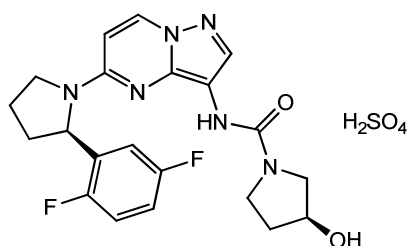


REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de (I-HS) que tiene la fórmula:



I-HS.

2. La forma cristalina según la reivindicación 1, caracterizada porque tiene picos de difracción de XRPD (2° grados) a $18,4 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ y $24,0 \pm 0,2$.

3. La forma cristalina según la reivindicación 1, caracterizada porque tiene picos de difracción de XRPD (2° grados) a $10,7 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ y $24,0 \pm 0,2$.

4. La forma cristalina según la reivindicación 1, caracterizada por tener picos de difracción de XRPD (2° grados) a $10,7 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ y $24,0 \pm 0,2$.

5. La forma cristalina según la reivindicación 1, caracterizada porque tiene picos de difracción de XRPD (2° grados) a $10,7 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,5 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $28,7 \pm 0,2$, $30,8 \pm 0,2$ y $38,5 \pm 0,2$.

6. La forma cristalina según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 29.

7. La forma cristalina según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina presenta un inicio hasta un máximo de aproximadamente 193 a aproximadamente 205 ° C, medida por calorimetría de exploración diferencial.

8. La forma cristalina según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina presenta un calor de fusión de aproximadamente 2,415 mW, según se mide por calorimetría de barrido diferencial.

9. La forma cristalina según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 26.
- 5 10. La forma cristalina según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina no es higroscópica.
11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10.
- 10 12. Una composición farmacéutica hecha mediante la mezcla de una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 13. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 14. Un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en cáncer, dolor, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección por Trypanosoma cruzi, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 25 15. Un método para tratar un cáncer mediado por una quinasa Trk en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 30 16. El método de la reivindicación 15, en donde el cáncer está mediado por TrkA.
17. El método de la reivindicación 15, en donde el cáncer está mediado por TrkB.
18. El método de la reivindicación 15, en donde el cáncer está mediado por TrkA y TrkB.
- 35 19. Un método para tratar a un paciente diagnosticado o identificado como que tiene un cáncer asociado a Trk, comprendiendo el método administrar al sujeto

una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

- 5 20. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método:

 - (a) determinar si el cáncer está asociado con uno o más de sobreexpresión, activación, amplificación y mutación de una quinasa Trk; y
 - (b) si se determina que el cáncer está asociado con uno o más de sobreexpresión, activación, amplificación y mutación de una quinasa Trk,

10 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
21. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método:

 - (a) determinar si el cáncer está mediado por una quinasa Trk; y
 - (b) si se determina que el cáncer está mediado por una quinasa Trk,

15 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
22. Un método para tratar un sujeto que comprende:

 - (a) realizar un ensayo sobre una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene desregulación de un gen NTRK, una proteína Trk, o expresión o nivel del mismo; y
 - (b) administrar a un sujeto determinado que tiene desregulación de un gen NTRK, una proteína Trk, o expresión o actividad, o nivel de la misma, una

25 cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
23. El método de la reivindicación 19 ó 22, en donde la desregulación de un gen NTRK, una proteína Trk, o expresión o nivel de la misma es una traducción de cromosomas que da como resultado la traducción de una proteína de fusión Trk.

30
24. El método de la reivindicación 23, en donde la proteína de fusión Trk se selecciona del grupo que consiste en: TP53-TrkA, LMNA-TrkA, CD74-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, NFASC-TrkA, BCAN-TrkA, MPRIP-TrkA, TPR-TrkA, RFWD2-TrkA, IRF2BP2-TrkA, SQSTM1-TrkA, SSBP2-TrkA, RABGAP1L-TrkA, C18ORF8-TrkA, RNF213-TrkA, TBC1D22A-TrkA, C20ORF112-TrkA, DNER-

35

TrkA, ARHGEF2-TrkA, CHTOP-TrkA, PPL-TrkA, PLEKHA6-TrkA, PEAR1-TrkA, MRPL24-TrkA, MDM4-TrkA, LRRC71-TrkA, GRIPAP1-TrkA, EPS15-TrkA, DYNC2H1-TrkA, CEL-TrkA, EPHB2-TrkA, TGF-TrkA, NACC2-TrkB, QKI-TrkB, AFAP1-TrkB, PAN3-TrkB, SQSTM1-TrkB, TRIM24-TrkB, VCL-TrkB, AGBL4-TrkB, DAB2IP-TrkB, ETV6-TrkC, BTBD1-TrkC, LYN-TrkC, RBPMS-TrkC, EML4-TrkC, HOMER2-TrkC, TFG-TrkC, FAT1-TrkC, y TEL-TrkC.

25. El método de la reivindicación 19 ó 23, en donde la desregulación de un gen NTRK, una proteína Trk, o expresión o actividad de la misma es una o más mutaciones puntuales en el gen.

26. El método de la reivindicación 25, en donde el gen NTRK es un gen NTRK1, y la una o más mutaciones puntuales en el gen NTRK1 da como resultado la traducción de una proteína TrkA que tiene sustituciones son una o más de las siguientes posiciones de aminoácidos: 33, 336, 337, 324, 420, 444, 517, 538, 649, 682, 683, 702 y 1879.

27. El método de la reivindicación 26, en donde la una o más mutaciones puntuales en el gen NTRK1 da como resultado la traducción de una proteína TrkA que tiene una o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos: R33W, A336E, A337T, R324Q, R324W, V420M, R444Q, R444W, G517R, G517V, K538A, R649W, R649L, R682S, V683G, R702C, y C1879T.

28. Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina (I-HS) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) añadir ácido sulfúrico concentrado a una solución de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida en EtOH para formar la sal de sulfato de hidrógeno de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;

(b) añadir heptano a la solución en la Etapa (a) para formar una suspensión;

(c) filtrar la suspensión para aislar (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;

(d) mezclar dicho ácido (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida con una solución de agua/2-butanona 5:95 p/p;

(e) calentar la mezcla de la etapa (d) a aproximadamente 65-70° C con agitación hasta que el porcentaje en peso de etanol es aproximadamente 0,5%

para formar una suspensión de la forma cristalina (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida; y

5 (f) aislar la forma cristalina (S)-N-(5-((R)-2-(2,5- difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida por filtración.

29. El método de la reivindicación 28, que comprende además:

10 (b1) sembrar la solución de la etapa (a) con (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida a temperatura ambiente y dejando que la solución se agitara hasta formar una suspensión.