



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 319**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06787733 .2**
96 Fecha de presentación : **18.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1910336**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Sal de monohidrato de monoclóhidrato de 4 metil-N-[3(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridín-3-ol-pirimidín-2-ilamino)-benzamida.**

30 Prioridad: **20.07.2005 US 701406 P**
12.09.2005 US 716213 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2011

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Manley, Paul, W.;**
Shieh, Wen-Chung;
Sutton, Paul, Allen;
Karpinski, Piotr, H.;
Wu, Raeann;
Monnier, Stéphanie y
Brozio, Jörg

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 367 319 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 monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida

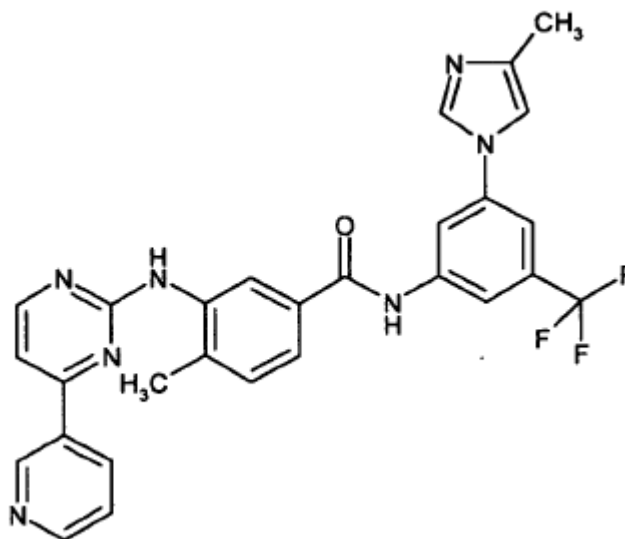
Antecedentes de la invención

Campo de la invención

Esta invención se refiere a monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida, así como a métodos de preparación del mismo, a composiciones farmacéuticas que comprende el mismo y a métodos de tratamiento que usan el mismo.

Técnica anterior relacionada

En el documento WO 2004/005281 A1 se describe el compuesto 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida de fórmula



A este compuesto se le atribuyen valiosas propiedades farmacológicas; por tanto, puede usarse, por ejemplo, como inhibidor de proteínas cinasas útil en terapia para enfermedades que responden a la inhibición de la actividad de proteínas cinasas. El documento WO 2004/005281 A1 no da a conocer ninguna sal ni hidrato ni solvato de sal específicos de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

La presente invención se refiere además a un método de preparación de monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida que comprende la etapa de: hacer reaccionar base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida con ácido clorhídrico en metanol.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y

(b) al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida para fabricar un medicamento para tratar una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de proteínas cinasas.

Breve descripción de los dibujos

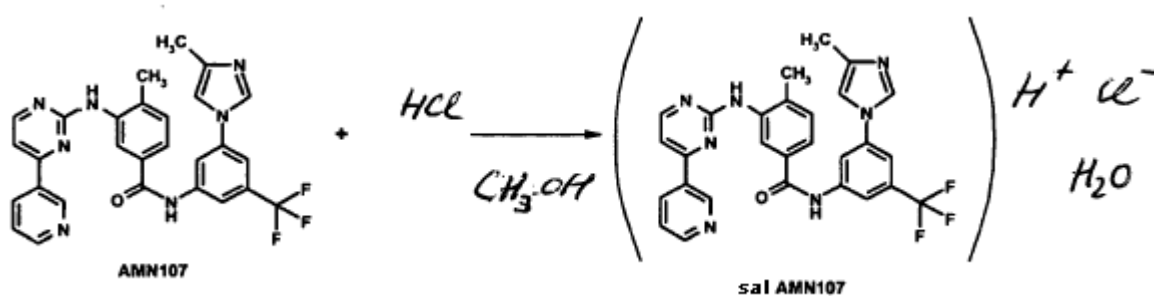
5 La figura 1 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para las formas A y B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a monohidrato de monoclорhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida, realizaciones preferidas de esta sal se describen a continuación. Generalmente, tal como se usa en el presente documento, "sal" se refiere a un compuesto preparado mediante la reacción de un fármaco de base o ácido orgánico con un ácido o base mineral u orgánico farmacéuticamente aceptable; tal como se usa en el presente documento, "sal" incluye hidratos y solvatos de sales preparados según esta invención. Ácidos o bases minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo se enumeran en las tablas 1-8 en Handbook of Pharmaceutical Salts, P.H. Stahl y C.G. Wermuth (eds.), VHCA, Zúrich, págs. 334-345 (2002). Tal como se usa en el presente documento, "polimorfo" se refiere a una "modificación cristalina" o "forma polimórfica" o "forma cristalina" diferenciada, que difiere de otra con respecto al patrón de difracción de rayos X de polvo, propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas, y estabilidad termodinámica. La solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 60/701.405 (expediente del apoderado n.º 4-34384), presentada junto con la presente, trata las diversas formas polimórficas de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y sales de la misma.

25 La primera realización de la presente invención se refiere a la sal de monohidrato de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida. La sal de clorhidrato (forma B, monohidrato) se produce de manera reproducible a partir de metanol cuando se usa un equivalente de ácido clorhídrico. Es higroscópica (cuando se sometió a prueba por primera vez, la captación de humedad fue de hasta el 2% con humedad relativa del 60% y de hasta el 2,7% con humedad relativa del 95%, aunque pruebas posteriores han mostrado una captación de humedad incluso mayor). Es muy ligeramente soluble en agua y ligeramente soluble en HCl 0,1 N, etanol y 2-propanol. Cuando se somete a prueba con análisis termogravimétrico (ATG), se producen dos fases de pérdida de peso. La primera fase (inicio a aproximadamente 80°C) representa la deshidratación, y la pérdida de peso de la segunda fase de (a aproximadamente 173°C) representa la pérdida de HCl (descomposición). Su estructura cristalina oscila desde buena a excelente, se vuelve amorfa con la trituration y puede resistir la compresión. La sal de clorhidrato es estable a temperatura ambiente en pruebas de equilibrio convencionales. También se aislaron otras formas polimórficas de la sal de clorhidrato, es decir, las formas A, A', A'', B', S_B, S_B', C, C', S_C, D y S_E. El patrón de XRPD para las formas A y B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se muestran en la figura 1.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a un método de preparación de monohidrato de monoclорhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida según el siguiente esquema:



45 Más específicamente, se prepara el monohidrato de monoclорhidrato 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida haciendo reaccionar base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida con ácido clorhídrico en metanol. Tal reacción se lleva a cabo normalmente en dos etapas, aunque se encuentra dentro del alcance de esta invención simplemente combinar tanto la base libre como el ácido en el disolvente al mismo tiempo.

50 En una primera etapa, se disuelve o suspende base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida en una cantidad apropiada de metanol a una temperatura apropiada. Un experto en la técnica tiene los conocimientos suficientes para determinar las cantidades adecuadas de base que han de usarse, así como las temperaturas de reacción adecuadas.

55

En una segunda etapa del presente método de la invención, la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se trata con ácido clorhídrico. Dados los valores de pKa para la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida de 5,1 y 3,9, los ácidos de formación de sales con un pKa de $\leq 3,1$ tienen el potencial de formar sales cristalinas estables con la misma.

En etapas opcionales del presente método de la invención, el monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se aísla mediante filtración o algún otro medio adecuado y se seca la sal aislada para eliminar el disolvente residual. En una realización preferida de esta invención, la sal de clorhidrato se obtiene en primer lugar como solvato en metanol que debe exponerse a humedad con el fin de convertirlo en la sal de clorhidrato monohidratada.

Una realización particularmente preferida de la presente invención se refiere a un método de preparación de monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida que comprende las etapas de:

(a) combinar base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y ácido clorhídrico en metanol bajo una atmósfera de nitrógeno;

(b) calentar la mezcla de reacción hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 42-50°C;

(c) agitar la mezcla de reacción;

(d) filtrar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura por encima de 40°C para obtener una disolución transparente;

(e) enfriar la disolución transparente hasta aproximadamente 30°C mientras se agita bajo atmósfera de nitrógeno;

(f) sembrar la disolución;

(g) enfriar la disolución sembrada hasta aproximadamente 23°C;

(h) agitar la disolución para obtener una suspensión;

(i) enfriar la suspensión hasta aproximadamente -10°C;

(j) agitar la suspensión;

(k) filtrar los sólidos;

(l) enjuagar los sólidos con metanol frío; y

(m) secar los sólidos a aproximadamente 50-55°C y 10-20 torr para obtener sal de monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

En realizaciones más preferidas, se lleva a cabo la agitación durante aproximadamente 15 minutos en la etapa (c), se realiza el enfriamiento a lo largo de un periodo de aproximadamente 30 minutos en la etapa (e), se realiza el enfriamiento a lo largo de un periodo de aproximadamente 45 minutos en la etapa (g), se lleva a cabo la agitación durante aproximadamente 3 horas en la etapa (h), se realiza el enfriamiento a lo largo de un periodo de aproximadamente 1,5 horas en la etapa (i), se lleva a cabo la agitación durante aproximadamente 30 minutos en la etapa (j), el metanol frío de la etapa (1) tiene una temperatura de aproximadamente -10°C, y/o se realiza el secado a lo largo de un periodo de aproximadamente 8-16 horas.

La décima realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida; y

(b) al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende significar la cantidad de la sal de la invención que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es suficiente para efectuar un tratamiento para estados patológicos paliados por la inhibición de la actividad de proteínas cinasas. La cantidad de un compuesto dado de la invención que será terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el estado patológico y la gravedad del mismo,

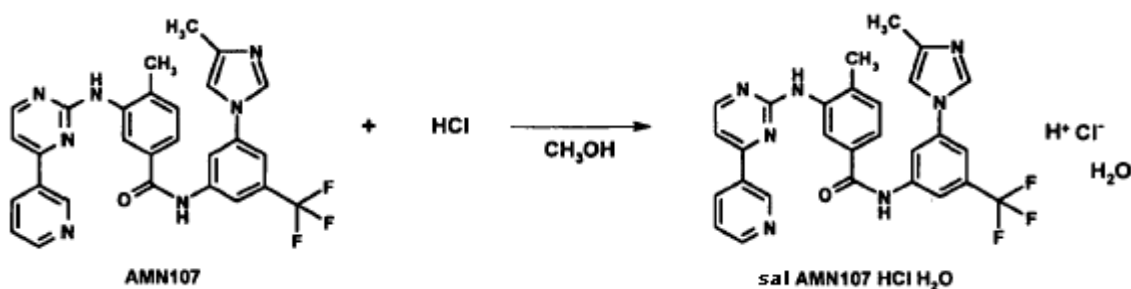
la identidad del sujeto que lo necesita, etc., pudiendo determinarse dicha cantidad de manera rutinaria por los expertos en la técnica.

5 El al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica y estará determinado por el modo de administración deseado. Los ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen administración oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden adoptar cualquier forma farmacéutica que el experto reconozca que es adecuada. Las formas farmacéuticas adecuadas incluyen formulaciones sólidas, semisólidas, líquidas o liofilizadas, tales como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, suspensiones, liposomas y aerosoles.

10 La undécima realización de la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida para fabricar un medicamento para tratar una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de proteínas cinasas. Tal como se observó anteriormente, los modos de administración ilustrativos incluyen administración oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. La administración de la forma cristalina puede realizarse mediante la administración de una composición farmacéutica de la novena realización de la invención o a través de cualquier otro medio eficaz.

20 Ahora se demostrarán realizaciones específicas de la invención mediante referencia a los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos se dan a conocer únicamente a modo de ilustración de la invención y de ningún modo debe considerarse que limitan el alcance de la presente invención.

25 Ejemplo 1 Preparación de sal de monohidrato de monoclóhidrato



30 Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 1 l, equipado con un agitador mecánico, un termómetro, capacidad para calentar/enfriar y un embudo de adición sucesivamente con base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (10 g), metanol (250 ml) y ácido clorhídrico al 37% (1,85 g) con purga de nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 42-50°C y se agitó durante otros 15 minutos. Se filtró la disolución resultante a través de una almohadilla de polipropileno, mientras se mantenía la temperatura del lote por encima de 40°C. Se transfirió la disolución transparente bajo atmósfera de nitrógeno a otro matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 1 l, equipado con un agitador mecánico, un termómetro y capacidad para calentar/enfriar. Se agitó el lote y se enfrió hasta 30°C a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se añadieron simientes (20 mg) a esta temperatura, y se enfrió el lote hasta 23°C a lo largo de un periodo de 45 minutos. Se agitó el lote durante otras 3 horas para obtener una suspensión blanca espesa. Se enfrió la suspensión hasta -10°C a lo largo de un periodo de 1,5 horas y se agitó durante otros 30 minutos. Se recogió cualquier sólido mediante filtración y se enjuagó con metanol frío (-10°C) (20 ml). Se secó el sólido a 50-55°C/10-20 torr durante 8-16 horas para obtener sal de monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (9,8 g) como un sólido blanco.

45 ¹H-RMN 300 MHz, DMSO-d₆, δ 10,9 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,56-7,44 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); mostrando el patrón de difracción de rayos X máximos a 2θ= 7,4°, 9,4°, 11,6°, 12,1°, 15,8°, 19,3°, 19,6°, 22,1°, 24,1°, 25,7°.

50 Ejemplo 6 Sal de clorhidrato

50 Se cargan la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y aproximadamente 400 ml de metanol en un matraz. Mientras se agita, se añaden gota a gota 744,4 mg de disolución de HCl al 37%. La suspensión se vuelve transparente. Se agita la disolución durante 30 minutos. Se concentra la disolución hasta 100 ml. Entonces se agita la disolución durante 2 horas; se obtiene una suspensión. Se filtra la suspensión y se seca con un sistema de vacío interno durante la noche a 50°C. Se obtiene la forma polimórfica B con un rendimiento de aproximadamente el 72,6%.

Ejemplo 7

Se suspendieron aproximadamente 50-60 mg de forma A de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida en 0,75 ml de un disolvente enumerado. Posteriormente se añadió a la suspensión la cantidad estequiométrica de un ácido indicado. Para los ácidos inorgánicos, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas, y para los ácidos sulfónicos, se agitó a 50°C durante la noche. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se analizaron mediante XRPD y RMN.

Tabla 1. Formación de la sal de clorhidrato

Disolvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	¹ H-RMN
Metanol	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de HCl.	Buena; forma B	Ningún pico del disolvente
Etanol	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de HCl.	Buena; formas A y B	Ningún pico del disolvente
2-Propanol	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de HCl.	Buena; forma A	Ningún pico del disolvente
Acetona	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de HCl.	Excelente; forma A	---
Acetato de etilo	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de HCl.	Buena; formas A y B	---
Tetrahidrofurano	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de HCl.	Excelente; forma A	---
Acetonitrilo	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de HCl.	Excelente; formas A y B	---

* excelente = cuando los picos principales son marcados y sus intensidades están por encima de 70 cuentas
buena = cuando los picos principales son marcados y sus intensidades están dentro de 30-70 cuentas

Tabla 2. Formación de sal de sulfato

Disolvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	¹ H-RMN
Metanol	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de H ₂ SO ₄ .	Buena; formas A y B	Ningún pico del disolvente
Etanol	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de H ₂ SO ₄ .	Buena; forma B	Ningún pico del disolvente
2-Propanol	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de H ₂ SO ₄ .	Escasa	---
Acetona	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de H ₂ SO ₄ .	Escasa	---
Acetato de etilo	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de H ₂ SO ₄ .	Escasa	---
Tetrahidrofurano	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de H ₂ SO ₄ .	Escasa	---
Acetonitrilo	La suspensión se vuelve menos espesa tras la adición de H ₂ SO ₄ .	Escasa	---

* buena = cuando los picos principales son marcados y sus intensidades están dentro de 30-70 cuentas
escasa = cuando los picos principales son anchos y sus intensidades están por debajo de 30 cuentas;
podría ser sal amorfa y forma A de base libre

Tabla 3. Formación de sal de metanosulfonato

Disolvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	¹ H-RMN

Acetona	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C.	Escasa	1) 1,3% (en peso) de acetona 2) ácido:base = 1,2: 1,0
Tetrahidrofurano	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C.	Amorfa	---
* escasa = cuando los picos principales son anchos y sus intensidades están por debajo de 30 cuentas			

Tabla 4. Formación de sal de etanosulfonato

Disolvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	¹ H-RMN
Acetona	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C.	Buena	1) 0,9% (en peso) de acetona 2) ácido:base = 1,4:1,0
Tetrahidrofurano	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C.	Escasa	---
* buena = cuando los picos principales son marcados y sus intensidades están dentro de 30-70 cuentas escasa = cuando los picos principales son anchos y sus intensidades están por debajo de 30 cuentas			

- 5 La sal de etanosulfonato en acetona tiene un patrón de difracción de rayos X que muestra máximos a $2\theta = 6,6^\circ, 7,9^\circ, 9,5^\circ, 14,2^\circ, 17,8^\circ$.

Tabla 5. Formación de sal de bencenosulfonato

Disolvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	¹ H-RMN
Tetrahidrofurano	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C.	Escasa	1) 1,2% (en peso) de THF 2) ácido:base = 1,4:1,0
Acetona	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C.	Escasa	---
* escasa = cuando los picos principales son anchos y sus intensidades están por debajo de 30 cuentas			

10

Tabla 6. Formación de sal de p-toluenosulfonato

Disolvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	¹ H-RMN
Tetrahidrofurano	La suspensión se volvió menos espesa tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C. Se obtuvo sólido blanco mediante filtración.	Buena	1) 4,6% (en peso) de THF 2) ácido:base = 1,2:1,0
Acetona	La suspensión se volvió menos espesa tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C. Se obtuvo sólido blanco mediante filtración.	Buena	---
* buena = cuando los picos principales son marcados y sus intensidades están dentro de 30-70 cuentas			

Ejemplo de referencia 8

5 Se suspendieron 300-310 mg de forma B de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida en 9 ml de 2-propanol para HCl y 15 ml de acetona para los ácidos sulfónicos. Posteriormente se añadió la cantidad estequiométrica del ácido indicado a la suspensión. Para HCl, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas, y para los ácidos sulfónicos, se agitó a 50°C durante la noche. Entonces, en enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se recogió mediante filtración y se analizó mediante XRPD y RMN.

10

Tabla 7.

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad	¹ H-RMN
HCl	Tras la adición de HCl, la suspensión se volvió amarilla, luego blanquecina. Tras 4 horas de espera, la suspensión era como una pasta, difícil de verter y filtrar.	1) buena 2) forma A	1) los desplazamientos cambiaron 2) ningún pico del disolvente
Ácido metanosulfónico	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C.	Escasa	1) los desplazamientos cambiaron 2) 0,67% (en peso) de acetona
Ácido etanosulfónico	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C.	Escasa	1) los desplazamientos cambiaron 2) ningún pico del disolvente
Ácido p-tolueno-sulfónico	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C. Se obtuvo un sólido blanco mediante filtración.	Buena	1) los desplazamientos cambiaron 2) ningún pico del disolvente

Ejemplo 9

15 Se suspendieron aproximadamente 100 mg de forma B de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida en 15 ml de metanol para los ácidos inorgánicos y en 15 ml de THF para los ácidos sulfónicos indicados a continuación. Se añadió posteriormente a la suspensión la cantidad estequiométrica del ácido enumerado, excepto para H₃PO₄, para el que se añadieron dos equivalentes. Se agitó la disolución a 50°C durante aproximadamente 5 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogieron los sólidos mediante filtración si se había formado suspensión; por otro lado, se aplicó un flujo de N₂ lento para evaporar parte del disolvente para producir una suspensión más espesa para la filtración. Se analizaron los sólidos mediante XRPD y RMN.

20

Tabla 8

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad	¹ H-RMN
HCl	La suspensión se volvió transparente mientras se calentaba y permaneció así. Se usó un flujo de N ₂ lento para evaporar parte del disolvente.	1) buena 2) Forma B	1) los desplazamientos cambiaron 2) ningún pico del disolvente
H ₂ SO ₄	La suspensión se volvió transparente tras el calentamiento. Se convirtió en suspensión durante el enfriamiento.	1) buena 2) forma A + B	1) los desplazamientos cambiaron 2) <2% de metanol

H ₃ PO ₄ (difosfato)	La suspensión se volvió más espesa tras la adición de ácido.	1) excelente 2) diferente de la base libre y la monosal	1) los desplazamientos no cambiaron 2) ningún pico del disolvente
Ácido metanosulfónico	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C.	Escasa	1) los desplazamientos cambiaron 2) ningún pico del disolvente
Ácido bencenosulfónico	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C.	Buena	1) los desplazamientos cambiaron 2) ningún pico del disolvente
Ácido p-toluenosulfónico	La suspensión se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido. No se volvió transparente a 50°C. Se obtuvo un sólido blanco mediante filtración.	Excelente	1) los desplazamientos cambiaron 2) ningún pico del disolvente

Se usó el análisis elemental para comprobar la formación de sal para la sal de difosfato. Los resultados son tal como sigue:

5

Tabla 9.

	C	H	N	P
Teórico	45,91	3,83	13,39	8,47
H ₃ PO ₄ anterior	45,86	3,81	13,32	9,01

Ejemplo 10

10

Se suspendieron aproximadamente 100 mg de forma B de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-ilamino)-benzamida en 15 ml de metanol para HCl y H₂SO₄ y en 15 ml de acetato de etilo para ácido metanosulfónico. Se añadió posteriormente a la suspensión la cantidad enumerada del ácido enumerado. Se agitó la disolución a temperatura ambiente (HCl) o 50°C (H₂SO₄ y ácido metanosulfónico).

15

Se obtuvieron los sólidos evaporando el disolvente hasta sequedad usando un flujo de N₂ lento y se analizaron mediante XRPD y RMN.

Tabla 10

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad	¹ H-RMN
1 equivalente de HCl	La suspensión se volvió transparente mientras se calentaba y permaneció así.	1) buena 2) forma B	1) los desplazamientos cambiaron 2) ningún pico del disolvente
2 equivalentes de HCl	La suspensión se volvió transparente mientras se calentaba y permaneció así.	Amorfa	---
0,5 equivalentes de H ₂ SO ₄	La suspensión se volvió transparente mientras se calentaba y permaneció así.	1) buena 2) forma A y forma B de base libre	1) los desplazamientos cambiaron 2) pequeño pico de disolvente

1 equivalente de H ₂ SO ₄	La suspensión se volvió transparente tras la adición de ácido y permaneció así.	1) buena 2) forma A	1) los desplazamientos cambiaron 2) ningún pico del disolvente
1 equivalente de ácido metanosulfónico	La suspensión se volvió transparente tras la adición de ácido y permaneció así tras 4 horas de espera.	Escasa	1) ácido:base = 1,3:1,0 2) ningún pico del disolvente
2 equivalentes de ácido metanosulfónico	La suspensión se volvió transparente tras la adición de ácido y permaneció así tras 4 horas de espera.	Escasa	1) ácido:base = 1,9:1,0 2) ningún pico del disolvente

Ejemplo de referencia 11

5 Se suspendieron aproximadamente 300 mg de forma B de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-ilamino)-benzamida en 30 ml de metanol para los ácidos inorgánicos y en 30 ml de acetato de etilo para los ácidos sulfónicos. Se calentó la suspensión hasta la temperatura de reflujo, 64°C para metanol y 76°C para acetato de etilo. Se añadió posteriormente a la disolución la cantidad estequiométrica del ácido enumerado, disuelto en el correspondiente disolvente. Se agitó la disolución a reflujo durante 5 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido mediante filtración y se analizó mediante XRPD.

Tabla 11

Ácido	Comentarios	Forma
H ₂ SO ₄	La suspensión se volvió transparente a reflujo. El sólido precipitó tras un tiempo de espera.	1) sulfato 2) forma B
H ₃ PO ₄	La suspensión se volvió transparente a reflujo. El sólido precipitó tras un tiempo de espera.	Monofosfato
Ácido metanosulfónico	La disolución permaneció como suspensión a reflujo. Se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido.	Metanosulfonato
Ácido bencenosulfónico	La disolución permaneció como suspensión a reflujo. Se volvió menos espesa y cambió a amarilla tras la adición de ácido.	Bencenosulfonato
Ácido p-toluenosulfónico	La disolución permaneció como suspensión a reflujo. Se volvió transparente tras la adición de ácido.	p-toluenosulfonato

15 Comportamiento térmico

Se determinaron el LD y la temperatura de descomposición de las sales de la invención mediante ATG, y se determinó el punto de fusión mediante CDB.

20

Tabla 12

Sal	LD	Temperatura de descomposición (°C)*	Punto de fusión (°C)
Clorhidrato (forma B)	2,60% (TA-150°C) 4,87% (150-250°C)		
Monofosfato	0,29% (TA-200°C)	212	~208
Sulfato (forma B)	0,15% (TA-200°C)	201	1) 126,5 2) 206,2
Metanosulfonato	0,44% (TA-150°C)	260	160,1
Etanosulfonato	0,74% (TA-150°C)	220	1) 259,2 2) 261,3

Bencenosulfonato	0,63% (TA-250°C)	260	>258,7
p-Toluenosulfonato	0,26% (TA-150°C)	256	1) 187 2) 232
* Se determinó la temperatura de descomposición mediante el inicio de la primera derivada de la pérdida de peso de la muestra frente a la temperatura de los datos de ATG			

Higroscopicidad

5 Se determinó la higroscopicidad de las sales de la invención mediante ATG tras un día a temperatura ambiente y con humedad relativa del 93%.

Tabla 13

Sal	% de aumento de la humedad
Clorhidrato (forma B)	0,20
Monofosfato	1,33
Sulfato (forma B)	0,22
Metanosulfonato	0,22
Etanosulfonato	1,11
Bencenosulfonato	0,11
p-Toluenosulfonato	1,02
Control - forma B de base libre	0,08

10 Debe observarse que, con las pruebas adicionales, los resultados de la higroscopicidad han variado. Al menos con respecto a la sal de clorhidrato, se pierde la humedad demasiado rápido con las pruebas para capturar el valor verdadero; esto puede ser cierto para las otras sales también.

Solubilidad

15 Se determinó la solubilidad de las sales de la invención en tampones de pH 6,8, pH 3,0 y pH 1,0 suspendiendo 1-5 mg de cada sal en 10 ml de la disolución acuosa correspondiente. Se permitió que se equilibrasen las muestras a temperatura ambiente durante al menos 20 horas para pH 6,8 y 3,0 o aproximadamente 5 horas para pH 1,0. Se filtró el sobrenadante y se usó para la determinación de la solubilidad mediante espectroscopía UV/VIS. Se analizó el residuo sólido mediante XRPD.

20

Tabla 14.

Soluto	Solubilidad a pH 6,8 (µg/ml)	Solubilidad a pH 3,0 (µg/ml)	Solubilidad a pH 1,0 (µg/ml)
Sal de clorhidrato (forma B)	0,3	0,9	1040
Sal de monofosfato	----	----	1160
Sal de sulfato (forma B)	0,1	6,5	1380
Sal de metanosulfonato	0,4	5,2	1330
Sal de etanosulfonato	0,4	2,8	----
Sal de bencenosulfonato	<3,0	----	1420
Sal de p-toluenosulfonato	<8,0	<10,0	1340
Control – forma B de base libre	0,2	2,8	839

Pruebas comparativas

25

Se evaluaron la estabilidad tanto de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (forma B) como de la sal de clorhidrato de monohidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (forma B) tal como se describe a continuación.

5

Tabla 15

Condiciones de prueba	Forma de sal			
	Base libre (forma B)		Monohidrato de clorhidrato (forma B)	
	Productos de degradación	Aspecto	Productos de degradación	Aspecto
	Ensayo [% de área]		Ensayo [% de área]	
Sin tensión	0,00 100,99 [100,00]	----	0,00 99,10 [100,00]	----
Disoluciones o suspensiones al 0,1%, 1 semana a 80°C				
pH 1 (pH medido: 1,26) pH 1; 1 semana a 50°C	60,61 50,22 [45,31] 6,58 94,01 [93,44]	A* A*	62,06 46,68 [42,93] 6,86 94,14 [93,21]	A* A*
pH 2 (pH medido: 2,00)	5,20 96,00 [94,86]	B↓	8,41 91,77 [91,61]	B↓
pH 3 (pH medido: 2,94)	0,00 102,19 [100,00]	A↓	0,00 98,84 [100,00]	B↓
pH 5 (pH medido: 5,01)	0,00 100,80 [100,00]	A↓	0,00 100,02 [100,00]	A↓
pH 7 (pH medido: 6,02)	0,00 100,14 [100,00]	A↓	0,00 99,56 [100,00]	B↓
pH 9 (pH medido: 8,92)	0,00 99,19 [100,00]	A↓	0,00 101,19 [100,00]	B↓
pH 11 (pH medido: 10,86)	0,00 100,50 [100,00]	A↓	0,00 102,19 [100,00]	B↓
Agua (pH medido: 4,74)(pH medido para sal de HCl: 4,22)	0,00 101,93 [100,00]	A↓	0,00 101,43 [100,00]	A↓
Etanol	0,04 99,85 [99,96]	A*	0,06 100,41 [100,00]	A*
Acetonitrilo	0,00 100,16 [100,00]	A*	0,00 100,33 [100,00]	B↓
Metanol	1,06 98,04 [98,90]	A*	1,29 99,169 [98,72]	A*
Disoluciones o suspensiones al 2%, 1 día a temperatura ambiente				
CMC al 0,5%	0,00 98,28 [100,00]	A↓	0,00 103,06 [100,00]	A↓
HPMC celulosa 4000 al 0,5%	0,00 98,27 [100,00]	A↓	0,00 100,44 [100,00]	A↓
Tween 80 al 0,8%	0,00 98,78 [100,00]	A↓	0,00 102,42 [100,00]	A↓

Disoluciones al 5% en DMSO, 1 día a temperatura ambiente				
Dilución 1:100 en tampón de pH 6,8	0,00 96,98 [100,00]	A↓	0,00 101,85 [100,00]	A↓
Estado sólido, 1 semana 80°C, recipiente hermético				
Masa (HPLC)	0,00 99,77 [100,00]	A	0,00 100,77 [100,00]	A
Masa (XRPD) Ningún cambio Ningún cambio				
30% en la mezcla 1	0,00 100,11 [100,00]	A	0,00 101,23 [100,00]	A
30% en la mezcla 2	2,17 94,28 [97,75]	A	2,08 93,43 [97,82]	A
Estado sólido, 1 semana 80°C, humedad relativa del 75%				
Masa (HPLC)	0,00 99,97 [100,00]	A	0,00 100,71 [100,00]	A
Masa (XRPD) Ningún cambio Ningún cambio				
30% en la mezcla 1	0,00 99,38 [100,00]	B	0,00 100,88 [100,00]	B
30% en la mezcla 2	3,71 89,37 [96,02]	B	1,89 92,17 [97,99]	B
Luz de xenón (aproximadamente 1200 kLuxh)				
Masa (HPLC)	0,00 96,03 [100,00]	A	0,00 99,73 [100,00]	A
Masa (XRPD)	Ningún cambio		Ningún cambio	
Corrosividad en masa				
2 días, humedad relativa del 80% con probeta de acero	N/D		Ningún cambio	
↓ suspensión * disolución transparente tras la prueba de tensión A sin cambio de color B alteración del color leve				
Mezcla 1: 30% de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (base libre o sal), 63% de lactosa de 100 de malla/lactosa de 200 de malla (50:50), 5% de crospovidona, 1% de Aerosil 200, 1% de estearato de magnesio				
Mezcla 2: 30% de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (base libre o sal), 34% de manitol 60, 34% de Avicel PH 102, 1% de Aerosil 200, 1% de estearato de magnesio (% en peso de base libre o sal)				

Tabla 16. Prueba de descomposición forzada

Condición de prueba	Aspecto	Productos de degradación	Ensayo [% del área]
Sin tensión		0,00 (0)	99,22 [100,00]
Masa 3 días/100°C	A	0,00 (0)	99,02 [100,00]
10 mg/1,5 ml de DMSO + 0,5 ml de agua 3 días/100°C	A*	0,75 (4)	97,04 [99,24]
10 mg/1,5 ml de DMSO + 0,5 ml de HCl 0,1 N 3 días/50°C	A* A*	11,64 (7) 0,00 (0)	89,15 [88,45] 100,04 [100,00]

10 mg/1,5 ml de DMSO + 0,5 ml de NaOH 0,1 N 3 días/ 50°C	A*	6,79 (3)	94,64 [93,30]
10 mg/1,5 ml de DMSO + 0,5 ml de agua que contiene 200 ppm de Fe ³⁺ , Ni ²⁺ y Cu ²⁺ saturada con O ₂ 3 días/ 100°C	A*	1,66 (5)	96,89 [98,32]
10 mg/1,5 ml de DMSO + 0,5 ml de agua saturada con O ₂ 3 días/100°C	A*	0,58 (2)	99,37 [99,42]
10 mg/1,5 ml de DMSO + 0,5 ml de H ₂ O ₂ al 10% 3 días/ 100°C	B*	0,34 (2)	98,85 [99,66]
10 mg/1,5 ml de DMSO + 0,5 ml de agua, luz de xenón (1200 kLux)	B*	2,74 (5)	96,10 [97,23]

Se evaluaron las características químicas, fisicoquímicas y mórficas tanto de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (forma B) como de la sal de clorhidrato de monohidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (forma B) tal como se describe a continuación.

Determinación de la solubilidad aproximada: se cargó una cantidad pesada (20-50 mg) de la muestra en 2 ml del disolvente. Se permitió que se equilibrase la suspensión obtenida durante 24 horas a temperatura ambiente y entonces se filtró. Se midió la concentración de DS en el filtrado saturado mediante o bien UV o bien HPLC.

Velocidad de disolución intrínseca (VDI): se realizaron mediciones de la velocidad de disolución a 37°C usando el método de disco rotatorio (VanKell Instrument). Se usó una única velocidad de rotación de 200 rpm. Se usaron para IDR en HCl 0,1 N, un volumen de 800 ml, y para VDI en agua, un volumen de 200 ml. Se bombeó la disolución de manera continua a través de una celda de medición UV y se recirculó al recipiente de la disolución.

Higroscopicidad: se recogieron isotermas de sorción/desorción usando un dispositivo de sorción de vapor dinámico (DVS-1) de Surface Measurements Systems. Se llevaron a cabo las mediciones a 25°C.

Tabla 17. Características químicas y fisicoquímicas

Parámetro	Forma de sal			
	Forma B de base libre		Monohidrato de clorhidrato (forma B)	
Análisis elemental	Calculado	Hallado	Calculado	Hallado
% de C	63,46	63,58	57,58	57,66
% de H	4,15	3,97	4,29	4,25
% de F	10,76	10,22	9,77	9,83
% de N	18,51	18,57	16,80	16,58
% de O	3,02	3,56	5,48	5,68
% de Cl	N/D	N/D	6,08	6,00
Pureza de CDB (% en moles) (10°C/minuto)	98,65		N/D debido a la descomposición antes de la fusión	
Pureza de HPLC (% de área)	100,00		100,00	
Punto de fusión de CDB (°C) (10°C/minuto)	249,0		N/D debido a la descomposición antes de la fusión	
Entalpía de fusión (J/g)	153,9		N/D debido a la descomposición antes de la fusión	
pH de disolución o suspensión al 1% en agua	7,99		2,53	
Solubilidad (aproximadamente a 25°C, mg/ml)				
HCl 0,1 N	0,60		0,94	
HCl 0,01 N	0,0014		0,08	

Tampón fosfato, pH 6,8	0,0002	Por debajo de la detección
Agua	Por debajo de la detección	0,17
Etanol	0,63	3,69
Isopropanol	0,33	1,93
Termogravimetría (% de pérdida de peso) (10°C/minuto)	0,026 (de TA a 200°C)	0,91 (de TA a 80°C)
Disolventes residuales (%)	0,2	0,0
Velocidad de disolución intrínseca ($\text{mg min}^{-1}\text{cm}^{-2}$)		
pH 1 (HCl 0,1 N)	0,17	0,17
Agua	0,0013	0,0024

REIVINDICACIONES

1. Sal de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida, que es monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.
2. Método de preparación de monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida que comprende las etapas de:
- (a) combinar base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y ácido clorhídrico en metanol bajo una atmósfera de nitrógeno;
 - (b) calentar la mezcla de reacción hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 42-50°C;
 - (c) agitar la mezcla de reacción;
 - (d) filtrar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura por encima de 40°C para obtener una disolución transparente;
 - (e) enfriar la disolución transparente hasta aproximadamente 30°C mientras se agita bajo atmósfera de nitrógeno;
 - (f) sembrar la disolución;
 - (g) enfriar la disolución sembrada hasta aproximadamente 23°C;
 - (h) agitar la disolución para obtener una suspensión;
 - (i) enfriar la suspensión hasta aproximadamente -10°C;
 - (j) agitar la suspensión;
 - (k) filtrar los sólidos;
 - (l) enjuagar los sólidos con metanol frío; y
 - (m) secar los sólidos a aproximadamente 50-55°C y 10-20 torr para obtener sal de monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.
3. Composición farmacéutica que comprende:
- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal según la reivindicación 1; y
 - (b) al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
4. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal según la reivindicación 1, para fabricar un medicamento para tratar una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de proteínas cinasas.

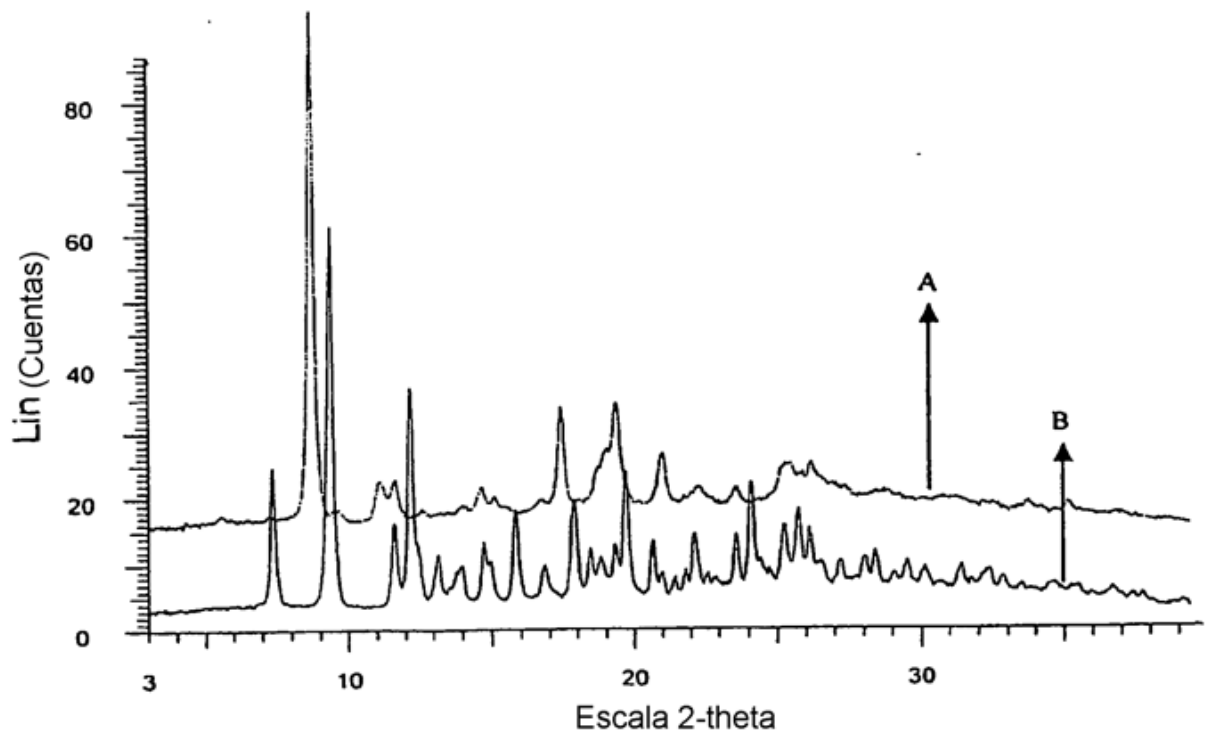


Figura 1