

REIVINDICACIONES:

1. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6- (4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il) piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma I del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 16,7, 21,3 y 22,8 °2θ ± 0,2 °2θ, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu- Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å.
2. La Forma I del Compuesto I según la reivindicación 1, en donde el difractograma comprende además picos en 8,9, 10,0, 13,9, y 29,0 °2θ ± 0,2 °2θ.
3. La Forma I del Compuesto I según la reivindicación 1, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 1.
4. La Forma I del Compuesto I según la reivindicación 1, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 202 °C.
5. La Forma I del Compuesto I según la reivindicación 1, en donde la curva CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.
6. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma II del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 11,2, 16,6 y 17,4 °2θ ± 0,2 °2θ, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu- Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å.
7. La Forma II del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el difractograma comprende además picos a 4,9, 23,7 y 27,4 °2θ ± 0,2 °2θ.
8. La Forma II del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 4.
9. La Forma II del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 92 °C, una endoterma a aproximadamente 160 °C, una exoterma a aproximadamente 166 °C y una endoterma a aproximadamente 200 °C.

10. La Forma II del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la curva CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 5.
11. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma III del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 5,1, 10,2 y 25,3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu- K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
12. La Forma III del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el difractograma comprende además picos en 11,4, 18,4 y 21,9 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.
13. La Forma III del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 7.
14. La Forma III del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 92 $^{\circ}\text{C}$, una exoterma a aproximadamente 150 $^{\circ}\text{C}$ y una endoterma a aproximadamente 203 $^{\circ}\text{C}$.
15. La Forma III del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la curva CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 8.
16. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma IV del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 7,2, 12,6 y 19,3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu- K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
17. La Forma IV del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el difractograma comprende además picos a 13,8, 25,9 y 28,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.
18. La Forma IV del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 10.
19. La Forma IV del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 62 $^{\circ}\text{C}$, una endoterma a

aproximadamente 147 °C, una exoterma a aproximadamente 153 °C y una endoterma a aproximadamente 204 °C.

20. La Forma IV del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la curva CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

21. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma VI del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8,8, 23,2 y 23,5 °2θ ± 0,2 °2θ, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å.

22. La Forma VI del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el difractograma comprende además picos en 10,3, 15,2, 18,6 y 28,8 °2θ ± 0.2 °2θ.

23. La Forma VI del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 16.

24. La Forma VI del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 202 °C.

25. La Forma VI del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la curva CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 17.

26. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma VII del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8,2, 14,2 y 22,9 °2θ ± 0,2 °2θ según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å.

27. La Forma VII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el difractograma comprende además picos a 18,0 y 21,7 °2θ ± 0.2 °2θ.

28. La Forma VII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 41.

29. La Forma VII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 202 °C.
30. La Forma VII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 29 caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende además una endoterma a aproximadamente 147 °C.
31. La Forma VII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la curva CDB se muestra sustancialmente como en la figura 42.
32. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma VIII del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8,4, 19,3 y 24,3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
33. La Forma VIII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el difractograma comprende además picos en 14,6, 15,0, 16,8 y 20,4 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.
34. La Forma VIII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 44.
35. La Forma VIII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 32 caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 203 °C.
36. La Forma VIII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 35 caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende además una endoterma a aproximadamente 75°C.
37. La Forma VIII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la curva CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 45.
38. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma IX del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 6,9, 14,3,

23,7 y 24,8 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.

39. La Forma IX del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el difractograma comprende además picos a 10,1, 21,0, 26,9 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

40. La Forma IX del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 47.

41. La Forma IX del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 91 $^{\circ}\text{C}$.

42. La Forma IX del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la curva de CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 48.

43. Esilato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il) piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del Esilato del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8,9, 23,6 y 25,9 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.

44. La Forma I del Esilato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el difractograma comprende además picos a 16,0 y 24,7 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

45. La Forma I del Esilato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 19.

46. La Forma I del Esilato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 43, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 221 $^{\circ}\text{C}$.

47. La Forma I del Esilato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 43, en donde la curva de CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

48. Fumarato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I de Fumarato del Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que

comprende los siguientes picos: 18,9, 23,2 y 25,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.

49. La Forma I de Fumarato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el difractograma comprende además picos en 7,5 y 26,1 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

50. La Forma I de Fumarato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 22.

51. La Forma I de Fumarato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 48, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 130 $^{\circ}\text{C}$.

52. La Forma I de Fumarato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 48, en donde la curva de CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 23.

53. Glicolato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I de Glicolato del Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 10,9, 15,1 y 25,2 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.

54. La Forma I de Glicolato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 53, en donde el difractograma comprende además picos en 22,2 y 24,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

55. La Forma I de Glicolato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 53, en donde el difractograma sustancialmente como se muestra en la Figura 25.

56. La Forma I de Glicolato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 53, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 148 $^{\circ}\text{C}$.

57. La Forma I de Glicolato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 53, en donde la curva de CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 26.

58. Clorhidrato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del HCl del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que

comprende los siguientes picos: 8,2, 26,0 y 26,1 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.

59. La Forma I del HCl del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 58, en donde el difractograma comprende además picos en 12,0 y 19,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

60. La Forma I del HCl del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 58, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 28.

61. La Forma I del HCl del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 58, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 77 $^{\circ}\text{C}$ y una endoterma a aproximadamente 191 $^{\circ}\text{C}$.

62. La Forma I del HCl del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la curva de CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 29.

63. Maleato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del Maleato del Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8,7, 25,7 y 26,5 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.

64. La Forma I del Maleato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el difractograma comprende además picos en 17,9 y 26,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

65. La Forma I del Maleato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 31.

66. La Forma I del Maleato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 63, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 152 $^{\circ}\text{C}$.

67. La Forma I del Maleato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 63, en donde la curva de CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 32.

68. Mesilato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del Mesilato del

Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8,9, 24,5 y 25,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.

69. La Forma I del Mesilato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 68, en donde el difractograma comprende además picos en 10,7 y 21,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

70. La Forma I del Mesilato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 68, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 34.

71. La Forma I del Mesilato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 68, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma por debajo de 0 $^{\circ}\text{C}$, una endoterma por debajo de 100 $^{\circ}\text{C}$ y una endoterma a aproximadamente 232 $^{\circ}\text{C}$.

72. La Forma I del Mesilato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 68, en donde la curva CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 35.

73. Oxalato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del Oxalato del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 13,3, 13,5 y 26,0 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.

74. La Forma I del Oxalato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 73, en donde el difractograma comprende además picos en 7,3 y 24,5 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

75. La Forma I del Oxalato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 73, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 37.

76. La Forma I del Oxalato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 73, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 216 $^{\circ}\text{C}$.

77. La Forma I del Oxalato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 73, en donde la curva de CDB es sustancialmente como se muestra en la Figura 38.

78. Sulfato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del Sulfato del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: $7,1$, $13,8$ y $25,5$ $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu-K α a una longitud de onda de $1,5406$ Å.

79. La forma I del Sulfato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 78, en donde el difractograma comprende además picos adicionales a $17,0$ y $21,2$ $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$.

80. La forma I del Sulfato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 78, en donde el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 40.

81. Una forma cristalina de sal seleccionada del grupo que consiste en Forma I del Adipato del Compuesto I, Forma I del Besilato del Compuesto I, Forma I del Edisilato del Compuesto I, Forma II del Edisilato del Compuesto I, Forma I del Gentisato del Compuesto I, Forma II del Gentisato del Compuesto I, Forma I del Glutarato del Compuesto I, Forma II del Glutarato del Compuesto I, Forma I del L-tartrato del Compuesto I, Forma II del L-tartrato del Compuesto I, Forma I del Propil Galato del Compuesto I, Forma I del Succinato del Compuesto I y Forma I del Tosilato del Compuesto I.

82. Una composición farmacéutica que comprende una o más formas cristalinas de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

83. Un método para tratar una enfermedad mediada, al menos en parte, por ASK1 en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma del Compuesto I de cualquiera de las reivindicaciones 1-81 o una composición farmacéutica de la reivindicación 82.

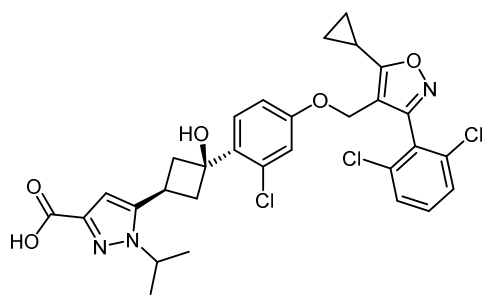
84. El método de la reivindicación 83, que comprende además administrar otro agente terapéutico.

85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-84, en donde la enfermedad es diabetes, nefropatía diabética, enfermedad renal, fibrosis renal,

fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fibrosis hepática, hipertensión pulmonar, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad hepática, enfermedad alcohólica hepática, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad proliferativa, un rechazo de trasplante, una enfermedad que implica deterioro de la rotación del cartílago, una malformación congénita del cartílago o una enfermedad asociada con la hipersecreción de IL6.

86. El método de la reivindicación 84, en donde el agente terapéutico adicional es filgotinib.

87. El método de 84, en donde el agente terapéutico adicional es un compuesto de fórmula:



o una sal del mismo.

88. El método de la reivindicación 83, en donde la enfermedad es una afección inflamatoria.

89. El método de la reivindicación 83, en donde la enfermedad es la enfermedad de Crohn.

90. El método de la reivindicación 83, en donde la enfermedad es artritis reumatoide.

91. El método de la reivindicación 83, en donde la enfermedad es enfermedad inflamatoria intestinal.