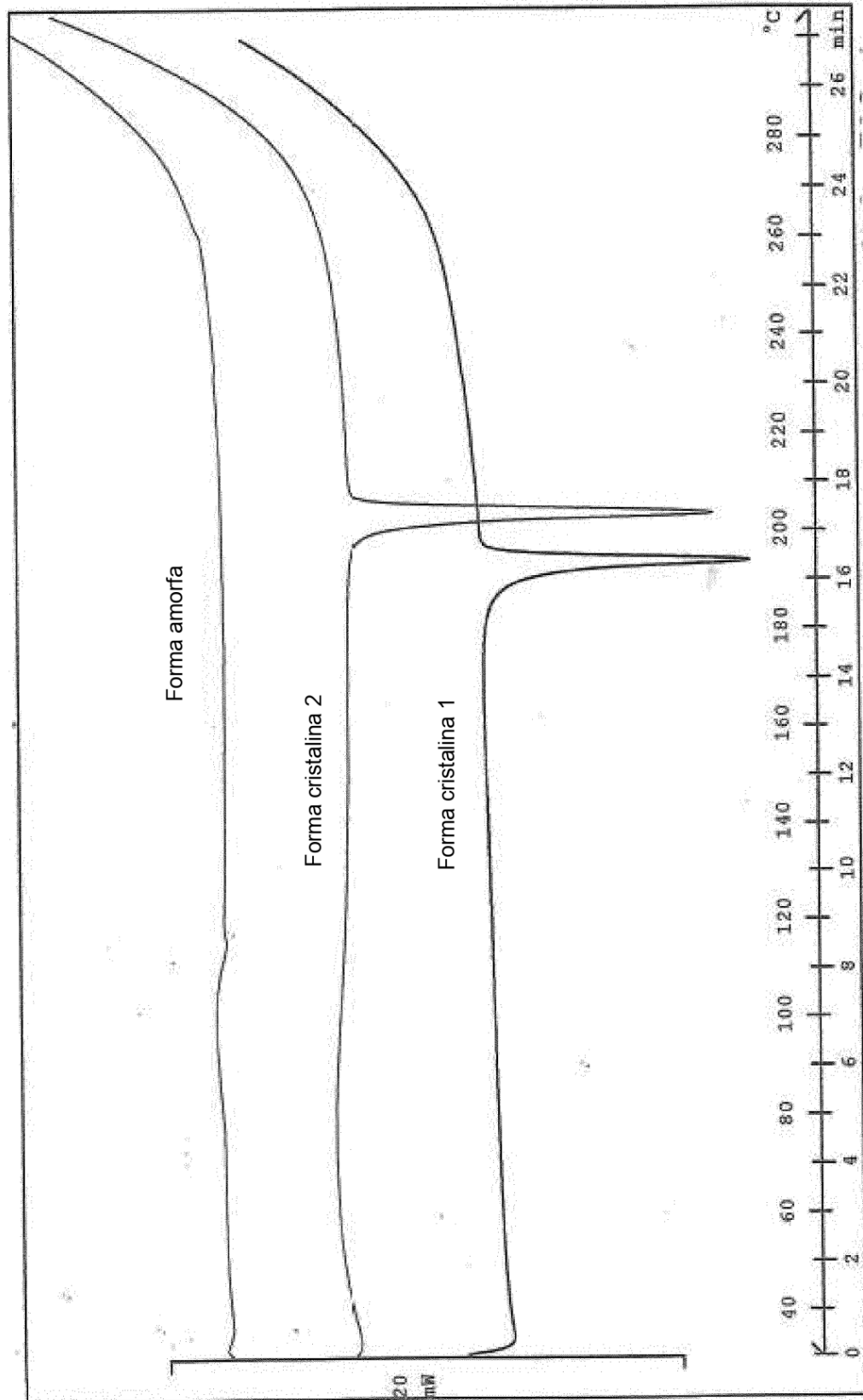


Fig. 6

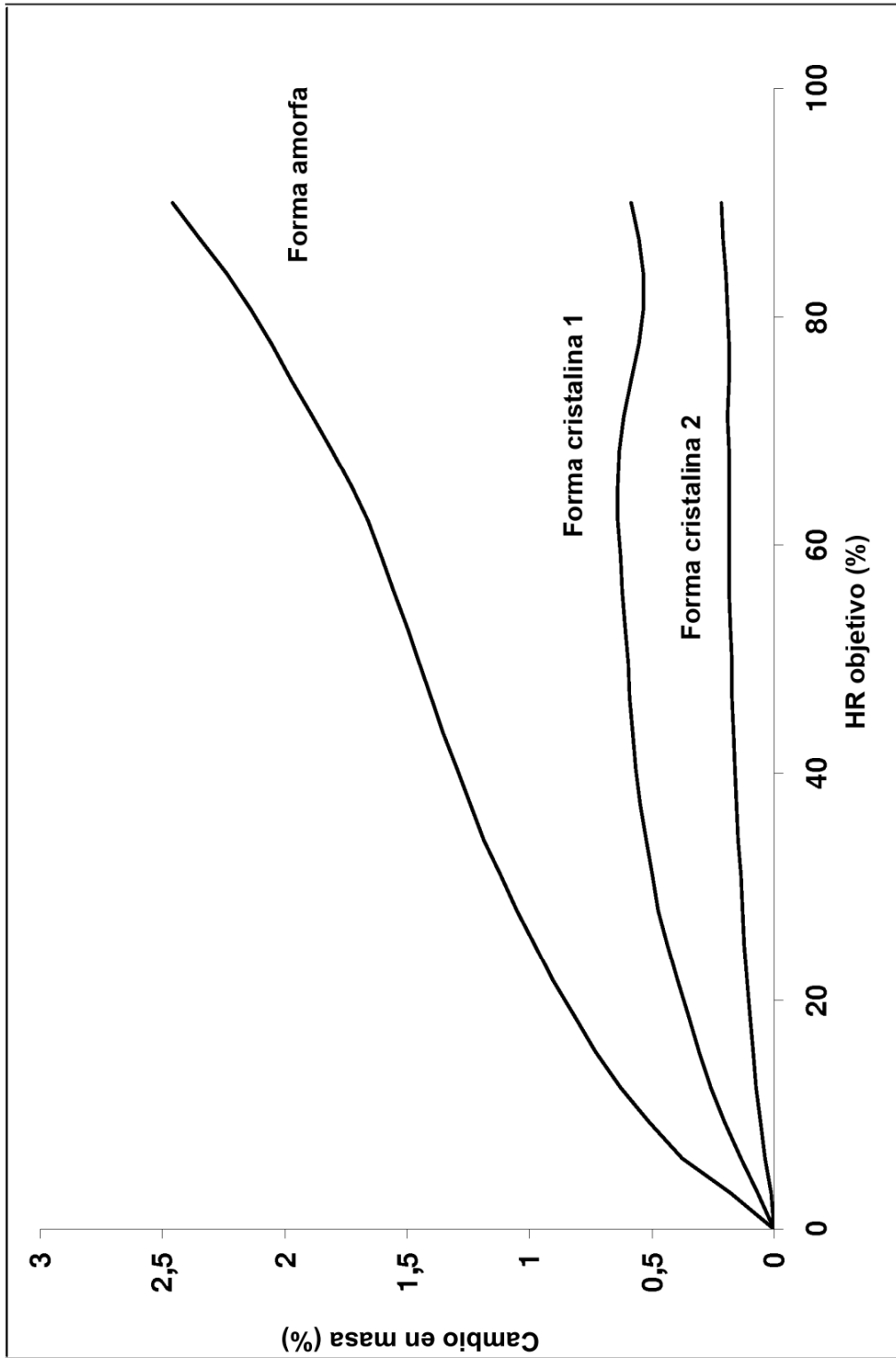


Fig. 7

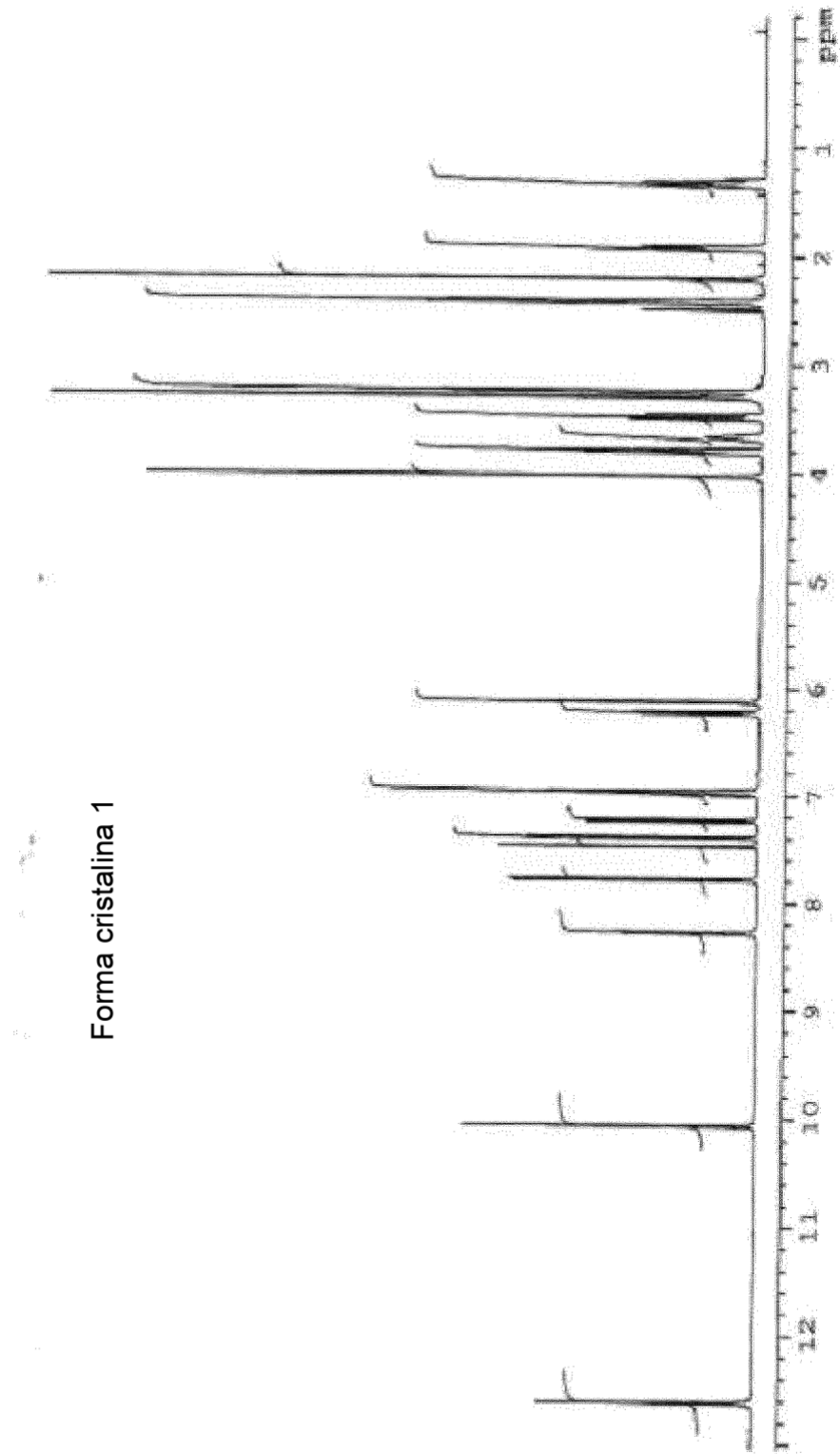


Fig. 8

