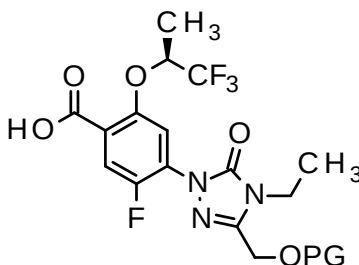


REIVINDICACIONES

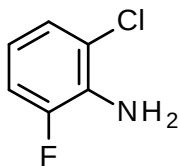
Describe que ha sido la naturaleza de la presente invención y la manera de llevarla a la práctica, se declara que lo que se reivindica como de propiedad exclusiva e invención del solicitante es:

1. Un método para preparar el Compuesto (I) **caracterizado porque** comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7.1) :



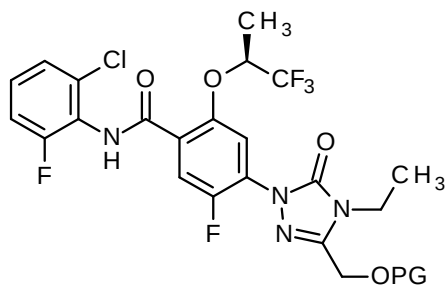
(A7.1),

en la cual PG es un grupo protector seleccionado entre un grupo tetrahidropiraniilo (THP), un grupo tetrahydrofuraniilo (THF), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo terc-butilo (t-Bu), un grupo terc-butoximetilo y un grupo metoxietoximetilo (MEM), reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



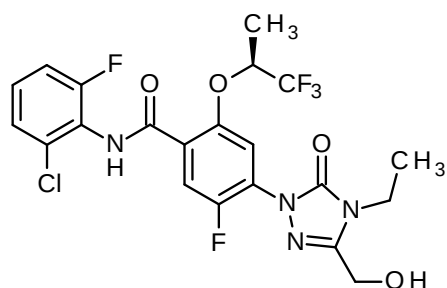
(xxx7),

opcionalmente en un solvente aprótico adecuado, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un reactivo adecuado, y ya sea agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector o aislando el compuesto (A9.1)



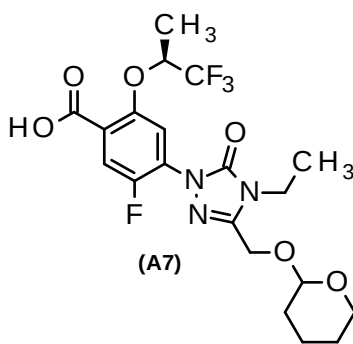
(A9.1)

y posteriormente agregar un reactivo para la escisión del grupo protector, proporcionando de ese modo el Compuesto (I)



Compuesto (I).

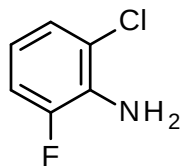
2. El método para preparar el Compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7)

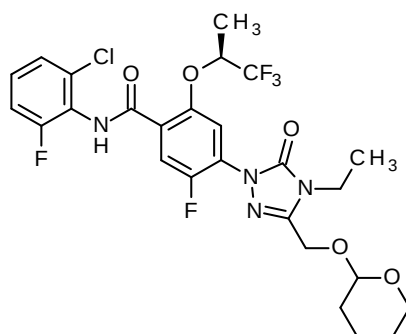
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



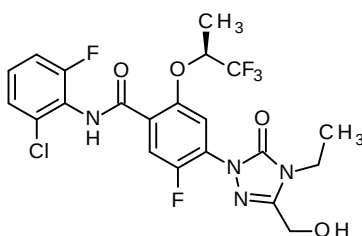
(xxx7),

opcionalmente en un solvente aprótico adecuado, tal como acetonitrilo, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido utilizando un reactivo adecuado, y ya sea agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector o aislando el compuesto (A9)



(A9)

y posteriormente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I).

3. El método de la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** PG es un tetrahidropiranyl éter y porque comprende adicionalmente condiciones ácidas como reactivos para la escisión del grupo protector tetrahidropiranyl éter.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** dichas condiciones ácidas se obtienen mediante la adición de ácido fosfórico y metanol.

5. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** dicha base adecuada es piridina.

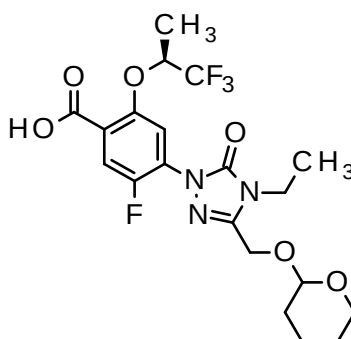
6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, **caracterizado porque** comprende adicionalmente la generación de un cloruro ácido.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6 **caracterizado porque** el reactivo para la generación del cloruro ácido es cloruro de fosforilo.

8. El método de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7 **caracterizado porque** el cloruro ácido o un ácido activado es generado in situ.

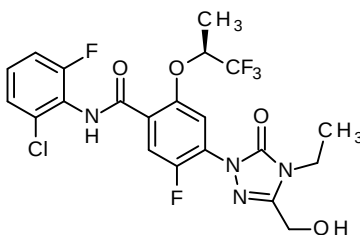
9. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 **caracterizado porque** comprende el aislamiento del compuesto (A9) y luego la escisión del grupo protector.

10. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 **caracterizado porque** comprende una reacción en un solo recipiente del compuesto (A7)



(A7)

a



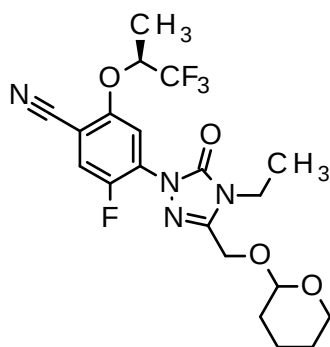
Compuesto (I).

11. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa de aislamiento del Compuesto (I).

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11 **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa de purificación del Compuesto (I).

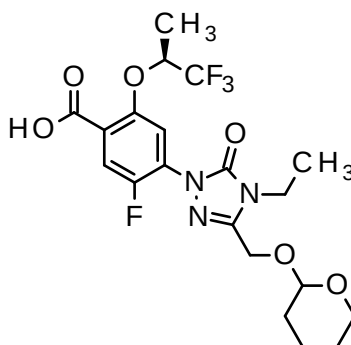
13. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-12, **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa de micronización.

14. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa de conversión de un compuesto de fórmula (A6)



(A6)

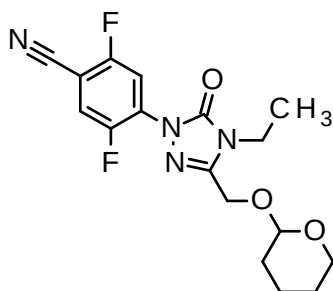
en un compuesto de fórmula (A7)



(A7)

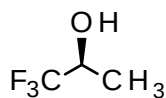
opcionalmente en un solvente prótico polar tal como un alcohol y mediante la adición adicional de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo y opcionalmente aislamiento del compuesto (A7).

15. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-14, **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa para hacer reaccionar un compuesto (A5)



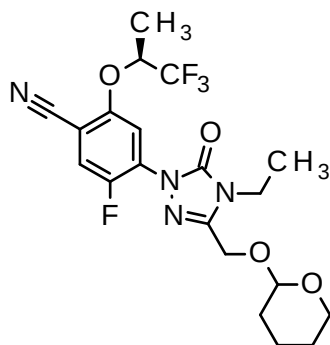
(A5)

con un compuesto (xxx6)



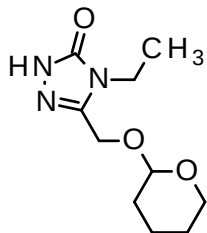
(xxx6)

opcionalmente en un solvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, y mediante la adición de un fosfato de metal alcalino, tal como fosfato potásico, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (A6)



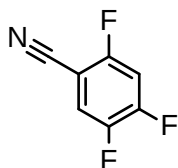
(A6).

16. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A4)



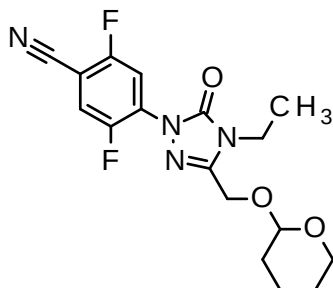
(A4)

opcionalmente en un solvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, con 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (xxx5)



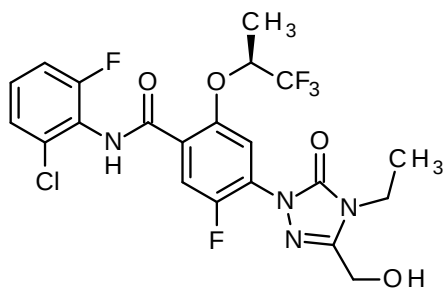
(xxx5)

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (A5)



(A5).

17. Una forma cristalina A del Compuesto (I)



Compuesto (I).

18. La forma del compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 **caracterizada por** un difractograma de polvo de rayos X medido a 25°C y con Cu-K alfa 1 como fuente de

radiación que exhibe al menos las siguientes reflexiones, citadas como valor $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 17,2, 18,3, 19,1, 21,0, 25,2.

19. Una composición farmacéutica **caracterizada porque** comprende la forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 17 y opcionalmente porque comprende otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

20. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 **caracterizado porque** es para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, **caracterizado porque** la enfermedad de cáncer se selecciona entre cánceres de mama; cerebro; tracto digestivo; ojo; cabeza y cuello; enfermedades malignas hematológicas incluyendo leucemias, linfomas, mielomas múltiples; hígado; paratiroides y sus metástasis distantes; tracto respiratorio; órganos reproductivos; tracto urinario; sarcomas; piel; tiroides.

22. El uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 17 **caracterizado porque** es para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19.

23. El uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 17 **caracterizado porque** es para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende adicionalmente:

- uno o más ingredientes activos adicionales en particular agentes anticancerígenos.

24. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 **caracterizado porque** es para el tratamiento del cáncer.

25. Un compuesto intermedio (A9):



26. Un compuesto intermedio (A7):



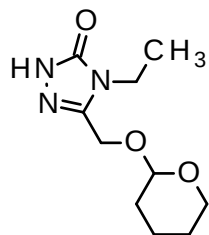
27. Un compuesto intermedio (A6):



28 Un compuesto intermedio (A5)

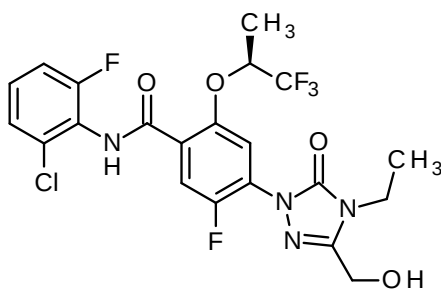


29. Un compuesto intermedio de fórmula (A4)



(A4).

30. El uso de compuestos intermedios de acuerdo con las reivindicaciones 25-29 **caracterizado porque** es para la preparación de



Compuesto (I).

Buenos Aires, abril de 2019

p.p. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

p.p. MOELLER & Co. S.A.
CLAUDIO JOSÉ SCHIRRIPIA
Matr.: 1129