

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 263**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2011 E 11728501 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 2571863**

54 Título: **Salas de Nilotinib y formas cristalinas de las mismas**

30 Prioridad:

18.08.2010 US 375013 P
20.09.2010 US 384428 P
07.09.2010 US 380428 P
04.11.2010 US 410202 P
23.08.2010 US 376213 P
20.01.2011 US 201161434561 P
19.07.2010 US 365510 P
21.10.2010 US 405301 P
12.10.2010 US 392266 P
13.09.2010 US 382136 P
06.07.2010 US 361691 P
21.06.2010 US 356771 P
29.06.2010 US 359469 P
30.06.2010 US 360064 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2015

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(100.0%)
5 Basel Street P.O. Box 3190
49131 Petach-Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**PIRAN, MAYTAL y
RENDELL, JACOB**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 555 263 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

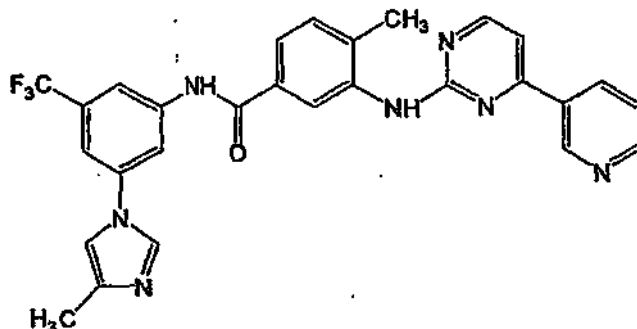
Sales de Nilotinib y formas cristalinas de las mismas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a sales de Nilotinib y a formas cristalinas de las sales de Nilotinib.

Antecedentes de la invención

10 El Nilotinib, la 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-fenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino] benzamida, con la siguiente fórmula:



15 es un inhibidor de la cinasa de tirosina usado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica resistente a fármacos (CML), y en particular, para el tratamiento de la fase cónica y de la fase acelerada de la CML positiva para el cromosoma Philadelphia en pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado o que no pueden tolerar otros tratamientos que incluyen imatinib. El Nilotinib se administra en forma de la sal de clorhidrato en forma de cápsulas que están comercializadas en los Estados Unidos y la en Unión Europea con el nombre de Tasigna®.

20 Las publicaciones PCT WO 2007/015870 ("WO'870") y WO 2007/015871 ("WO'871") describen varias sales de Nilotinib, incluyendo las formas cristalina y amorfa de la base libre de nilotinib, el clorhidrato de Nilotinib y el sulfato de Nilotinib. Las formas cristalinas existen en las formas de solvato, anhidra o hidratada. La publicación PCT n° WO 2007/015870 (WO'870) describe formas cristalinas de nilotinib que incluyen la forma cristalina A del HCl de Nilotinib. La publicación PCT n° WO 2010/054056 ("WO'056") describe formas cristalinas del HCl de Nilotinib que incluyen las formas cristalinas T17, T18 y T19 del HCl de Nilotinib. La publicación PCT n° WO 2011/033307 describe la sal de diclorhidrato de Nilotinib y una forma cristalina de la misma.

30 Las divulgaciones de todas y cada una de las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones mencionadas en el presente documento están incorporadas al presente documento como referencia en su totalidad.

35 La presente invención se refiere a sales de Nilotinib; la 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino] benzamida y a sus formas en estado sólido. Las sales se eligen de entre: HCl de Nilotinib, fumarato de Nilotinib, 2-cloromandelato de Nilotinib, succinato de Nilotinib, adipato de Nilotinib, L-tartrato de Nilotinib, glutarato de Nilotinib, p-toluensulfonato de Nilotinib, canforsulfonato de Nilotinib, glutamato de Nilotinib, palmitato de Nilotinib, quinato de Nilotinib, citrato de Nilotinib, maleato de Nilotinib, acetato de Nilotinib, L-malato de Nilotinib, L-aspartato de Nilotinib, formiato de Nilotinib, bromhidrato de Nilotinib, oxalato de Nilotinib y malonato de Nilotinib. La naturaleza de la forma sólida puede modificarse mediante el control de las condiciones en las que se obtienen las anteriores sales de la 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino] benzamida. Preferiblemente, la presente invención se refiere a las formas en estado sólido de bromhidrato de Nilotinib y L-tartrato de Nilotinib.

45 El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y de algunos complejos moleculares. Una única molécula puede dar lugar a diversos polimorfos que tienen distintas estructuras cristalinas y propiedades físicas, tales como el punto de fusión, el comportamiento térmico (por ejemplo, medido mediante un análisis termogravimétrico (TGA) o una calorimetría diferencial de barrido (DSC)), el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), la huella de absorción infrarroja y el espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN). Puede usarse una o más de estas técnicas para distinguir diferentes formas polimorfas de un compuesto.

50 El descubrimiento de nuevas sales y de nuevas formas polimorfas y solvatos de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales con unas propiedades de procesado deseables, tales como facilidad de manipulación, facilidad de procesado, estabilidad de almacenamiento, facilidad de purificación, o formas cristalinas intermedias deseables que faciliten la conversión a otras formas polimorfas. Las nuevas formas polimorfas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil o de las sales de los mismos pueden proporcionar una oportunidad para mejorar

las características de comportamiento de un producto farmacéutico. El repertorio de materiales que tiene disponible un científico de formulación para optimizar la formulación aumenta, por ejemplo, proporcionando un producto con diferentes propiedades, por ejemplo, unas mejores características de procesado o de manipulación, un perfil de disolución mejorado o una vida de almacenamiento mejorada. Por al menos estas razones, hay una necesidad de polimorfos adicionales de las sales de Nilotinib.

Sumario de la invención

En un aspecto la presente invención proporciona la forma cristalina del L-tartrato de nilotinib seleccionada de entre: a) la forma cristalina I del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 9,4, 11,7, 12,7, 18,2 y 19,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 5, y combinaciones de los mismos; b) la forma cristalina II del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 8,7, 15,7, 17,2, 19,4 y 20,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 6; y combinaciones de los mismos; c) la forma cristalina III del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 8,2, 9,1, 12,3, 15,0 y 17,6 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 7; y combinaciones de los mismos; d) la forma cristalina IV del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 13,6, 18,3, 19,5, 21,9 y 24,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 8; y combinaciones de los mismos; e) la forma cristalina V del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 3,6, 7,6, 14,1, 17,8 y 19,5 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 9; y combinaciones de los mismos; y f) la forma cristalina VI del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 4,7, 12,1, 16,3, 21,0 y 24,4 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 10; y combinaciones de los mismos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cualquiera de las formas cristalinas del L-tartrato de nilotinib y al menos un excipiente farmacéutico.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona el uso de cualquiera de las anteriores composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la CML resistente a fármacos.

En otra forma de realización, la invención proporciona una cualquiera de las formas en estado sólido del L-tartrato de Nilotinib como se ha descrito anteriormente como un medicamento. Preferiblemente, la invención proporciona una cualquiera de las formas en estado sólido del L-tartrato de Nilotinib como se ha descrito anteriormente para el tratamiento de la CML resistente a fármacos.

En otra forma de realización más, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación del HCl de Nilotinib, mediante la preparación de una cualquiera de las formas en estado sólido del L-tartrato de Nilotinib y su conversión en el HCl de Nilotinib o en un hidrato (por ejemplo, un monohidrato) del mismo, preferiblemente el monohidrato de Nilotinib, y más particularmente el monohidrato de Nilotinib monohidratado. En otra forma de realización más, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de la base de Nilotinib, mediante la preparación de una cualquiera de las formas en estado sólido del L-tartrato de Nilotinib y su conversión en la base de Nilotinib.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina T20 del HCl de Nilotinib, preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 1.

La Figura 2 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina T20 del HCl de Nilotinib, preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 3.

La Figura 3 muestra un espectro de FT-IR de la forma cristalina T20 del HCl de Nilotinib, preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 1.

La Figura 4 muestra un espectro de FT-IR de la forma cristalina del T20 HCl de Nilotinib, preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 3.

La Figura 5 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina L del L-tartrato de Nilotinib

La Figura 6 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina II del L-tartrato de Nilotinib.

La Figura 7 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina III del L-tartrato de Nilotinib.

5 La Figura 8 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina IV del L-tartrato de Nilotinib.

La Figura 9 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina V del L-tartrato de Nilotinib.

10 La Figura 10 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina VI del L-tartrato de Nilotinib.

La Figura 11 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina T27 del clorhidrato de Nilotinib.

La Figura 12 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina T28 del clorhidrato de Nilotinib.

15 La Figura 13 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina T29 del clorhidrato de Nilotinib.

La Figura 14 muestra un espectro de RMN ^{13}C de la forma cristalina IV del L-tartrato de Nilotinib entre 0 - 200 ppm.

20 La Figura 15 muestra un espectro de RMN ^{13}C de la forma cristalina IV del L-tartrato de Nilotinib entre 100 - 200 ppm

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención aborda una necesidad en la materia, proporcionando nuevas formas cristalinas del L-tartrato de Nilotinib.

En algunas formas de realización, los polimorfos de la anterior sal de Nilotinib de la invención están sustancialmente exentos de cualquier otra forma polimorfa, o de las formas polimorfas especificadas de la sal de Nilotinib. En cualquier forma de realización de la presente invención, por "sustancialmente exento" se entiende que las formas de la presente invención contienen un 20 % (p/p) o menos, un 10 % (p/p) o menos, un 5 % (p/p) o menos, un 2 % (p/p) o menos, particularmente un 1 % (p/p) o menos, más particularmente un 0,5 % (p/p) o menos, y lo más particularmente un 0,2 % (p/p) o menos de cualquier otro polimorfo, o de un polimorfo o polimorfos especificados de la sal de Nilotinib. En otras formas de realización, los polimorfos de las sales de Nilotinib de la invención contienen entre un 1 % y un 20 % (p/p), entre un 5 % y un 20 % (p/p) o entre un 5 % y un 10 % (p/p) de cualquier otro polimorfo, o de un polimorfo o polimorfos especificados de la sal de Nilotinib.

Las formas en estado sólido de la presente invención tienen unas propiedades ventajosas que incluyen al menos una de: elevada cristalinidad, solubilidad, velocidad de disolución, morfología, estabilidad térmica y mecánica frente a la conversión polimorfa y/o a la deshidratación, estabilidad de almacenamiento, bajo contenido en disolvente residual, bajo grado de higroscopicidad, fluidez, y unas características ventajosas de procesado y manipulación, tales como compresibilidad y densidad aparente.

En el presente documento puede hacerse referencia a una forma cristalina como caracterizada por los datos gráficos "según se representan en" una Figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, los difractogramas de difracción de rayos X en polvo y los espectros de RMN en estado sólido. La persona experta comprenderá que dichas representaciones gráficas de datos pueden estar sometidas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en las intensidades relativas de los picos y en las posiciones de los picos, debidas a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y la pureza de la muestra, que son bien conocidas por la persona experta. No obstante, la persona experta será fácilmente capaz de comparar los datos gráficos de las Figuras del presente documento con los datos gráficos generados por una forma cristalina desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos están caracterizando a la misma forma cristalina o a dos formas cristalinas diferentes.

Según se usa en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, las mediciones de XRPD se realizan mediante el uso de la longitud de onda de 1,5418 Å de la radiación $K\alpha$ del cobre.

Según se usa en el presente documento, el término "anhidra" se refiere a una forma cristalina que tiene menos de aproximadamente un 1 % de agua total o de cualquier otro disolvente en peso (unido y no Unido) mediante una titulación de Karl Fisher.

Según se usa en el presente documento y salvo que se indique de otro modo, el término "solvato" se refiere a una forma cristalina que incorpora un disolvente en la estructura cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato se denomina a menudo "hidrato." El disolvente puede estar presente en un solvato en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

65

Según se usa en el presente documento, el término "aislado" en referencia a cualquiera de las sales de Nilotinib o polimorfos de las mismas de la presente invención se corresponde con la sal de Nilotinib o con el polimorfo de la misma que está separado físicamente de la mezcla de reacción, donde se forma.

5 Según se usa en el presente documento, el término "forma cristalina húmeda" se refiere a un polimorfo que no se ha secado mediante el uso de cualquiera de las técnicas convencionales para la eliminación del disolvente residual.

Según se usa en el presente documento, el término "forma cristalina seca" se refiere a un polimorfo que se ha secado mediante el uso de cualquiera de las técnicas convencionales.

10 Una cosa, por ejemplo, una mezcla de reacción, puede estar caracterizada en el presente documento como estar, o dejar que llegue a, la "temperatura ambiente", a menudo abreviada como "TA". Esto significa que la temperatura de la cosa está cercana a, o es la misma que, la del espacio, por ejemplo, la habitación o la campana de extracción, en la que la cosa está ubicada. Normalmente, la temperatura ambiente es desde aproximadamente 15 °C hasta
15 aproximadamente 30 °C, o desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 25 °C, o de aproximadamente 25 °C.

En el presente documento puede indicarse que un proceso o una etapa se llevan a cabo "durante una noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o la etapa, que abarca el tiempo durante la noche, cuando el proceso o la etapa pueden no ser observados de forma activa. Este intervalo de tiempo es de desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 10 - 18 horas, normalmente de aproximadamente 16 horas.

20 Según se usa en el presente documento, el término "etanol absoluto" se refiere a etanol que tiene un 1 % (porcentaje peso/peso) o menos de agua, o un 0,5 % o menos de agua, particularmente, un 0,25 % o menos de agua, más particularmente, un 0,15 % o menos de agua.

La cantidad de disolvente empleada en un proceso químico, por ejemplo, en una reacción o en una cristalización, puede denominarse en el presente documento como el número de "volúmenes" o "vol" o "V". Por ejemplo, puede hacerse referencia a un material como suspendido en 10 volúmenes (o en 10 vol o en 10 V) de un disolvente. En este contexto, debería entenderse que esta expresión significa mililitros de disolvente por gramo del material que se está suspendiendo, de forma que la suspensión de 5 gramos de un material en 10 volúmenes de un disolvente significa que el disolvente se usa en una cantidad de 10 mililitros del disolvente por gramo del material que se está suspendiendo, o en este ejemplo, 50 ml del disolvente. En otro contexto puede usarse el término "v/v" para indicar el número de volúmenes de un disolvente que se añaden a una mezcla líquida basada en el volumen de esa mezcla. Por ejemplo, la adición de MTBE (1,5 v/v) a 100 ml de una mezcla de reacción indicaría que se añadieron 150 ml de MTBE.

Según se usa en el presente documento, el término "diferencia en el desplazamiento químico" se refiere a la diferencia en los desplazamientos químicos entre una señal de referencia y otra señal en el mismo espectro de RMN. Estas diferencias en el desplazamiento químico sirven para proporcionar una medición analítica adicional para una sustancia, por ejemplo, una sal de nilotinib de la presente invención, que compensará un fenómeno que puede producirse en la espectroscopía de RMN en el que se observa un desplazamiento en la "huella" de RMN del estado sólido. Dicho desplazamiento de los picos de RMN puede producirse, por ejemplo, como resultado de variaciones en la instrumentación, en la temperatura o en el método de calibrado usado en el análisis de RMN. Este desplazamiento en la "huella" de RMN del estado sólido, que tiene unas resonancias de desplazamiento químico en unas ciertas posiciones, es tal que aunque se hayan movido los desplazamientos químicos individuales de las señales, todos los picos del espectro se mueven en la misma cantidad, de forma que la diferencia entre los desplazamientos químicos de cada señal y de otras se mantiene, y puede usarse como una caracterización fiable del material que se está analizando.

En la presente solicitud de patente, las diferencias en el desplazamiento químico se calcularon mediante la sustracción del valor del desplazamiento químico de la señal que muestra el menor desplazamiento químico (señal de referencia) en el espectro de RMN ¹³C en estado sólido en el intervalo de entre 100 y 180 ppm, del valor del desplazamiento químico de otra señal (observada) en el mismo espectro de RMN ¹³C en el intervalo de entre 100 y 180 ppm.

Según se usa en el presente documento, la Forma A del HCl de Nilotinib se refiere a una forma cristalina según se describe en el documento WO '870, que está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos uno, más preferiblemente al menos dos, aún más preferiblemente al menos cuatro, y lo más preferiblemente todos, los máximos, seleccionados de entre aproximadamente 8,5, 11,0, 11,5, 17,2, 18,8, 19,2, 20,8, 22,1 y 26,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

Según se usa en el presente documento, la Forma T17 del HCl de Nilotinib se refiere a una forma cristalina que está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 5,7, 9,8, 15,0, 15,8 y 17,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta. La Forma T17 del HCl de Nilotinib puede caracterizarse adicionalmente por

un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos adicionales a aproximadamente 7,5, 11,4, 18,6, 19,6 y 20,7 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta, o a aproximadamente 7,6, 11,4, 18,7, 19,7 y 20,7 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

5 Según se usa en el presente documento, la Forma T18 del HCl de Nilotinib se refiere a una forma cristalina que está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 5,5, 7,2, 8,7, 9,6 y 10,9 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta, o un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 5,5, 7,1,8,7, 9,6 y 10,9 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta, la Forma T18 del HCl de Nilotinib puede caracterizarse adicionalmente por unos picos adicionales de difracción de rayos X en polvo a 14,4, 17,0, 19,2, 21,9 y 22,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta, o a 14,4, 17,0, 19,2, 21,9 y 22,4 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

10 Según se usa en el presente documento, la Forma T19 del HCl de Nilotinib se refiere a una forma cristalina que está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 5,5, 7,2, 9,2, 9,6 y 10,9 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; la Forma T19 del HCl de Nilotinib puede caracterizarse adicionalmente por unos picos adicionales de difracción de rayos X en polvo a 14,1, 14,9, 17,7, 18,5 y 19,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

15 Preferiblemente, las formas de clorhidrato de Nilotinib analizadas en el presente documento (es decir, las Formas T20, T27, T28 y T29) están sustancialmente exentas de otras formas conocidas del clorhidrato de Nilotinib, particularmente de las Formas A, B, T17, T18 y T19 como se han definido anteriormente, en las que el término "sustancialmente exentas" es como se ha definido anteriormente.

20 La presente invención engloba una forma cristalina del L-tartrato de Nilotinib, denominada forma L. La Forma I del L-tartrato de Nilotinib puede ser caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 9,4, 11,7, 12,7, 18,2 y 19,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 5; y combinaciones de los mismos. La Forma I del L-tartrato de Nilotinib puede ser adicionalmente caracterizada por unos picos adicionales de difracción de rayos X en polvo a 7,6, 16,1, 17,1, 20,1 y 22,6 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta. Normalmente, la Forma I del L-tartrato de Nilotinib puede ser la sal de monotartrato de Nilotinib

25 La presente invención engloba una forma cristalina del L-tartrato de Nilotinib, denominada forma II. La Forma II del L-tartrato de Nilotinib puede ser caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 8,7, 15,7, 17,2, 19,4 y 20,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 6; y combinaciones de los mismos. La Forma II del L-tartrato de Nilotinib ser adicionalmente caracterizada por unos picos adicionales de difracción de rayos X en polvo a 4,3, 7,7, 13,0, 13,9 y 15,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

30 La presente invención engloba una forma cristalina del L-tartrato de Nilotinib, denominada forma III. La Forma III del L-tartrato de Nilotinib puede ser caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 8,2, 9,1, 12,3, 15,0 y 17,6 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 7; y combinaciones de los mismos. La Forma III del L-tartrato de Nilotinib ser adicionalmente caracterizada por unos picos adicionales de difracción de rayos X en polvo a 9,9, 13,5, 18,4, 20,5 y 22,9 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

35 En otra forma de realización, la presente invención engloba una forma cristalina del L-tartrato de Nilotinib, denominada forma IV. La Forma IV del L-tartrato de Nilotinib puede ser caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 13,6, 18,3, 19,5, 21,9 y 24,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 8; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene unas señales a 118,7, 136,2 y 172,7 \pm 0,2 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene unas diferencias en los desplazamientos químicos entre la señal que muestra el menor desplazamiento químico en el intervalo de desplazamientos químicos de entre 100 y 180 ppm y otra en el intervalo de desplazamientos químicos de entre 100 y 180 ppm de 12,0, 29,5 y 66,0 \pm 0,1 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido según se representa en una cualquiera de las Figuras 71 - 72; y combinaciones de los mismos. Normalmente, la señal que muestra el menor desplazamiento químico en el intervalo de desplazamientos químicos de entre 100 y 180 ppm está normalmente a aproximadamente 106,7 \pm 1 ppm. La Forma IV del L-tartrato de Nilotinib puede ser adicionalmente caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados de entre 10,6, 11,3, 20,8, 22,9 y 25,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

40 Típicamente, la Forma IV del L-tartrato de Nilotinib puede ser anhidra.

Típicamente, la Forma IV del L-tartrato de Nilotinib puede ser la sal de mono-L-tartrato.

45 Como se ha analizado anteriormente, la Forma IV del L-tartrato de Nilotinib tiene unas propiedades ventajosas. En particular, la Forma cristalina IV del L-tartrato de Nilotinib de la presente invención muestra una estabilidad térmica polimorfa, lo que significa que no se convierte en otras formas cuando se calienta hasta 200 °C.

En otra forma de realización, la presente invención engloba una forma cristalina del L-tartrato de Nilotinib, denominada forma V. La Forma V del L-tartrato de Nilotinib puede ser caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 3,6, 7,6, 14,1, 17,8 y 19,5 grados dos theta $\pm 0,2$ grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 9; y combinaciones de los mismos. La Forma V del L-tartrato de Nilotinib puede ser adicionalmente caracterizada por unos picos adicionales de difracción de rayos X en polvo a 10,5, 11,1, 14,8 y 16,0 grados dos theta $\pm 0,2$ grados dos theta.

En otra forma de realización más, la presente invención engloba una forma cristalina del L-tartrato de Nilotinib, denominada forma VI. La Forma VI del L-tartrato de Nilotinib puede ser caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 4,7, 12,1, 16,3, 21,0 y 24,4 grados dos theta $\pm 0,2$ grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 10; y combinaciones de los mismos. La Forma VI del L-tartrato de Nilotinib puede ser adicionalmente caracterizada por unos picos adicionales de difracción de rayos X en polvo a 8,1, 10,5, 13,5, 18,9 y 27,9 grados dos theta $\pm 0,2$ grados dos theta.

Las anteriormente descritas formas en estado sólido de Nilotinib pueden usarse para la preparación de la base de Nilotinib o del HCl de Nilotinib, preferiblemente de la sal de monoclóhidrato del Nilotinib y de hidratos de las mismas, particularmente el monoclóhidrato del Nilotinib monohidratado, y de formulaciones farmacéuticas de las mismas.

La presente invención engloba un proceso para la preparación del HCl de Nilotinib que comprende la preparación de una cualquiera de las anteriores formas en estado sólido del Nilotinib mediante los procesos de la presente invención, y su conversión en el HCl de Nilotinib, preferiblemente en la sal de monoclóhidrato del Nilotinib, y los hidratos de las mismas, particularmente el monoclóhidrato del Nilotinib monohidratado. La conversión puede llevarse a cabo, por ejemplo, basificando la sal del L-tartrato de Nilotinib para obtener la base del Nilotinib y haciendo reaccionar adicionalmente la base de Nilotinib formada con HCl.

La presente invención también incluye un proceso para la preparación de la base de Nilotinib que comprende la preparación de una cualquiera de las anteriores formas en estado sólido del Nilotinib mediante los procesos de la presente invención, y su conversión en la base de Nilotinib. La conversión puede llevarse a cabo, por ejemplo, basificando la sal de del L-tartrato de Nilotinib para obtener la base de Nilotinib.

También, las anteriores formas en estado sólido del L-tartrato de Nilotinib pueden usarse en la preparación de una composición farmacéutica. La presente invención engloba una composición farmacéutica que comprende una cualquiera de las anteriores formas en estado sólido del L-tartrato de Nilotinib de la invención como se ha descrito anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el L-tartrato de Nilotinib es la forma IV.

La presente invención proporciona el uso de las anteriores formas en estado sólido o de cualquiera de las anteriores composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica resistente a fármacos (CML). En otra forma de realización, la invención proporciona las formas en estado sólido del L-tartrato de Nilotinib descritas en cualquiera de las anteriores formas de realización, para su uso como un medicamento, preferiblemente en el que el medicamento es para el tratamiento de CML.

Método de difracción de rayos X en polvo:

La difracción de rayos X en polvo de la sal de Nilotinib se llevó a cabo con uno de dos difractómetros de rayos X diferentes. Un instrumento era un difractómetro de rayos X en polvo ARL modelo X'TRA-019, con un detector Peltier. Se usó la radiación $K\alpha_1$ del cobre ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). El soporte de la muestra era un soporte redondo de aluminio de muestras estándar con una placa de cuarzo de fondo casi cero. Los parámetros de barrido eran: intervalo: 2 - 40 grados dos theta; modo de barrido: barrido continuo; y velocidad de barrido: 3 grados/minuto. El otro instrumento era un difractómetro de rayos X en polvo Bruker modelo D8 advance equipado con lynxEye. $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$. Los parámetros de barrido eran: intervalo: 2 - 40 grados dos theta, tamaño de la etapa: 0,05 grados dos theta, tiempo por etapa: 0,5 s.

La Figura 5 se obtuvo a partir de las mediciones llevadas a cabo con el difractómetro de rayos X en polvo ARL modelo X'TRA-019.

Las Figuras 6, 7 y 8 - 10 se obtuvieron a partir de las mediciones llevadas a cabo con el difractómetro de rayos X en polvo Bruker modelo D8 advance.

Las posiciones de los picos de todas las muestras, excepto para la forma T20 del clorhidrato de Nilotinib, se determinaron mediante el uso de polvo de silicio como patrón interno en una mezcla con la muestra medida. La posición del pico del silicio (111) se corrigió para que fuera de 28,45 grados dos theta. Las posiciones de los picos se corrigieron respectivamente, pero no se realizó ninguna corrección en los difractogramas proporcionados en las figuras del presente documento).

Instrumentación y método de la FT-IR:

Espectroscopía de FT-IR: espectrómetro Perkin Elmer Spectrum One FT-IR S/N 58001.

- 5 Parámetros de barrido: se usó el modo Nujol para todas las muestras; los espectros se barrieron entre: 4.000 - 400 cm^{-1} . Todos los espectros se midieron en 16 barridos a una resolución de 4,0 cm^{-1} .

Instrumentación y método de la RMN ^{13}C en estado sólido:

- 10 Los espectros de RMN ^{13}C en estado sólido se registraron con una polarización cruzada de amplitud variable, una rotación de ángulo mágico y un desacoplamiento de protón de alta potencia mediante el uso de un espectrómetro BRUKER Advance II+ 500 que opera a 125 MHz y a la temperatura ambiente (aproximadamente a 25 °C - no controlada). Se empleó una sonda mediante el uso de rotores de circonio de 4 mm de d. e. Las condiciones operativas eran: tiempo de contacto de 2 ms; retraso en el reciclado de 5 s; 1.024 barridos, y velocidad de rotación de 11 KHz. Los desplazamientos químicos se referenciaron a través de una muestra de sustitución de glicina (al desplazamiento químico del carbono del carboxilo se le asignaron 176,03 ppm con respecto a la señal del tetrametilsilano). La homogeneidad del campo magnético se comprobó mediante el uso de adamantina. El ángulo mágico se estableció mediante el uso de KBr.

20 Ejemplos de referencia

La forma A del HCl de Nilotinib usada en cualquiera de los procesos descritos en la presente solicitud puede prepararse de acuerdo con el documento WO '870 (por ejemplo, en los ejemplos 2 y 4).

- 25 La forma T18 del HCl de Nilotinib usada en cualquiera de los procesos descritos en la presente solicitud puede prepararse de acuerdo con el documento WO 2010/054056, en los ejemplos 33 - 38. Por ejemplo: a un reactor de 1 litro se añadió la forma A de la base de Nilotinib (20 g, 0,04 mol), etanol absoluto (188 ml) y una solución de HCl al 13,77 % en etanol absoluto (10 g, 0,04 mol). La suspensión así formada se calentó a reflujo, y la disolución se produjo durante la agitación. La solución se filtró después a presión reducida. El filtrado se introdujo de nuevo en el reactor y se calentó de nuevo a reflujo. A 76,6 °C la solución se sembró con 0,2 g del material seco obtenido mediante el proceso del ejemplo 23. Se observó una precipitación. Después la solución se mantuvo a reflujo durante 1 h, seguido de un enfriamiento durante 2 h a 6 °C. A 6 °C se añadió etanol absoluto (300 ml) y la suspensión se agitó a 5 °C durante 30 minutos, se filtró, se lavó con etanol absoluto para producir el HCl de Nilotinib, la forma T18.

- 35 La forma A de la base de Nilotinib usada en cualquiera de los procesos descritos en la presente solicitud puede prepararse de acuerdo con el documento US 7.169.791, en el Ejemplo 92.

- 40 Los cristales de siembra de la forma T17 del HCl de Nilotinib pueden elaborarse mediante un proceso según se divulga en el documento WO 2010/054056, tal como mediante los ejemplos 23 - 28 o los Ejemplos 31 - 33, y preferiblemente el Ejemplo 25:

- 45 A un reactor de 1 litro se añadió la forma A de la base de Nilotinib (20 g, 0,04 mol), etanol absoluto (200 ml) y una solución de HCl al 32 % en agua (6,45 g, 0,04 mol). Se formó una suspensión. La suspensión se calentó a reflujo, la disolución se produjo durante la agitación, y la solución se filtró después a presión reducida. El filtrado se introdujo en un segundo reactor y se calentó de nuevo a reflujo. A 76,0 °C la solución se sembró con 0,2 g de un material seco obtenido mediante el proceso del ejemplo 23. Se observó una precipitación. Después la mezcla se mantuvo a reflujo durante 0,5 h, seguido de un enfriamiento durante 2 h a 5 °C. Durante el enfriamiento a 20 °C se añadió etanol absoluto (100 ml) y la suspensión se agitó hasta que se enfrió a 5 °C. La suspensión enfriada se filtró después y el sólido recogido se lavó con etanol absoluto y se secó durante una noche a 70 °C en un horno de vacío para producir la forma T17 del HCl de Nilotinib (16,3 g, 73 % de rendimiento).

- 50 El material de partida de la base de Nilotinib puede prepararse mediante el siguiente procedimiento:

Preparación de la base de Nilotinib

- 55 En un reactor de 1 litro se introdujeron 40 g de ácido 4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino) benzoico (0,13 mol), 200 ml de N-metil pirrolidona (NMP) (5 V) y 13 ml de cloruro de tionilo (0,18 mol). El reactor se calentó a 60 °C y se mantuvo a 60 °C durante 1,5 h. Después de 1,5 h de calentamiento, se introdujeron en el reactor 31,5 g de 3-(trifluorometil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il) benzenamina (0,13 mol). Después el reactor se calentó a 90 °C y se mantuvo durante 30 minutos a esta temperatura. Después se añadieron 200 ml (5 V) de agua. La mezcla resultante se mantuvo durante 2 horas a 90 °C. Después se añadieron 240 ml adicionales (6 V) de N-metil pirrolidona, seguido de 26,5 ml de hidróxido de sodio (acuoso al 47 %) para elevar el pH hasta 6,5 - 7. Después el reactor se enfrió hasta 40 °C y se mantuvo durante 3 horas. Después la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con etanol y agua. El material lavado se secó después en un horno de bandejas a vacío durante una noche para proporcionar la base de Nilotinib seca (62,1 g, rendimiento del 90 %)

Ejemplo de referencia 1: preparación de la forma cristalina T20 del HCl de Nilotinib

5 A un reactor de 2 litros se añadió la forma T18 + A del HCl de Nilotinib (20 g, 0,03 mol) y etanol absoluto (400 ml). La suspensión resultante se agitó a 20 - 25 °C durante 15 min. No se produjo disolución durante la agitación. La suspensión se muestreó entonces en una atmósfera de nitrógeno y se filtró, y el sólido recogido se secó a 45 °C para producir la forma T20 del HCl de Nilotinib.

Ejemplo de referencia 2: preparación de la forma cristalina T20 del HCl de Nilotinib

10 A un reactor de 2 litros se añadió la forma T18 + A del HCl de Nilotinib (20 g, 0,03 mol) y etanol absoluto (400 ml). La suspensión resultante se agitó y se calentó a reflujo. No se produjo disolución durante la agitación / el calentamiento. La suspensión calentada se mantuvo a reflujo durante 21 h. Se obtuvo una muestra del borde del reactor para producir la forma T20 del HCl de Nilotinib.

Ejemplo de referencia 3: preparación de la forma cristalina T20 del HCl de Nilotinib

15 A un reactor de 2 litros se añadió la forma T18 + la forma A del HCl de Nilotinib (20 g, 0,03 mol) y etanol absoluto (400 ml). La suspensión resultante se agitó a 20 - 25 °C durante 15 min. No se produjo disolución durante la agitación. La mezcla se muestreó entonces en una atmósfera de nitrógeno y se filtró para producir la forma T20 del HCl de Nilotinib.

Ejemplo de referencia 4: preparación de la forma T19 del HCl de Nilotinib

25 A un reactor de 2 litros se añadió la forma A del HCl de Nilotinib (20 g, 0,03 mol) y etanol absoluto (400 ml). La suspensión resultante se agitó y se calentó a reflujo. No se produjo disolución durante la agitación / el calentamiento. La suspensión calentada se mantuvo después a reflujo durante 1 h, y se muestreó en una atmósfera de nitrógeno y se filtró para producir la forma T19 del HCl de Nilotinib.

Ejemplo 13: preparación de la forma I del L-tartrato de Nilotinib

30 Se disolvió la base de Nilotinib (0,300 g, 0,57 mmol) en TFE (2 ml) a 40 °C. La mezcla agitada se añadió a una solución de ácido L-tartárico (0,043 g, 0,28 mmol) en TFE (1 ml) a 40 °C. La solución transparente resultante se agitó durante aproximadamente 4 h a 40 °C y la solución se enfrió posteriormente hasta 5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante una noche para obtener un precipitado. El precipitado se filtró y la torta de filtro se secó a 40 °C en un horno de vacío durante una noche para dar un sólido de color blanco de la forma I del L-tartrato de Nilotinib.

Ejemplo 14: preparación de la forma II del L-tartrato de Nilotinib

40 Se disolvió la base de Nilotinib (0,300 g, 0,57 mmol) en TFE (2 ml) a 40 °C. La mezcla agitada se añadió a una solución de ácido L-tartárico (0,083 g, 0,57 mmol) en TFE (1 ml) a 40 °C. La solución transparente resultante se agitó durante aproximadamente 4 h a 40 °C y posteriormente se enfrió hasta 5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante una noche produciendo una precipitación. El precipitado se filtró y la torta de filtro se secó a 40 °C en un horno de vacío durante una noche para dar para dar la forma II del L- tartrato de Nilotinib.

Ejemplo 15: preparación de la forma III del L-tartrato de Nilotinib

45 Se calentaron aproximadamente 10 mg de la Forma II del L-tartrato de Nilotinib mediante un instrumento de TGA a 90 °C (velocidad de calentamiento de 10 grados/min, 40 ml/min en N₂). La temperatura se mantuvo a 90 °C durante 10 min, y después la muestra se analizó mediante una XRD.

50

Ejemplo 62: preparación de la forma IV del L-tartrato de Nilotinib

55 Se mezcló la forma A de la base de Nilotinib (4,00 g, 7,55 mmol) con etanol absoluto (40 ml, 10 V) en un reactor de 250 ml equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo para obtener una suspensión. La suspensión se calentó a 80 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A la suspensión se añadió una solución de ácido L-tartárico (1,25 g, 8,31 mmol, 1,1 eq mol) en etanol absoluto (10 ml, 2,5 V) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después se retiró la fuente de calor y la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La agitación se continuó a la temperatura ambiente durante un periodo de 6 h, tiempo durante el cual la mezcla se hizo viscosa. A la mezcla viscosa se añadieron otros 80 ml de etanol. La mezcla se transfirió entonces a una nevera y se mantuvo a aproximadamente 5 °C durante 5 días (en un recipiente cerrado). Se formó un precipitado de color amarillo y se aisló mediante una filtración a vacío para dar la forma IV del L- tartrato de Nilotinib según se indicó mediante una XRD (muestra húmeda). La forma IV del L-tartrato de Nilotinib obtenida se secó en un horno de vacío (a 35 mm de Hg) a 60 °C durante 16 h. Después la muestra se analizó mediante una PXRD mediante el uso de un difractómetro de rayos X en polvo Bruker modelo D8 y se encontró que era la forma IV del L-tartrato de Nilotinib (4,7 g).

65

Ejemplo 63: preparación de la forma V del L-tartrato de Nilotinib

Se mezcló la Forma A de la base de Nilotinib (4,00 g, 7,55 mmol) con dimetilformamida ("DMF") (40 ml, 10 V) para obtener una suspensión. La suspensión se calentó a 80 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 min para producir una solución transparente de color amarillo. A la solución se añadió una solución de ácido L-tartárico (1,25 g, 8,31 mmol, 1,1 eq mol) en DMF (4 ml, 1 V) en una porción. La solución se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después se retiró la fuente de calor y la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La agitación continuó a la temperatura ambiente durante un periodo de 6 h, tiempo tras el cual la mezcla se transfirió a una nevera durante 16 h. Se añadió MTBE en porciones (400 ml) a la mezcla a la temperatura ambiente hasta que se formó un precipitado de color amarillo claro. La suspensión resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h y después se filtró para dar la forma V del L-tartrato de Nilotinib en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 64: preparación de la forma VI del L-tartrato de Nilotinib

La forma V del L-tartrato de Nilotinib se secó en un horno de vacío (35 mm de Hg, a 60°) durante 36 h. La muestra se analizó mediante una PXRD y se averiguó que era la forma VI del L-tartrato de Nilotinib (4,22 g).

Ejemplo de referencia 70: preparación de la forma T17 del clorhidrato de Nilotinib

A un reactor de 1 litro se añadió la base de Nilotinib (20 g, 0,04 mol), etanol absoluto (9,4 vol) y una solución de HCl (al 13,77 % en etanol absoluto, 10 g, 0,04 mol). La suspensión resultante se calentó a reflujo y se produjo la disolución durante la agitación. La solución se filtró a presión reducida. El filtrado se introdujo de nuevo en el reactor y se calentó de nuevo hasta la temperatura de reflujo. A 76,6 °C la solución se sembró con 0,2 g de la forma T17 del HCl de Nilotinib. Se formó un precipitado sólido y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió después durante 2 h a 6 °C. A 6 °C se añadió etanol absoluto (15 vol) y la suspensión resultante se agitó a 5 °C durante 30 minutos. La suspensión se filtró después, y el sólido separado se lavó con etanol absoluto, y se secó durante una noche a 70 °C en un horno de vacío para producir la forma T17 del HCl de Nilotinib (18,4 g, 83 % de rendimiento)

Ejemplo de referencia 71: preparación de la forma T27 del clorhidrato de Nilotinib

Las aguas madres (2 kg) de la preparación de la forma T17 del HCl de Nilotinib del ejemplo 70 (una solución de color amarillo ligeramente turbia) se concentraron a sequedad en un reactor de 1 litro mediante la aplicación de vacío (50 mm de Hg) y calentando la camisa del reactor (a 50 - 60 °C). El residuo resultante se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió etanol absoluto (896 ml) al reactor y la mezcla resultante se calentó a reflujo (a 76 - 79 °C). El pH medido fue de 1,33. La suspensión se filtró a vacío y se secó durante una noche en un horno de vacío a 90 °C para producir la forma T27. El producto se analizó con un difractorómetro de rayos X en polvo ARL modelo X'TRA-019).

Ejemplo de referencia 72: preparación de la forma T28 del clorhidrato de Nilotinib

Se añadió la forma T17 del HCl de Nilotinib (0,2 g, 0,35 mmol) a un vial de 25 ml y el vial abierto se puso en un matraz precintado con plástico que contenía 10 ml de HCl (acuoso al 32 %) y este conjunto se mantuvo a la temperatura ambiente durante 120 horas. Se formó un sólido y se separó y se secó en un horno de vacío a 90 °C durante una noche para producir la forma T28.

Ejemplo de referencia 73: preparación de la forma T29 del clorhidrato de Nilotinib

Se añadió la forma T17 del clorhidrato de Nilotinib (0,2 g, 0,35 mmol) a un vial de 25 ml y el vial abierto se puso en un matraz precintado con plástico que contenía 10 ml de HCl (solución al 12,04 % en etanol absoluto) y este conjunto se mantuvo a la temperatura ambiente durante 120 horas. El sólido resultante se secó en un horno de vacío a 90 °C durante una noche para producir la forma T29.

Ejemplo de referencia 74: preparación de la forma T29 del clorhidrato de Nilotinib

Se añadió la forma A de la base de Nilotinib (0,2 g, 0,38 mmol) a un vial de 25 ml y el vial abierto se puso en un matraz precintado con plástico que contenía 10 ml de HCl (al 12,04 % etanol en absoluto) y este conjunto se mantuvo a la temperatura ambiente durante 120 horas. El sólido resultante se secó en un horno de vacío a 90 °C durante una noche para producir la forma T29.

Ejemplo 77: preparación de la forma IV del L-tartrato de Nilotinib

Se suspendió la forma A de la base de Nilotinib (8,00 g, 15,11 mmol) en EtOH absoluto (80 ml, 10 V). La suspensión se calentó a 80 °C y se agitó durante 0,5 h. A la mezcla resultante se añadió después una solución de ácido L-tartárico (2,49 g, 16,7 mmol, 1,1 eq) en EtOH absoluto (20 ml) en una porción, seguido de 120 ml adicionales de EtOH absoluto. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h y después se dejó enfriar hasta la temperatura

ES 2 555 263 T3

ambiente retirando la fuente de calor durante 1 h con agitación continua a la temperatura ambiente durante otras 6 h. La mezcla se transfirió después a una nevera a 5 °C y se mantuvo allí durante 16 h (en un recipiente cerrado). El sólido se aisló mediante una filtración a vacío y se secó en un horno de vacío a 70 °C durante 24 h para dar la forma IV del Nilotinib. La RMN ¹³C se muestra en las Figuras 14 - 15. Se obtuvo la sal de mono L-tartrato de acuerdo con la determinación del ensayo.

5

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del L-tartrato de nilotinib seleccionada de entre:

- 5 a) la Forma Cristalina I del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 9,4, 11,7, 12,7, 18,2 y 19,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 5;
- 10 b) la Forma Cristalina II del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 8,7, 15,7, 17,2, 19,4 y 20,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 6;
- 15 c) la Forma Cristalina III del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 8,2, 9,1, 12,3, 15,0 y 17,6 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 7;
- 20 d) la Forma Cristalina IV del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 13,6, 18,3, 19,5, 21,9 y 24,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 8;
- e) la Forma Cristalina V del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 3,6, 7,6, 14,1, 17,8 y 19,5 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 9 y
- 25 f) la Forma Cristalina VI del L-tartrato de nilotinib, caracterizada por unos datos seleccionados de entre: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene unos picos a 4,7, 12,1, 16,3, 21,0 y 24,4 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se representa en la Figura 10.

30 2. Forma Cristalina IV del L-tartrato de nilotinib de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada adicionalmente por unos datos seleccionados de entre: un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene unas señales a 118,7, 136,2 y 172,7 \pm 0,2 ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene unas diferencias en los desplazamientos químicos entre la señal que muestra el menor desplazamiento químico en el intervalo de desplazamientos químicos de entre 100 y 180 ppm y otra en el intervalo de desplazamientos químicos de entre 100 y 180 ppm de 12,0, 29,5 y 66,0 \pm 0,1 ppm o, un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido según se representa en una cualquiera de las Figuras 14 - 15.

35 3. Forma Cristalina IV del L-tartrato de nilotinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, adicionalmente caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos cualesquiera seleccionados de entre los picos a 10,6, 11,3, 20,8, 22,9 y 25,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

40 4. Forma Cristalina IV del L-tartrato de nilotinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que la forma cristalina es anhidra.

45 5. Forma Cristalina IV del L-tartrato de nilotinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta la reivindicación 4, en la que la forma cristalina es una sal de mono L-tartrato de nilotinib

50 6. Forma Cristalina VI del L-tartrato de nilotinib de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada adicionalmente por unos picos adicionales de difracción de rayos X en polvo a 8,1, 10,5, 13,5, 18,9 y 27,9 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

7. Una forma cristalina del L-tartrato de nilotinib de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso como un medicamento.

55 8. Una forma cristalina del L-tartrato de nilotinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica resistente a fármacos (CML).

9. Una composición farmacéutica que comprende L-tartrato de nilotinib cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica resistente a fármacos (CML).

65 11. Un proceso para la preparación del HCl de Nilotinib que comprende la preparación del L-tartrato de nilotinib cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y su conversión en HCl de Nilotinib.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la etapa de conversión comprende:
- a. hacer reaccionar el L-tartrato de nilotinib cristalino con HCl; o
 - b. hacer reaccionar el L-tartrato de nilotinib cristalino con una base para obtener una base de nilotinib; y hacer reaccionar la base de nilotinib con HCl.
- 5
13. Un proceso para la preparación de la base de nilotinib que comprende la preparación de L-tartrato de nilotinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y su conversión en la base de nilotinib.
- 10
14. El uso de una forma cristalina del L-tartrato de nilotinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de HCl de Nilotinib o de la base de nilotinib.

Figura 1: Un difractograma de rayos X en polvo de la forma T20 del HCl de Nilotinib, preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 1.

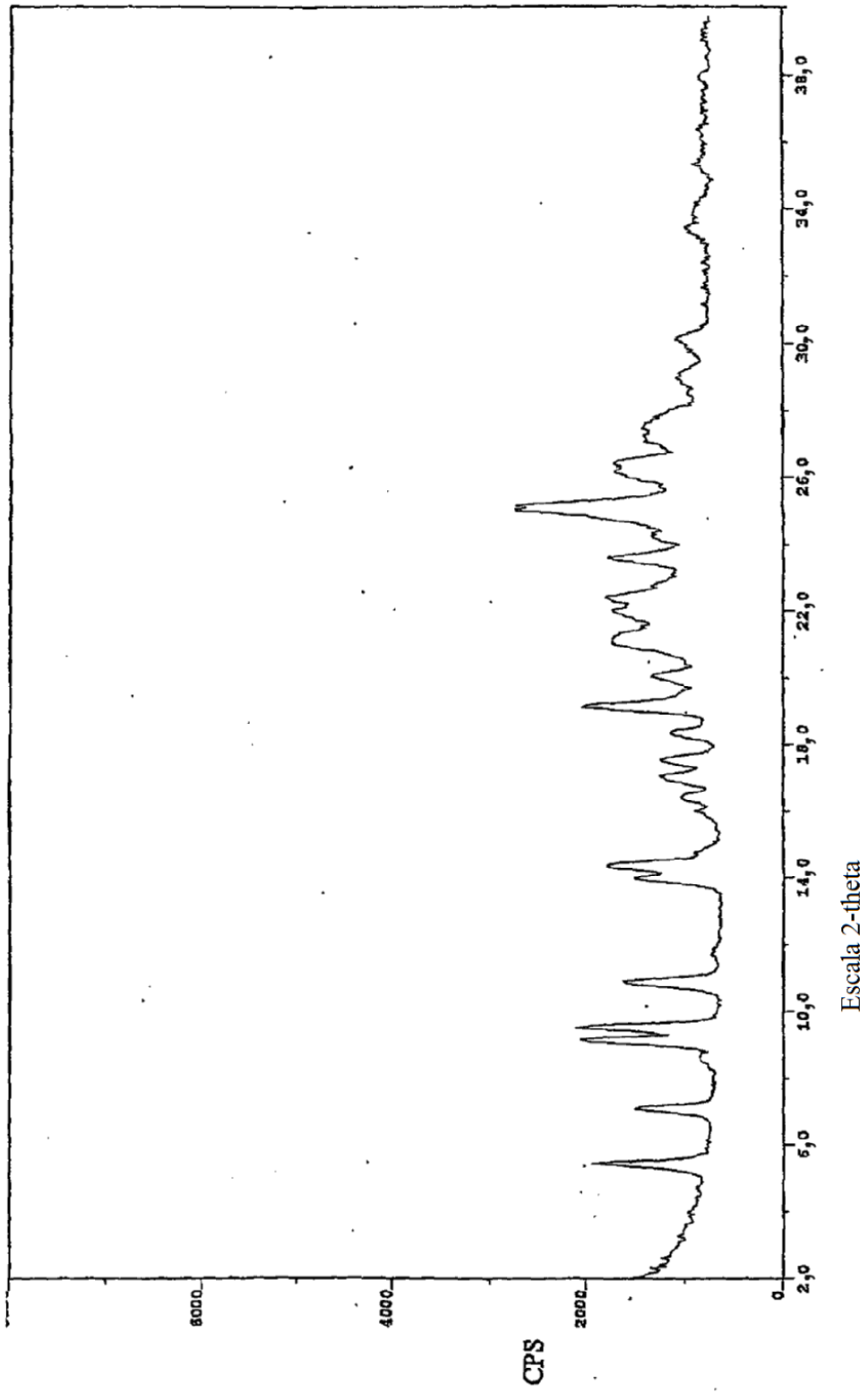
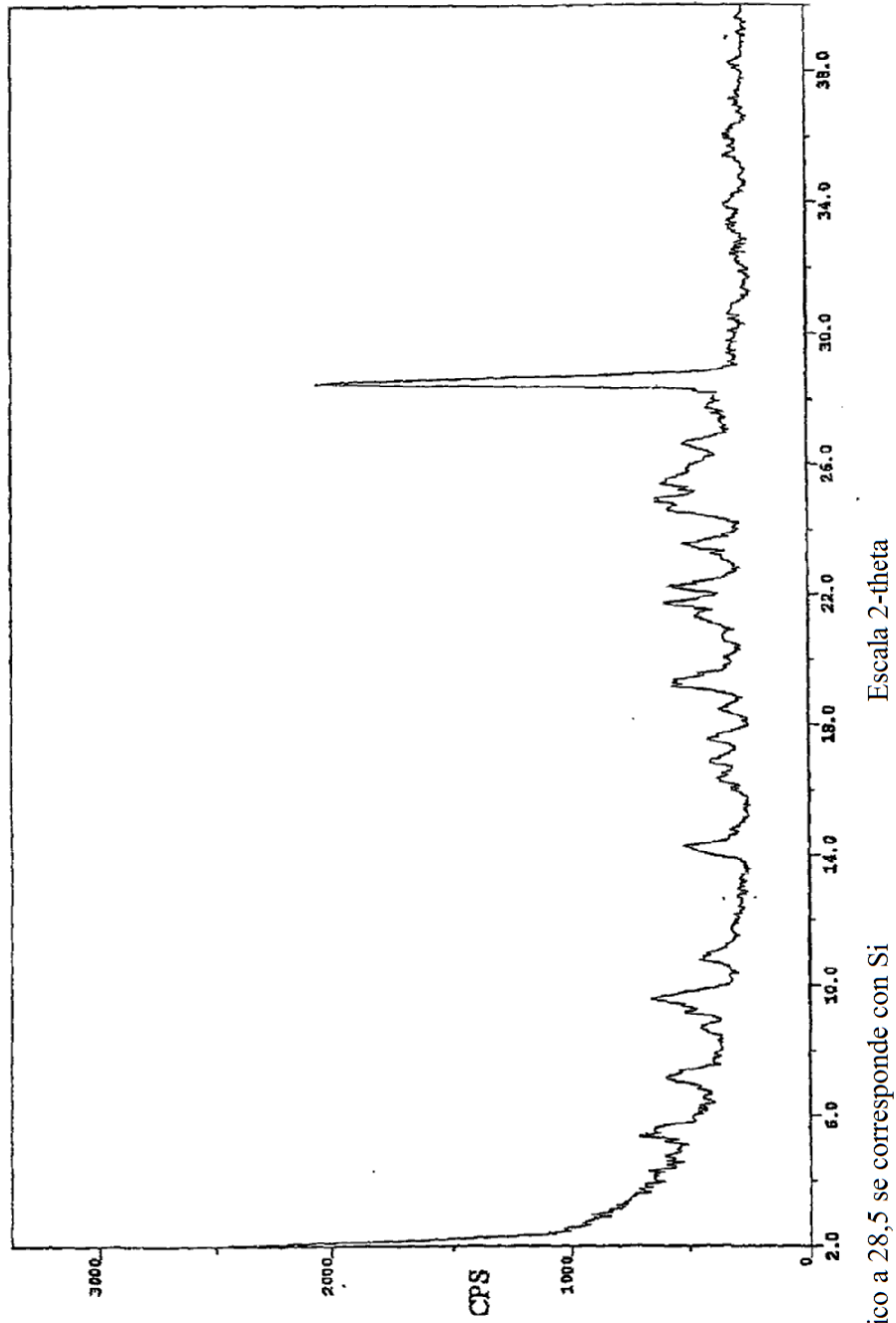


Figura 2: Un difractograma de rayos X en polvo de la forma T20 del HCl de Nilotinib, preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 3



* El pico a 28,5 se corresponde con Si

Figura 3: Un espectro de FT-IR de la forma del T20 del HCl de Nilotinib, preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 1.

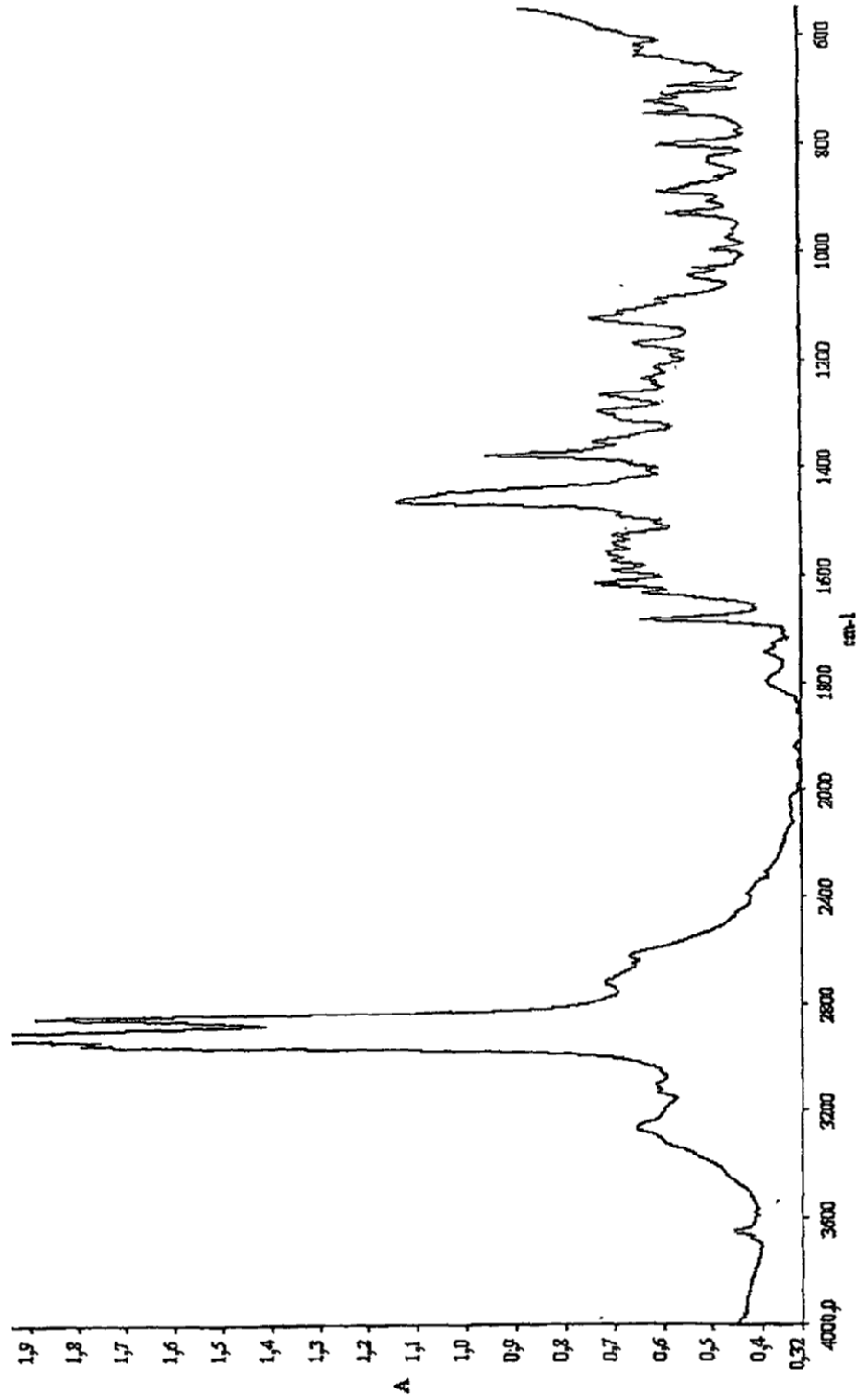


Figura 4: Un espectro de FT-IR de la forma del T20 del HCl de Nilotinib, preparada de acuerdo con el ejemplo de referencia 3.

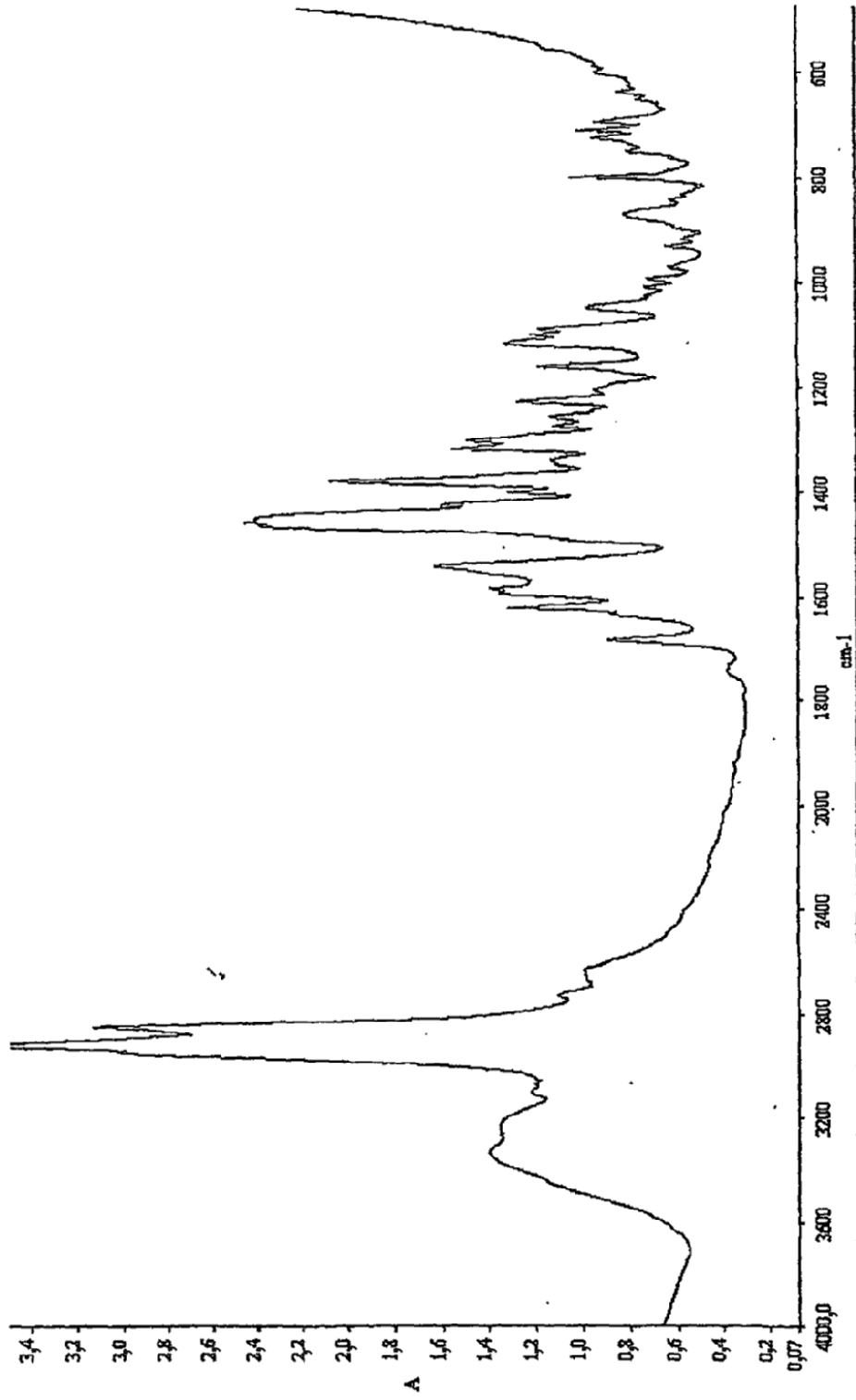


Figura 14: Un difractograma de rayos X en polvo de la forma I del L-tartrato de Nilotinib

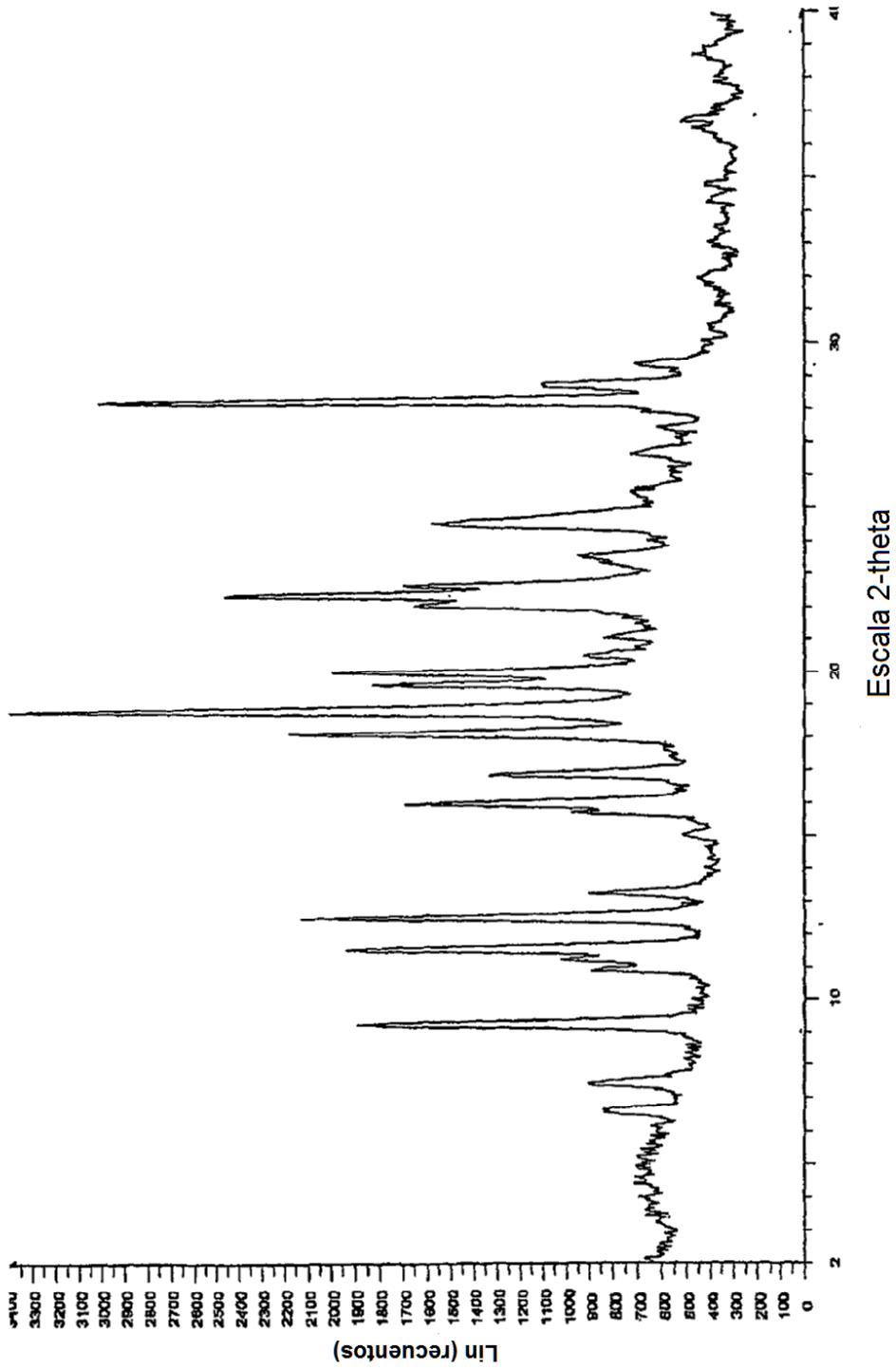


Figura 15: Un difractograma de rayos X en polvo de la forma II del L-tartrato de Nilotinib

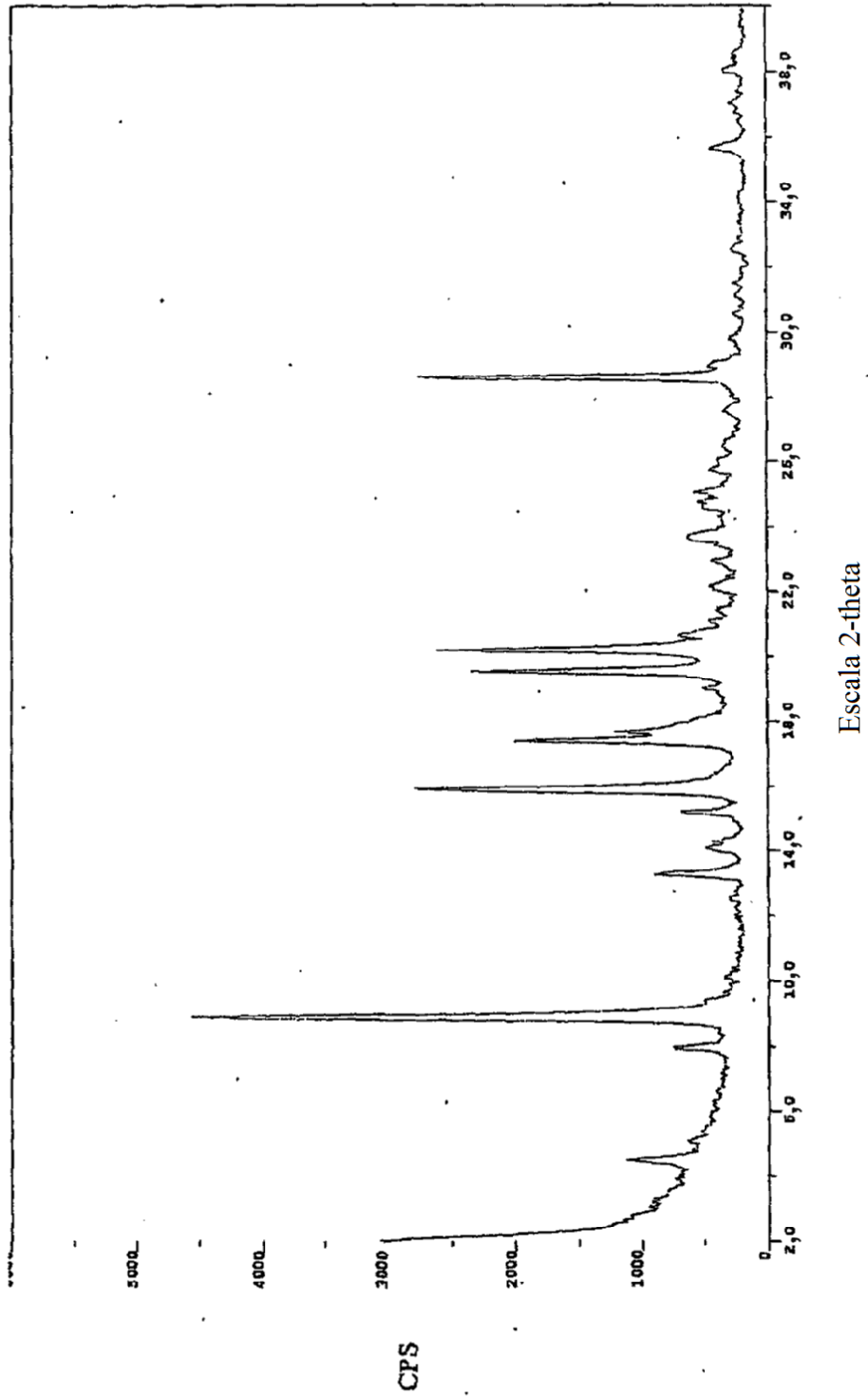
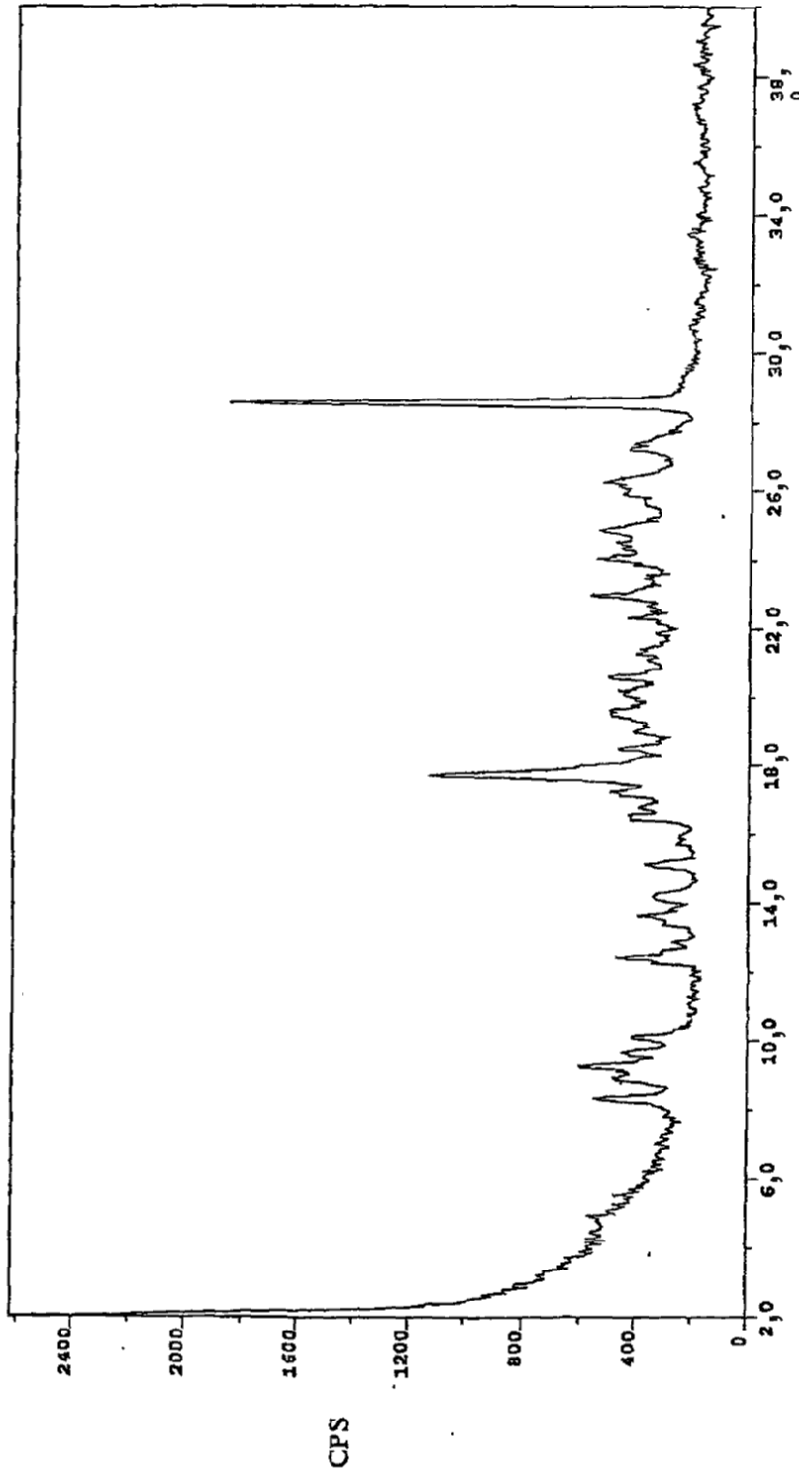
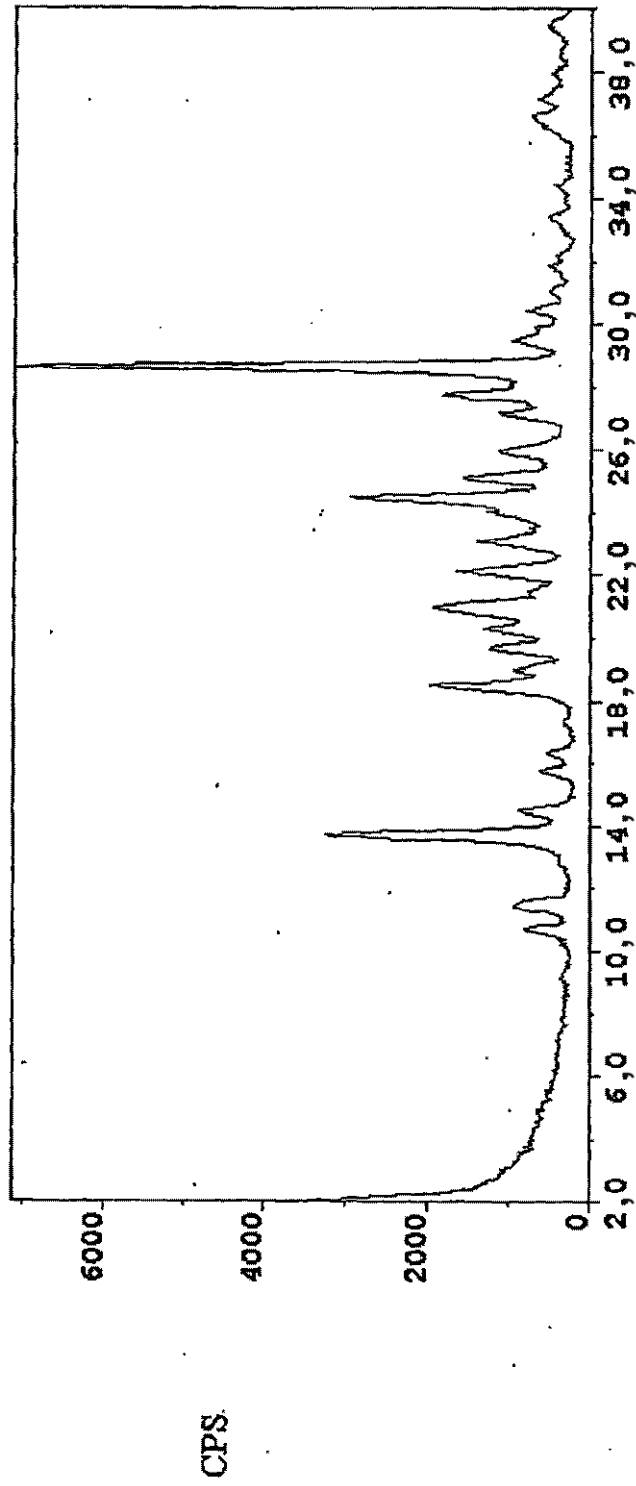


Figura 16: Muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina III del L-tartrato de Nilotinib



Escala 2-theta

Figura 60: Un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina IV del L-tartrato de Nilotinib



Escala 2-theta

Figura 61: Un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina V del L-tartrato de Nilotimib.

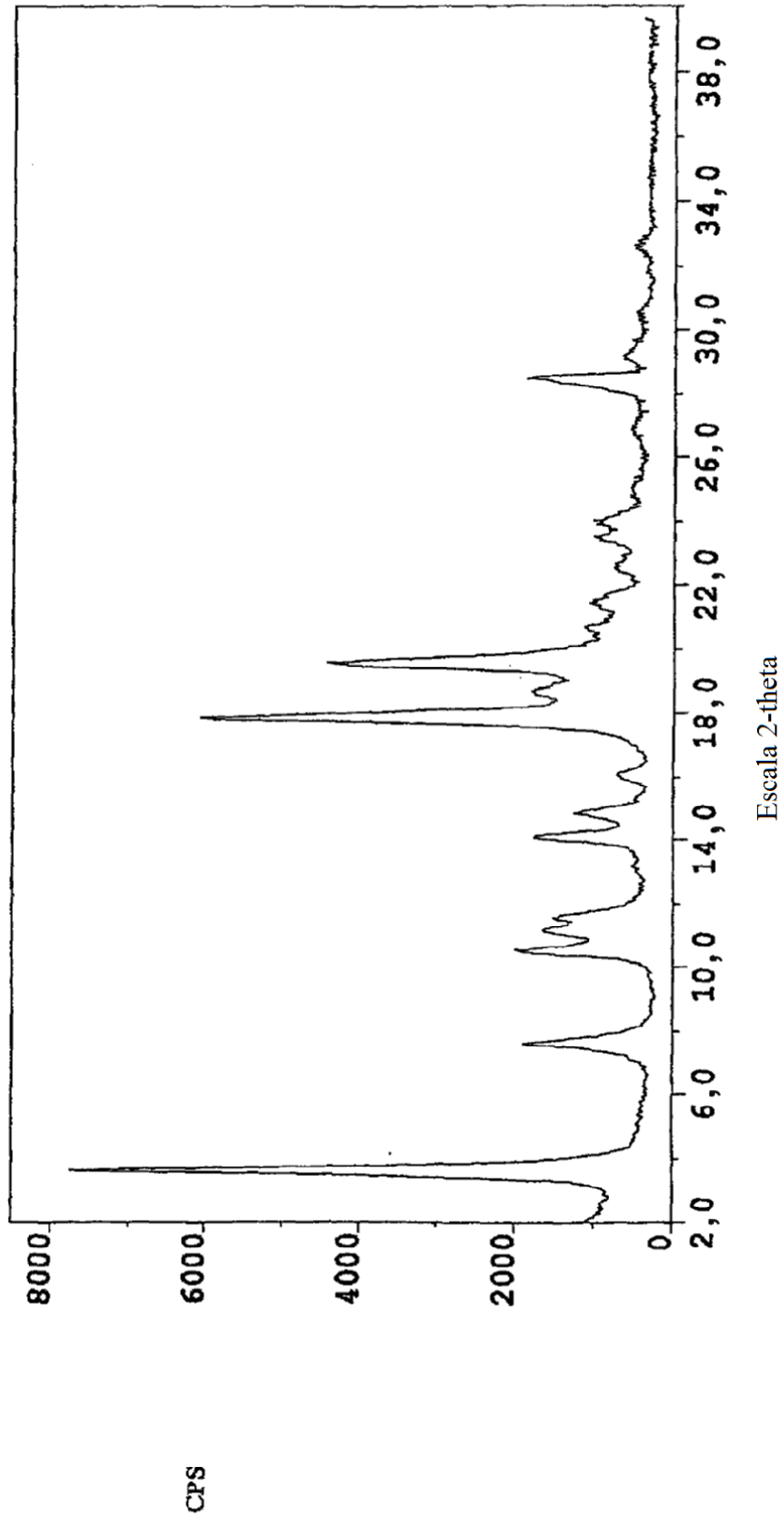


Figura 62: Un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina VI del L-tartrato de Nilotinib.

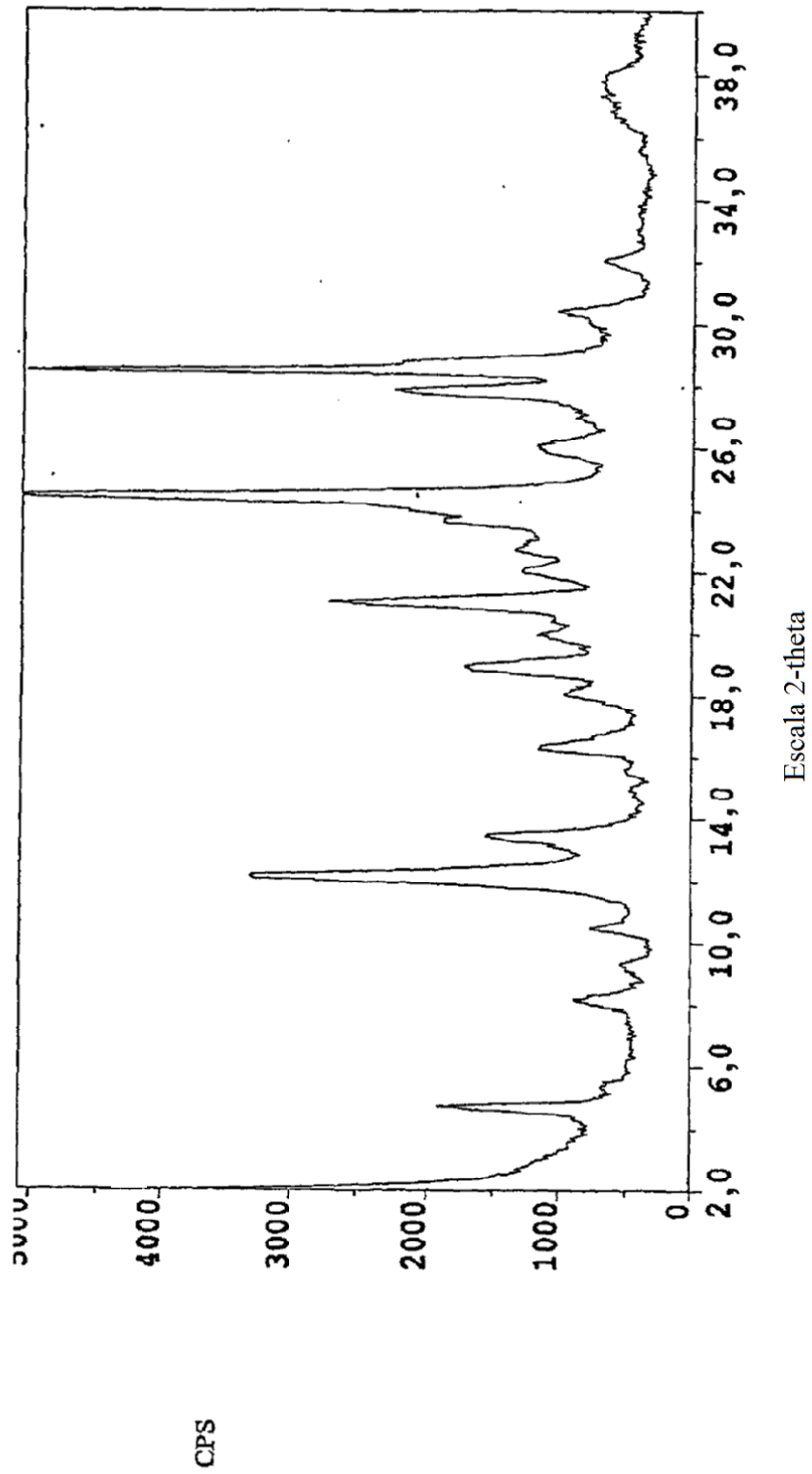
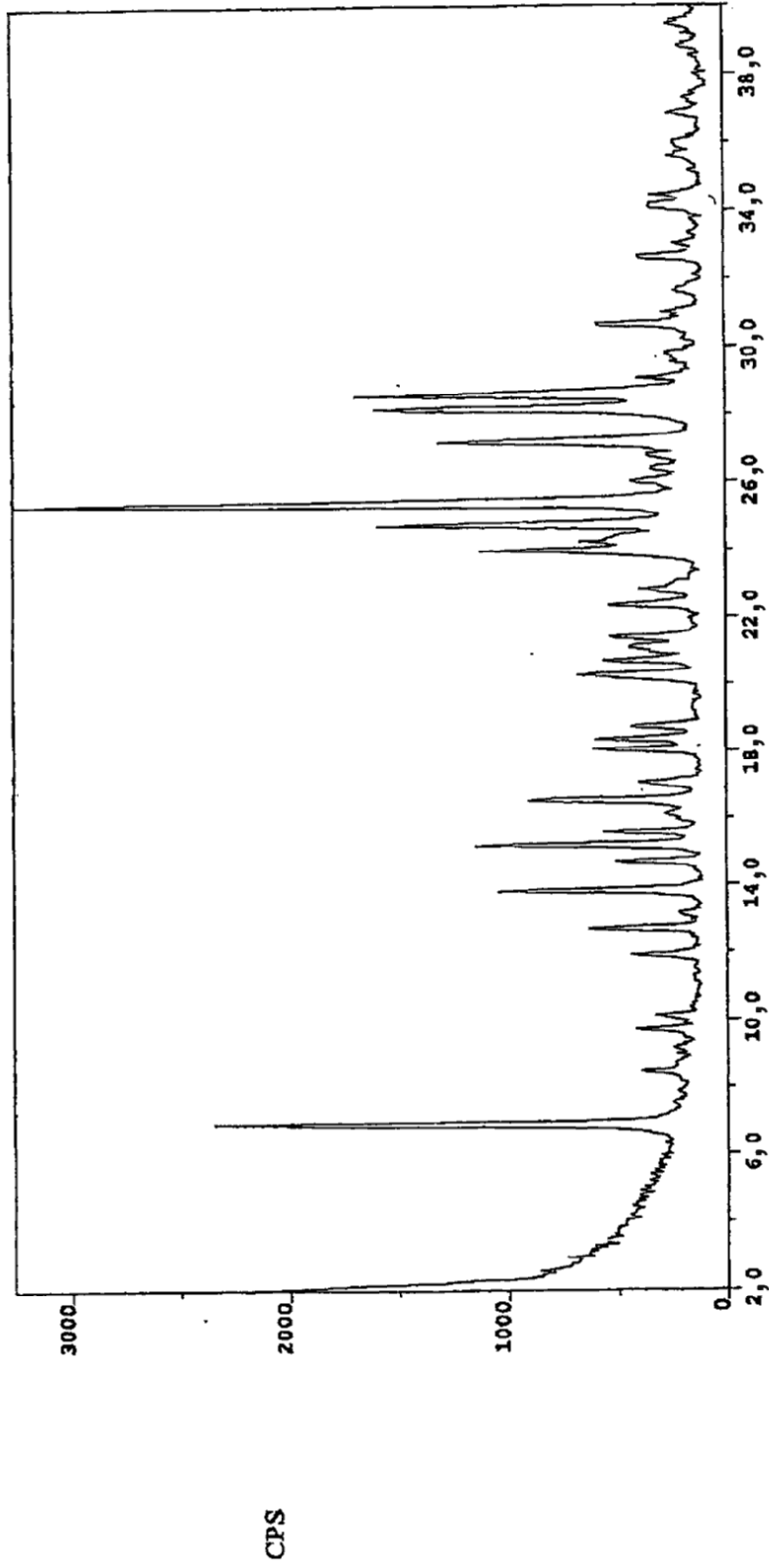


Figura 68: Un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina T27 del clorhidrato de Nilotinib
 (el pico a 28,45 se corresponde con el patrón de silicio)



Escala 2-theta

Figura 69: Un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina T28 del clorhidrato de Nilotinib (el pico a 28 se corresponde con el patrón de silicio)

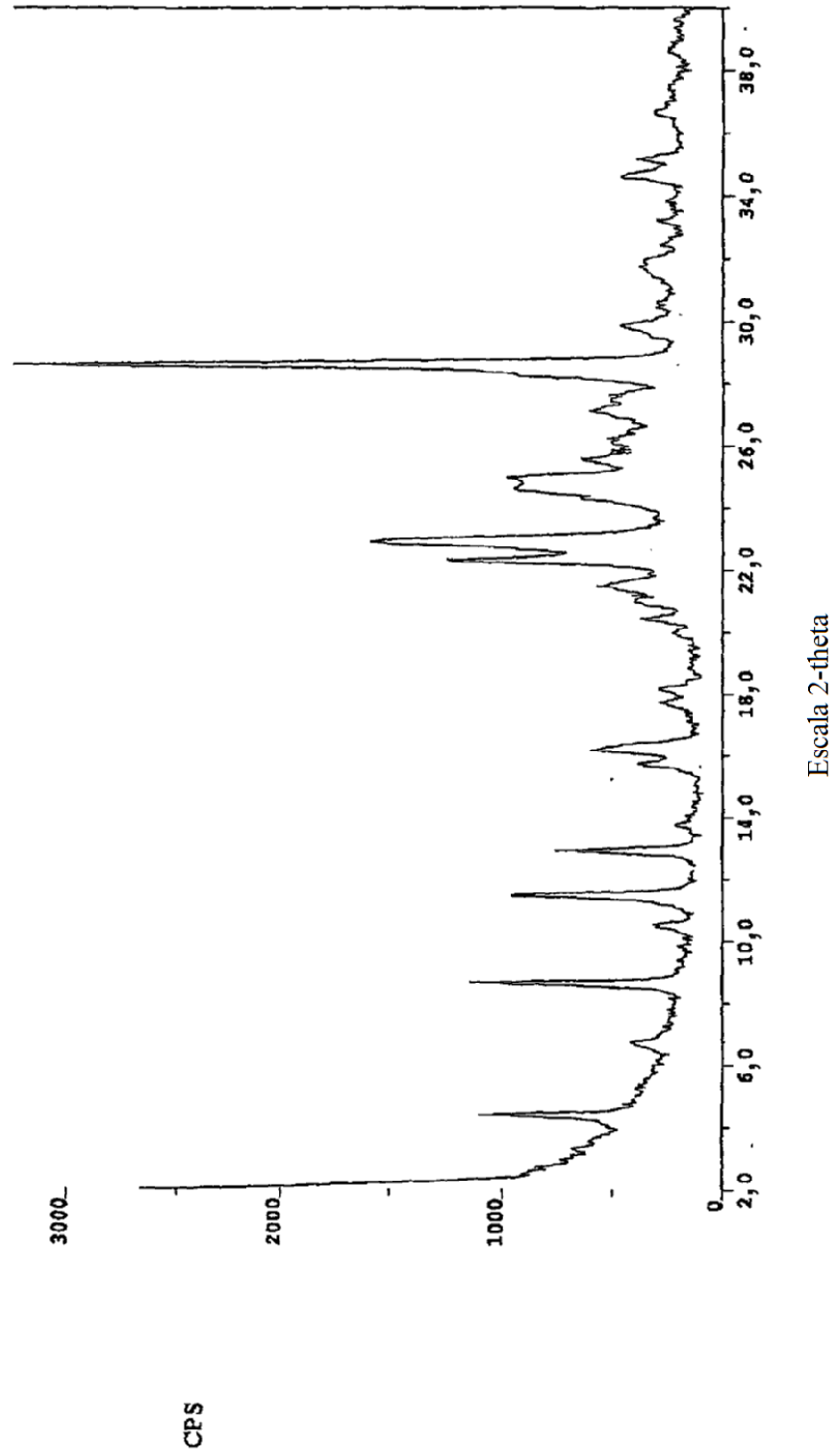


Figura 70: Un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina T29 del clorhidrato de Nilotinib (el pico a 28 se corresponde con el patrón de silicio)

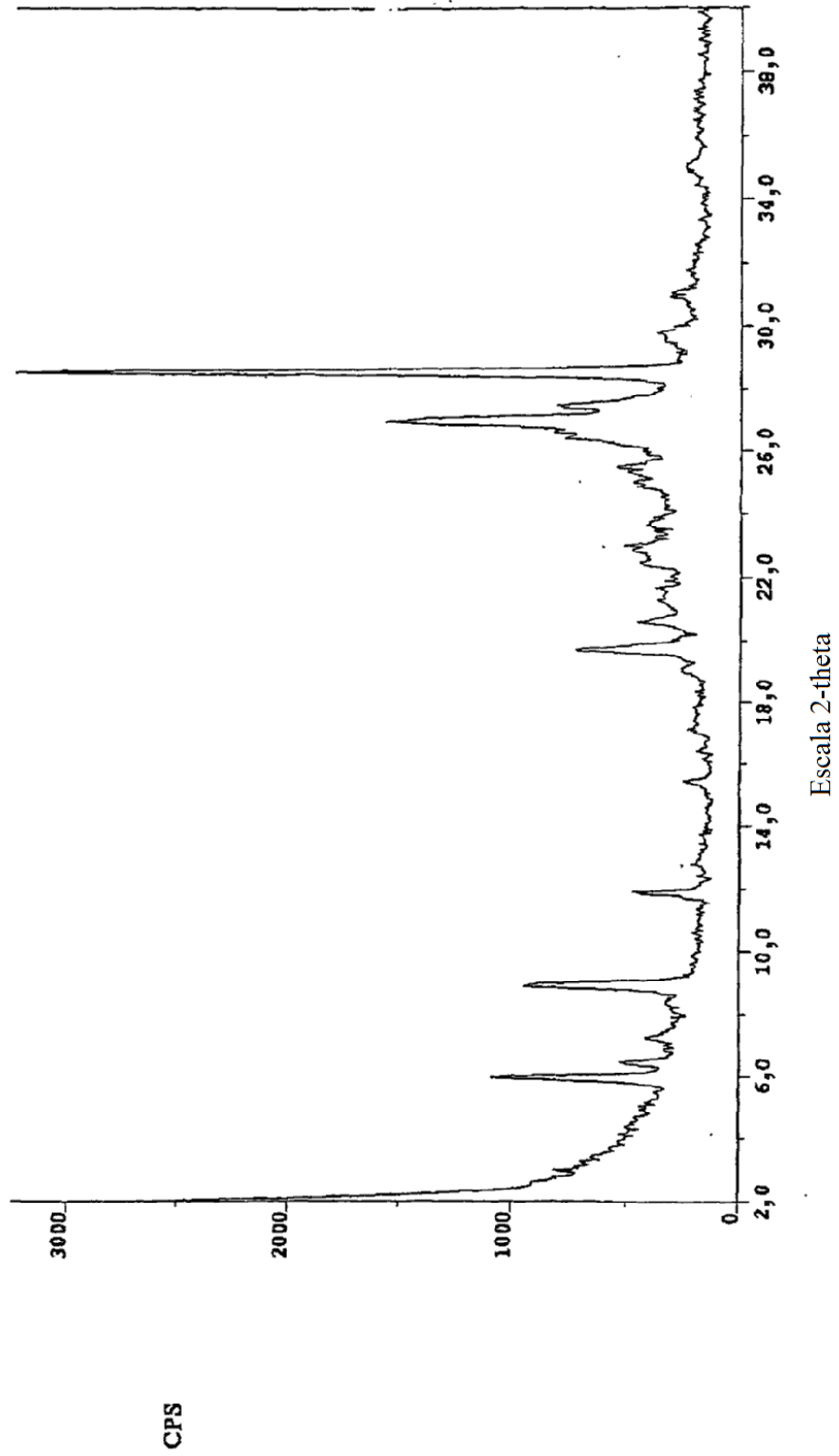
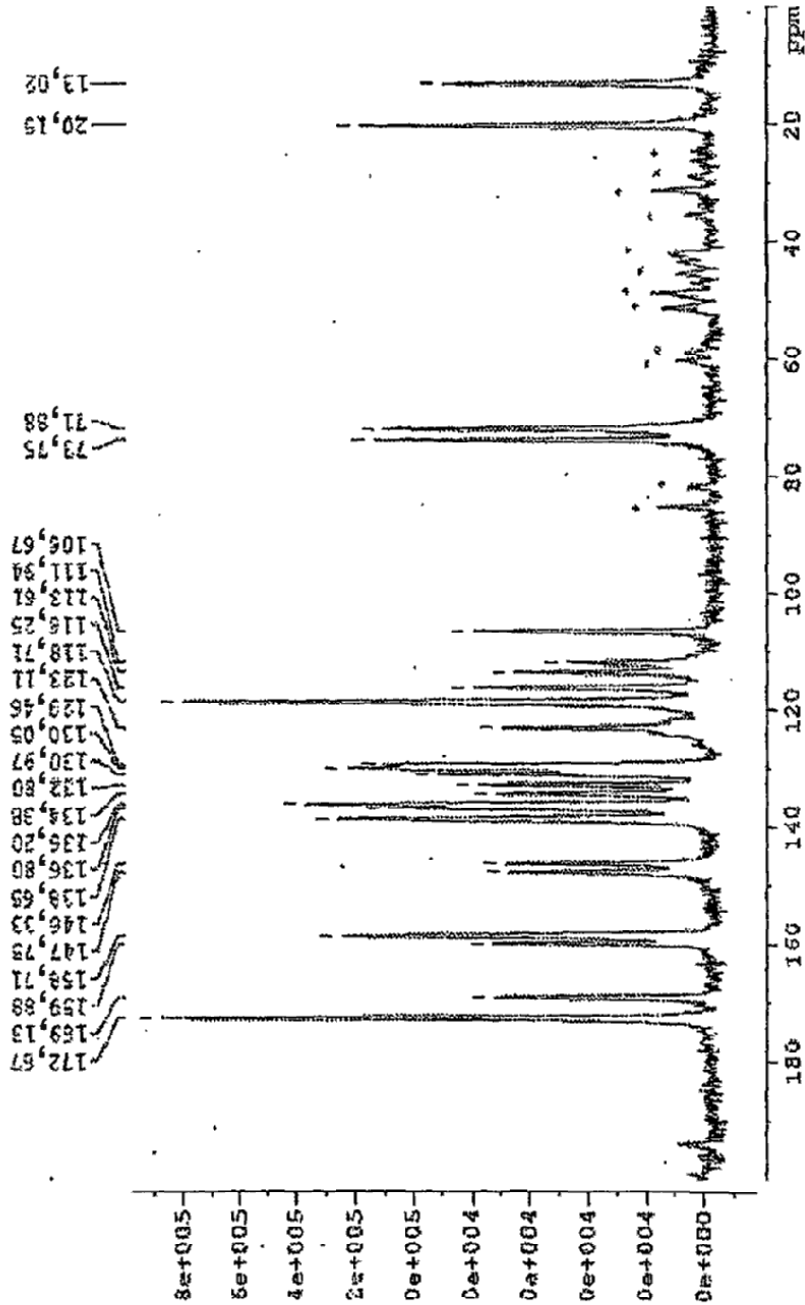
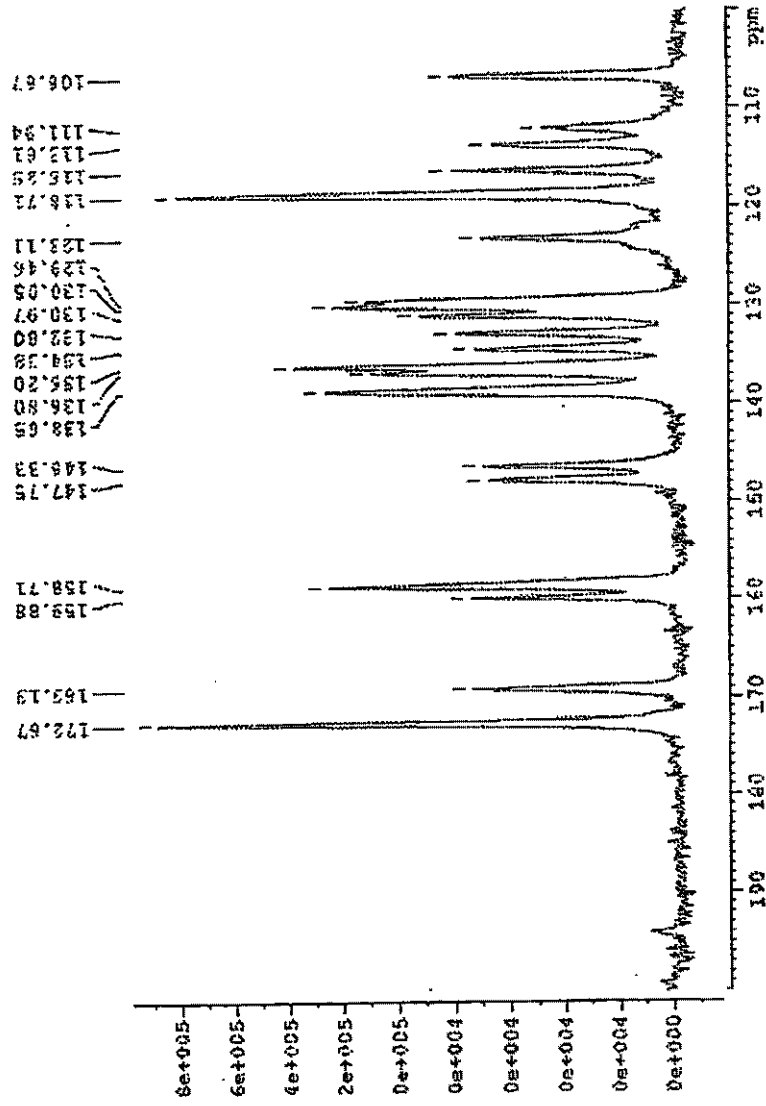


Figura 71: Un espectro de RMN ¹³C de la forma cristalina IV del L-tartrato de Nilotinib entre 0 - 200 ppm.



* picos correspondientes a las bandas laterales de rotación

Figura 72: Un espectro de RMN ¹³C de la forma cristalina IV del L-tartrato de Nilotinib entre 100 - 200 ppm



* picos correspondientes a las bandas laterales de rotación