

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 969**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2012** **E 12275010 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016** **EP 2626355**

54 Título: **Proceso para la preparación de clorhidrato de nilotinib**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.03.2016

73 Titular/es:

NATCO PHARMA LIMITED (100.0%)
Natco House Road No. 2 Banjara Hills
Hyderabad 500 033, Andhra Pradesh, IN

72 Inventor/es:

KOMPELLA, AMALA;
BHUJANGA RAO, ADIBHATLA KALI SATYA;
RACHAKONDA, SREENIVAS;
GAMPA, VENUGOPALA KRISHNA y
NANNAPANENI, VENKAIAH CHOWDARY

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 564 969 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

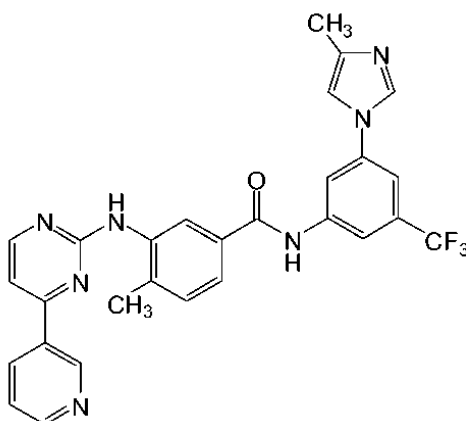
Proceso para la preparación de clorhidrato de nilotinib

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de clorhidrato de nilotinib dihidrato.

10 Antecedentes de la invención

El nilotinib es el compuesto 4-metil-N[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-{{4-(3-piridinil)-2-pirimidinil} amino]benzamida y es de Fórmula (I):



(I)

15

El nilotinib es un inhibidor de la proteína tirosina cinasa.

La preparación del nilotinib y el uso del mismo, especialmente en forma de un agente antitumoral, se describe en el documento WO 2004/005281 (Novartis Pharma) que fue publicado el 15 de enero de 2004.

20

El documento WO 2010/060074 describe la preparación de nilotinib e intermedios del mismo. La solicitud de Patente India N.º 768/CHE/2010 describe la síntesis de la base libre de nilotinib.

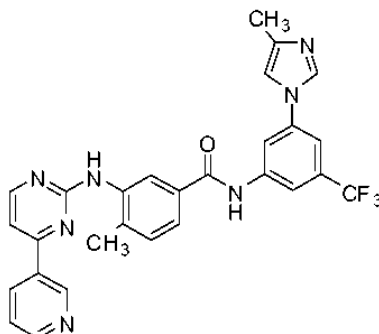
Sumario de la invención

25

Los presentes inventores han ideado un nuevo proceso para la preparación de clorhidrato de nilotinib. El clorhidrato de nilotinib preparado a través del proceso de la invención existe en una forma cristalina estable. Esta forma se mantiene, incluso en condiciones de estrés acelerado (por ejemplo una temperatura elevada de 40 °C combinada con una humedad relativa del 75 %). Es particularmente sorprendente que el presente proceso permite la preparación de una forma estable de clorhidrato de nilotinib dihidrato, que previamente se creía inestable.

30

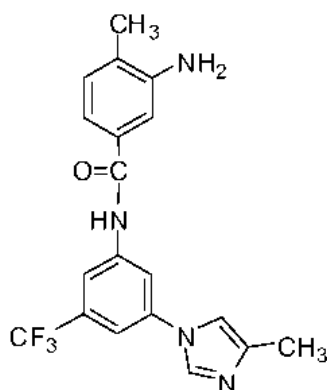
Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una sal clorhidrato dihidrato de un compuesto de fórmula (I):



(I)

35

proceso que comprende convertir un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la sal clorhidrato dihidrato del compuesto de fórmula (I), en la que se usa ácido clorhídrico en un medio de metanol y agua para formar la sal clorhidrato dihidrato.

Breve descripción de las figuras

- 10 La Figura 1 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X para el clorhidrato de Nilotinib preparado en el Ejemplo 1(e).
La Figura 2 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X para la formulación del clorhidrato de Nilotinib preparado en el Ejemplo 3.

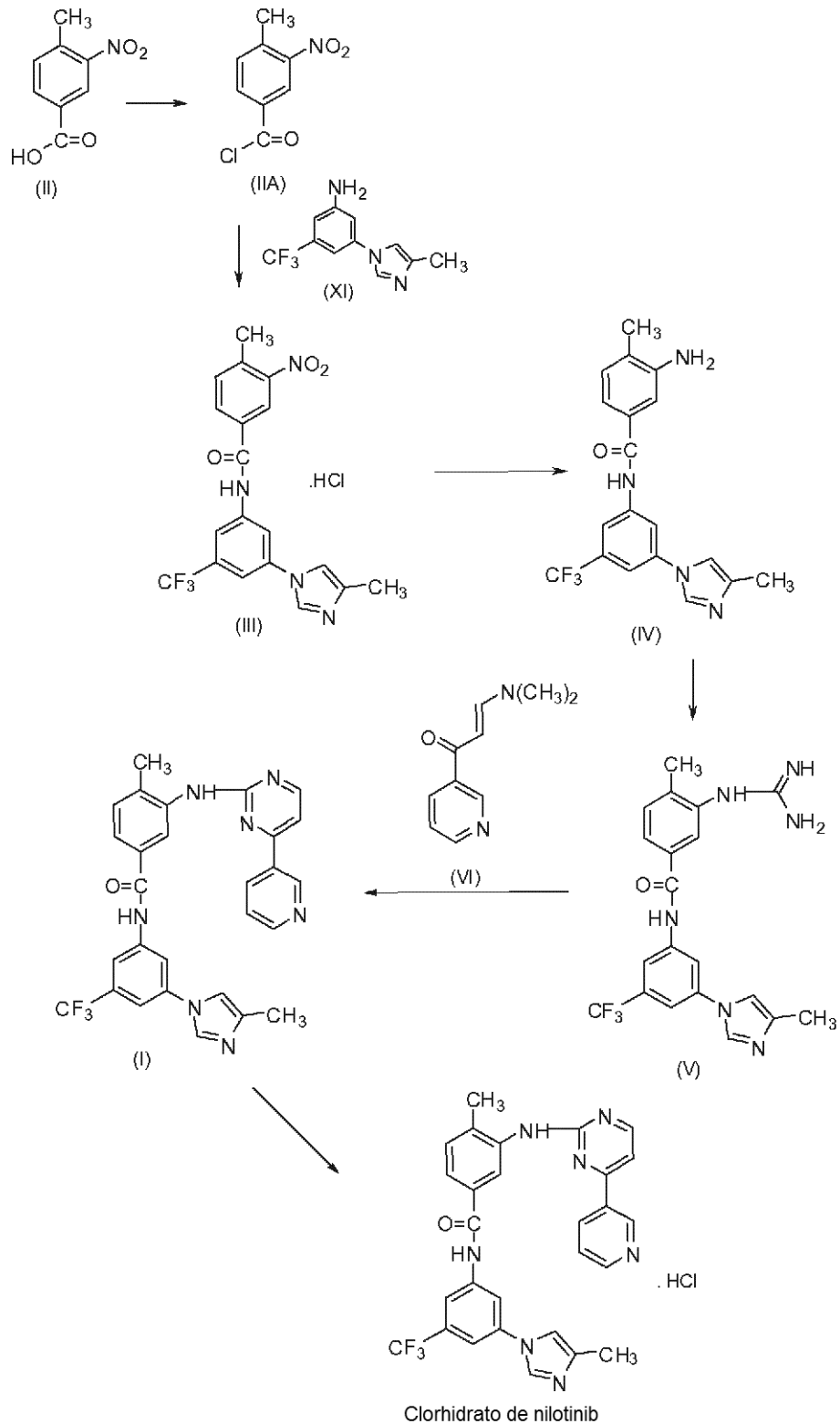
15 Descripción detallada de la invención

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" normalmente se refiere a una sal preparada a partir de un ácido que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero. Tales sales pueden obtenerse a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

- 20 Las sales obtenidas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, trifluoroacético, múcico, nítrico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), napadisílico (ácido
25 1,5-naftalenodisulfónico), trifenil acético y similares. Particularmente preferidas son las sales obtenidas a partir del ácido fórmico, fumárico, bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico, acético, sulfúrico, metanosulfónico, trifluoroacético, xinafoico, tartárico, maleico, succínico y napadisílico. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida es clorhidrato.

- 30 Un ejemplo ilustrativo de un proceso global de la presente invención se representa en el Esquema 2 a continuación. Como apreciará una persona experta en la materia, cada uno de los compuestos intermedios (II), (IIA), (XI), (III), (IV), (V) y (VI) pueden usarse en forma de base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Generalmente se prefiere la forma de base libre. Sin embargo, como se representa en el proceso ilustrativo a continuación, puede ser preferible, por ejemplo, usar el compuesto intermedio de fórmula (III) en forma de sal, tal como la sal clorhidrato.

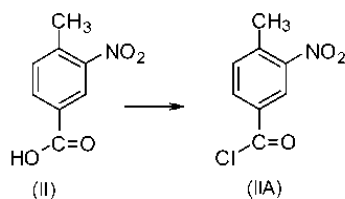
35



ESQUEMA 2

Cada etapa del proceso de la presente invención se discute más detalladamente a continuación.

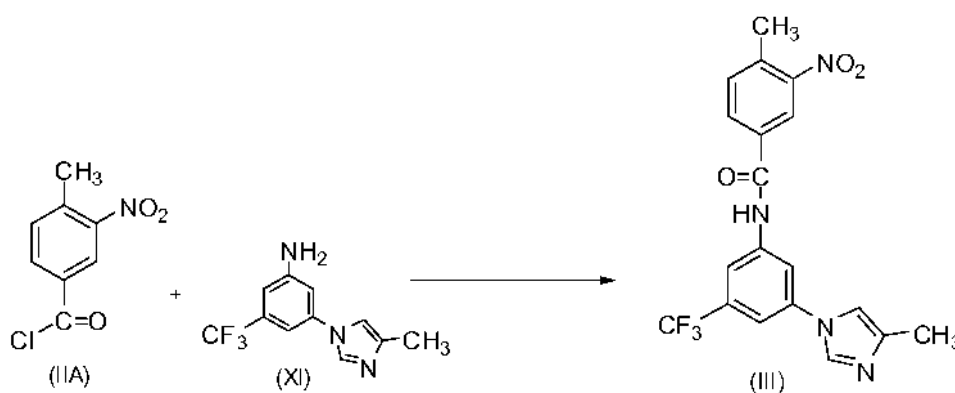
- 5 El compuesto de fórmula (II) es ácido 4-metil-3-nitro benzoico. Preferentemente, el compuesto de fórmula (II) se clora, para dar el compuesto de fórmula (IIA), que es cloruro de 4-metil-3-nitro benzoilo:



La cloración puede lograrse por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Preferentemente, la cloración se realiza usando SOCl₂ como agente de cloración.

5

Después, el compuesto de fórmula (IIA) se hace reaccionar preferentemente con un compuesto de fórmula (XI), para proporcionar el compuesto de fórmula (III), que es 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitro-benzamida:



10

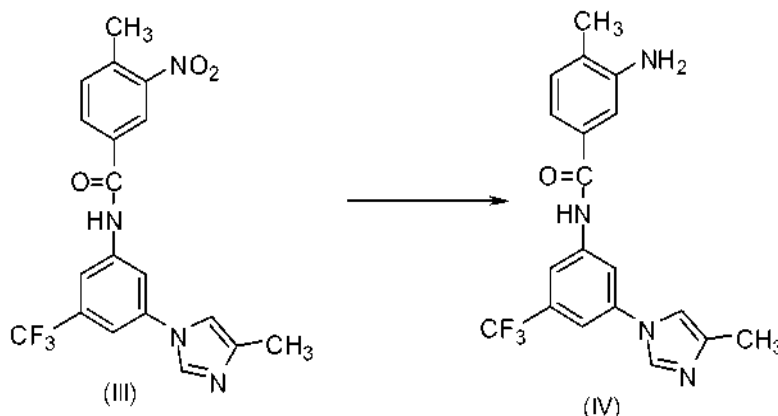
El compuesto de fórmula (XI) es 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenoamina y puede obtenerse por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

15 La reacción del compuesto de fórmula (IIA) con el compuesto de fórmula (XI) se realiza normalmente en la presencia de un álcali, seleccionado preferentemente a partir de hidróxido sódico o hidróxido potásico, más preferentemente hidróxido potásico. La reacción del compuesto de fórmula (IIA) con el compuesto de fórmula (XI) se realiza normalmente en un disolvente hidrocarburo clorado, preferentemente cloruro de metileno o cloroformo, más preferentemente cloroformo. La reacción del compuesto de fórmula (IIA) con el compuesto de fórmula (XI) se realiza normalmente a una temperatura de 20-50 °C, preferentemente 30-40 °C.

20

El compuesto de fórmula (III) puede obtenerse, y después procesarse en las etapas posteriores del proceso, en forma de base libre o en forma de sal, tal como en la forma de sal clorhidrato.

25 Después, el compuesto de fórmula (III) se reduce, para dar un compuesto de fórmula (IV), que es 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-aminobenzamida.



La reducción del compuesto de fórmula (III) puede llevarse a cabo usando condiciones de reducción y reactivos convencionales, que serán conocidos para un experto en la materia.

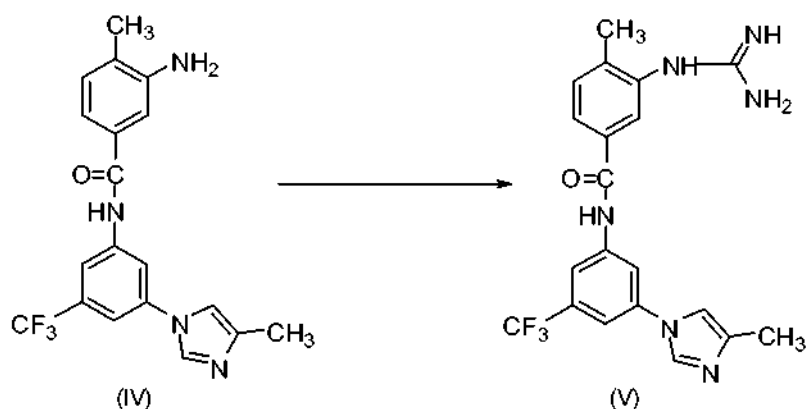
5 Por ejemplo, la reducción del compuesto de fórmula (III) puede lograrse usando cloruro de estaño (SnCl_2). Normalmente, se usa cloruro de estaño en un disolvente de metanol. Un tiempo de reacción es de 2 a 3 horas.

Como alternativa, la reducción del compuesto de fórmula (III) puede lograrse mediante hidrogenación catalítica, usando normalmente níquel Raney, preferentemente en un medio de metanol.

10 Después, el compuesto de fórmula (IV) se convierte en un compuesto de fórmula (I).

Normalmente esta conversión se logra mediante una transformación en dos etapas. Primeramente, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con cianamida para obtener un compuesto de fórmula (V), que es 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-guanidin-benzamida.

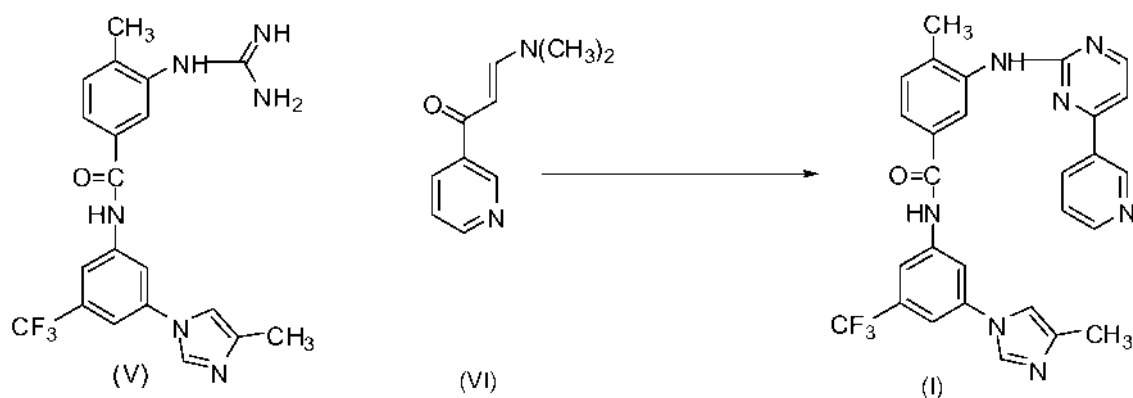
15



Normalmente, la cianamida se disuelve en un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferentemente n-butanol. Normalmente, la temperatura de reacción es 90-95 °C, particularmente cuando el disolvente es n-butanol.

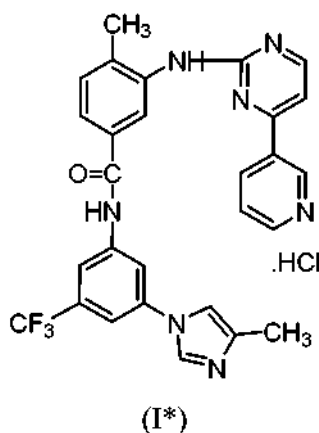
20

Después, se hace reaccionar normalmente el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), para proporcionar el compuesto de fórmula (I).



25 El compuesto de fórmula (VI) es 3-dimetilamino-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona. Normalmente, esta reacción sucede en presencia de una base. Se usan preferentemente condiciones y temperatura de reflujo.

Después, el compuesto de fórmula (I) se convierte en una forma de sal clorhidrato de fórmula (I*):



- 5 El compuesto de fórmula (I) se convierte en la sal clorhidrato por reacción con ácido clorhídrico. Se usa ácido clorhídrico, normalmente ácido clorhídrico concentrado, en un medio de metanol y agua para formar la sal clorhidrato.

La sal clorhidrato del compuesto de fórmula (I) está en la forma del dihidrato.

- 10 El contenido de humedad del compuesto obtenible por el proceso de la invención es normalmente menos del 10 % en peso, preferentemente menos del 7 % en peso, más preferentemente menos del 6 % en peso, por ejemplo alrededor 5 % en peso.

- 15 La sal clorhidrato del compuesto de fórmula (I) preparada por el proceso de la presente invención existe en una forma cristalina estable. La forma cristalina de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (I) obtenible por el proceso de la invención tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con uno o más picos a 4,3, 8,7, 9,5, 11,3, 13,2, 14,4, 17,3, 18,6, 19,3, 20,8, 22,2 y 25,3 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ). Preferentemente se observan dos o más de tales picos, más preferentemente tres o más, más preferentemente cuatro o más, más preferentemente cinco o más. Más preferentemente se observan todos de tales picos.

- 20 Se prefiere particularmente que la forma cristalina tenga un patrón de difracción de polvo de rayos X con uno o más picos a 8,7, 17,3, 19,3, 22,2 y 25,3 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ). Preferentemente se observan dos o más de tales picos, más preferentemente tres o más, más preferentemente cuatro o más. Más preferentemente se observan todos los tales picos.

- 25 Normalmente, el pico a 8,7 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) es más intenso. Preferentemente, el pico a 8,7 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) es al menos dos veces tan intenso como el siguiente pico más intenso.

- 30 Preferentemente la forma cristalina está en forma del dihidrato.

- La forma cristalina es térmicamente estable.

- 35 Normalmente, el patrón de difracción de polvo de rayos X de una muestra de la forma cristalina que ha sido almacenada a 70 °C durante 40 horas es idéntico o sustancialmente idéntico a la de la forma cristalina de la invención descrita anteriormente. Preferentemente, al menos el 90 % en peso, más preferentemente el 95 %, más preferentemente el 98 %, de una muestra de la forma cristalina de la invención que ha sido almacenada a 70 °C durante 40 horas retiene la forma cristalina de la invención descrita anteriormente.

- 40 Normalmente, el patrón de difracción de polvo de rayos X de una muestra de la forma cristalina que ha sido almacenada a 40 °C y a una humedad relativa del 75 % durante 3 meses es idéntico o sustancialmente idéntico al de la forma cristalina de la invención descrita anteriormente. Preferentemente, al menos el 90 % en peso, más preferentemente el 95 %, más preferentemente el 98 % de una muestra de la cristalina de la invención que ha sido almacenada a 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante 3 meses retiene la forma cristalina de la invención descrita anteriormente.

- 45 Normalmente, la forma cristalina es no higroscópica. Normalmente, el contenido de humedad de la forma cristalina después del almacenaje durante 60 días a 40 °C y una humedad relativa del 75 % es menos del 10 % en peso, más preferentemente menos del 7 % en peso y más preferentemente menos del 6,5 % en peso.

- 50 La composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en asociación con un diluyente o vehículo

farmacéuticamente aceptable. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo. Como se usa en el presente documento, un diluyente o vehículo fisiológicamente/farmacéuticamente aceptable se refiere a un diluyente o vehículo que no causa irritación significativa y no anula la actividad biológica ni propiedades del compuesto administrado. Los vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia.

Los detalles de la invención se proporcionan en los Ejemplos dados a continuación que se proporcionan únicamente para ilustrar la invención y por lo tanto no debe interpretarse que limitan el alcance de la invención.

10 Ejemplo 1

(a) Preparación de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitro-benzamida de la fórmula (III)

15 A una suspensión de 100 g (0,55 mol) de ácido 3-amino-4-metilbenzoico de la fórmula (II) en cloroformo (1 l) se le añadieron 131,5 g de cloruro de tionilo (1,10 mol) y dimetil formamida (1 ml). La masa de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo a la misma temperatura durante 3 horas. El disolvente de cloroformo se retiró por completo por destilación al vacío y se cargaron de nuevo 500 ml de cloroformo y se destiló al vacío para retirar trazas de cloruro de tionilo. El cloruro de 3-amino-4-metilbenzoílo residual de la fórmula (IIA) se llevó a la siguiente etapa de condensación.

20 Se disolvieron 110 g de 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenoamina (0,45 mol) de fórmula (XI) en 1 l de cloroformo. Se añadió lentamente cloruro 4-metil-3-nitrobenzoílo de la fórmula (IIA) preparado anteriormente a la masa de reacción a 10-15 °C durante 60 minutos. La masa de reacción se elevó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 4 horas. La masa de reacción se filtró, se lavó con cloroformo y se secó.

Rendimiento: 161 g (87 %)

Pureza: 99 % (por HPLC)

IR y RMN fueron consistentes con la estructura propuesta.

30 (b) Preparación de 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-amino-benzamida de la fórmula (IV)

A una solución enfriada (10-15 °C) de 265,6 g de cloruro de estaño (1,18 mol) en 400 ml de metanol se le añadieron 130 g de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitro-benzamida (0,29 mol) de la fórmula (III) obtenida a partir de la etapa (a) durante 30 minutos. La masa de reacción se mantuvo a 10-15 °C durante una hora y se calentó a temperatura de reflujo. La masa de reacción se mantuvo a la temperatura de reflujo durante 90 minutos y se llevó a temperatura ambiente. Se cargó agua purificada (600 ml) a la masa de reacción a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 6-8 horas. La masa de reacción se filtró, se lavó con HCl 1 N y se secó por succión durante 2 horas. El sólido húmedo se cargó en 2 l de agua purificada, se enfrió a 10-15 °C y se basificó con una solución acuosa al 4 % de hidróxido sódico. La masa de reacción se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas, se filtró y se secó a 50-60 °C para producir el compuesto de fórmula (IV).

Rendimiento: 104 g (80 %)

Pureza: 99,4 % (por HPLC)

45 Como alternativa, el compuesto de fórmula (IV) puede prepararse mediante la hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula (III) con níquel Raney en un medio de metanol como sigue a continuación:

50 En una caldera de hidrogenación se cargaron 50 g (0,123 mol) de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitro-benzamida de la fórmula (III) obtenido a partir de la etapa (a) en 250 ml de metanol. Se cargó níquel Raney (20 g) en una caldera de reactor a presión y se hidrogenó a una presión de gas hidrógeno de 0,41 MPa (60 psi) durante 22 horas. Después de finalizar la reacción, la masa de reacción se filtró y se lavó con metanol. Al filtrado se le cargó una solución acuosa de amoníaco (45 ml) y se agitó durante 30 minutos. La masa de reacción se filtró, se lavó vigorosamente con agua purificada y se secó a 50-60 °C para producir el compuesto de fórmula (IV)

Rendimiento: 35 g (70 %)

Pureza: 99,0 % (por HPLC)

IR: 210-212 °C

IR y RMN fueron consistentes con la estructura propuesta.

60 (c) Preparación de 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-guanidin-benzamida de la fórmula (V)

A una suspensión de 80 g (0,213 mol) de 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-amino-benzamida de la fórmula (IV) obtenida a partir de la etapa (b) en 480 ml de n-butanol se le añadieron 20,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se añadió una solución de 18 g (0,427 mol) de cianamida en 18 ml de agua y la masa de reacción se calentó a 90-95 °C durante 20 horas mientras se mantenía el pH a 2-3 con HCl conc. (22 ml). La masa de reacción se enfrió a 10-15 °C, se filtró y se lavó con n-butanol enfriado. El sólido húmedo se cargó en 1,5 l de agua purificada y se basificó con una solución acuosa al 40 % de hidróxido sódico. La masa de reacción se mantuvo a

temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró, se lavó con agua y se secó a 60-65 °C para producir compuesto de fórmula (IV).

Rendimiento: 86,3 g (97 %)

IR y RMN fueron consistentes con la estructura propuesta.

5

(d) Preparación de nilotinib de la fórmula (I)

Una mezcla de 65 g (0,156 mol) de 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il-5-(trifluorometil)fenil]-3-guanidin-benzamida de la etapa (c), 30,0 g (0,171 mol) de 3-dimetilamino-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona de la fórmula (VIII) en 650 ml n-butanol se calentó a 110-115 °C durante 9 horas. La masa de reacción se llevó a temperatura ambiente y el sólido separado (70 g) se retiró por filtración. El sólido húmedo se lixivió con agua caliente (700 ml) y metanol caliente (700 ml) sucesivamente. El producto húmedo se secó a 60-65 °C al vacío para producir el compuesto de fórmula (I). Rendimiento: 52,1 g (63 %).

MR: 235-236 °C

15 Pureza: 99,0 % (por HPLC)

IR y RMN fueron consistentes con la estructura propuesta.

(e) Preparación de clorhidrato de nilotinib

20 En un matraz de cuatro bocas de 1 l se cargó una mezcla de metanol (500 ml) y agua purificada (52,5 ml). Se cargó el nilotinib (30 g) obtenido de la etapa (d) en el matraz. Se disolvió ácido clorhídrico concentrado (5,51 g) en metanol (30 ml) y se añadió a la masa de reacción durante 15 minutos. La masa de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo a la misma temperatura durante 15 minutos. La masa de reacción se llevó a 55-60 °C y se clarificó con carbono activado, usando una mezcla de metanol (30 ml) y agua purificada (3,25 ml) para el lavado. La solución transparente se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo a la misma temperatura durante 3-4 horas. El clorhidrato de nilotinib formado de esa manera se filtró, se lavó con isopropanol enfriado (30 ml) y se secó en secador de bandeja al vacío a 40-45 °C.

30 Este compuesto exhibe un patrón XRD como se representa mediante la Figura 1. Estos datos se muestran a continuación en la Tabla 1:

Rendimiento: 26,3 g

Contenido de clorhidrato: 6,26 %

Contenido de humedad según Karl-Fischer: 5,29 %p/p

35

Tabla 1

Posición pico (grados 2θ)	D-separación (Å)	Intensidad relativa (%)
8,6623	10,19987	100,00
9,5295	9,27347	2,82
11,3055	7,82037	7,67
13,1808	6,71163	1,59
14,3680	6,15963	1,99
17,3149	5,11735	15,92
18,6166	4,76364	6,40
19,2714	4,60201	13,61
20,8462	4,25779	1,41
22,1922	4,00248	3,30
25,2469	3,52471	22,25

Ejemplo 2

40 El clorhidrato de nilotinib puro (1 g) preparado por el proceso descrito en el Ejemplo 1(e) se recogió en un tubo de ensayo en ebullición y se calentó gradualmente en un baño de aceite mantenido a 60-70 °C. La sustancia se examinó mediante XRPD. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Contenido polimorfo antes del calentamiento	Tiempo de calentamiento (horas)	Forma polimorfa detectada después del calentamiento
Clorhidrato de nilotinib que tiene caracterización XRD como en la Figura 1.	10	Clorhidrato de nilotinib que tiene caracterización XRD como en la Figura 1. Patrón XRD sin cambios
Clorhidrato de nilotinib que tiene caracterización XRD como en la Figura 1.	20	Clorhidrato de nilotinib que tiene caracterización XRD como en la Figura 1. Patrón XRD sin cambios

Contenido polimorfo antes del calentamiento	Tiempo de calentamiento (horas)	Forma polimorfa detectada después del calentamiento
Clorhidrato de nilotinib que tiene caracterización XRD como en la Figura 1.	30	Clorhidrato de nilotinib que tiene caracterización XRD como en la Figura 1. Patrón XRD sin cambios
Clorhidrato de nilotinib que tiene caracterización XRD como en la Figura 1.	40	Clorhidrato de nilotinib que tiene caracterización XRD como en la Figura 1. Patrón XRD sin cambios

Los datos anteriores sugieren que el clorhidrato de nilotinib preparado mediante el Ejemplo 1(e) no es metaestable y es estable al calor incluso a 70 °C/40 horas

5 **Ejemplo 3**

La siguiente Tabla 3 ilustra la composición de la formulación del clorhidrato de nilotinib preparado a partir de la etapa-(e) del Ejemplo 1

10

Tabla 3

Componentes	mg/cápsula
Clorhidrato de nilotinib	241,00
MCC pH 102	107,00
Calcio CMC	30,00
Almidón PG	15,00
Estearil fumarato sódico	7,00

Procedimiento

15 Las cantidades requeridas de clorhidrato de nilotinib y MCC pH 102 se pesaron con precisión y se tamizaron a través de mallas de N.º 40 y se mezclaron bien. El calcio CMC y el almidón PG se tamizaron a través de mallas N.º 40 y se mezclaron con la mezcla anterior. Esta mezcla se lubricó con estearil fumarato sódico de malla N.º 40 y se sometió a encapsulación.

20 La formulación del clorhidrato de nilotinib exhibe un patrón XRD como se representa por la Figura 2. Estos datos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Posición pico (grados 2θ)	D-separación (Å)	Intensidad relativa (%)
4,2941	20,56110	1,51
8,6148	10,25590	100,00
9,4195	9,38148	3,76
11,2994	7,82460	7,10
13,2272	6,68818	1,47
14,4083	6,14249	4,59
17,2641	5,13230	18,47
19,2618	4,60428	14,32
22,2212	3,99733	15,90
25,2836	3,51967	18,34

Ejemplo 4 – Estabilidad en condiciones de alta humedad

25 Para la ilustración de la naturaleza no higroscópica de la sustancia fármaco clorhidrato de nilotinib del Ejemplo 1 y cápsulas del Ejemplo 3 se mantuvieron en cámaras de estabilidad mantenidas a 40 °C/75 % de HR y el contenido de agua de las muestras se determinó mediante el método de Karl-Fischer. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 5.

30

Tabla 5

Muestra	Contenido inicial de humedad (%)	Contenido final de humedad después de 60 días 40 °C a una humedad del 75 %
Comportamiento del fármaco clorhidrato de nilotinib preparado a partir del ejemplo-1	5,26	5,2 %
Cápsulas de clorhidrato de nilotinib preparadas a partir del ejemplo-3	6,4	6,2 %

La tabla anterior muestra que el clorhidrato de nilotinib a partir del Ejemplo 1 y las cápsulas de clorhidrato de nilotinib a partir del Ejemplo 3 son no higroscópicos y tienen estabilidad sustancial incluso en condiciones de humedad.

Ejemplo 5

5 La siguiente Tabla 6 muestra la estabilidad de la formulación de cápsulas de clorhidrato de nilotinib y sustancias fármaco en condiciones de estrés acelerado (40±2 °C, 75 ±5 % HR, 6 meses).

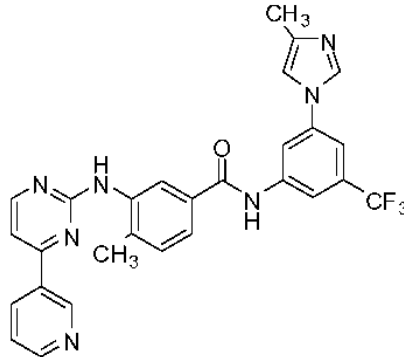
Tabla 6

Caracterización polimorfa de la formulación del clorhidrato de nilotinib (Ejemplo 3)	Caracterización polimorfa del clorhidrato de nilotinib API (Ejemplo 1)	Duración del almacenaje (meses) a 40±2 °C/75 ±5 % RH
Forma polimorfa detectada por XRD	Forma polimorfa detectada por XRD	
Figura 2	Figura 1	0 Meses
Figura 2	Figura 1	1 Mes
Figura 2	Figura 1	2 Meses
Figura 2	Figura 1	3 Meses

10 Los espectros de XRD seguían siendo esencialmente los mismos y sin cambios. La estabilidad del clorhidrato de nilotinib API y su formulación en condiciones de estrés de alta humedad se establece de esta manera.

REIVINDICACIONES

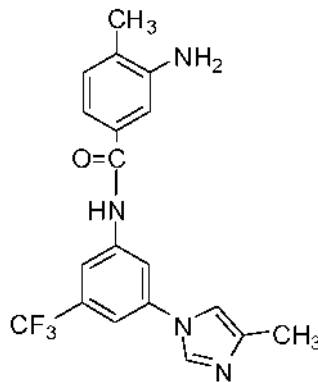
1. Un proceso para la preparación de una sal clorhidrato dihidrato de un compuesto de fórmula (I):



(I)

5

proceso que comprende convertir un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

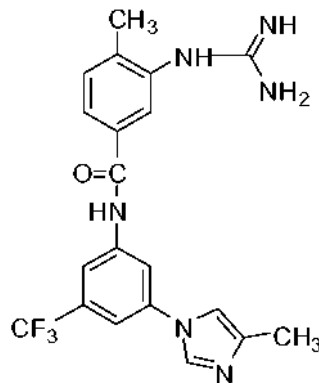
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la sal clorhidrato dihidrato del compuesto de fórmula (I), en la que se usa ácido clorhídrico en un medio de metanol y agua para formar la sal clorhidrato dihidrato.

15

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

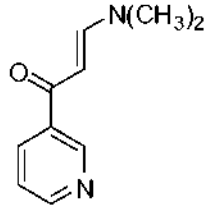
(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con cianamida para obtener un compuesto de fórmula (V):



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

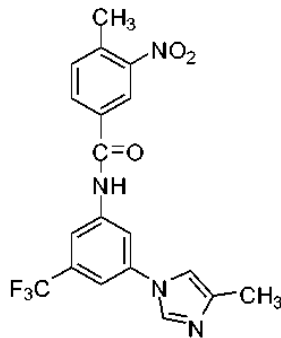
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para obtener el compuesto de fórmula (I); y

(c) salificar el compuesto de fórmula (I) obtenido de esa manera con ácido clorhídrico en un medio de metanol y agua, para formar la sal clorhidrato dihidrato.

10

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, proceso que comprende preparar el compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, reduciendo el resto nitro de un compuesto de fórmula (III)

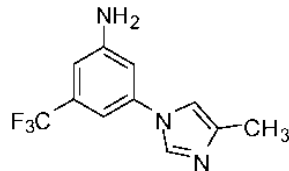


(III)

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

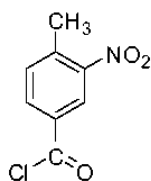
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, proceso que comprende preparar el compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (IIA):



(IIA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal clorhidrato dihidrato tiene un contenido de humedad del 5 % en peso al 7 % en peso.

5

Figura 1

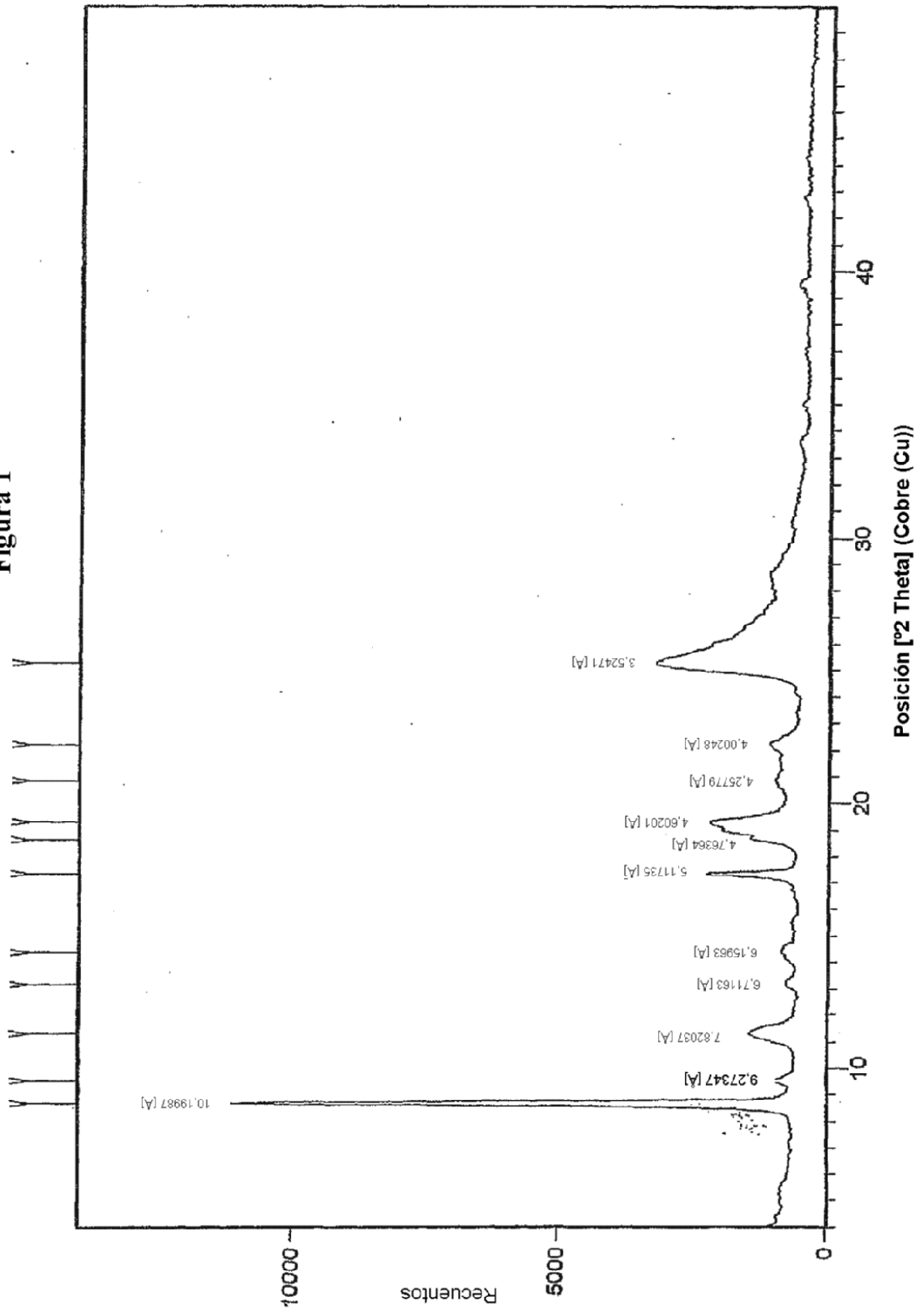


Figura 2

