

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 521**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2008 E 11194987 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2508523**

54 Título: **Polimorfos de dasatinib y proceso para la preparación de los mismos**

30 Prioridad:

04.01.2008 US 19106 P 12.06.2008 US 61054 P
25.08.2008 US 91607 P 22.05.2008 US 55309 P
18.06.2008 US 73628 P 12.05.2008 US 52513 P
20.12.2007 US 8699 P 29.05.2008 US 56876 P
10.07.2008 US 79548 P 01.04.2008 US 41384 P
14.07.2008 US 80382 P 23.10.2007 US 999998 P
24.03.2008 US 39011 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2016

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(100.0%)
5 Basel Street P.O. Box 3190
49131 Petah Tiqva, IL

72 Inventor/es:

SIMO, ONDREJ;
GABRIEL, ROMAN;
FILIPCIK, JIRI;
MART AUS, ALEXANDR;
JEGOROV, ALEXANDR;
GAVENDA, ALES;
ARONHIME, JUDITH;
VRASPIR, PAVEL;
KOLT AI, TAMAS y
FAUSTMANN, JIRI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 565 521 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

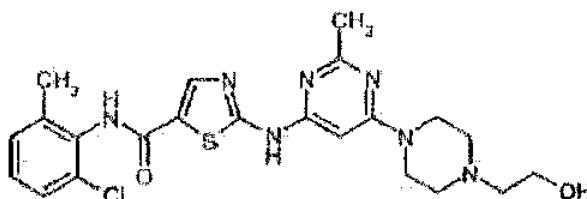
Polimorfos de dasatinib y proceso para la preparación de los mismos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una forma anhidra del dasatinib, un proceso para preparar dicha forma y composiciones farmacéuticas de la misma.

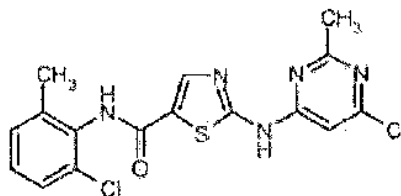
Antecedentes de la invención

El dasatinib, carboxamida de *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazol, un compuesto que tiene la siguiente estructura química:



2

- 10 también conocido como BMS-354825, es un fármaco producido por Bristol-Myers Squibb y vendido bajo el nombre comercial Sprycel®. El dasatinib es un inhibidor oral dual de la familia de las tirosina quinasas BCR/ABL y Src aprobado para usar en pacientes con leucemia mielógena crónica (CML) después del tratamiento de imatinib y de leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma de Filadelfia (Ph+ALL). También se está evaluando para usar en melanoma metastático.
- 15 Se describe una preparación de dasatinib en el documento US 6.596.746 B1; donde el proceso se realiza haciendo reaccionar el compuesto 1 de la siguiente fórmula:



1

con *N*-(2-hidroxiethyl)piperazina a 80 °C.

- 20 Se describen en la bibliografía varias formas cristalinas, estas se designaron formas H1-7, BU-2, E2-1, N-6, T1H1-7 y T1E2-1. El monohidrato de dasatinib cristalino (H1-7) y el solvato de butanol (BU-2) junto con los procesos para su preparación se describen en el documento WO2005/077945A2. Además el documento US2006/0004067A1, que es continuación del documento WO 2005/077945 A2 también describe dos solvatos de etanol (E2-1; T1E2-1) y dos formas anhidro (N-6; T1H1-7).

La presente invención describe la preparación de una nueva forma anhidra de dasatinib.

- 25 El polimorfismo, la ocurrencia de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunos compuestos y complejos de compuestos. Un compuesto único, como el dasatinib, puede dar lugar a una diversidad de formas cristalinas que tienen distintas estructuras cristalinas y características físicas como el punto de fusión, el patrón de difracción de rayos x, la huella digital de absorción de infrarrojos y el espectro de RMN en estado sólido. Una forma cristalina puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente de esa otra forma cristalina. El comportamiento térmico
- 30 puede medirse en el laboratorio por técnicas tales como punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico ("TGA") y calorimetría diferencial de barrido ("DSC") así como el contenido de disolvente en la forma cristalina, que se ha usado para distinguir formas polimórficas.

- Las diferencias en las propiedades físicas de diferentes formas cristalinas resultan de la orientación y de las interacciones intermoleculares de moléculas o complejos adyacentes en sólido a granel. En consecuencia, los
- 35 polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular aunque tienen distintas propiedades físicas ventajosas en comparación con otras formas cristalinas del mismo compuesto o complejo.

Una de las propiedades físicas más importantes de los compuestos farmacéuticos es su solubilidad en una solución acuosa, particularmente su solubilidad en los jugos gástricos de un paciente. Por ejemplo, donde la absorción a través del tracto gastrointestinal es lenta, normalmente es deseable que un fármaco que es inestable a las condiciones del estómago o del intestino del paciente se disuelva lentamente de tal manera que no se acumule en un medio perjudicial. Las formas cristalinas o los polimorfos diferentes de los mismos compuestos farmacéuticos pueden tener según los informes diferentes solubilidades acuosas.

El descubrimiento de nuevas formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponibles para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación objetivo u otra característica deseada. Por lo tanto, existe una necesidad de formas en estado sólido adicionales de dasatinib.

Compendio de la invención

En una realización la presente invención abarca un dasatinib anhidro caracterizado por un patrón de PXRD que tiene 5 picos seleccionados del grupo que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y $29,1 \pm 0,2$ grados 2-theta.

En otra realización la presente invención abarca un proceso para preparar el dasatinib anhidro caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene 5 picos seleccionados del grupo que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y $29,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 2 y una combinación de los mismos que comprende dasatinib que cristaliza a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1, N-(2-hidroxietil) piperazin N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMSO, metanol y agua.

En otra realización la presente invención abarca un proceso para preparar el dasatinib anhidro caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene 5 picos seleccionados del grupo que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y $29,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 2 y una combinación de los mismos que comprende dasatinib que cristaliza a partir de una mezcla que comprende etanol y agua.

En otra realización la presente invención abarca un proceso para preparar el dasatinib anhidro caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene 5 picos seleccionados del grupo que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y $29,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 2 y una combinación de los mismos que comprende una solución opalescente de dasatinib en metanol y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

Todavía en otra realización, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende dasatinib anhidro y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención abarca un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende dasatinib anhidro y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención abarca dasatinib anhidro para usar en el tratamiento de la leucemia mielógena y la leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma de Filadelfia.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina K2 de dasatinib.

La Figura 2 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina B de dasatinib.

La Figura 3 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina C de dasatinib.

La Figura 4 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina D de dasatinib.

La Figura 5 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina E de dasatinib.

La Figura 6 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina F de dasatinib.

La Figura 7 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina G de dasatinib.

La Figura 8 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina H de dasatinib.

La Figura 9 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina I de dasatinib.

La Figura 10 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina J de dasatinib.

La Figura 11 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina A2 de dasatinib.

La Figura 12 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina L2 de dasatinib.

La Figura 13 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina G y M de dasatinib.

La Figura 14 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma H1-7 de Dasatinib (monohidrato) obtenida en el ejemplo 21.

- 5 La Figura 15 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma T1E2-1 de Dasatinib (hemietanolato) obtenida en los ejemplos 24 y 25.

La Figura 16 muestra un patrón de XRD en polvo de Dasatinib amorfo.

La Figura 17 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina A1 de dasatinib.

La Figura 18 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina A3 de dasatinib.

- 10 La Figura 19 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina K1 de dasatinib.

La Figura 20 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina K3 de dasatinib.

La Figura 21 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina L1 de dasatinib.

La Figura 22 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina L3 de dasatinib.

La Figura 23 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina N2 de dasatinib.

- 15 La Figura 24 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina P de dasatinib.

La Figura 25 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina Q de dasatinib.

La Figura 26 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AA de dasatinib.

La Figura 27 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AB de dasatinib.

La Figura 28 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AC de dasatinib.

- 20 La Figura 29 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AD de dasatinib.

La Figura 30 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AE de dasatinib.

La Figura 31 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AF de dasatinib.

La Figura 32 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AG de dasatinib.

La Figura 33 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AI de dasatinib.

- 25 La Figura 34 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AJ de dasatinib.

La Figura 35 muestra un patrón de XRD en polvo de dasatinib amorfo.

La Figura 36 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AL de dasatinib.

La Figura 37 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AM de dasatinib.

La Figura 38 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AN de dasatinib.

- 30 La Figura 39 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AP de dasatinib.

La Figura 40 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AQ de dasatinib.

La Figura 41 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AR de dasatinib.

La Figura 42 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AS de dasatinib.

La Figura 43 muestra un patrón de XRD en polvo de dasatinib amorfo.

- 35 La Figura 44 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AU de dasatinib.

La Figura 45 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AV de dasatinib.

La Figura 46 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AH de dasatinib.

- La Figura 47 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AY de dasatinib.
- La Figura 48 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina AW de dasatinib.
- La Figura 49 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AA de Dasatinib.
- La Figura 50 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AA de Dasatinib.
- 5 La Figura 51 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AB de Dasatinib.
- La Figura 52 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AB de Dasatinib.
- La Figura 53 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AC de Dasatinib.
- La Figura 54 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AC de Dasatinib.
- La Figura 55 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AD de Dasatinib.
- 10 La Figura 56 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AD de Dasatinib.
- La Figura 57 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AE de Dasatinib.
- La Figura 58 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AF de Dasatinib.
- La Figura 59 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AF de Dasatinib.
- La Figura 60 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AG de Dasatinib.
- 15 La Figura 61 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AG de Dasatinib.
- La Figura 62 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AI de Dasatinib.
- La Figura 63 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AI de Dasatinib.
- La Figura 64 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AJ de Dasatinib.
- La Figura 65 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AJ de Dasatinib.
- 20 La Figura 66 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AK de Dasatinib.
- La Figura 67 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AK de Dasatinib.
- La Figura 68 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AL de Dasatinib.
- La Figura 69 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AL de Dasatinib.
- La Figura 70 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AM de Dasatinib.
- 25 La Figura 71 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AM de Dasatinib.
- La Figura 72 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AN de Dasatinib.
- La Figura 73 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AN de Dasatinib.
- La Figura 74 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AP de Dasatinib.
- La Figura 75 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AP de Dasatinib.
- 30 La Figura 76 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AQ de Dasatinib.
- La Figura 77 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AQ de Dasatinib.
- La Figura 78 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AR de Dasatinib.
- La Figura 79 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AR de Dasatinib.
- La Figura 80 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AS de Dasatinib.
- 35 La Figura 81 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AS de Dasatinib.
- La Figura 82 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AT de Dasatinib.
- La Figura 83 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AT de Dasatinib.

- La Figura 84 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AU de Dasatinib.
- La Figura 85 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AU de Dasatinib.
- La Figura 86 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AV de Dasatinib.
- La Figura 87 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AV de Dasatinib.
- 5 La Figura 88 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AW de Dasatinib.
- La Figura 89 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AW de Dasatinib.
- La Figura 90 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AY de Dasatinib.
- La Figura 91 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina AY de Dasatinib.
- La Figura 92 muestra un termograma de TGA de Dasatinib amorfo.
- 10 La Figura 93 muestra un termograma de DSC de Dasatinib amorfo.
- La Figura 94 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AH de Dasatinib.
- La Figura 95 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina AH de Dasatinib.
- La Figura 96 muestra una comparación de difractogramas de XRPD calculados y observados del solvato de Dasatinib IPA cristalino (Forma A3).
- 15 La Figura 97 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina BA de dasatinib.
- La Figura 98 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina BB de dasatinib.
- La Figura 99 muestra un patrón de XRD en polvo de dasatinib amorfo.
- La Figura 100 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina BA de Dasatinib.
- La Figura 101 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina BA de Dasatinib.
- 20 La Figura 102 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina BB de Dasatinib.
- La Figura 103 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina BB de Dasatinib.
- La Figura 104 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina BC de Dasatinib.
- La Figura 105 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina BC de Dasatinib.
- 25 La Figura 106 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina pura T1E2-1de Dasatinib como se obtiene en los ejemplos 64-71.
- La Figura 107 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina húmeda AJ de Dasatinib.
- La Figura 108 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina húmeda AL de Dasatinib.
- La Figura 109 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina BD de Dasatinib.
- La Figura 110 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina BG de Dasatinib.
- 30 La Figura 111 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina BJ de Dasatinib.
- La Figura 112 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina BD de Dasatinib.
- La Figura 113 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina BD de Dasatinib.
- La Figura 114 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina BG de Dasatinib.
- La Figura 115 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina BG de Dasatinib.
- 35 La Figura 116 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina BJ de Dasatinib.
- La Figura 117 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina BJ de Dasatinib.
- La Figura 118 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina A21 de dasatinib.

La Figura 119 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de anchura completa de la forma cristalina C de dasatinib

La Figura 120 muestra un espectro detallado de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina C de dasatinib

5 La Figura 121 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de anchura completa de la forma cristalina A3 de dasatinib

La Figura 122 muestra un espectro detallado de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina A3 de dasatinib

La Figura 123 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de anchura completa de la forma cristalina A21 de dasatinib

La Figura 124 muestra un espectro detallado de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina A21 de dasatinib.

10 La Figura 125 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina BL de dasatinib.

La Figura 126 muestra un termograma de TGA de la forma cristalina BL de dasatinib.

La Figura 127 muestra un termograma de DSC de la forma cristalina BL de dasatinib.

La Figura 128 muestra una imagen de microscopio de la forma cristalina A3 de dasatinib.

La Figura 129 muestra una imagen de microscopio de la forma cristalina A21 de dasatinib.

15 La Figura 130 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina N-6 de Dasatinib (anhidro).

La Figura 131 muestra un patrón de XRD en polvo de la forma cristalina BM de Dasatinib.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una forma anhidra de dasatinib, un proceso para preparar dicha forma y las composiciones farmacéuticas de la misma.

20 Como se usa en el presente documento, la frase "Temperatura ambiente" se refiere a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C, preferentemente aproximadamente 25 °C.

Como se usa en el presente documento, la frase "durante toda la noche" se refiere a un periodo de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 13 horas, preferentemente aproximadamente 12 horas.

25 Como se usa en el presente documento, salvo que se defina de otra manera, el término "N-6" cuando se refiere a una forma cristalina de dasatinib significa La forma anhidra de dasatinib que muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 6,9, 12,4, 13,2, 13,8, 16,8, 17,2, 21,1, 24,4, 24,9 y $27,8 \pm 0,2$ grados 2-theta.

30 Como se usa en el presente documento, salvo que se defina de otra manera, el término "H1-7" cuando se refiere a una forma cristalina de dasatinib significa la forma monohidrato de dasatinib que muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 4,6, 9,2, 11,2, 13,8, 15,2, 17,9, 19,5, 23,1, 23,6, 25,9 y $28,0 \pm 0,2$ grados 2-theta.

35 Como se usa en el presente documento, salvo que se defina de otra manera, el término "BU-2" cuando se refiere a una forma cristalina de dasatinib significa el solvato de dasatinib que muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 5,9, 11,7, 12,0, 14,7, 17,6, 18,1, 18,6, 21,3, 24,1 y $24,6 \pm 0,2$ grados 2-theta.

Como se usa en el presente documento, salvo que se defina de otra manera, el término "T1E2-1" significa el solvato de dasatinib que muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 7,2, 11,9, 14,3, 16,0, 18,7, 19,1, 20,7, 21,5, 24,2 y $25,0 \pm 0,2$ grados 2-theta.

40 Como se usa en el presente documento, la frase "solvato de glicerol formal" se refiere a una mezcla de 5-hidroxi-1,3-dioxano y 4-hidroximetil-1,3-dioxolano (60:40), ambos de los cuales son compuestos de éter cíclicos que tienen 2 átomos de oxígeno en la estructura del anillo y se sustituyen por un grupo alcohol.

45 En el presente documento se describe un solvato de dasatinib seleccionado del grupo que consiste en: un solvato de n-propanol-dimetilsulfóxido ("DMSO") de dasatinib, un solvato de DMSO de dasatinib, un solvato de hemi tetrahidrofurano ("THF") de dasatinib, un solvato de 2-metil-tetrahidrofurano ("2-metil THF") de dasatinib, un solvato de hemi 1,4-dioxano de dasatinib, un solvato de piridina de dasatinib, un solvato de tolueno de dasatinib, un solvato de iso-propanol ("IPA")-DMSO de dasatinib, un solvato de 2-butanol - DMSO de dasatinib, un solvato de IPA - DMF de dasatinib, un solvato de IPA de dasatinib, un solvato de n-propanol - DMF de dasatinib, un solvato de n-propanol de dasatinib, un solvato de 2-butanol - DMF de dasatinib, un solvato de 2-butanol de dasatinib, un solvato de n-

butanol – DMSO de dasatinib, un solvato de DMR-agua de dasatinib, un solvato de DMF de dasatinib, un solvato de cetona de metil isopropilo ("MIPK") de dasatinib, un solvato de dimetoxietano de dasatinib, un solvato de cellosolve de dasatinib, un solvato de etilacetato de dasatinib, un solvato de metanol de dasatinib, un solvato de etilacetato de dasatinib, un solvato de 2-pentanol de dasatinib, un solvato de carbonato de dimetilo de dasatinib, un solvato de isopropilacetato de dasatinib, un solvato de etilenglicol de dasatinib, un solvato de diclorometano de dasatinib, un solvato de metilformiato de dasatinib, un solvato de terc-butanol de dasatinib, un solvato de dimetoxietano de dasatinib, un solvato de metiletilcetona ("MEK") de dasatinib, un solvato de monoclorobenceno de dasatinib, un solvato de éter de monoetilo de propilenglicol ("PGME") de dasatinib, un solvato de glicerol de dasatinib, un solvato de éter de ciclopentil metilo de dasatinib, un solvato de éter de metil terc butilo ("MTBE") de dasatinib, un solvato de amilalcohol de dasatinib y un solvato de glicerol formal de dasatinib.

También se describe en el presente documento un solvato de IPA de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 11,9, 12,0, 14,9, 17,9, 18,3, 18,8, 21,4, 22,9, 24,2 y 24,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la Figura 18, un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene señales a aproximadamente 139,2 y 127,6 $\pm$ 0,2 ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamientos químicos entre la señal que muestra el desplazamiento químico más bajo a 125 $\pm$ 1,0 ppm y otro en el intervalo del desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de aproximadamente 14,2 y 2,6 $\pm$ 0,1 ppm; una celda unitaria con parámetros como se determinan por la determinación de la estructura cristalina usando datos de difracción en polvo de sincrotrón aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de celda:

Longitud a de la celda	14,9942(5) Å
Longitud b de la celda	8,45434(22) Å
Longitud c de la celda	22,6228(16) Å
Ángulo alfa de la celda	90,0°
Ángulo beta de la celda	95,890(4)°
Ángulo gamma de la celda	90,0°
Volumen de la celda	2852,67 (21) Å ³
Ajuste de simetría de la celda	monoclínico
Nombre del grupo de espacio de simetría	P 2 ₁ /c

un patrón de PXRD y un patrón calculado de PXRD como se representa en la Figura 96 y una combinación de los mismos. La señal que muestra el desplazamiento químico más bajo en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm está típicamente a aproximadamente 125 $\pm$ 1 ppm. Esta forma puede designarse como forma A3.

Se describe adicionalmente un solvato de IPA de dasatinib designado Forma A3, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 11,9, 12,0, 14,9, 17,9, 18,3, 18,8, 21,4, 22,9, 24,2 y 24,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

El solvato de IPA de dasatinib puede caracterizarse también por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 6,0 y 17,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos en las posiciones seleccionadas del grupo que consiste en 11,9, 14,9, 21,4, 24,2 y 24,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta. Las posiciones de los picos se calibran por medio de un patrón interno de silicio.

El anterior solvato de IPA de dasatinib designado Forma A3 puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consisten en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 11,9, 12,0, 14,9, 17,9 y 18,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un contenido de IPA de aproximadamente un 9 % a aproximadamente un 13 % en peso, como se mide por GC. Preferentemente, el contenido de IPA es de aproximadamente un 10 % a un 12 % en peso como se mide por GC. El contenido teórico de IPA en un solvato de IPA es típicamente aproximadamente un 11 % en peso.

Además, la Forma A3 cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib: N-6 y H1-7 o cualquier otra forma.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma A3 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,2, 13,8 y 16,8 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta y la cantidad de forma N1-7 en la forma A3 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 4,6, 9,2, 11,2, 15,2 y 19,5 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La ventaja de la forma A3 es el tamaño y la forma de los cristales que permite un procesamiento más fácil tal como filtración o verter un material en masa. Los cristales son del tamaño de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 300 µm teniendo típicamente una forma de placa. Los cristales típicos se representan en la Figura 128.

- 5 La Forma A3 de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla de IPA y agua.

La cristalización comprende proporcionar una solución de dasatinib en una mezcla de IPA y agua y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

Preferentemente, la solución se proporciona combinando dasatinib, IPA y agua y calentando la combinación. Preferentemente, el calentamiento es hasta aproximadamente temperatura a reflujo.

- 10 Preferentemente, la precipitación se obtiene enfriando la solución. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma A3 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede darse por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

- 15 También se describe en el presente documento un solvato de IPA-DMSO de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 12,0, 15,0, 18,0, 18,3, 18,9, 21,2, 21,5, 22,9, 24,1 y 24,6 ± 0,1 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 11 y una combinación de los mismos. Las posiciones de los picos se calibran por medio de un patrón interno de silicio. Esta forma puede designarse como forma A2.

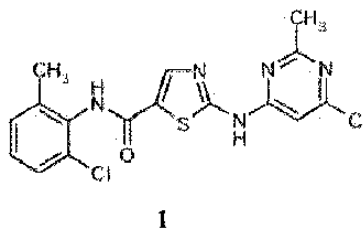
- 20 Se describe adicionalmente en el presente documento un solvato de IPA-DMSO de dasatinib designado Forma A2 caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 12,0, 15,0, 18,0, 18,3, 18,9, 21,2, 21,5, 22,9, 24,1 y 24,6 ± 0,1 grados 2-theta.

- 25 El solvato de IPA-DMSO de dasatinib anterior designado Forma A2 puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 12,0, 15,0, 21,2 y 24,6 ± 0,1 grados 2-theta, un contenido de IPA de aproximadamente un 6-9 % en peso como se mide por GC y un contenido de DMSO de aproximadamente un 3-5 % en peso como se mide por GC.

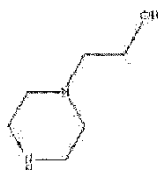
Además, la Forma A2 cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina N-6 de Dasatinib.

- 30 Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma A2 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en: 6,9, 13,2, 13,8 y 16,8 grados ± 0,1 grados 2-theta.

La forma A2 puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1 de la siguiente fórmula



- 35 N-(2-hidroxietil) piperazina de la siguiente fórmula;



N-etil-diisopropilamina de la siguiente fórmula;



Y una mezcla de DMSO e IPA haciendo reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO a una temperatura de aproximadamente 76 °C a aproximadamente 85 °C para obtener una solución que comprende dasatinib y añadir IPA para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

Preferentemente, la reacción de una mezcla de compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO se da a una temperatura de aproximadamente 76 °C a aproximadamente 85 °C, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C, más preferentemente, a aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción se realiza con agitación. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas.

Preferentemente, el IPA se añade a una temperatura de aproximadamente 80 °C, proporcionando la suspensión. Típicamente, la suspensión se enfría para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, el enfriamiento es de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 10 °C.

El proceso para preparar la forma A2 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

Se describe adicionalmente en el presente documento un solvato de IPA-DMSO de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos en posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: 6,0, 11,8, 18,2, 20,8, 23,8, 24,3 y 25,5 ± 0,1 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la Figura 118, un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene señales a aproximadamente 139,5 y 127,9 ± 0,2 ppm; y un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamientos químicos entre la señal que muestra el desplazamiento químico más bajo a 125 ± 1,0 ppm y otro en el intervalo del desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de aproximadamente 14,4 y 2,8 ± 0,1 ppm; y una combinación de los mismos. La señal que muestra el desplazamiento químico más bajo en el intervalo de 100 a 180 ppm está típicamente a aproximadamente 125 ± 1 ppm. Las posiciones de los picos se calibran por medio de un patrón interno de silicio. Esta forma puede designarse como forma A21.

También se describe en el presente documento un solvato de IPA-DMSO de dasatinib designado Forma A21 caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 6,0 y 20,8 ± 0,1 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos en las posiciones seleccionados del grupo que consiste en que consiste en: 11,8, 18,2, 23,8, 24,3 y 25,5 ± 0,1 grados 2-theta.

El anterior solvato de IPA – DMSO de dasatinib designado Forma A21 puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 20,8, 23,9, 24,3 y 25,5 ± 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,9, 18,2, 20,8, 23,9 y 24,3 ± 0,2 grados 2-theta; un contenido de IPA de aproximadamente un 5-7 % en peso como se mide por GC y un contenido de DMSO de aproximadamente un 5-7 % en peso como se mide por GC.

Además, la Forma cristalina A21 de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib: N-6 y H1-7 o cualquier otra forma.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma A21 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en los picos a: 6,9, 13,2 y 16,8 grados ± 0,2 grados 2-theta y la cantidad de forma H1-7 en la forma A21 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en los picos a: 4,6, 9,2, 11,2, 15,2 y 19,5 grados ± 0,2 grados 2-theta.

La ventaja de la forma A21 es el tamaño y la forma de sus cristales que permite un procesamiento más fácil tal como filtración o vertido de un material en masa. Los cristales son de un tamaño de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 200 µm teniendo típicamente una forma de placa oblonga. Los cristales típicos de A21 se representan en la Figura 129.

La Forma A21 puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMSO e IPA haciendo reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C, para obtener una solución que comprende dasatinib y añadiendo IPA para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

Preferentemente, la reacción de una mezcla de compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO se realiza a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C, más preferentemente, a aproximadamente 70 °C. Preferentemente, la reacción se realiza con agitación. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 3 horas.

5 Preferentemente, se añade IPA a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 75 °C, más preferentemente a aproximadamente 70 °C, proporcionando la suspensión. Típicamente, la suspensión se enfría para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, el enfriamiento es desde aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 10 °C.

10 Preferentemente, la suspensión se agita antes de la etapa de recuperación. Preferentemente, se agita durante 0,5 horas a aproximadamente 2 horas, con preferencia aproximadamente 1 hora.

El proceso para preparar la forma A21 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

15 En una realización, la presente invención abarca una forma anhidra de dasatinib caracterizada por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y 29,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 2 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma B.

20 La forma B anterior de dasatinib también puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 7,2 y 14,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos en posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: 11,9, 16,5, 17,3, 19,1, 22,4 y 25,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta. La posición de los picos se calibra por medio de un patrón interno de silicio.

25 La forma anterior anhidro de dasatinib designada Forma B puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,2, 11,9, 14,4, 16,5 y 25,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,5, 14,4, 16,5, 19,1 y 22,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,2, 14,4, 16,5, 19,1 y 25,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un contenido de agua de aproximadamente un 0,5 % en peso como se mide por KF; y un contenido de disolventes residuales de aproximadamente un 0,5 % en peso como se mide por GC.

30 Además, la Forma B cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib N-6 y H1-7 o mezclas de las mismas.

35 Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma B se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en los picos a: 6,9, 12,4, 13,2, 13,8 y 24,4 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta, la cantidad de forma H1-7 en la forma B se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en los picos a: 4,6, 9,2, 15,2 y 19,5 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

Además la forma B anhidro es relativamente estable a una temperatura de aproximadamente 20 °C y por debajo. Como se ejemplifica en el ejemplo 91 y 92, la forma N6 se convierte en la forma B cuando se suspende a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 0 °C durante 2 días.

40 La Forma B puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMSO, metanol y agua.

Típicamente, la cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO para obtener una solución que comprende dasatinib, añadir metanol y después agua a dicha solución para obtener una segunda solución y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

45 Preferentemente, la reacción del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C. Preferentemente, la reacción se realiza con agitación. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 2 horas.

50 Preferentemente, el metanol y el agua se añaden a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C.

Preferentemente, la precipitación se realiza enfriando la suspensión. Preferentemente, el enfriamiento es a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma B de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

La forma B también puede prepararse por otro proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende etanol y agua.

- 5 Típicamente, la cristalización comprende proporcionar una solución de dasatinib en una mezcla de etanol y agua y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

Preferentemente, la solución se proporciona combinando dasatinib y una mezcla de etanol y agua y calentando la combinación. Preferentemente, el calentamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 80 °C. Preferentemente, se añade una cantidad adicional de agua antes de precipitar la forma cristalina, proporcionando una solución. Preferentemente, la cantidad adicional de agua se añade a una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 80 °C para obtener una solución.

Preferentemente, la solución puede mantenerse antes de precipitar la forma cristalina. Preferentemente, la solución se mantiene a una temperatura de aproximadamente 70 °C. Preferentemente, la solución se mantiene durante aproximadamente 1 hora.

- 15 Preferentemente, la precipitación se realiza enfriando la segunda solución a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C. Preferentemente, el enfriamiento puede realizarse durante un periodo de aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 4 horas, más preferentemente, durante un periodo de aproximadamente 2 horas.

- 20 Típicamente, la suspensión puede mantenerse adicionalmente para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, la suspensión puede mantenerse adicionalmente a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

La forma B también puede prepararse por otro proceso que comprende proporcionar una solución opalescente de dasatinib en metanol y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

- 25 Preferentemente, la solución opalescente se proporciona combinando dasatinib y metanol y calentando la combinación. Preferentemente, el calentamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 65 °C.

Preferentemente, la solución opalescente se mantiene a una temperatura de aproximadamente 65 °C. Preferentemente, la solución se mantiene durante aproximadamente 1 hora.

- 30 Preferentemente, la precipitación se realiza enfriando la solución opalescente a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C. Preferentemente, el enfriamiento puede realizarse durante un periodo de aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 4 horas, más preferentemente, durante un periodo de aproximadamente 1 hora.

El proceso para preparar la forma B de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

- 35 Se describe adicionalmente en el presente documento un solvato de n-propanol - DMSO de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 11,9, 12,0, 14,9, 17,8, 18,3, 18,7, 21,4, 22,9, 24,2 y 24,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 1 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma K2.

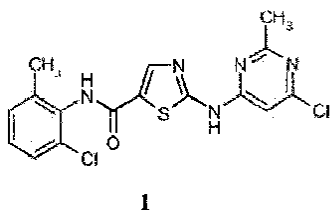
- 40 Se describe en el presente documento un solvato de n-propanol - DMSO de dasatinib designado Forma K2, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados del grupo que consiste en: 6,0, 11,9, 12,0, 14,9, 17,8, 18,3, 18,7, 21,4, 22,9, 24,2 y 24,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

- 45 El solvato anterior de n-propanol - DMSO de dasatinib designado Forma K2, puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 12,0, 14,9, 17,8 y 18,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,9, 12,0, 21,4, 22,9 y 24,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un contenido de n-propanol de típicamente un 9 % en peso como se mide por GC y un contenido de DMSO de típicamente un 5 % en peso como se mide por GC.

Además, la Forma K2 cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la formas cristalina de Dasatinib N-6.

- 50 Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma K2 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en: 6,9, 12,4, 13,8 y 16,8 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La Forma K2 puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1 de la siguiente estructura



N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMSO y n-propilalcohol.

- 5 Típicamente, la cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO para obtener una solución que comprende dasatinib y añadir alcohol n-propílico a dicha solución para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

- 10 Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas. Preferentemente, cuando la reacción se realiza a aproximadamente 60 °C el tiempo de reacción toma aproximadamente 2 h y cuando se realiza a aproximadamente 80 °C el tiempo de reacción toma aproximadamente 1 hora.

- 15 Preferentemente, la reacción se realiza con agitación. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas dependiendo de la temperatura de reacción, más preferentemente, durante aproximadamente 2,75 horas.

Preferentemente, el n-propanol se añade a una temperatura de aproximadamente 80 °C.

- 20 Típicamente, la suspensión enfría para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, el enfriamiento es hasta aproximadamente temperatura ambiente.

Preferentemente, el enfriamiento puede llevarse a cabo lentamente, más preferentemente, durante un periodo de aproximadamente 90 minutos.

El proceso para preparar la forma K2 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

- 25 También se describe en el presente documento un solvato de DMSO de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,1, 11,8, 15,1, 16,6, 18,2, 19,3, 20,8, 21,6, 23,0, 23,8, 24,3, 24,8 y 25,5 ± 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 3; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene señales a aproximadamente 139,1 y 128,1 ± 0,2 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamientos químicos entre la señal que muestra el desplazamiento químico más bajo a 125 ± 1,0 ppm y otro en el intervalo del desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de aproximadamente 13,9 y 2,9 ± 0,1 ppm; y una combinación de los mismos. La señal que muestra el desplazamiento químico más bajo en el intervalo de 100 a 180 ppm está típicamente a aproximadamente 125 ± 1 ppm. Esta forma puede designarse como forma C.

- 35 Se describe en el presente documento un solvato DMSO de dasatinib designado Forma C, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,1, 11,8, 15,1, 16,6, 18,2, 19,3, 20,8, 21,6, 23,0, 23,8, 24,3, 24,8 y 25,5 ± 0,2 grados 2-theta.

- 40 El solvato anterior de DMSO de dasatinib puede caracterizarse también por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 6,1 y 20,8 ± 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos en las posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: 11,8, 15,1, 18,2, 19,3 y 23,8 ± 0,2 grados 2-theta. Las posiciones de los picos se calibran por medio de un patrón interno de silicio.

- 45 El solvato anterior de DMSO de dasatinib designado Forma C, puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,1, 11,8, 15,1, 18,2 y 24,3 ± 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,1, 15,1, 18,2, 24,3 y 25,5 ± 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,8, 15,1, 18,2, 19,3 y 24,3 ± 0,2 grados 2-theta; y un contenido de DMSO de aproximadamente un 11 a aproximadamente un 13 % en peso, con preferencia aproximadamente un 12 % en peso como se mide por GC; y un contenido de agua de aproximadamente un 1 % en peso como se mide por KF.

Además, la Forma C cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib N-6 y H1-7.

5 Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma C se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,3 y 21,2 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta, la cantidad de forma H1-7 en la forma C se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 4,6, 9,2, 11,2, 13,8 y 19,6 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

10 La Forma C puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMSO y agua.

Típicamente, la cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO para obtener una solución que comprende dasatinib, añadir agua y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

15 Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C. Preferentemente, la reacción se realiza con agitación. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, preferentemente, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas.

20 Preferentemente, se añade agua a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, proporcionando una segunda solución.

Preferentemente, la precipitación se realiza enfriando la segunda solución. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

25 Opcionalmente, la segunda solución puede mantenerse adicionalmente antes de precipitar la forma cristalina. Preferentemente, la segunda solución se mantiene adicionalmente a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C. Preferentemente, la segunda solución se mantiene adicionalmente durante aproximadamente 30 minutos.

El proceso para preparar la forma C de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

30 También se describe en el presente documento un solvato de THF de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,2, 14,8, 18,3, 18,6, 21,5, 21,8, 24,5, 25,0 y 26,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 4 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma D.

35 Se describe en el presente documento un solvato de THF de dasatinib designado forma D, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,2, 14,8, 18,3, 18,6, 21,5, 21,8, 24,5, 25,0 y 26,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

40 El anterior THF de dasatinib designado Forma D puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 12,2, 14,8, 25,0 y 26,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 18,3, 21,8, 24,5 y 26,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y un contenido de THF de aproximadamente un 7 % a aproximadamente un 9 % en peso, con preferencia aproximadamente un 8 % en peso como se mide por GC.

45 Además, la Forma D cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma D se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,2, 13,8, 16,8 y 21,1 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La Forma D puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y THF.

50 La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en THF para obtener una solución que comprende dasatinib y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en THF se realiza a una temperatura de reflujo. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 8 horas.

5 Preferentemente, la precipitación se realiza enfriando la solución. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma D de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

10 Además, se describe en el presente documento un solvato de 2-metil-THF de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 11,7, 12,8, 13,2, 17,5, 18,0, 18,4, 20,2, 22,8, 26,3 y 27,0 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 5 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma E.

15 Se describe en el presente documento un solvato de 2-metil-THF de dasatinib designado forma E caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 11,7, 12,8, 13,2, 17,5, 18,0, 18,4, 20,2, 22,8, 26,3 y 27,0 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

20 El anterior solvato de 2-metil-THF de dasatinib designado Forma E puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 11,7, 17,5, 20,2 y 26,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 11,7, 18,0, 20,2 y 22,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y un contenido de 2-metil-THF de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 5 % en peso, con preferencia aproximadamente un 4 % en peso como se mide por GC.

Además, la Forma E cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

25 Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma E se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 12,4, 16,8, 21,1, 24,4 y 24,9 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La Forma E puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y 2-metil-THF.

30 La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en 2-metil-THF para obtener una solución que comprende dasatinib y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

Preferentemente, la reacción del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en 2-metil-THF se realiza a una temperatura de reflujo. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, más preferentemente durante aproximadamente 3 horas.

35 Preferentemente, la precipitación se realiza enfriando la solución. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma E de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

40 Se describe adicionalmente en el presente documento un solvato de 1,4-dioxano de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 12,0, 14,9, 17,9, 18,2, 18,8, 20,8, 21,2, 22,8, 24,1, 24,6 y 25,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 6 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma F.

45 Se describe en el presente documento adicionalmente un solvato de 1,4-dioxano de dasatinib designado forma F caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 12,0, 14,9, 17,9, 18,2, 18,8, 20,8, 21,2, 22,8, 24,1, 24,6 y 25,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

50 El anterior solvato de 1,4-dioxano de dasatinib designado Forma F puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 12,0, 14,9, 24,1 y 24,6 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 14,9, 17,9, 18,8, y 21,2 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y un contenido de 1,4-dioxano de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 12 % en peso, con preferencia aproximadamente un 11 % en peso como se mide por GC.

Además, la Forma F cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma F se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 12,4, 13,2, 13,8 y 16,8 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La Forma F puede prepararse por un proceso que comprende precipitar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y 1,4-dioxano.

- 5 La precipitación comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en 1,4-dioxano para obtener una suspensión que comprende dicho dasatinib cristalino.

Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en 1,4-dioxano se realiza a una temperatura de reflujo. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, más preferentemente durante aproximadamente 3 horas.

- 10 Típicamente, la suspensión puede enfriarse para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, la suspensión se enfría a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma F de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

- 15 Se describe adicionalmente en el presente documento un solvato de piridina de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,7, 12,3, 14,0, 18,3, 21,4, 22,0, 22,7, 24,7 y 25,2 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 7 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma G.

- 20 Se describe adicionalmente en el presente documento un solvato de piridina de dasatinib designado forma G caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,7, 12,3, 14,0, 18,3, 21,4, 22,0, 22,7, 24,7 y 25,2 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

- 25 El anterior solvato de piridina de dasatinib designado Forma G puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 12,3, 14,0, 24,7 y 25,2 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 12,3, 14,0, 22,4 y 25,2 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y un contenido de piridina de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 6 % en peso, con preferencia aproximadamente un 5 % en peso como se mide por GC.

Además, la Forma G cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

- 30 Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma G se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,2 y 16,8 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La Forma G puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y un disolvente seleccionado del grupo que consiste en: una mezcla de piridina y acetona y una mezcla de piridina y etilacetato.

- 35 La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en piridina para obtener una solución que comprende dasatinib y añadir acetona o etilacetato para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

- 40 Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en piridina se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realiza con agitación. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 horas, más preferentemente durante aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 horas.

Preferentemente, la acetona o el etilacetato se añaden a una temperatura de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C, proporcionando la suspensión.

- 45 Típicamente, la suspensión puede enfriarse para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, la suspensión se enfría a temperatura ambiente.

El proceso para preparar la forma G de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

- 50 Se describe adicionalmente en el presente documento un solvato de tolueno de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 12,0, 15,0, 15,4, 16,9, 19,3, 21,3, 21,7, 23,4, 24,1 y 24,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 8 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse

como forma H.

También se describe en el presente documento un solvato de tolueno de dasatinib designado forma H caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 12,0, 15,0, 15,4, 16,9, 19,3, 21,3, 21,7, 23,4, 24,1 y $24,8 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 5 El anterior tolueno de dasatinib designado Forma H puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 12,0, 15,4, 21,7 y $24,8 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 12,0, 15,4, 24,1 y $24,8 \pm 0,2$ grados 2-theta y un contenido de tolueno de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 7 % en peso, con preferencia aproximadamente un 6 % en peso como se mide por GC.

- 10 Además, la Forma H cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma H se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9 y 13,8 grados $\pm 0,2$ grados 2-theta.

- 15 La Forma H puede prepararse por un proceso que comprende precipitar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y tolueno.

La precipitación comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en tolueno para obtener una suspensión que comprende dicho dasatinib cristalino.

- 20 Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en tolueno se realiza a una temperatura de reflujo, preferentemente, la temperatura de reflujo es de aproximadamente 110°C a aproximadamente 111°C . Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, con preferencia aproximadamente 9 horas.

Típicamente, la suspensión puede enfriarse para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, la suspensión se enfría a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 0°C .

- 25 El proceso para preparar la forma H de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

Se describe adicionalmente en el presente documento un solvato de MIBK de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,8, 10,2, 11,4, 12,5, 17,3, 17,8, 20,0, 21,9, 22,6, 25,8 y $26,2 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 9 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma I.

- 30

Se describe en el presente documento un solvato de MIBK de dasatinib designado Forma I caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,8, 10,2, 11,4, 12,5, 17,3, 17,8, 20,0, 21,9, 22,6, 25,8 y $26,2 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 35 El anterior solvato de MIBK de dasatinib designado Forma I puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,8, 10,2, 17,3, 20,0 y $25,8 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,8, 10,2, 20,0, 22,6 y $25,8 \pm 0,2$ grados 2-theta y un contenido de MIBK de aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 10 % en peso, con preferencia aproximadamente un 9 % en peso como se mide por GC.

- 40 Además, la Forma I cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma I se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,2, 13,8, 16,8, 21,1 y $24,4 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 45 La Forma I puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de pirimidina y MIBK.

La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en piridina para obtener una suspensión que comprende dasatinib y añadir MIBK para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

- 50

Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en piridina se realiza a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C , más preferentemente,

a aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realiza con agitación. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 5 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 2,5 horas.

Preferentemente, el MIBK se añade a una temperatura de aproximadamente 100 °C, proporcionando la suspensión.

- 5 Típicamente, la suspensión puede enfriarse para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, la suspensión se enfría hasta una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, hasta aproximadamente temperatura ambiente.

El proceso para preparar la forma I de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

- 10 Adicionalmente se describe en el presente documento un solvato de mono acetona de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,7, 12,3, 14,7, 17,6, 18,5, 21,4, 22,1, 22,8, 24,7 y 25,2 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 10 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma J.

- 15 Se describe en el presente documento un solvato de mono acetona de dasatinib designado Forma J caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,7, 12,3, 14,7, 17,6, 18,5, 21,4, 22,1, 22,8, 24,7 y 25,2 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

- 20 El anterior solvato de mono acetona de dasatinib designado Forma J puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 11,7, 12,3, 14,7 y 17,6 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y un contenido de mono acetona de aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 10 % en peso, con preferencia aproximadamente un 9 % en peso como se mide por GC; y un contenido de agua de hasta un 0,5 % en peso como se mide por Karl-Fischer.

- 25 Además, la Forma J cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma J se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,2, 13,8, 16,8 y 24,4 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La Forma J puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMF y acetona.

- 30 La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO o en DMF para obtener una solución que comprende dasatinib y añadir acetona para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

- 35 Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO o en DMF se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C. Preferentemente, la reacción con DMSO se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción con DMF se realiza a una temperatura de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realiza con agitación. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas. Preferentemente, la reacción en DMSO, se agita durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas. Preferentemente, la reacción con DMF, se agita durante aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 3 horas.

Preferentemente, la acetona se añade a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C, proporcionando la suspensión.

- 45 Típicamente, la suspensión se enfría para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, el enfriamiento es hasta aproximadamente temperatura ambiente.

Opcionalmente, cuando la mezcla disolvente es DMSO y acetona, puede añadirse agua a la suspensión proporcionando una segunda solución. Preferentemente, el agua se añade a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la segunda solución se enfría para obtener dicha suspensión.

- 50 Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma J de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

Adicionalmente se describe en el presente documento un solvato de 2-butanol - DMSO de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 12,0, 14,9, 17,9, 18,2, 18,9, 21,1, 22,8, 24,0, 24,5, 25,6 y $26,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 12 y una combinación de los mismos.

5 Esta forma puede designarse como forma L2.

Se describe en el presente documento un solvato de 2-butanol - DMSO de dasatinib designado Forma L2 caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 12,0, 14,9, 17,9, 18,2, 18,9, 21,1, 22,8, 24,0, 24,5, 25,6 y $26,1 \pm 0,2$ grados 2-theta.

10 El anterior solvato de 2-butanol - DMSO de dasatinib designado Forma L2 puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 12,0, 14,9, 21,1 y $24,5 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 14,9, 17,9, 21,1, 24,0 y $24,9 \pm 0,2$ grados 2-theta, un contenido de 2-butanol de típicamente un 9 % a aproximadamente un 11 %, con preferencia aproximadamente un 10 % en peso como se mide por GC y un contenido de DMSO de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 6 %, con preferencia aproximadamente un 5 % en peso como se mide por GC.

Además, la Forma L2 cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

20 Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma L2 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,2, 13,8 y 16,8 grados $\pm 0,2$ grados 2-theta.

La Forma L2 puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMSO y 2-butanol.

25 La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO para obtener una solución que comprende dasatinib, añadir 2-butanol y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C, más preferentemente, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C.

30 Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas dependiendo de la temperatura de reacción.

Preferentemente, el 2-butanol se añade a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C, proporcionando una segunda solución.

35 Preferentemente, se induce la precipitación enfriando la segunda solución. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma L2 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

40 También se describe una mezcla de una forma hidratada de dasatinib, designada forma M caracterizada por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,5, 10,8, 16,0, 22,3, 25,4 y $27,1 \pm 0,2$ grados 2-theta; y un solvato de piridina, designado forma G caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,7, 12,3, 14,0, 18,3, 21,4, 22,0, 22,7, 24,7 y $25,2 \pm 0,2$ grados 2-theta.

Esta mezcla de forma hidratada de dasatinib, designada forma M, y un solvato de piridina, designado forma G se caracteriza por un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 13.

45 La Forma M puede caracterizarse adicionalmente un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,5, 16,0, 22,3, 25,4 y $27,1 \pm 0,2$ grados 2-theta.

La mezcla de forma hidratada de dasatinib, designada forma M, y un solvato de piridina, designado forma G puede caracterizarse adicionalmente por un contenido de agua de aproximadamente un 3 % como se mide por KF y un contenido de piridina de aproximadamente un 6 % a aproximadamente un 8 % en peso, con preferencia aproximadamente un 7 % en peso como se mide por GC.

50

Además, la Forma M cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib N-6 y H1-7.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma M se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,2, 13,8 y 16,8 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta y la cantidad de forma H1-7 en la forma M se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 4,6, 11,2, 15,2, 18,0 y 19,5 8 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

- 5 La mezcla de Formas G y M puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de piridina y agua.

La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en piridina para obtener una solución que comprende dasatinib, añadir 2-butanol y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión que comprende dicha mezcla de formas cristalinas.

Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en piridina se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 5 horas, más preferentemente de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, dependiendo de la temperatura de reacción.

Preferentemente, se añade agua a una temperatura de aproximadamente 80 °C, proporcionando la suspensión.

Típicamente, la suspensión se enfría para aumentar el rendimiento de la mezcla precipitada de formas cristalinas. Preferentemente, el enfriamiento es hasta aproximadamente temperatura ambiente.

El proceso para preparar la mezcla de formas cristalinas G y M de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha mezcla de formas cristalinas. La recuperación puede realizarse por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

Se describe en el presente documento un dasatinib amorfo.

También se describe en el presente documento un dasatinib amorfo caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD como se representa en la figura 99, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 35, un patrón de PXRD como se representa en la figura 43 y una combinación de los mismos.

Además, el Dasatinib amorfo cristalino tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib: N-6 y H1-7.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en el amorfo se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 12,4, 13,2, 13,8, 16,8, 21,1, 24,4 y 24,9 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta y la cantidad de forma H1-7 en el amorfo se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 4,6, 9,2, 11,2, 15,2, 18,0 y 19,5 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La forma amorfa de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMF para obtener una solución que comprende dasatinib, enfriar la solución y añadir agua para obtener una suspensión que comprende dicha forma amorfa.

Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMF se realiza a una temperatura de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 90 °C. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 3 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 2,5 horas.

Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 0 °C.

Preferentemente, se añade agua a una temperatura de aproximadamente 0 °C, proporcionando la suspensión.

El proceso para preparar la forma amorfa de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

El dasatinib amorfo también puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en 1,2-diclorobenceno, propilenglicol o mezclas de los mismos.

Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 6 horas.

La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

La forma amorfa puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

5 Preferentemente, la forma amorfa se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

El amorfo como se representa en la figura 35 puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en etilenglicol.

10 Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente hasta aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C.

15 El amorfo puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, el amorfo se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

20 El amorfo como se representa en la figura 43 puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en glicerol.

Preferentemente, el proceso comprende adicionalmente calentar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente hasta aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

25 La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C.

El amorfo puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

30 Preferentemente, la retirada del disolvente se realiza manteniendo el amorfo a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

35 También se describe en el presente documento un solvato de IPA - DMF de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,0, 14,9, 17,8, 18,2, 18,7, 21,4, 22,8, 24,2 y 24,7± 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 17 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma A1.

Se describe en el presente documento también un solvato de IPA - DMF de dasatinib designado Forma A1, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,0, 14,9, 17,8, 18,2, 18,7, 21,4, 22,8, 24,2 y 24,7± 0,2 grados 2-theta.

40 El anterior solvato de IPA - DMF de dasatinib designado Forma A1 puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 11,8, 14,9, 17,8 y 18,2 ± 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,8, 17,8, 21,4, 22,8 y 24,7± 0,2 grados 2-theta, un contenido de IPA de aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 10 % en peso, con preferencia aproximadamente un 9 % en peso como se mide por GC y un contenido de DMF de
45 aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 4 % en peso, con preferencia aproximadamente un 3 % en peso como se mide por GC.

Además, la Forma A1 cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

50 Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma A1 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,2, 13,8 y 16,8 grados ± 0,2 grados 2-theta.

La Forma A1 de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMF e IPA.

- 5 La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMF para obtener una solución que comprende dasatinib y añadir IPA para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMF se realiza a una temperatura de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 90 °C. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 4 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 2,5 horas.

Preferentemente, se añade IPA a una temperatura de aproximadamente 100 °C, proporcionando la suspensión.

Típicamente, la suspensión se enfría para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 0 °C.

- 15 El proceso para preparar la forma A1 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

Se describe en el presente documento un solvato de n-propanol - DMF de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,2, 14,9, 17,7, 18,3, 18,6, 21,4, 21,7, 24,4 y 24,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 19 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma K1.

Se describe en el presente documento un solvato de n-propanol - DMF de dasatinib designado Forma K1, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,2, 14,9, 17,7, 18,3, 18,6, 21,4, 21,7, 24,4 y 24,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

- 25 El anterior solvato de n-propanol - DMF de dasatinib designado Forma K1 puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 11,8, 12,2, 14,9, 17,7 y 18,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,8, 12,2, 21,4, 22,7 y 24,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un contenido de n-propanol de aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 10 % en peso, con preferencia aproximadamente un 9 % en peso como se mide por GC y un contenido de DMF de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 4 % en peso, con preferencia aproximadamente un 3 % en peso como se mide por GC.

Además, la Forma K1 cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

- 35 típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma K1 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,8 y 21,1 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La Forma K1 de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMF y n-propanol.

- 40 La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMF para obtener una solución que comprende dasatinib y añadir n-propanol para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMF se realiza a una temperatura de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, a aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 4 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 2,5 horas.

Preferentemente, se añade n-propanol a una temperatura de aproximadamente 100 °C, proporcionando la suspensión.

- 50 típicamente, la suspensión se enfría para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente.

El proceso para preparar la forma K1 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma cristalina. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

También se describe en el presente documento un solvato de n-propanol de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,1, 14,9, 17,8, 18,3, 18,7, 21,5, 21,6, 22,8, 24,3 y 24,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 20 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma K3.

Se describe en el presente documento un solvato de n-propanol de dasatinib designado Forma K3, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,1, 14,9, 17,8, 18,3, 18,7, 21,5, 21,6, 22,8, 24,3 y 24,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

El anterior solvato de n-propanol de dasatinib designado Forma K3 puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 11,8, 12,1, 14,9, 17,8 y 18,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,8, 12,1, 21,5, 22,8 y 24,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y un contenido de n-propanol de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 12 % en peso, con preferencia aproximadamente un 11 % en peso como se mide por GC.

Además, la Forma K3 cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib: N-6 y H1-7.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma K3 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 12,4, 13,8, 16,8 y 21,1 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta y la cantidad de forma H1-7 en la forma K3 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 4,6, 9,2, 11,2, 15,2, y 19,5 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La Forma K3 de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib en una mezcla de n-propanol y agua.

La cristalización comprende proporcionar una solución de dasatinib en una mezcla de n-propanol y agua y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

Preferentemente, la solución se proporciona combinando dasatinib, n-propanol y agua y calentando la combinación. Preferentemente, el calentamiento es hasta aproximadamente temperatura a reflujo.

Preferentemente, la precipitación se obtiene enfriando la solución. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, hasta una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma K3 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

La Forma K3 de dasatinib también puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en n-propanol.

Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, con preferencia aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas, con preferencia aproximadamente 6 horas.

Preferentemente, la suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 14 horas, preferentemente durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C.

La Forma K3 puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

También se describe en el presente documento un solvato de 2-butanol - DMF de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,7, 12,0, 14,7, 17,6, 18,1, 18,6, 21,4, 22,6, 24,1, 24,6 y 25,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 21 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma L1.

Se describe en el presente documento un solvato de 2-butanol - DMF de dasatinib designado Forma L1, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,7, 12,0, 14,7, 17,6, 18,1, 18,6, 21,4, 22,6, 24,1, 24,6 y 25,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

El anterior solvato de 2-butanol - DMF de dasatinib designado Forma L1 puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 12,0, 14,7 y 17,6 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,7, 12,0, 21,4, 22,6 y

24,6 ± 0,2 grados 2-theta, un contenido de 2-butanol de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 12 % en peso, con preferencia aproximadamente un 11 % en peso como se mide por GC y un contenido de DMF de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 4 % en peso, con preferencia aproximadamente un 3 % en peso como se mide por GC.

- 5 Además, la Forma L1 cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib: N-6 y H1-7.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma L1 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,3, 13,8, y 16,8 grados ± 0,2 grados 2-theta.

- 10 La Forma L1 de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMF y 2-butanol.

La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMF para obtener una solución que comprende dasatinib y añadir 2-butanol para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

- 15 Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMF se realiza a una temperatura de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, a aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 4 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 4 horas.

- 20 Preferentemente, se añade 2-butanol a una temperatura de aproximadamente 100 °C, proporcionando la suspensión.

Típicamente, la suspensión se enfría para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

- 25 El proceso para preparar la forma L1 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

También se describe en el presente documento un solvato de 2-butanol de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,0, 14,7, 17,7, 18,1, 18,7, 21,3, 22,6, 24,1 y 24,6 ± 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 22 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma L3.

- 30 Se describe en el presente documento un solvato de 2-butanol de dasatinib designado Forma L3, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,0, 14,7, 17,7, 18,1, 18,7, 21,3, 22,6, 24,1 y 24,6 ± 0,2 grados 2-theta.

- 35 El anterior solvato de 2-butanol de dasatinib designado Forma L3 puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 12,0, 14,7, 17,7 y 18,7 ± 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,8, 12,0, 21,3, 22,6 y 24,6 ± 0,2 grados 2-theta y un contenido de 2-butanol de aproximadamente un 12 % a aproximadamente un 14 % en peso, con preferencia aproximadamente un 13 % en peso como se mide por GC.

- 40 Además, la Forma L3 cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib: N-6 y H1-7.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma L3 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,3, 13,8, y 16,8 grados ± 0,2 grados 2-theta y la cantidad de forma H1-7 en la forma L3 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 4,6, 11,2, 15,2, y 19,5 grados ± 0,2 grados 2-theta.

- 45 La Forma L3 de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla de 2-butanol y agua.

La Forma L3 de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla de 2-butanol y agua.

- 50 La cristalización comprende proporcionar una solución de dasatinib en una mezcla de 2-butanol y agua y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

Preferentemente, la solución se proporciona combinando dasatinib y 2-butanol, calentando la combinación y añadiendo agua. Preferentemente, la combinación de dasatinib y 2-butanol proporciona una suspensión. Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente reflujo. A la suspensión

calentada se añade después agua, proporcionando la solución.

Preferentemente, la solución se mantiene adicionalmente antes de la precipitación de dicha forma cristalina. Preferentemente, la solución se mantiene adicionalmente a aproximadamente temperatura reflujo. Preferentemente, la solución se mantiene adicionalmente durante aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 60 minutos, más preferentemente, durante aproximadamente una hora.

Preferentemente, se obtiene la precipitación enfriando la solución. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma L3 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

También se describe en el presente documento un solvato de n-butanol - DMSO de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,9, 12,0, 14,8, 17,8, 18,2, 18,7, 21,3, 22,7, 24,1 y 24,6 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 23 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma N2.

Se describe en el presente documento un solvato de n-butanol - DMSO de dasatinib designado Forma N2, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,9, 12,0, 14,8, 17,8, 18,2, 18,7, 21,3, 22,7, 24,1 y 24,6 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

El anterior solvato de n-butanol - DMSO de dasatinib designado Forma N2 puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 12,0, 14,8, 17,8 y 18,2 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,9, 12,0, 21,3, 22,7 y 24,6 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un contenido de n-butanol de aproximadamente un 10 % como se mide por GC y un contenido de DMSO de aproximadamente un 5 % en peso como se mide por GC.

Además, la Forma N2 cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma cristalina de Dasatinib N-6.

Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma N2 se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 13,3, 13,8, y 16,8 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

La Forma N2 de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMSO y n-butanol.

La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO para obtener una solución que comprende dasatinib y añadir n-butanol y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C, más preferentemente, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas dependiendo de la temperatura de reacción.

Preferentemente, se añade 2-butanol a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C, proporcionando una segunda solución.

Preferentemente, la precipitación se logra enfriando la segunda solución. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma N2 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

Se describe en el presente documento un solvato de DMF-agua de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,4, 10,8, 12,1, 14,8, 16,4, 21,4, 22,1, 24,2, 24,8 y 25,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 24 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma P.

Se describe en el presente documento un solvato de DMF-agua de dasatinib designado Forma P, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,4, 10,8, 12,1, 14,8, 16,4, 21,4, 22,1, 24,2, 24,8 y $25,4 \pm 0,2$ grados 2-theta.

5 El anterior solvato de DMF-agua de dasatinib designado Forma P puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,4, 10,8, 12,1, 16,4 y $25,4 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,4, 12,1, 16,4, 24,2 y $25,4 \pm 0,2$ grados 2-theta, un contenido de agua de aproximadamente un 6 a aproximadamente un 7 % en peso como se mide por KF y un contenido de DMF de aproximadamente un 11 % a aproximadamente 13 % en peso como se mide por TGA.

10 La Forma P de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib en DMF y mezclar la solución con agua para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina.

Preferentemente, la disolución se realiza a aproximadamente 100 °C. Preferentemente, se añade agua a la solución. Preferentemente, la adición de agua se realiza a aproximadamente 100 °C.

15 Típicamente, la suspensión se enfría para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada. Preferentemente, el enfriamiento es hasta aproximadamente temperatura ambiente.

El proceso para preparar la forma P cristalina de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma de la suspensión. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando el producto filtrado.

20 También se describe en el presente documento un solvato de DMF de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,8, 11,5, 12,3, 14,6, 17,3, 18,2, 21,2, 22,1, 22,6, 24,7 y $25,2 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 25 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma Q.

25 Se describe en el presente documento un solvato de DMF de dasatinib designado Forma Q, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,8, 11,5, 12,3, 14,6, 17,3, 18,2, 21,2, 22,1, 22,6, 24,7 y $25,2 \pm 0,2$ grados 2-theta.

30 El anterior solvato de DMF de dasatinib designado Forma Q puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,8, 12,3, 14,6, 18,2 y $25,2 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,8, 12,3, 14,6, 17,3 y $22,6 \pm 0,2$ grados 2-theta, un contenido de agua de aproximadamente un 1 % en peso como se mide por KF y un contenido de DMF de aproximadamente un 11 % a aproximadamente un 13 % en peso, con preferencia aproximadamente un 12 % en peso como se mide por TGA.

La Forma Q puede prepararse por un proceso que comprende calentar la forma P de dasatinib hasta una temperatura de aproximadamente 70 °C a presión atmosférica.

35 También se describe en el presente documento un solvato de MIPK de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,7, 12,0, 14,6, 18,0, 18,2, 22,4 y $24,6 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 26 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AA.

40 Se describe en el presente documento un solvato de MIPK de dasatinib designado Forma AA caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 14,6 y $24,6 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,7, 12,0, 18,0, 18,2 y $22,4 \pm 0,2$ grados 2-theta.

45 El anterior solvato de MIPK de dasatinib designado Forma AA puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,7, 12,0, 14,6, 18,0 y $18,2 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 14,6, 18,0, 18,2, 22,4 y $24,6 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 15 % en peso como se mide por TGA.

50 La Forma AA puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en metil-isopropilcetona a una temperatura de aproximadamente 50 °C durante un periodo de aproximadamente 6 horas y enfriar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante un periodo de aproximadamente toda la noche.

La Forma AA puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la forma AA se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

También se describe en el presente documento un solvato de dimetoxietano de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,7, 6,0, 11,4, 16,8, 19,7 y 24,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 27 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AB.

- 5 También se describe en el presente documento un solvato de dimetoxietano de dasatinib designado Forma AB caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 5,7 y 11,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 16,8, 19,7 y 24,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

El anterior solvato de dimetoxietano de dasatinib designado Forma AB puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,7, 6,0, 11,4, 19,7 y 24,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,7, 11,4, 16,8, 19,7 y 24,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 14 % a aproximadamente un 16 %, con preferencia aproximadamente un 15 % en peso como se mide por TGA.

La Forma AB puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en dimetoxietano.

- 15 Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente hasta aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

- 20 La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante un periodo de toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C.

La Forma AB puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

- 25 Preferentemente, la forma AB se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

Como se describe en el presente documento es un solvato de celosolve de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,5, 11,4, 11,6, 15,7, 16,8 y 23,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 28 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AC.

- 30 Se describe en el presente documento un solvato de celosolve de dasatinib designado Forma AC caracterizado por patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 5,5 y 11,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 11,6, 15,7, 16,8 y 23,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

También se describe en el presente documento un solvato de celosolve de dasatinib designado Forma AC, caracterizado por un patrón de XRD en polvo como se representa en la Figura 28.

- 35 El anterior solvato de celosolve de dasatinib designado Forma AC puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,5, 11,6, 15,7 y 16,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,4, 11,6, 16,8 y 23,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 50 %, con preferencia aproximadamente un 45 % en peso, como se mide por TGA.

- 40 La Forma AC puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en celosolve.

Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente hasta aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

- 45 La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante un periodo de toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C.

La Forma AC puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

- 50 Preferentemente, la forma AC se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

También se describe en el presente documento un solvato de etilacetato de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,1, 14,8, 17,7, 18,2 y $21,6 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 29 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AF.

- 5 Se describe en el presente documento un solvato de etilacetato de dasatinib designado Forma AF caracterizado por patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 12,1 y $21,6 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 14,8, 17,7 y $18,2 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 10 El anterior solvato de etilacetato de dasatinib designado Forma AF puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 12,1, 14,8, y $17,7 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 12,1, 14,8, 18,2 y $21,6 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 9 % a aproximadamente un 11 % en peso, con preferencia aproximadamente un 10 % en peso, como se mide por TGA.

La Forma AF puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en etilacetato.

- 15 Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente hasta aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

- 20 La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante un periodo de toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C.

La Forma AF puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la forma AF se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

- 25 También se describe en el presente documento un solvato de metanol de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 7,1, 11,9, 12,7, 14,3, 16,0, 19,1 y $21,6 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 30 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AE.

- 30 Se describe en el presente documento un solvato de metanol de dasatinib designado Forma AE caracterizado por patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 7,1 y $14,3 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 11,9, 12,7, 16,0, 19,1 y $21,6 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 35 El anterior solvato de metanol de dasatinib designado Forma AE puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,1, 11,9, 16,0, 19,1 y $21,6 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,1, 12,7, 14,3, 16,0 y $19,1 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 4 %, con preferencia aproximadamente un 3 % en peso como se mide por TGA.

La Forma AE puede prepararse por un proceso que comprende proporcionar una solución de dasatinib en metanol y precipitar dicha forma cristalina enfriando a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C para obtener una suspensión.

- 40 La forma A21 se disuelve en metanol y la solución se calienta.

Preferentemente, la solución se calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C, con preferencia aproximadamente 65 °C. Preferentemente, la solución se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 2 horas, preferentemente durante aproximadamente 1 hora.

- 45 La solución calentada se enfría después y se mantiene durante un periodo de toda la noche. Preferentemente, la solución calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 5 °C.

La Forma AE puede recuperarse después de la suspensión filtrando la forma cristalina precipitada y lavándola con metanol.

- 50 La Forma AE también puede prepararse por un proceso que comprende proporcionar una solución de dasatinib en DMSO, transformar la solución en una primera suspensión y combinar la primera suspensión con metanol proporcionando una segunda suspensión que comprende dicha forma cristalina.

Preferentemente, el dasatinib se disuelve en DMSO a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente de aproximadamente 50 °C proporcionando la solución. La solución se

transforma en la primera suspensión, preferentemente, calentando la solución a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C, preferentemente a aproximadamente 65 °C.

Preferentemente, se añade metanol a la primera suspensión proporcionando la segunda suspensión.

- 5 La segunda suspensión se enfría después. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C.

La forma AE puede recuperarse después filtrando la segunda suspensión y lavando el precipitado filtrado con metanol.

- 10 También se describe en el presente documento un solvato de etilacetato de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 8,9, 11,8, 12,4, 16,1, 22,3 y 25,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 31 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AF.

Se describe en el presente documento un solvato de etilacetato de dasatinib designado Forma AF caracterizado por patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 8,9 y 12,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 11,8, 16,1, 22,3 y 25,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

- 15 El anterior solvato de etilacetato de dasatinib designado Forma AF puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,0, 8,9, 11,8, 16,1 y 25,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 8,9, 11,8, 12,4, 16,1 y 22,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 9 % a aproximadamente un 11 % en peso, con preferencia aproximadamente un 10 % en peso, como se mide por TGA.

- 20 La Forma AF puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en etilacetato.

Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, con preferencia aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

- 25 La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante un periodo de toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C.

La Forma AF puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

- 30 Preferentemente, la forma AF se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

- 35 También se describe en el presente documento un solvato de 2-pentanol de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,6, 11,3, 17,1, 17,3 y 21,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 32 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AG.

Se describe en el presente documento un solvato de 2-pentanol de dasatinib designado Forma AG caracterizado por patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 5,6, 11,3, 17,1, 17,3 y 21,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

- 40 El anterior solvato de 2-pentanol de dasatinib designado Forma AG puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,6, 11,3, 17,1 y 17,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,6, 11,3, 17,1 y 21,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar en dos etapas, una de aproximadamente un 52 % y la segunda de aproximadamente un 6 %, como se mide por TGA.

La Forma AG puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en 2-pentanol.

- 45 Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, con preferencia aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

- 50 La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C.

La Forma AG puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

5 Preferentemente, la forma AG se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

También se describe en el presente documento un solvato de carbonato de dimetilo de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 12,1, 17,3, 18,3, 24,5, 24,7 y $26,5 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 33 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AI.

10 Se describe en el presente documento un solvato de carbonato de dimetilo de dasatinib designado Forma AI caracterizado por patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 18,3 y $24,7 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 12,1, 17,3, 24,5 y $26,5 \pm 0,2$ grados 2-theta.

15 El anterior solvato de carbonato de dimetilo de dasatinib designado Forma AI puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 12,1, 17,3, 18,3 y $26,5 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo que tiene un pico doble a aproximadamente 24,5 y $24,7 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar en dos etapas una de aproximadamente un 66 % y la segunda de aproximadamente un 13 %, como se mide por TGA.

20 La Forma AI puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en carbonato de dimetilo a una temperatura de aproximadamente 50 °C durante un periodo de aproximadamente 6 horas y enfriar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante un periodo de aproximadamente toda la noche.

La Forma AI puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

25 Preferentemente, la forma AI se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

También se describe en el presente documento un solvato de isopropilacetato de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,8, 10,3, 12,3, 17,3, 21,9 y $24,4 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 34 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AJ.

30 Se describe en el presente documento un solvato de isopropilacetato de dasatinib designado Forma AJ caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 12,3 y $17,3 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquier de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,8, 10,3, 21,9 y $24,4 \pm 0,2$ grados 2-theta.

35 El anterior solvato de isopropilacetato de dasatinib designado Forma AJ puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 10,3, 12,3, 17,3 y $21,9 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,8, 12,3, 21,9 y $24,4 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar en dos etapas una de aproximadamente un 6 % y la segunda de aproximadamente un 4 %, como se mide por TGA.

La Forma AJ puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en isopropilacetato.

40 Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

45 La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C.

La Forma AJ puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

50 Preferentemente, la forma AJ se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

También se describe en el presente documento un solvato de diclorometano de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 7,1, 11,8, 14,4, 14,8, 18,3 y $22,9 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se

representa en la figura 36 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AL.

Se describe en el presente documento un solvato de diclorometano de dasatinib designado Forma AL caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 7,1 y $14,4 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquier de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 14,8, 18,3 y $22,9 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 5 El anterior solvato de diclorometano de dasatinib designado Forma AL puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 7,1, 14,4, 18,3 y $22,9 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,1, 11,8, 14,4, 14,8 y $18,3 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 11 % en peso, como se mide por TGA.

- 10 La Forma AL puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en diclorometano.

Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente a aproximadamente 30 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

- 15 La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C.

- 20 La Forma AL puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la forma AL se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

- 25 También se describe en el presente documento un solvato de metilformiato de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 7,1, 11,9, 14,3, 16,0, 24,2 y $25,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 37 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AM.

Se describe en el presente documento un solvato de metilformiato de dasatinib designado Forma AM caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 7,1 y $16,0 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,0, 11,9, 14,3, 24,2 y $25,1 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 30 El anterior solvato de metilformiato de dasatinib designado Forma AM puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,1, 7,1, 11,9, 14,3 y $16,0 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,1, 14,3, 16,0, 24,2 y $25,1 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar en dos etapas, una de aproximadamente un 3 % y la segunda de aproximadamente un 8 %, como se mide por TGA.

- 35 La Forma AM puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en metilformiato.

Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente a aproximadamente 30 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

- 40 La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C.

- 45 La Forma AM puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la forma AM se mantiene a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

- 50 También se describe en el presente documento un solvato de terc-butanol de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 12,0, 15,0, 17,7, 18,1 y $26,3 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 38 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AN.

Se describe en el presente documento un solvato de terc-butanol de dasatinib designado Forma AN caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 11,8 y 18,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 12,0, 15,0, 17,7 y 26,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

5 El anterior solvato de terc-butanol de dasatinib designado Forma AN puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,8, 12,0, 17,7, 18,1 y 26,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 12,0, 15,0, 17,7 y 18,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 12 % a aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 13 % en peso, como se mide por TGA.

10 La Forma AN puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en terc-butanol.

Preferentemente, el proceso comprende adicionalmente calentar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C.

20 La Forma AN puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la retirada del disolvente se realiza manteniendo la forma AN a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

25 También se describe en el presente documento un solvato de dimetoxietano de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,1, 12,1, 15,3, 21,0, 23,1 y 24,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 39 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AP.

30 Se describe en el presente documento un solvato de dimetoxietano de dasatinib designado Forma AP caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 21,0 y 24,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,1, 12,1, 15,3 y 23,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

35 El anterior solvato de dimetoxietano de dasatinib designado Forma AP puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,1, 12,1, 15,3, 21,0 y 24,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,1, 15,3, 21,0, 23,1 y 24,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 12 % en peso, con preferencia aproximadamente un 11 % en peso, como se mide por TGA.

La Forma AP puede prepararse por un proceso que comprende secar la forma AB cristalina de dasatinib.

Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 55 °C, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

40 También se describe en el presente documento un solvato de MEK de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 12,2, 14,7, 15,1, 21,7, 24,5 y 24,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 40 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AQ.

45 Se describe en el presente documento un solvato de MEK de dasatinib designado Forma AQ caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 14,7 y 24,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 12,2, 15,1, 21,7 y 24,5 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

50 El anterior solvato de MEK de dasatinib designado Forma AQ puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 12,2, 14,7, 21,7 y 24,5 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 12,2, 15,1, 21,7, 24,5 y 24,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 9 % a aproximadamente un 11 % en peso, con preferencia aproximadamente un 10 % en peso, como se mide por TGA.

La Forma AQ puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en MEK.

Preferentemente, el proceso comprende adicionalmente calentar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la

suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C.

La Forma AQ puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la retirada del disolvente se realiza manteniendo la forma AQ a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

También se describe en el presente documento un solvato de monoclوروبenceno de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,2, 12,4, 15,8, 18,7, 23,6 y 26,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 41 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AR.

Se describe en el presente documento un solvato de monoclوروبenceno de dasatinib designado Forma AR caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 12,4 y 15,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,2, 18,7, 23,6 y 26,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta

El anterior solvato de monoclوروبenceno de dasatinib designado Forma AR puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,2, 12,4, 15,8, 18,7 y 23,6 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 12,4, 15,8, 18,7, 23,6 y 26,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar en dos etapas, una de aproximadamente un 30 % y la segunda de aproximadamente un 6 % en peso, como se mide por TGA.

La Forma AR puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en monoclوروبenceno a una temperatura de aproximadamente 50 °C durante un periodo de aproximadamente 6 horas y enfriar la suspensión hasta una temperatura de aproximadamente 25 °C durante un periodo de toda la noche.

La Forma AR puede recuperarse después de la suspensión enfriada evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la retirada del disolvente se realiza manteniendo la forma AR a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

También se describe en el presente documento un solvato de PGME de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,7, 11,5, 17,0, 17,4, 22,0, 23,1 y 24,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 42 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AS.

Se describe en el presente documento un solvato de PGME de dasatinib designado Forma AS caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 11,5 y 23,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,7, 17,0, 17,4, 22,0, y 24,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

El anterior solvato de PGME de dasatinib designado Forma AS puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,7, 11,5, 17,0, 17,4 y 23,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,5, 17,0, 22,0, 23,1 y 24,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 12 % a aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 14 % en peso, como se mide por TGA.

La Forma AS puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en PGME.

Preferentemente, el proceso comprende adicionalmente calentar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C.

La Forma AS puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la retirada del disolvente se realiza manteniendo la forma AS a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

También se describe en el presente documento un solvato de éter de ciclopentil metilo de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,8, 14,6, 17,5, 21,1, 22,4, 23,9 y 24,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 44 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AU.

Se describe en el presente documento un solvato de éter de ciclopentil metilo de dasatinib designado Forma AU caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 17,5 y 23,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,8, 14,6, 21,1, 22,4 y 24,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

El anterior solvato de éter de ciclopentil metilo de dasatinib designado Forma AU puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 14,6, 17,5, 21,1, 22,4 y 24,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,8, 14,6, 21,1, 22,4 y 23,9 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar por TGA de aproximadamente un 9 % a aproximadamente un 11 % en peso, con preferencia aproximadamente un 10 % en peso.

La Forma AU puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en éter de ciclopentil metilo.

Preferentemente, el proceso comprende adicionalmente calentar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C.

La Forma AU puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la retirada del disolvente se realiza manteniendo la forma AU a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

También se describe en el presente documento un solvato de MTBE de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,8, 10,0, 19,2, 19,6, 22,4, 25,7 y 26,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 45 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AV.

Se describe en el presente documento un solvato de MTBE de dasatinib designado Forma AV caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 10,0 y 22,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,8, 19,2, 19,6, 25,7 y 26,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

El anterior solvato de MTBE de dasatinib designado Forma AV puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,8, 10,0, 19,6, 25,7 y 26,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 10,0, 19,2, 22,4, 25,7 y 26,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar por TGA de aproximadamente un 7 % a aproximadamente un 9 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 8 % en peso.

La Forma AV puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en MTBE.

Preferentemente, el proceso comprende adicionalmente calentar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C.

La Forma AV puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la retirada del disolvente se realiza manteniendo la forma AV a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

- 5 También se describe en el presente documento un solvato de amilalcohol de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,6, 10,4, 11,2, 21,7, 23,1 y $26,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 46 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AH.

Se describe en el presente documento un solvato de amilalcohol de dasatinib designado Forma AH caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 10,4 y $11,2 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,6, 21,7, 23,1 y $26,1 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 10 El anterior solvato de amilalcohol de dasatinib designado Forma AH puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,6, 10,4, 21,7, 23,1 y $26,1 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo que tiene un pico doble a aproximadamente 16,8 y $17,0 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar en dos etapas una de aproximadamente un 72 % y la segunda de aproximadamente un 3 %, como se mide por TGA.

- 15 La Forma AH puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en amilalcohol.

Preferentemente, el proceso comprende adicionalmente calentar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 horas.

- 20 La suspensión calentada se enfría después y se mantiene durante toda la noche. Preferentemente, la suspensión calentada se enfría y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C.

- 25 La Forma AH puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el disolvente se retira a presión atmosférica.

Preferentemente, la retirada del disolvente se realiza manteniendo la forma AH a presión atmosférica, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

- 30 También se describe en el presente documento un solvato de carbonato de dimetilo de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 12,5, 13,6, 16,2, 21,7 y $25,6 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 47 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AY.

Se describe en el presente documento un solvato de carbonato de dimetilo de dasatinib caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 12,5, 13,6, 16,2, 21,7 y $25,6 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 35 El anterior solvato de carbonato de dimetilo de dasatinib designado Forma AY puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 13,6, 16,2, 21,7 y $25,6 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 12,5, 13,6, 16,2 y $25,6 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar por TGA de aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 10 % en peso, con preferencia aproximadamente un 9 % en peso.

- 40 La Forma AY puede prepararse por un proceso que comprende secar la forma AI de dasatinib.

Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 55 °C, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

- 45 También se describe en el presente documento un solvato de etilenglicol de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 7,5, 12,3, 14,7 y $16,4 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 48 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma AW.

Se describe en el presente documento un solvato de etilenglicol de dasatinib designado Forma AW caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 7,5, 12,3, 14,7 y $16,4 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 50 El anterior solvato de etilenglicol de dasatinib designado Forma AW puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,5, 12,3 y $16,4 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,5, 14,7 y $16,4 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar por TGA de aproximadamente un 85 % a aproximadamente un 90 %, con preferencia aproximadamente un 90 % en peso.

El anterior solvato de etilenglicol de dasatinib designado Forma AW puede contener trazas de dasatinib amorfo.

La Forma AW puede prepararse por un proceso que comprende secar la forma AK de dasatinib.

Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 55 °C, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

- 5 Se describe en el presente documento una forma anhidra de dasatinib caracterizada por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 5,1 y $10,2 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,1, 6,0, 10,2, 20,3, 20,5, 23,5 y $26,8 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 97 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma BA.

- 10 La anterior forma anhidra de dasatinib designada Forma BA puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,1, 6,0, 23,5 y $26,8 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo que tiene un doble pico a aproximadamente 20,3 y $20,5 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar por TGA de aproximadamente un 2 % en peso o menos.

La Forma BA puede prepararse por un proceso que comprende secar una forma amorfa de dasatinib.

- 15 Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 55 °C, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

Se describe en el presente documento un solvato de monoclorobenceno de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 12,0, 15,3, 17,9, 24,3 y $26,2 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 98 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma BB.

- 20

Se describe en el presente documento un solvato de monoclorobenceno de dasatinib designado Forma BB caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 15,3 y $26,2 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de tres picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 12,0, 17,9 y $24,3 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 25 El anterior solvato de monoclorobenceno de dasatinib designado Forma BB puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 12,0, 15,3, 17,9 y $24,3 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 12,0, 15,3, 17,9, 24,3 y $26,2 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar por TGA de aproximadamente un 9 % a aproximadamente un % en peso, con preferencia aproximadamente un 10 % en peso.

- 30 La Forma BB puede prepararse por un proceso que comprende secar la forma AR de dasatinib, la forma BJ de dasatinib o mezclas de las mismas.

Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 55 °C, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

- 35 Se describe en el presente documento un solvato de carbonato de dimetilo de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 12,0, 16,7, 19,1, 21,0, 21,6, 23,0 y $24,5 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 109 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma BD.

Se describe en el presente documento un solvato de carbonato de dimetilo de dasatinib designado Forma BD caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 16,7 y $21,6 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de tres picos seleccionados de la lista que consiste en: 12,0, 19,1, 21,0, 23,0 y $24,5 \pm 0,2$ grados 2-theta.

- 40 El anterior solvato de carbonato de dimetilo de dasatinib designado Forma BD puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 16,7, 19,1, 21,0, 23,0 y $24,5 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 12,0, 19,1, 21,0, 21,6 y $24,5 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar por TGA de aproximadamente un 1,3 % en peso a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 67 °C.

- 45 La Forma BD puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en carbonato de dimetilo a una temperatura de aproximadamente 50 °C durante un periodo de aproximadamente 3 días.

La Forma BD puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente y secando. Preferentemente, el disolvente se retira durante un periodo de aproximadamente 2 días.

- 50 Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 55 °C, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.

- Se describe en el presente documento un solvato de cetona de metil isopropilo ("MIPK") de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 10,1, 12,1, 12,7, 17,5, 17,9, 19,9 y $25,9 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 110 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma BG.
- Se describe en el presente documento un solvato de cetona de metil isopropilo ("MIPK") de dasatinib caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 10,1 y $12,7 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de tres picos seleccionados de la lista que consiste en: 12,1, 17,5, 17,9, 19,9 y $25,9 \pm 0,2$ grados 2-theta.
- El anterior solvato de cetona de metil isopropilo ("MIPK") de dasatinib designado Forma BG puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 12,1, 12,7, 17,9, 19,9 y $25,9 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 10,1, 12,1, 17,5, 19,9 y $25,9 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar en tres etapas, una de aproximadamente un 2 % en peso, la segunda de aproximadamente un 7 % en peso y la tercera de aproximadamente un 6 % en peso como se mide por TGA.
- La Forma BG puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en cetona de metil isopropilo ("MIPK") a una temperatura de aproximadamente 50 °C durante un periodo de aproximadamente 4 horas y enfriar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante un periodo de aproximadamente 3 días.
- La Forma BG puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente y secando. Preferentemente, el disolvente se retira durante un periodo de aproximadamente 2 días.
- Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente a aproximadamente 55 °C, preferentemente, durante un periodo de toda la noche.
- Se describe en el presente documento un solvato de monoclorobenceno de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,6, 10,3, 11,3, 17,3, 22,3 y $26,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 111 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma BJ.
- Se describe en el presente documento un solvato de monoclorobenceno de dasatinib caracterizado por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 10,3 y $17,3 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de tres picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,6, 11,3, 22,3 y $26,1 \pm 0,2$ grados 2-theta.
- El anterior solvato de monoclorobenceno de dasatinib designado Forma BJ puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,6, 10,3, 17,3, 22,3 y $26,1 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,6, 10,3, 11,3, 17,3 y $26,1 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar por TGA de aproximadamente un 73 % en peso.
- La Forma BJ puede prepararse por un proceso que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en monoclorobenceno a una temperatura de aproximadamente 50 °C durante un periodo de aproximadamente 4 horas y enfriar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante un periodo de aproximadamente 3 días.
- La Forma BJ puede recuperarse después de la suspensión evaporando el disolvente. Preferentemente, el disolvente se retira durante un periodo de aproximadamente 2 días.
- Se describe en el presente documento un solvato de glicerol formal de dasatinib caracterizado por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 5,9, 11,8, 17,8, 18,6, 20,5, 23,8 y $24,3 \pm 0,2$ grados 2-theta.
- Se describe en el presente documento un solvato de glicerol formal de dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 17,8 y $23,8 \pm 0,2$ grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados del grupo que consiste en que consiste en: 5,9, 11,8, 18,6, 20,5, y $24,3 \pm 0,2$ grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 125 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma BL.
- El anterior solvato de glicerol formal de dasatinib designado Forma BL puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 5,9, 17,8, 18,6, 23,8 y $24,3 \pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 11,8, 17,8, 18,6, 20,5 y $24,3 \pm 0,2$ grados 2-theta; y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 17 % en peso, con preferencia aproximadamente un 16 % en peso, por TGA en el intervalo de temperatura de 100 – 210 °C.

La Forma BL de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende cristalizar dasatinib a partir de glicerol formal.

La cristalización comprende proporcionar una solución de dasatinib en glicerol formal y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

- 5 Preferentemente, la solución se proporciona combinando dasatinib y glicerol formal y calentando la combinación. Preferentemente, el calentamiento es de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 140 °C, preferentemente hasta aproximadamente 130 °C.

Preferentemente, la precipitación se obtiene enfriando la suspensión. Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C, preferentemente aproximadamente 20 °C.

- 10 El proceso para preparar la forma BL de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse por ejemplo, filtrando la suspensión, lavando y secando.

Se describe en el presente documento un dasatinib caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 6,4 y 14,0 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos seleccionados de la lista que consiste en: 6,4, 12,7, 14,0, 19,0, 21,7 y 25,0 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 131 y una combinación de los mismos. Esta forma puede designarse como forma BM.

- 15 El anterior dasatinib designado Forma BM puede caracterizarse adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,4, 12,7, 14,0, 19,0 y 25,0 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,4, 12,7, 14,0, 19,0 y 21,7 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y una pérdida de peso al secar de aproximadamente un 1 % en peso o menos por TGA.

Además, la Forma BM cristalina de Dasatinib tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib N-6 y H1-7 o mezclas de las mismas.

- 25 Típicamente, la cantidad de forma N-6 en la forma BM se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 6,9, 17,3, 21,1 y 24,4 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta y la cantidad de forma H1-7 en la forma BM se mide por PXRD usando cualquier pico seleccionado del grupo que consiste en picos a: 4,6, 9,2, 12,3, 15,2, 17,9, 18,4, 19,6 y 21,2 grados $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

- 30 La Forma BM de dasatinib puede prepararse por un proceso que comprende proporcionar una solución de dasatinib en metanol y precipitar dicha forma cristalina enfriando hasta una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente -15 °C para obtener una suspensión.

Preferentemente, la solución se proporciona combinando dasatinib y metanol y calentando la combinación. Preferentemente, el calentamiento es hasta aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C, preferentemente a aproximadamente 64 °C-65 °C.

- 35 Preferentemente, la precipitación se obtiene enfriando la solución. Preferentemente, el enfriamiento es a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente -15 °C

El proceso para preparar la forma BM de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

- 40 También se describe en el presente documento un proceso para preparar la forma cristalina H1-7 que comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMF para obtener una solución que comprende dasatinib, añadir agua para obtener un precipitado y enfriar para obtener dicha forma cristalina.

- 45 Preferentemente, la reacción de una mezcla de compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMF se realiza a una temperatura de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 4 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 2,5 horas.

Preferentemente, se añade agua a una temperatura de aproximadamente 100 °C.

Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 10 °C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente.

- 50 El proceso para preparar la Forma H1-7 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

También se describe en el presente documento una forma T1E2-1 cristalina pura de dasatinib, caracterizada por un patrón de XRD en polvo como se representa en la Figura 106.

5 Como se usa en el presente documento, la frase "cristalina pura" en referencia a la forma T1E2-1 cristalina de Dasatinib corresponde a la forma T1E2-1 cristalina de Dasatinib que contiene menos de aproximadamente un 5 % en peso, preferentemente, menos de un 2 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 1 % en peso de dietanolato de Dasatinib cristalino.

El contenido de dietanolato de dasatinib cristalino en el T1E2-1 cristalino se mide por PXRD usando el pico a aproximadamente $6,0 \pm 0,2$ grados 2-theta.

10 La forma T1E2-1 cristalina pura puede prepararse por un proceso que comprende mezclar dasatinib cristalino seleccionado del grupo que consiste en la forma K2 cristalina, la forma A2 cristalina y mezclas de las mismas con etanol.

Preferentemente, la mezcla se realiza aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la mezcla obtenida se agita. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas, preferentemente, durante aproximadamente 4 horas.

15 El proceso para preparar la forma T1E2-1 cristalina pura puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse por ejemplo, filtrando la suspensión.

También se describe en el presente documento otro proceso para preparar la forma T1E2-1 cristalina pura proporcionando una solución de dasatinib en una mezcla de etanol y agua y precipitando dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

20 Preferentemente, la solución se proporciona suspendiendo dasatinib en etanol, calentando la suspensión y añadiendo agua para obtener la dicha solución. Preferentemente, el Dasatinib suspendido es la forma L2 cristalina de Dasatinib, es decir, 2-butanol de Dasatinib, la forma cristalina BU-2, es decir, el solvato de n-butanol o el n-propanolato cristalino de Dasatinib.

25 Preferentemente, el calentamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C, con preferencia aproximadamente 80 °C.

Opcionalmente, la solución puede sembrarse antes de la precipitación de la forma cristalina. Preferentemente, cuando el material de partida es la forma BU-2, la solución obtenida se siembra con Dasatinib anhidro. Preferentemente, la solución se siembra con dasatinib N-6 anhidro.

30 Preferentemente, la precipitación se realiza enfriando la solución a una temperatura de menos de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C, más preferentemente, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

El proceso para preparar la forma T1E2-1 cristalina pura puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

La presente invención proporciona un proceso adicional para preparar la forma T1E2-1 cristalina pura que comprende suspender la forma A21 de dasatinib en una mezcla que comprende etanol y agua.

35 Preferentemente, la forma A21 de dasatinib se suspende en dicha mezcla disolvente a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 75 °C, más preferentemente, a aproximadamente 75 °C.

Preferentemente, la suspensión se mantiene en la temperatura anteriormente mencionada durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 2 horas, con preferencia aproximadamente 1 hora.

40 El proceso para preparar la forma T1E2-1 cristalina pura puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse por ejemplo, enfriando la suspensión calentada y filtrando la suspensión.

Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente -10 °C, preferentemente a aproximadamente 5 °C.

45 También se proporciona en el presente documento un proceso para preparar la forma T1E2-1 cristalina que comprende cristalizar la forma de dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMSO y etanol.

La cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO para obtener una solución que comprende dasatinib, añadir etanol y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

50 Preferentemente, la reacción de una mezcla del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente,

de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción se realiza durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas dependiendo de la temperatura de reacción.

- 5 Preferentemente, el etanol se añade a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C, proporcionando una segunda solución. Opcionalmente, puede añadirse agua después de añadir etanol, proporcionando una tercera solución. Preferentemente, se añade agua a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C.

Preferentemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 10 °C, más preferentemente, aproximadamente a temperatura ambiente.

- 10 El proceso para preparar la forma T2E2-1 de dasatinib puede comprender adicionalmente recuperar dicha forma. La recuperación puede realizarse por ejemplo, filtrando la suspensión y secando.

También se describe en el presente documento un proceso para preparar la forma N-6 cristalina que comprende secar la forma P de dasatinib.

Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 200 °C.

- 15 También se describe en el presente documento un proceso adicional para preparar la forma N-6 cristalina pura que comprende calentar la forma A3 de dasatinib.

Preferentemente, el calentamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 200 °C a aproximadamente 210 °C, más preferentemente, a 208 °C.

Preferentemente, el secado se realiza durante un periodo de aproximadamente 15 minutos.

- 20 Las formas anteriores de dasatinib pueden usarse para preparar composiciones farmacéuticas. Preferentemente, el polimorfo formulado se selecciona del grupo que consiste en: las formas cristalinas A3, A21, B, C y los amorfos, más preferentemente, las formas A3, A21 y B.

Todavía en otra realización, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende dasatinib anhidro y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 25 La presente invención también abarca una composición farmacéutica que comprende dasatinib anhidro preparado de acuerdo con los procesos de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende dasatinib anhidro y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 30 En otra realización, la invención abarca dasatinib anhidro para usar en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica y la leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma de Filadelfia.

Una realización de la invención proporciona el uso del anterior dasatinib anhidro de la presente invención para la fabricación de una composición farmacéutica.

Ejemplos

PXRD

- 35 La difracción de XRD se realizó en un difractómetro en polvo de Rayos X: difractómetro en polvo Philips X'pert Pro, radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$. Detector X'Celerator con longitud activa (2 teta) = $2,122^\circ$, temperatura del laboratorio = $22\text{-}25^\circ\text{C}$. Soportes de muestras de fondo cero. Antes del análisis las muestras se molieron cuidadosamente por medio de un mortero y una maja para obtener un polvo fino. La muestra molida se ajustó en una cavidad del soporte de la muestra y la superficie de la muestra se suavizó por medio de una cubierta de vidrio.

- 40 Puede usarse un patrón interno de silicio para calibrar las posiciones de los picos y para eliminar un efecto de una preparación de muestra. El patrón interno posee una difracción con una posición definida a $28,44$ grados 2-theta. El patrón interno puede mezclarse con una muestra, después se adquiere el PXRD y se determina la posición actual del pico de difracción del patrón interno anteriormente mencionado. Se calcula la diferencia entre la posición actual de la difracción y su valor nominal de $28,44$ grados 2-theta. Las posiciones actuales de todos los picos de muestra relevantes se re-calculan después por medio de la diferencia para obtener posiciones verdaderas de las difracciones de la muestra.

RMN C^{13}

- 50 Las mediciones de CP/MAS RMN ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance 500 RMN US/WB en un rotor ZrO_2 de 4 mm. La velocidad del giro de ángulo mágico (MAS) fue 10 kHz. Como se usa en el presente documento, la frase "desplazamientos químicos de RMN ^{13}C " se refiere a los desplazamientos medidos en las

condiciones especificadas anteriormente, sin embargo, estos cambios pueden diferir ligeramente de instrumento a instrumento y pueden desplazarse hacia arriba o bien hacia abajo debido a los ajustes y a la calibración instrumentales usados. Sin embargo la secuencia de los picos individuales se mantiene idéntica.

DSC

- 5 Las mediciones de DSC se realizaron en un Calorímetro Diferencial de Barrido DSC823e (Mettler Toledo). Se usaron crisoles de Al de 40 µl con PIN para la preparación de muestras. El peso usual de la muestra era 1,5-3,5 mg. Programa: intervalo de temperatura 25 °C-250 °C, 10 °C/min.

Contenido de agua por KF

- 10 Se determinó el contenido de agua por el titulador Karl Fischer TITRANDO 841, software Tiamo 1.1 (Metrohm). Solución usada para la determinación: Compuesto 2 Hidranal (Riedel de Haen). Muestreo: 100 mg, 2 repeticiones.

TGA

Las mediciones de DSC se realizaron en un Calorímetro Diferencial de Barrido DSC823e (Mettler Toledo). Se usaron crisoles de alúmina de 70 µl para la preparación de muestras. El peso usual de la muestra era 7-13 mg. Programa: intervalo de temperatura 25 °C-250 °C, 10 °C/min; o 25 °C-350 °C, 10 °C/min.

- 15 GC

Los disolventes residuales se determinaron por cromatografía de gases usando muestreo de espacio de cabeza. Instrumento de espacio de cabeza HP7694 junto con cromatógrafo de gas A890 equipado con un detector FID (Agilent Technologies).

Determinación de la estructura cristalina

- 20 Se midió el patrón de difracción en polvo usando radiación de sincrotrón a una longitud de onda de 0,80809(8) Å. Los datos se recogieron de 4 a 41 grados 2teta a 15 grados por minuto, esto es 3 minutos por barrido, tamaño de etapa 0,004 grados. La determinación de la estructura cristalina a partir de los datos de difracción en polvo se resolvió usando el programa FOX.

MIBK y PIRIDINA:

- 25 La cantidad de muestra de 50,0 mg con 0,5 ml de N-metilpirrolidona se mezcla en 20 ml de vial de espacio de cabeza, después del equilibrado (30 min) en el horno de espacio de cabeza (80 °C) se inyecta 1 ml de fase vapor en GC. Columna GC: Equidad-5: 30 m x 0,53 mm ID x 5 µm (5 % - fenilmetilpolisiloxano); Temperatura del inyector: 200 °C, escisión 1:4: temperatura del detector FID: 250 °C; horno GC: 40 °C (10 min) – 10 °C/min a 120 °C (0 min) – 40 °C/min a 220 (2 min), He: 23 kPa (40 °C), 33 cm/s, caudal constante.

- 30 Otros disolventes:

- Se mezcla una cantidad de muestra de 50,0 mg en 0,5 ml de N-metilpirrolidona en un vial de espacio de cabeza de 20 ml, después del equilibrado (20 min) en el horno de espacio de cabeza (90 °C) se inyecta 1 ml de fase vapor en GC. Columna GC: RES-SOLV (624 - Agilent para GC rápido): 30 m x 0,53 mm ID x 1 µm (94 % - metilpolisiloxano, 6 % - cianopropilo); Temperatura del inyector: 220 °C, escisión 1:4: temperatura del detector FID: 250 °C; horno GC: 40 °C (4,2 min) – 25 °C/min a 180 °C (0 min), He: 24 kPa (40 °C), 35 cm/s, caudal constante 4,8 ml/min.

Ejemplo Comparativo 1: Procedimiento para la preparación de la Forma K1 de Dasatinib

- Una mezcla de compuesto 1 (394,3 mg, 1 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (390,6 mg, 3 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,348 ml, 2 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 100 °C durante 2,75 h. Se añadió alcohol n-propílico (10 ml) lentamente a través de un condensador y se mantuvo un reflujo suave durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El producto se filtró después de 1 hora y se lavó con n-PrOH (2x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 350 mg.

Ejemplo Comparativo 2: Procedimiento para la preparación de la Forma K2 de Dasatinib

- Una mezcla de compuesto 1 (591,4 mg, 1,5 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (390,6 mg, 3 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,525 ml, 3 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió alcohol n-propílico a la solución agitada a la misma temperatura. El producto empezó a precipitar después de la adición de aproximadamente 5 ml de alcohol n-propílico. Se añadió 1 ml adicional de alcohol n-propílico, la suspensión se agitó a 80 °C durante 5 min y se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El producto se filtró después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, se lavó con alcohol n-propílico (2x) y se secó en el filtro y a presión reducida a 40 °C durante 6 horas. Rendimiento: 640 mg.

- 50

Ejemplo Comparativo 3: Procedimiento para la preparación de la Forma K2 de Dasatinib

- 5 Una mezcla de compuesto 1 (5,91 g, 15 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (3,91 g, 30 mmol) y N-etildiisopropilamina (5,25 ml, 30 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó a 80 °C durante 60 min. Se añadió lentamente alcohol n-propílico (46 ml) y la temperatura se mantuvo a 80 °C. El producto empezó a precipitar después de que la cantidad dada de n-PrOH se hubiera añadido. La suspensión se agitó a 80 °C durante 10 min, después se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante 90 min y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La suspensión se enfrió a 10 °C y después de 15 min el producto se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (3x10 ml) y se secó en el filtro. Rendimiento: 5,18 g.

Ejemplo 4: Procedimiento para la preparación de la Forma B de Dasatinib

- 10 Una mezcla de compuesto 1 (0,45 g, 1,4 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (0,30 g, 2,30 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,30 ml, 1,75 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 60-65 °C durante 2 h. Se añadió lentamente MeOH (35 ml) a esta temperatura seguido de H₂O (55 ml). La solución se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto precipitado se filtró, se lavó con MeOH (5,0 ml) y se secó en el filtro. Rendimiento: 0,42 g.

Ejemplo 5: Procedimiento para la preparación de la Forma B de Dasatinib

- 15 Se calentó butanolato de dasatinib (forma BU-2, 1,00 g, 2,05 mmol) se calentó en una mezcla de etanol (22 ml) y agua (3 ml) a 75 - 80 °C para lograr la disolución completa. Se añadió agua (8 ml) a la misma temperatura. La solución se enfrió a 70 °C y se mantuvo a 70 °C durante 1 h. La temperatura se disminuyó de 70 °C a 5 °C durante 2 h y se mantuvo entre 0 - 5 °C durante 2 h. El producto se filtró y se lavó con EtOH/H₂O (1:1,2 x 10 ml) y se secó a presión reducida a 40 °C/8 h. Rendimiento: 0,61 g.

Ejemplo Comparativo 6: Procedimiento para la preparación de la Forma C de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (0,30 g, 0,76 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (0,49 g, 3,76 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,26 ml, 1,52 mmol) en DMSO (1,25 ml) se agitó a 40 °C durante 3 horas. Se añadió H₂O lentamente a la misma temperatura. La solución se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró, se lavó con H₂O y se secó a presión reducida a 40 °C durante 6 horas. Rendimiento: 0,40 g.

Ejemplo Comparativo 7: Procedimiento para la preparación de la Forma C de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (0,45 g, 1,14 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (0,30 g, 2,30 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,30 ml, 1,75 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió H₂O (4 ml) lentamente y la solución se calentó a 60 °C durante 30 min. La solución se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró, se lavó con H₂O y se secó en el filtro. Rendimiento: 0,39 g.

Ejemplo Comparativo 8: Procedimiento para la preparación de la Forma D de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (0,21 g, 0,53 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (0,36 g, 2,77 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,17 ml, 1,0 mmol) en THF (2,5 ml) se dejó a reflujo durante 8 horas. La solución se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró, se lavó con THF y se secó a presión reducida a 40 °C. Rendimiento: 0,29 g.

Ejemplo Comparativo 9: Procedimiento para la preparación de la Forma E de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (0,30 g, 0,76 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (0,52 g, 3,99 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,26 ml, 1,52 mmol) en 2-metil-THF (1,0 ml) se dejó a reflujo durante 3 horas. La solución se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró y se lavó con 2-metil-THF y se secó en el filtro. Rendimiento: 0,45 g.

Ejemplo Comparativo 10: Procedimiento para la preparación de la Forma F de Dasatinib

- 40 Una mezcla de compuesto 1 (0,30 g, 0,76 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (0,49 g, 3,76 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,26 ml, 1,52 mmol) en dioxano (1,0 ml) se dejó a reflujo durante 3 horas. La suspensión se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró, se lavó con dioxano y se secó en el filtro. Rendimiento: 0,43 g.

Ejemplo Comparativo 11: Procedimiento para la preparación de la Forma G de Dasatinib

- 45 Una mezcla de compuesto 1 (394,3 mg, 1 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (260,4 mg, 2 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,35 ml, 2 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a 90 °C durante 3 h. Se añadió acetona (7 ml) lentamente a la solución agitada a través de un condensador a la misma temperatura manteniendo un reflujo suave. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y después de 1 h el producto se filtró y se lavó con acetona (3x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 550 mg.

Ejemplo Comparativo 12: Procedimiento para la preparación de la Forma G de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (394,3 mg, 1 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (260,4 mg, 2 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,35 ml, 2 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a 100 °C durante 2,5 h. Se añadió acetato de etilo (6 ml) a través de un condensador a la solución agitada a la misma temperatura. La suspensión se agitó y se dejó a reflujo durante 5 min y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El producto se filtró después de 3 h y se lavó con acetato de etilo (2x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 660 mg.

Ejemplo Comparativo 13: Procedimiento para la preparación de la Forma H de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (0,34 g, 0,86 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (0,55 g, 4,22 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,29 ml, 1,7 mmol) en tolueno (6 ml) se dejó a reflujo durante 9 h. La suspensión se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró, se lavó con tolueno y se secó en el filtro, después se secó a presión reducida a 40 °C durante 6 horas. Rendimiento: 0,43 g.

Ejemplo Comparativo 14: Procedimiento para la preparación de la Forma I de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (394,3 mg, 1 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (260,4 mg, 2 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,35 ml, 2 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a 100 °C durante 2,5 h. Se añadió cetona de metil isobutilo (7 ml) a la solución agitada a la misma temperatura. La suspensión se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Después de 1 h el producto se filtró se lavó con cetona de metil isobutilo (2x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 660 mg.

Ejemplo Comparativo 15: Procedimiento para la preparación de la Forma J de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (0,45 g, 1,14 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (0,30 g, 2,30 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,30 ml, 1,75 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 60 - 65 °C durante 2 horas. Se añadió acetona (20 ml) lentamente a esta temperatura seguido de H₂O (30 ml). La solución se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró y se lavó con acetona (5 ml) y se secó en el filtro, después se secó a presión reducida a 40 °C durante 6 horas. Rendimiento: 0,44 g.

Ejemplo Comparativo 16: Procedimiento para la preparación de la Forma J de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (591,4 mg, 1,5 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (390,6 mg, 3 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,525 ml, 3 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió acetona (15 ml) a la solución agitada a través de un condensador a la misma temperatura y se dejó a reflujo. El producto empezó a precipitar después de 3 min. El reflujo continuó durante 5 min más y la mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El producto se filtró después de 4 h, se lavó con acetona (3x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 600 mg.

Ejemplo Comparativo 17: Procedimiento para la preparación de la Forma J de Dasatinib (solvato de acetona)

Una mezcla de compuesto 1 (394,3 mg, 1 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (390,6 mg, 3 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,348 ml, 2 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 100 °C durante 2,5 h. Se añadió acetona (15 ml) lentamente a través de un condensador y se mantuvo un reflujo suave durante 10 min. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente. El producto se filtró después de 1 hora y se lavó con acetona (3x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 360 mg.

Ejemplo Comparativo 18: Procedimiento para la preparación de la Forma A2 de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (591,4 mg, 1,5 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (390,6 mg, 3 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,525 ml, 3 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió alcohol isopropílico a la solución agitada a la misma temperatura. El producto empezó a precipitar después de la adición de aproximadamente 5 ml de alcohol isopropílico. Se añadió 1 ml adicional de alcohol isopropílico, la suspensión se agitó a 80 °C durante 5 min y se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El producto se filtró después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, se lavó con alcohol isopropílico (2x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 640 mg.

Ejemplo Comparativo 19: Procedimiento para la preparación de la Forma A2 de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (5,91 g, 15 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (3,91 g, 30 mmol) y N-etildiisopropilamina (5,25 ml, 30 mmol) en DMSO (15 ml) se agitó a 80 °C durante 60 min. Se añadió alcohol isopropílico (46 ml) lentamente y la solución se mantuvo a 80 °C. El producto empezó a precipitar después de 1-2 min. La suspensión se agitó a 80 °C durante 5 min y se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El producto se filtró después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, se lavó con alcohol isopropílico (2x15 ml) y se secó en el filtro. Rendimiento: 6,18 g.

Ejemplo Comparativo 20: Procedimiento para la preparación de la Forma A1 de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (394,3 mg, 1 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (390,6 mg, 3 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,348 ml, 2 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 100 °C durante 2,5 h. Se añadió alcohol isopropílico (10 ml) lentamente a través de un condensador y se mantuvo un reflujo suave durante 10 min. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente. El producto se filtró después de 1 hora y se lavó con i-PrOH (3x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 370 mg.

Ejemplo Comparativo 21: Procedimiento para la preparación de la Forma L2 de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (0,50 g, 1,27 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (0,33 g, 2,54 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,43 ml, 2,54 mmol) en DMSO (1,3 ml) se agitó a 80 - 85 °C durante 2 horas. Se añadió butan-2-ol (7 ml) lentamente a esta temperatura. La solución se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró, se lavó con butan-2-ol (10 ml) y se secó en el filtro, después se secó a presión reducida a 40 °C durante 6 horas. Rendimiento: 0,56 g.

Ejemplo Comparativo 22: Procedimiento para la preparación de la mezcla de Forma G + M de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (394,3 mg, 1 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (260,4 mg, 2 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,35 ml, 2 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. Se añadió H₂O a la solución agitada a la misma temperatura. El producto precipitó a partir de la solución resultante después de 5-7 min. La suspensión se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Después de 1 h el producto se filtró con H₂O (4x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 470 mg.

Ejemplo Comparativo 23: Procedimiento para la preparación de la Forma H1-7 de Dasatinib (monohidrato)

Una mezcla de compuesto 1 (133,9 mg, 0,5 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (260,4 mg, 2 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,174 ml, 1 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante 2,5 h. Se añadió H₂O (3 ml) a la solución a la misma temperatura. Precipitó un producto gomoso. La suspensión se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto se filtró se lavó con H₂O (2x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 140 mg.

Ejemplo Comparativo 24: Procedimiento para la preparación de Forma T1E2-1 de Dasatinib (hemietanolato)

Una mezcla de compuesto 1 (591,4 mg, 1,5 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (390,6 mg, 3 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,525 ml, 3 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió EtOH (10 ml) a la misma temperatura. La solución resultante se enfrió lentamente. El producto empezó a precipitar a 68 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El producto se filtró después de 4 h, se lavó con EtOH (3x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 550 mg.

Ejemplo Comparativo 25: Procedimiento para la preparación de Forma T1E2-1 de Dasatinib (hemietanolato)

Una mezcla de compuesto 1 (0,45 g, 1,14 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (0,30 g, 2,30 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,30 ml, 1,75 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 60 - 65 °C durante 2 horas. Se añadió EtOH (30 ml) lentamente a esta temperatura seguido de H₂O (40 ml). La solución se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró y se lavó con etanol (5 ml) y se secó en el filtro. Rendimiento: 0,38 g.

Ejemplo Comparativo 26: Procedimiento para la preparación de sustancia amorfa de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (591,4 mg, 1,5 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (390,6 mg, 3 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,525 ml, 3 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 90 °C durante 2,5 h. La solución se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió agua (20 ml) en la mezcla y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. El producto se filtró y se lavó con agua (3x) y se secó en el filtro. Rendimiento: 670 mg.

Ejemplo Comparativo 27: Procedimiento para la preparación de la Forma K1 de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (1,5 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (3 mmol) y N-etildiisopropilamina (3 mmol) en DMF se agitó a 100 °C durante 4 h, se añadió n-propanol a esta temperatura. La suspensión se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró, se lavó mediante i-propanol y se secó en el filtro.

Ejemplo Comparativo 28: Procedimiento para la preparación de la Forma K3 de Dasatinib

Se disolvió Dasatinib (forma H1-7, 1 g) en una mezcla de n-PrOH (30 ml) y H₂O (5 ml) a reflujo. La solución resultante se enfrió rápidamente a 0-5 °C (baño de hielo). El producto se filtró después de 1 h, se lavó con n-PrOH y se secó a presión reducida a 50 °C durante 2 h. Rendimiento 620 mg.

Ejemplo Comparativo 29: Procedimiento para la preparación de la Forma A1 de Dasatinib

Una mezcla de compuesto 1 (1,5 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (3 mmol) y N-etildiisopropilamina (3 mmol) en DMF se agitó a 100 °C durante 4 h, se añadió i-propanol a esta temperatura. La suspensión se enfrió lentamente a 0 -5 °C. El producto se filtró, se lavó mediante i-propanol y se secó en el filtro.

5 Ejemplo Comparativo 30: Procedimiento para la preparación de la Forma A3 de Dasatinib

Se disolvió Dasatinib (forma H1-7, 1 g) en una mezcla de iso-PrOH (30 ml) y H₂O (14 ml) a reflujo. La solución resultante se enfrió rápidamente a 0-5 °C (baño de hielo). El producto se filtró después de 1 h, se lavó con iso-PrOH y se secó a presión reducida a 50 °C durante 2 h. Rendimiento 620 mg.

Ejemplo Comparativo 31: Procedimiento para la preparación de la Forma A3 de Dasatinib

- 10 Se disolvió Dasatinib (forma H1-7, 1 g) en una mezcla de iso-PrOH (30 ml) y H₂O (8 ml) a reflujo. La solución resultante se enfrió rápidamente a 0-5 °C (baño de hielo). El producto se filtró después de 1 h, se lavó con iso-PrOH y se secó a presión reducida a 50 °C durante 2 h. Rendimiento 620 mg.

Ejemplo Comparativo 32: Procedimiento para la preparación de la Forma L1 de Dasatinib

- 15 Una mezcla de compuesto 1 (1,5 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (3 mmol) y N-etildiisopropilamina (3 mmol) en DMF se agitó a 100 °C durante 4 h, se añadió 2-butanol a esta temperatura. La suspensión se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró, se lavó mediante 2-butanol y se secó en el filtro.

Ejemplo Comparativo 33: Procedimiento para la preparación de la Forma L3 de Dasatinib

- 20 Se suspendió Dasatinib (forma L2, 1,0 g, 2,05 mmol) en 2-BuOH (30 ml) y se calentó a reflujo. Se añadió agua (2,0 ml) lentamente en estas condiciones para lograr la disolución completa. La solución resultante se dejó a reflujo 60 min más. La solución resultante se enfrió lentamente a 0-5 °C. El producto se filtró y se secó en el filtro. Rendimiento: 0,85 g, 85 %.

Ejemplo Comparativo 34: Procedimiento para la preparación de la Forma N2 de Dasatinib

- 25 Una mezcla de compuesto 1 (1,5 mmol), N-(2-hidroxietil)piperazina (3 mmol) y N-etildiisopropilamina (3 mmol) se calentó en DMSO a 80 - 85 °C durante 1,5 h. Se añadió n-butanol (7,0 ml) lentamente a esta temperatura. La suspensión se enfrió lentamente a 0 - 5 °C. El producto se filtró y se lavó con n-butanol (10,0 ml) y se secó en el filtro.

Ejemplo Comparativo 35: Procedimiento para la preparación de la Forma P de Dasatinib

- 30 Se disolvió i-propanolato de dasatinib (forma A3, 4,74 g) en DMF (23,7 ml) a 100 °C. Después se añadió agua (23,7 ml) a 100 °C. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente. El producto se filtró, se lavó con agua (3x) y se secó en el filtro.

Ejemplo Comparativo 36: Procedimiento para la preparación de la Forma Q de Dasatinib

La Forma P de Dasatinib se secó en flujo de nitrógeno a 70 °C durante 2 horas.

Ejemplo Comparativo 37: Procedimiento para la preparación de la Forma AA de Dasatinib

- 35 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) [la descripción detallada tiene que estos y todos los métodos siguientes usaban la Forma C, por favor confirmar que esta debe ser la Forma A21. También por favor clarificar si el método podría practicarse con la forma C o bien con la forma A21.] se suspendió en 1 ml de MIPK y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AA. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AA.

Ejemplo Comparativo 38: Procedimiento para la preparación de la Forma AB de Dasatinib

- 45 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de dimetoxietano y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AB.

Ejemplo Comparativo 38a: Procedimiento para la preparación de la Forma AP de Dasatinib

La Forma AB de Dasatinib obtenida mediante el ejemplo 38 se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AP.

Ejemplo Comparativo 39: Procedimiento para la preparación de la Forma AC de Dasatinib

- 5 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de cellosolve y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AC. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AC.

Ejemplo Comparativo 40: Procedimiento para la preparación de la Forma AD de Dasatinib

- 15 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de metilacetato y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AD. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AD.

Ejemplo Comparativo 41: Procedimiento para la preparación de la Forma AE de Dasatinib

- 20 40 mg de Forma A21 de Dasatinib se suspendieron en 1 ml de MeOH y se calentaron desde 25 a 65 °C con una velocidad de calentamiento de 0,1 grados/min hasta la disolución total. Se mezcló a 65 °C durante 1 hora y se enfrió a 5 °C con 1 grado/min, después se filtró se lavó con ~5 ml de MeOH. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AE. La muestra húmeda se secó en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AE.

Ejemplo Comparativo 42: Procedimiento para la preparación de la Forma AF de Dasatinib

- 30 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de etilacetato y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AF. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AF.

Ejemplo Comparativo 43: Procedimiento para la preparación de la Forma AG de Dasatinib

- 35 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de 2-pentanol y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AG. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AG.

Ejemplo Comparativo 44: Procedimiento para la preparación de la Forma AI de Dasatinib

- 45 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de carbonato de dimetilo y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AI.

Ejemplo Comparativo 44a: Procedimiento para la preparación de la Forma AY de Dasatinib

- 50 La Forma AI de Dasatinib obtenida mediante el ejemplo 44 se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AY.

Ejemplo Comparativo 45 Procedimiento para la preparación de la Forma AJ de Dasatinib

La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de isopropilacetato y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AJ. La muestra húmeda se analizó por PXRD proporcionando los siguientes picos característicos a aproximadamente 5,8, 10,2, 11,5, 12,7, 17,4 y 22,0 ± 0,2 grados 2-theta y un patrón de PXRD representado en la figura 107. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AJ.

Ejemplo Comparativo 46 Procedimiento para la preparación de la Forma AK de Dasatinib

La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de etilenglicol y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AK.

Ejemplo Comparativo 46a: Procedimiento para la preparación de la Forma AW de Dasatinib

La Forma AK de Dasatinib obtenida mediante el ejemplo 46 se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AW.

Ejemplo Comparativo 47 Procedimiento para la preparación de la Forma AL de Dasatinib

La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en diclorometano y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 30 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AL. La muestra húmeda se analizó por PXRD proporcionando los siguientes picos característicos a aproximadamente 5,9, 12,3, 17,8, 18,4, 18,7, 23,0 y 23,8 ± 0,2 grados 2-theta y un patrón de PXRD representado en la figura 108. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AL.

Ejemplo Comparativo 48 Procedimiento para la preparación de la Forma AM de Dasatinib

La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de metilformiato y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 30 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AM. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AM.

Ejemplo Comparativo 49 Procedimiento para la preparación de la Forma AN de Dasatinib

La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de terc-butanol y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AN. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AN.

Ejemplo Comparativo 50 Procedimiento para la preparación de Dasatinib Amorfo

La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de 1,2-diclorobenceno y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era una Forma Amorfa.

Ejemplo Comparativo 50a: Procedimiento para la preparación de la Forma BA de Dasatinib

El Dasatinib amorfo obtenido mediante el ejemplo 50 se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma BA.

Ejemplo Comparativo 51 Procedimiento para la preparación de la Forma K3 de Dasatinib

- 5 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de n-propanol y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma K3. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma K3.

Ejemplo Comparativo 52 Procedimiento para la preparación de la Forma AE de Dasatinib

- 10 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se disolvió en 200 µl de DMSO y se calentó desde 25 °C hasta 65 °C con una velocidad de calentamiento de 0,05 °C/min. La muestra con el disolvente se mezcló a 65 °C y se inyectaron 800 µl de MeOH al sistema. Después se enfrió hasta 5 °C con una velocidad de calentamiento de 1 °C/min. La suspensión se filtró y se lavó con ~ 5 ml de MeOH. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AE.

15 Ejemplo Comparativo 53 Procedimiento para la preparación de la Forma AE de Dasatinib

Se suspendieron 40 mg de Forma A21 de Dasatinib en 1 ml de MeOH y se calentaron desde 25 a 65 °C con una velocidad de calentamiento de 0,1 grados/min hasta la disolución total. Se mezcló a 65 °C durante 1 hora y se enfrió a 5 °C con 0,1 grados/min, después se filtró se lavó con ~5 ml de MeOH. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AE.

20 Ejemplo Comparativo 54 Procedimiento para la preparación de la Forma AE de Dasatinib

Se suspendieron 40 mg de Forma A21 de Dasatinib en 200 µl de DMSO y se suspendieron a 25 °C. Se inyectaron 800 µl de MeOH al sistema, después se observó la cristalización espontánea. Los cristales obtenidos se filtraron y se lavaron con ~5 ml de MeOH. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AE.

25 Ejemplo Comparativo 55 Procedimiento para la preparación de la Forma AH de Dasatinib

- 30 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de terc-butanol y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AH. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AH.

Ejemplo Comparativo 56 Procedimiento para la preparación de Dasatinib Amorfo

- 35 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de alcohol bencílico y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era una Forma Amorfa.

Ejemplo Comparativo 57 Procedimiento para la preparación de la Forma AQ de Dasatinib

- 40 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de metiletilcetona ("MEK") y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AQ. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AQ.

Ejemplo Comparativo 58 Procedimiento para la preparación de la Forma AR de Dasatinib

- 50 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de monoclorobenceno y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AR.

Ejemplo Comparativo 58a: Procedimiento para la preparación de la Forma BB de Dasatinib

La Forma AR de Dasatinib obtenida mediante el ejemplo 58 se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma BB.

Ejemplo Comparativo 59 Procedimiento para la preparación de la Forma AS de Dasatinib

- 5 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de éter de monoetilo de propilenglicol ("PGME") y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que
- 10 era la Forma AS. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AS.

Ejemplo Comparativo 60 Procedimiento para la preparación de Dasatinib Amorfo

- 15 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de propilenglicol y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era una Forma Amorfa.

Ejemplo Comparativo 61 Procedimiento para la preparación de la Forma AT de Dasatinib

- 20 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de glicerol y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AT.

Ejemplo Comparativo 61a: Procedimiento para la preparación de la Forma BC de Dasatinib

- 25 La Forma AT de Dasatinib obtenida mediante el ejemplo 61 se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma BC.

Ejemplo Comparativo 62 Procedimiento para la preparación de la Forma AU de Dasatinib

- 30 La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de éter de ciclopentil metilo y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AU. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AU.

- 35 Ejemplo Comparativo 63 Procedimiento para la preparación de la Forma AV de Dasatinib

- La Forma A21 de Dasatinib (40 mg) se suspendió en 1 ml de éter de metil terc-butilo ("MTBE") y se calentó desde 25 °C hasta 50 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min. La muestra con el disolvente se suspendió a 50 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C con una velocidad de calentamiento de 0,5 °C/min, se suspendió durante toda la noche a 25 °C. La muestra se mantuvo en una campana a presión atmosférica y a temperatura ambiente
- 40 durante toda la noche. Se obtuvo la muestra húmeda y se analizó por XRD y se encontró que era la Forma AV. La muestra húmeda se secó en una botella en un horno convencional durante toda la noche a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la forma AV.

Ejemplo Comparativo 64 Procedimiento para la preparación de la Forma T1E2-1 pura de Dasatinib (hemietanolato)

La Forma K2 de Dasatinib (solvato de n-propanol y DMSO) (500 mg) se agitó en 10 ml de EtOH a t.a. durante 4 h.

- 45 Ejemplo Comparativo 65 Procedimiento para la preparación de la Forma T1E2-1 pura de Dasatinib (hemietanolato)

La Forma K2 de Dasatinib (solvato de n-propanol y DMSO) (500 mg) se dejó a reflujo en 10 ml de EtOH durante 4 h.

Ejemplo Comparativo 66 Procedimiento para la preparación de la Forma T1E2-1 pura de Dasatinib (hemietanolato)

El solvato de la Forma A2 de Dasatinib (solvato de i-propanolato y DMSO) (500 mg) se agitó en 10 ml de EtOH a t.a. durante 4 h.

Ejemplo Comparativo 67 Procedimiento para la preparación de la Forma T1E2-1 pura de Dasatinib (hemietanolato)

Se suspendió 2-butanolato de Dasatinib (forma L2, 1,0 g, 2,05 mmol) en EtOH (8,1 ml). Después de calentar a 80 °C se añadió la siguiente porción de EtOH (4,0 ml). Después se añadió agua (2,05 ml) para lograr la disolución completa. La solución se enfrió a 0-5 °C. El producto se filtró y se secó en el filtro. Rendimiento: 0,50 g, 71,4 %. EtOH-A (6:1).

Ejemplo Comparativo 68 Procedimiento para la preparación de la Forma T1E2-1 pura de Dasatinib (hemietanolato)

Se suspendió n-propanolato de Dasatinib (forma K2, 0,60 g, 1,23 mmol) en EtOH (7,0 ml). Después de calentar a 80 °C se añadió la siguiente porción de EtOH (3,4 ml). Después se añadió agua (1,8 ml) para lograr la disolución completa. La solución se enfrió a 0-5 °C. El producto se filtró y se secó en el filtro. Rendimiento: 0,43 g, 71,7 %. EtOH-A (6:1).

Ejemplo Comparativo 69 Procedimiento para la preparación de la Forma T1E2-1 pura de Dasatinib (hemietanolato)

Se suspendió n-butanolato de Dasatinib (forma BU-2, 1,0 g) en EtOH (22 ml). Después se añadió agua (3 ml) en estas condiciones para lograr la disolución completa. A la solución se añadió dasatinib anhidro (50 mg) a 68 °C. La suspensión se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El producto se filtró y se secó en el filtro.

Ejemplo Comparativo 70 Procedimiento para la preparación de la Forma T1E2-1 pura de Dasatinib (hemietanolato)

Calentar 40 mg de DAS (Forma A21) + 880 µl de EtOH + 120 µl de agua a 25-75 °C con 0,1 grados/min, suspender a 75 °C durante 1 h, enfriar hasta 5 °C con 1 grado/min, filtración, lavado con ~5 ml de EtOH, después XRD.

Ejemplo Comparativo 71 Procedimiento para la preparación de la Forma T1E2-1 pura de Dasatinib (hemietanolato)

Calentar 40 mg de DAS (Forma A21) + 880 µl de EtOH + 120 µl de agua a 25-75 °C con 0,05 grados/min, suspender a 65 °C durante 1 h, inyección de 320 µl de agua enfriar hasta 5 °C con 1 grado/min, filtración, lavado con ~5 ml de EtOH, después XRD.

Ejemplo Comparativo 72 Procedimiento para la preparación de la Forma A3 de Dasatinib

Se disolvió Dasatinib (forma A3, 3,50 g) en una mezcla de i-PrOH-H₂O 30:8 (en 140 ml) a reflujo. La solución se enfrió lentamente a aproximadamente 70 °C. El producto empezó a cristalizar a 65-70 °C. La temperatura se mantuvo en este valor durante aproximadamente 20 min después se disminuyó a 50 °C y se mantuvo durante 15 min. La mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se filtró, se lavó con i-PrOH (2x) y se secó a presión reducida a 50 °C durante 2 h. Rendimiento: 2,44 g.

Ejemplo Comparativo 73 Procedimiento para la preparación de la Forma A21 bruta de Dasatinib en escala 1-g

Una mezcla de compuesto 1 (1,58 g, 4 mmol) y N-(2-hidroxietil)piperazina (1,56 g, 12 mmol) se agitó en DMSO (4 ml) a 70 °C durante 3 h. Se añadió i-PrOH (12 ml) a la misma temperatura para precipitar el producto. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se filtró, se lavó con i-PrOH (2x) y se secó. Rendimiento: 1,37 g, 70 %.

Ejemplo Comparativo 74 Procedimiento para la preparación de la Forma A3 de Dasatinib en escala 1-g

El Dasatinib bruto (forma A21, 800 mg, ejemplo 73) se disolvió en una mezcla de i-PrOH-H₂O 30:8 (32 ml) a reflujo. La solución se enfrió lentamente a aproximadamente 70 °C. El producto empezó a cristalizar a 65-70 °C. La temperatura se mantuvo en este valor durante aproximadamente 20 min después se disminuyó a 50 °C y se mantuvo durante 15 min. La mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se filtró, se lavó con i-PrOH (2x) y se secó a presión reducida a 50 °C durante 3 h. Rendimiento: 580 mg, 73 %.

Ejemplo Comparativo 75 Procedimiento para la preparación de la Forma A21 bruta de Dasatinib en escala 1-kg

Una mezcla de compuesto 1 (1000 g, 2,54 mol) y N-(2-hidroxietil)piperazina (991 g, 7,61 mol) se agitó en DMSO (2,54 l) en nitrógeno a 70 °C durante 3 h. Se añadió i-PrOH (7,62 l) a la misma temperatura durante 15 min para precipitar el producto. La mezcla se enfrió a 20 °C durante 30 min y se agitó a 20 °C durante 1 h. El producto se filtró, se lavó con i-PrOH (2 x 3,5 l) y se secó. Rendimiento: 866 g, 70 %.

Ejemplo Comparativo 76 Procedimiento para la preparación de la Forma A3 de Dasatinib en escala 1-kg

El Dasatinib bruto (forma A21, 800 g, ejemplo 75) se disolvió en una mezcla de i-PrOH-H₂O 30:8 (32 l) a reflujo en nitrógeno. La solución se enfrió lentamente a aproximadamente 70 °C. El producto empezó a cristalizar a 65-70 °C. La temperatura se mantuvo en este valor durante aproximadamente 20 min después se disminuyó a 50 °C y se mantuvo durante 15 min. La mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se filtró, se lavó con i-PrOH (2 x 3 l) y se secó a presión reducida a 50 °C durante 3 h.

Rendimiento: 580 g, 73 %.

Ejemplo Comparativo 77 Procedimiento para la preparación de la Forma BD de Dasatinib

- 5 Calentar 40 mg de DAS (Forma A21) + 1 ml de DiMeCarbonato hasta 50 °C con velocidad de calentamiento de 0,5 grados/min, suspender a 50 °C durante 4 horas, enfriar a 25 °C con velocidad de enfriamiento de 0,1 grados/min, suspensión durante 3 días a 25 °C y evaporación del disolvente en la campana durante 2 días. Después secar en un horno a 55 °C durante toda la noche.

Ejemplo Comparativo 78 Procedimiento para la preparación de la Forma BG de Dasatinib

- 10 Calentar 40 mg de DAS (Forma A21) + 1 ml de MIPK hasta 50 °C con velocidad de calentamiento de 0,5 grados/min, suspender a 50 °C durante 4 horas, enfriar a 25 °C con velocidad de enfriamiento de 0,1 grados/min, suspensión durante 3 días a 25 °C y evaporación del disolvente en la campana durante 2 días, después secar en un horno a 55 °C durante toda la noche.

Ejemplo Comparativo 79 Procedimiento para la preparación de la Forma BJ de Dasatinib

- 15 Calentar 40 mg de DAS (Forma A21) + 1 ml de monoclórobenceno hasta 50 °C con velocidad de calentamiento de 0,5 grados/min, suspender a 50 °C durante 4 horas, enfriar a 25 °C con velocidad de enfriamiento de 0,1 grados/min, suspensión durante 3 días a 25 °C y evaporación del disolvente en la campana durante 2 días.

Ejemplo Comparativo 79a: Procedimiento para la preparación de la Forma BB de Dasatinib

La forma BJ de dasatinib obtenida mediante el ejemplo 79 se secó en una botella en un horno convencional a 55 °C. La muestra obtenida se analizó por XRD y se encontró que era la Forma BB.

Ejemplo Comparativo 80: Preparación de una formulación farmacéutica de la Forma A3 de Dasatinib

- 20 La forma A3 de Dasatinib, que tiene los picos principales de PXRD a 6,0, 11,9, 12,0, 14,9, 17,9, 18,3, 18,8, 21,4, 22,9, 24,2 y $24,7 \pm 0,2$ grados dos-teta y todos los componentes presentados en la tabla a continuación se pesaron juntos y se mezclaron.

Componente	Peso (mg)
Forma A3 de Dasatinib	70
Monohidrato de lactosa	100
Estearato de magnesio	5
Celulosa microcristalina	50
Hidroxipropilmetil celulosa	50
Peso total	275

- 25 La mezcla anterior se presionó para formar un comprimido que se analizó después por PXRD proporcionando los siguientes picos principales: 6,0, 11,9, 14,9, 17,9, 18,3, 24,2 y $24,7 \pm 0,2$ grados que pertenecen a la forma A3.

Ejemplo 81: Procedimiento para la preparación de la Forma B de Dasatinib

- 30 La Forma C de Dasatinib (1 g) y 25 ml de metanol se mezclaron y la mezcla se calentó gradualmente hasta 65 °C durante 1 hora. La solución opalescente obtenida se mantuvo a 65 °C durante 1 hora. Después la solución se enfrió gradualmente hasta 5 °C durante 1 hora. El producto se filtró, se lavó con metanol y se secó a 55 °C durante toda la noche.

Ejemplo Comparativo 82: Preparación de una formulación farmacéutica de Dasatinib amorfo

El Dasatinib amorfo y todos los componentes presentados en la tabla a continuación se pesaron juntos y se mezclaron.

Componente	Peso (mg)
Dasatinib amorfo	70
Monohidrato de lactosa	100
Estearato de magnesio	5

Componente	Peso (mg)
Celulosa microcristalina	50
Hidroxipropilmetil celulosa	50
Peso total	275

La mezcla anterior se presionó para formar un comprimido que se analizó después por PXRD para proporcionar la fase amorfa con picos de excipientes.

Ejemplo Comparativo 83: Preparación de una formulación farmacéutica de la Forma B de Dasatinib

- 5 La forma B de Dasatinib, que tiene los picos principales de PXRD a 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y 29,1 $\pm$ 0,2 grados dos-teta y todos los componentes presentados en la tabla a continuación se pesaron juntos y se mezclaron.

Componente	Peso (mg)
Forma B de Dasatinib	70
Monohidrato de lactosa	100
Estearato de magnesio	5
Celulosa microcristalina	50
Hidroxipropilmetil celulosa	50
Peso total	275

- 10 La mezcla anterior se presionó para formar un comprimido que se analizó después por PXRD proporcionando los picos principales 7,2 y 14,4 $\pm$ 0,2 grados dos-teta.

Ejemplo Comparativo 84: Preparación de una formulación farmacéutica de la Forma C de Dasatinib

La forma C de Dasatinib que tiene los picos principales de PXRD 6,1, 11,8, 15,1, 16,6, 18,2, 19,3, 20,8, 21,6, 23,0, 23,8, 24,3, 24,8 y 25,5 $\pm$ 0,2 grados dos-teta y todos los componentes presentados en la tabla a continuación se pesaron juntos y se mezclaron.

Componente	Peso (mg)
Forma C de Dasatinib	70
Monohidrato de lactosa	100
Estearato de magnesio	5
Celulosa microcristalina	50
Hidroxipropilmetil celulosa	50
Peso total	275

- 15 La mezcla anterior se presiona para formar un comprimido que se analiza después por PXRD para proporcionar los picos principales 6,1, 11,8, 15,1, 18,2 y 24,3 grados dos-teta.

Ejemplo Comparativo 85: Preparación de una formulación farmacéutica de la Forma A21 de Dasatinib

- 20 La forma A21 de Dasatinib que tiene los picos principales de PXRD a 6,0, 11,9, 15,1, 18,2, 20,8, 23,9, 24,3 y 25,5 $\pm$ 0,2 grados dos-teta y todos los componentes presentados en la tabla a continuación se pesaron juntos y se mezclaron.

Componente	Peso (mg)
Forma A21 de Dasatinib	70
Monohidrato de lactosa	100
Estearato de magnesio	5
Celulosa microcristalina	50
Hidroxipropilmetil celulosa	50
Peso total	275

La mezcla anterior se presionó para formar un comprimido que se analizó después por PXRD proporcionando los picos principales 6,0, 11,9, 15,1, 18,2 y 24,3 grados dos-teta.

5 Ejemplo Comparativo 86: Procedimiento para la preparación de la Forma BL de Dasatinib

La forma A21 bruta de dasatinib (240 mg) se disolvió en glicerol formal (1,25 ml) calentando a 130 °C durante 1 min. La solución se dejó enfriar espontáneamente a 20 °C en aproximadamente 20 min y después la muestra se dejó reposar a 20 °C durante 20 min adicionales. Los cristales formados se recuperaron por filtración, se lavaron mediante TBME (15 ml) y se secaron al aire durante 1 h.

10 Ejemplo Comparativo 87: Procedimiento para la preparación de la Forma N-6 de Dasatinib

Se secó Dasatinib (forma P) a 200 °C en nitrógeno durante 2 horas.

Ejemplo Comparativo 88: Procedimiento para la preparación de la Forma N-6 de Dasatinib

Se calentó Dasatinib (200 mg, forma A3) en un baño de aceite gradualmente hasta 208 °C a 0,7 Pa finales durante aproximadamente 15 min. No se observó sublimación. MS demostró que la muestra era dasatinib puro (sin ningún cambio químico).

Ejemplo Comparativo 89: Procedimiento para la preparación de la Forma BM de Dasatinib

Una suspensión de 30 mg de Dasatinib (forma C) en MeOH (1 ml) se disolvió calentando a 64 °C durante 30 minutos y después la temperatura se redujo hasta 0 °C durante 1-2 minutos. Se creó una fase cristalina inmediatamente después de la caída de temperatura. El sólido se separó por filtración y se secó en un filtro en una corriente de N₂.

20 Ejemplo Comparativo 90: Procedimiento para la preparación de la Forma BM de Dasatinib

Una suspensión de 40 mg de Dasatinib (forma C) en 1 ml de MeOH se enfrió desde T.A. a (-15 °C) durante 5 min. Después calentar a 65 °C durante 170 min, mantener 10 min a 65 °C y después enfriar a (-15 °C) durante 170 min. Filtración en N₂.

Ejemplo 91: Conversión de la Forma N6 en la forma B:

25 Se puso Dasatinib (forma N-6, 75 mg) en un vial y se añadió 1 ml de metanol. La suspensión se dejó después a 0 °C durante 2 días. La fase sólida se filtró y se dejó secar al aire. La muestra se analizó por PXRD y proporcionó la forma N-6 que contenía aproximadamente un 10 % de forma B.

Ejemplo 92: Conversión de la Forma N6 en la forma B:

30 Se puso Dasatinib (forma N-6, 75 mg) en un vial y se añadió 1 ml de metanol. La suspensión se dejó después a 20 °C durante 2 días respectivamente. La fase sólida se filtró y se dejó secar al aire. La muestra se analizó por PXRD y proporcionó la forma N-6 que contenía aproximadamente un 1 % de forma B.

En vista de lo anterior, se apreciará que la invención descrita en el presente documento entre otros se refiere a los siguientes artículos:

35 Artículo 39. Una forma anhidra de dasatinib caracterizada por los datos seleccionados de un grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y 29,1 ± 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 2 y una combinación de los mismos.

Artículo 40. La forma anhidra de dasatinib del artículo 39, caracterizada por un patrón que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y 29,1 ± 0,2

grados 2-theta.

Artículo 41. La forma anhidra de dasatinib de uno cualquiera de los artículos 39-40, caracterizada por un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 2.

5 Artículo 42. La forma anhidra de dasatinib de uno cualquiera de los artículos 38-41, caracterizada por un patrón de PXRD que tiene picos a aproximadamente 7,2 y 14,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos en las posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: 11,9, 16,5, 17,3, 19,1, 22,4 y 25,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

10 Artículo 43. La forma anhidra de dasatinib de uno cualquiera de los artículos 39-42, caracterizada adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,2, 11,9, 14,4, 16,5 y 25,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,5, 14,4, 16,5, 19,1 y 22,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 7,2, 14,4, 16,5, 19,1 y 25,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

15 Artículo 44. La forma anhidra de dasatinib de uno cualquiera de los artículos 39-43, caracterizada adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un contenido de agua de aproximadamente un 0,5 % en peso como se mide por KF; y un contenido de disolventes residuales de aproximadamente un 0,5 % en peso como se mide por GC.

20 Artículo 45. La forma anhidra de dasatinib de uno cualquiera de los artículos 39-44, teniendo menos de aproximadamente un 15 % en peso, preferentemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, más preferentemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib N-6 caracterizada por un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 6,9, 12,4, 13,2, 13,8, 16,8, 17,2, 21,1, 24,4, 24,9 y 27,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y H1-7 caracterizada por un patrón de XRD en polvo con picos a aproximadamente 4,6, 9,2, 11,2, 13,8, 15,2, 17,9, 19,5, 23,1, 23,6, 25,9 y 28,0 $\pm$ 0,2 grados 2-theta o cualquier otra forma.

25 Artículo 46. Un método para preparar una forma anhidra de dasatinib caracterizada por los datos seleccionados de un grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y 29,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 2 y una combinación de los mismos, que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxietil)piperazina, N-etildiisopropilamina y una mezcla de DMSO, metanol y agua.

30 Artículo 47. El método del artículo 46, en donde la cristalización comprende hacer reaccionar el compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO para obtener una solución que comprende dasatinib, añadir metanol y después agua a dicha solución para obtener una segunda solución y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

Artículo 48. El método del artículo 46-47, en donde la reacción del compuesto 1, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C.

35 Artículo 49. El método de uno cualquiera de los artículos 46-48, en donde el metanol y el agua se añaden a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C.

Artículo 50. El método de uno cualquiera de los artículos 46-49, en donde la precipitación se realiza enfriando la solución.

Artículo 51. El método del artículo 46, que comprende adicionalmente recuperar la forma cristalina.

40 Artículo 52. Un método para preparar una forma anhidra de dasatinib caracterizada por los datos seleccionados de un grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y 29,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 2 y una combinación de los mismos, que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende etanol y agua.

45 Artículo 53. El método del artículo 52, en donde la cristalización comprende proporcionar una solución que comprende dasatinib en una mezcla de etanol y agua y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

Artículo 54. El método de uno cualquiera de los artículos 52-53, en donde la solución se proporciona combinando dasatinib y una mezcla de etanol y agua y calentar la combinación.

50 Artículo 55. El método de uno cualquiera de los artículos 52-54, en donde el calentamiento es a una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 80 °C.

Artículo 56. El método de uno cualquiera de los artículos 52-55, en donde la precipitación se realiza enfriando la segunda solución a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

- Artículo 57. Un método para preparar una forma anhidra de dasatinib caracterizada por los datos seleccionados de un grupo que consiste en: un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y 29,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 2 y una combinación de los mismos, que comprende proporcionar una solución opalescente de dasatinib en metanol y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.
- 5
- Artículo 58. El método del artículo 57, en donde la solución opalescente se proporciona combinando dasatinib y metanol y calentar la combinación.
- Artículo 59. El método de uno cualquiera de los artículos 57-58, en donde el calentamiento es a una temperatura de aproximadamente 65 °C.
- 10
- Artículo 60. El método de uno cualquiera de los artículos 57-59, en donde la precipitación se realiza enfriando la solución opalescente a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.
- Artículo 61. El método de uno cualquiera de los artículos de métodos precedentes, que comprende adicionalmente recuperar la forma cristalina.
- 15
- Artículo 66. Una formulación que comprende dasatinib anhidro de uno cualquiera de los artículos precedentes y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Artículo 67. Una composición farmacéutica que comprende dasatinib anhidro preparado por el proceso de cualquiera de los artículos precedentes y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Artículo 68. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende dasatinib anhidro de uno cualquiera de los artículos precedentes y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20
- Artículo 69. Uso del dasatinib anhidro de uno cualquiera de los artículos precedentes o para la fabricación de una composición farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Forma anhidra de dasatinib caracterizada por un patrón de PXRD que tiene cualquiera de 5 picos seleccionados de la lista que consiste en: 7,2, 11,9, 14,4, 16,5, 17,3, 19,1, 20,8, 22,4, 23,8, 25,3 y 29,1 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

2. La forma anhidra de dasatinib de la reivindicación 1, caracterizada por un patrón de PXRD que tiene picos a 7,2 y 14,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta y cualquiera de 3 picos en las posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: 11,9, 16,5, 17,3, 19,1, 22,4 y 25,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

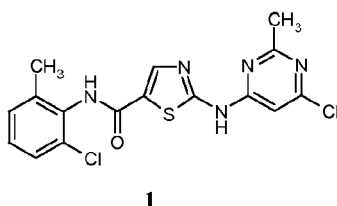
3. La forma anhidra de dasatinib de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizada adicionalmente por los datos seleccionados entre el grupo que consiste en: un patrón de XRD en polvo con picos a 7,2, 11,9, 14,4, 16,5 y 25,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a 7,5, 14,4, 16,5, 19,1 y 22,4 $\pm$ 0,2 grados 2-theta; un patrón de XRD en polvo con picos a 7,2, 14,4, 16,5, 19,1 y 25,3 $\pm$ 0,2 grados 2-theta.

4. La forma anhidra de dasatinib de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada por un patrón de XRD en polvo como se representa en la figura 2.

5. La forma anhidra de dasatinib de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada adicionalmente por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un contenido de agua de aproximadamente un 0,5 % en peso medido por KF.

6. La forma anhidra de dasatinib de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que tiene menos de aproximadamente un 15 % en peso, o menos de aproximadamente un 10 % en peso, o menos de aproximadamente un 5 % en peso de las formas cristalinas de Dasatinib N-6 caracterizada por un patrón de XRD en polvo con picos a 6,9, 12,4, 13,2, 13,8, 16,8, 17,2, 21,1, 24,4, 24,9 y 27,8 $\pm$ 0,2 grados 2-theta, y H1-7 caracterizada por un patrón de XRD en polvo con picos a 4,6, 9,2, 11,2, 13,8, 15,2, 17,9, 19,5, 23,1, 23,6, 25,9 y 28,0 $\pm$ 0,2 grados 2-theta o cualquier otra forma.

7. Un método para preparar la forma anhidra de dasatinib de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1 de la siguiente fórmula



8. El método de la reivindicación 7, en donde la reacción del compuesto de fórmula 1, N-(2-hidroxiethyl)piperazina y N-etildiisopropilamina en DMSO se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C y/o en donde el metanol y el agua se añaden a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C y/o en donde la precipitación se realiza enfriando la solución.

9. Un método para preparar la forma anhidra de dasatinib de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende cristalizar dasatinib a partir de una mezcla que comprende etanol y agua, preferentemente, en donde la cristalización comprende proporcionar una solución de dasatinib en una mezcla de etanol y agua, y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión.

10. El método de la reivindicación 9, en donde la solución se proporciona combinando dasatinib y una mezcla de etanol y agua, y calentando la combinación, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 80 °C; y/o en donde la precipitación se realiza enfriando la segunda solución a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

11. Un método para preparar una forma anhidra de dasatinib de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende proporcionar una solución opalescente de dasatinib en metanol, y precipitar dicha forma cristalina para obtener una suspensión, preferentemente, en donde la solución opalescente se proporciona combinando dasatinib y metanol, y calentar la combinación, preferentemente en donde el calentamiento es a una temperatura de aproximadamente 65 °C; y/o en donde la precipitación se realiza enfriando la solución opalescente a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 0 °C.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, que comprende adicionalmente recuperar la forma cristalina.
13. Una formulación o una composición farmacéutica que comprende dasatinib como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 14. Dasatinib como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para usar en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML) y leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma de Filadelfia.

Figura 1: patrón de PXRD de la forma K2 de Dasatinib



Figura 2: patrón de PXRD de la forma B de Dasatinib

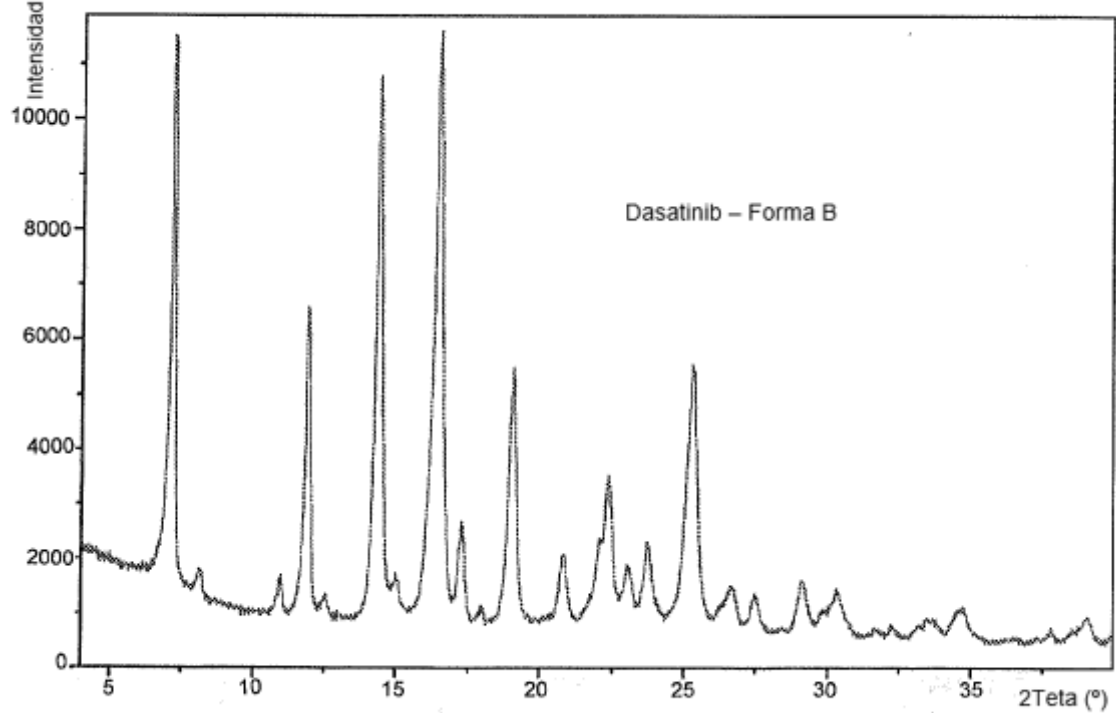


Figura 3: patrón de PXRD de la forma C de dasatinib

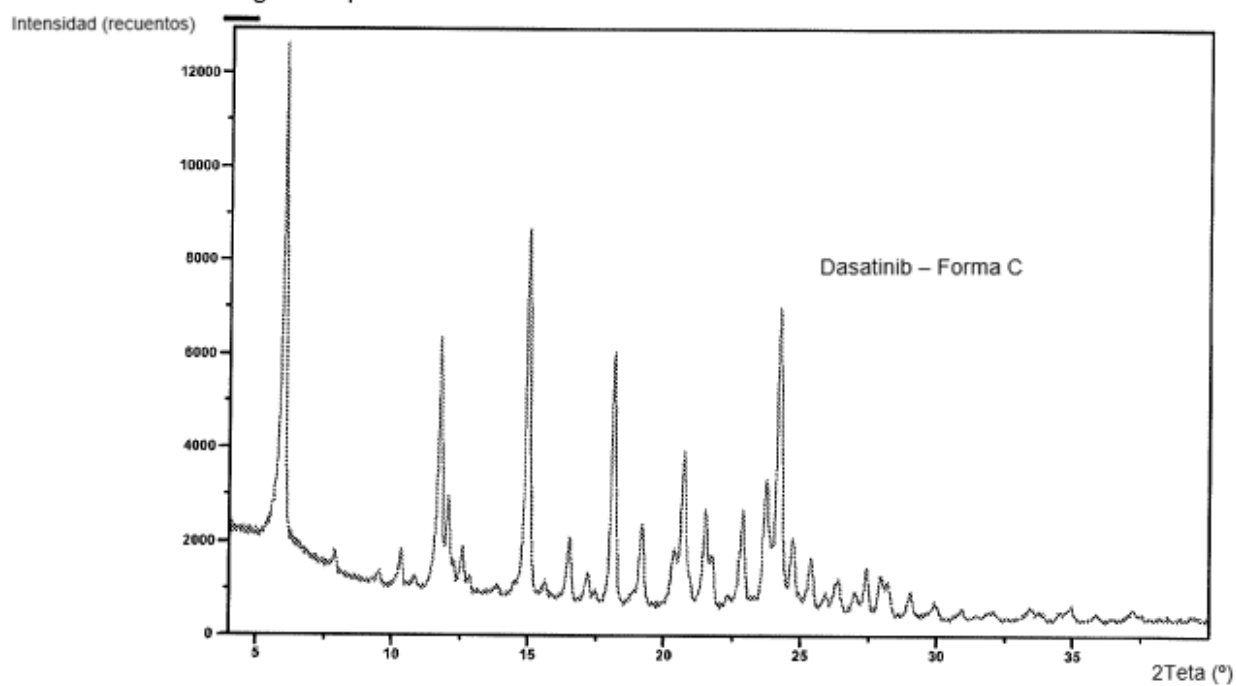


Figura 4: patrón de PXRD de la forma D de dasatinib

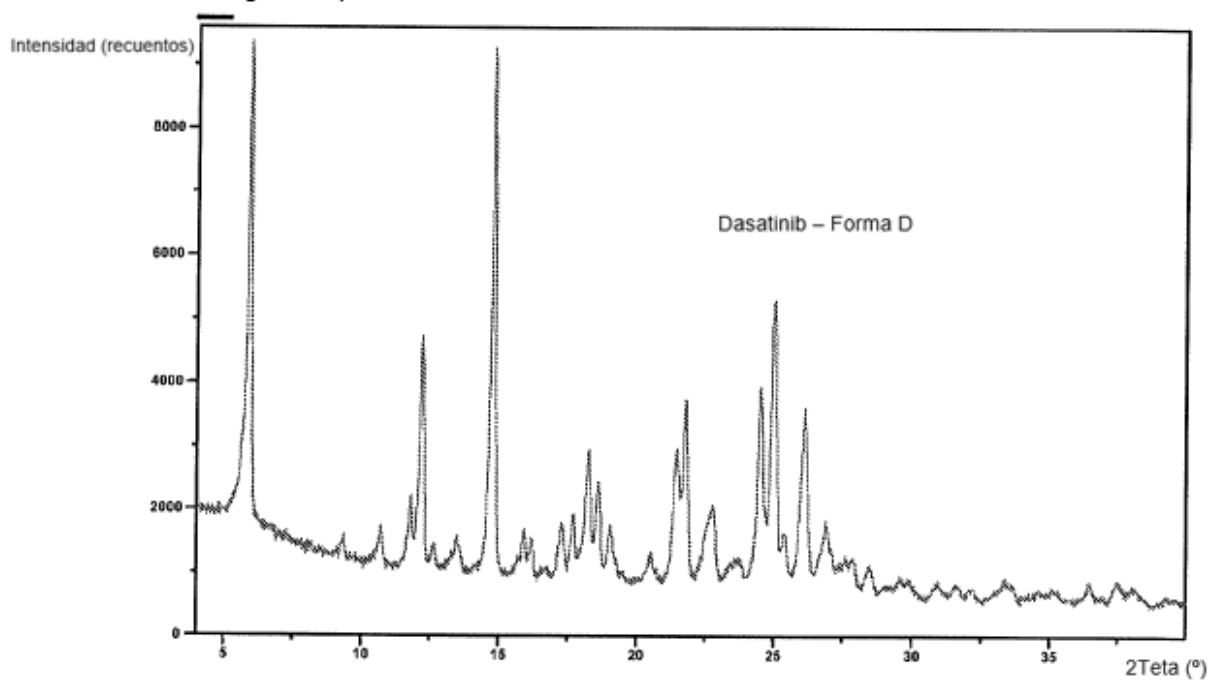


Figura 5: patrón de PXRD de la forma E de dasatinib

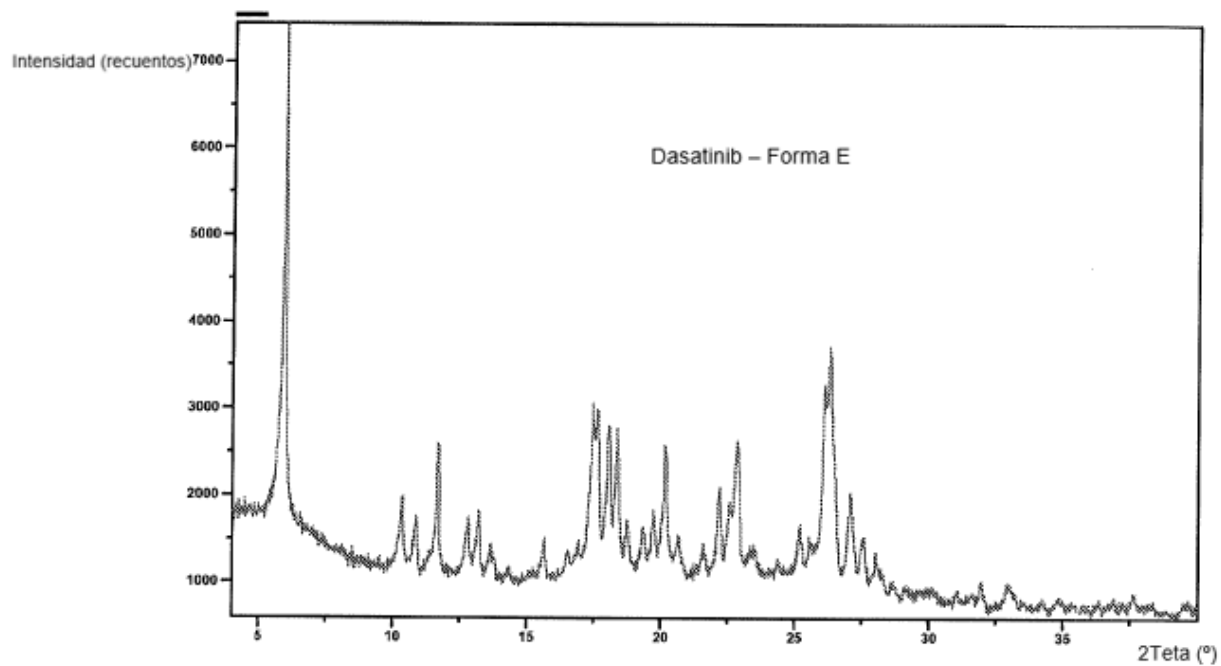


Figura 6: patrón de PXRD de la forma F de dasatinib

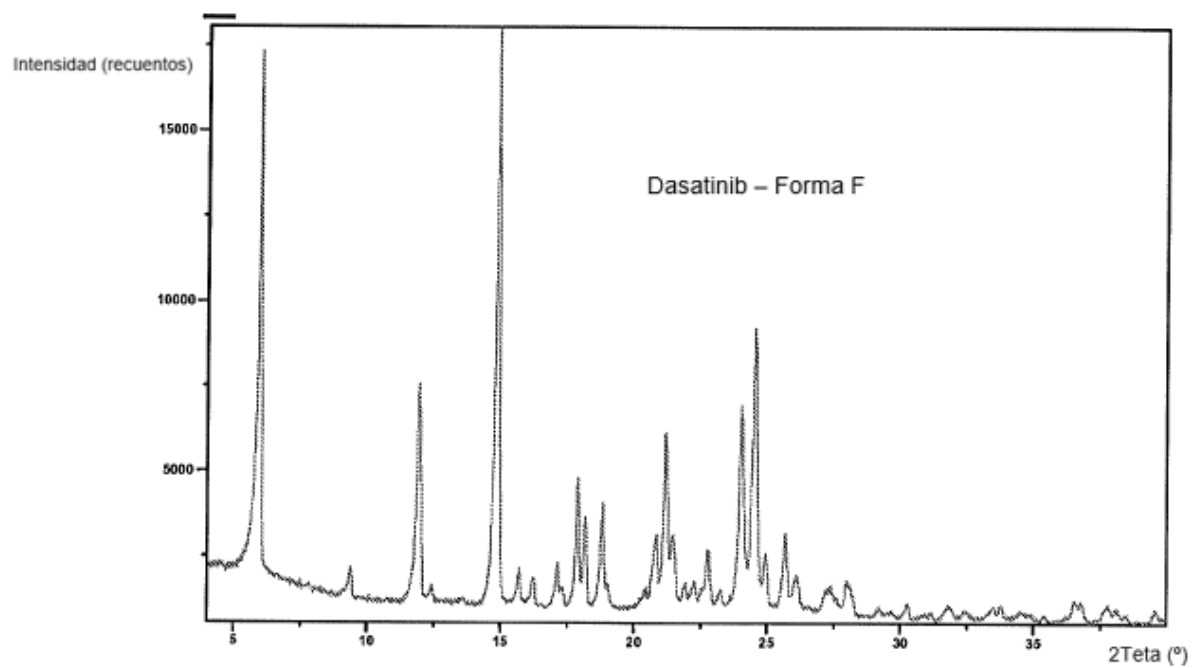


Figura 7: patrón de PXRD de la forma G de Dasatinib

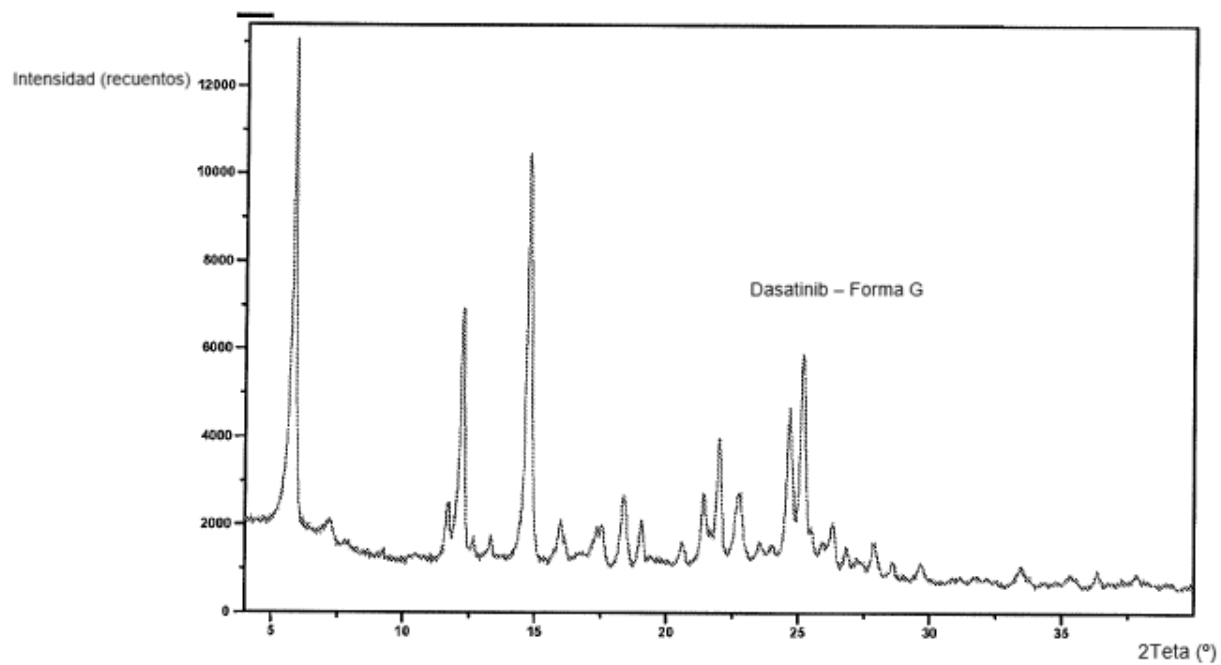


Figura 8: patrón de PXRD de la forma H de Dasatinib

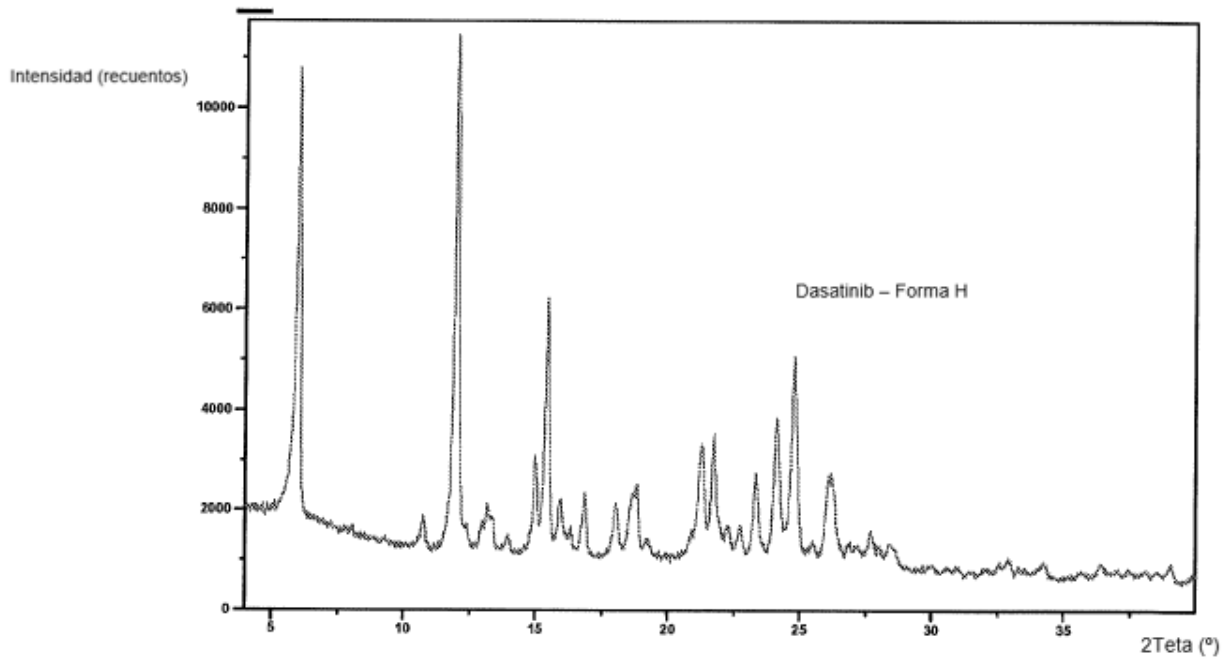


Figura 9: patrón de PXRD de la forma I de Dasatinib

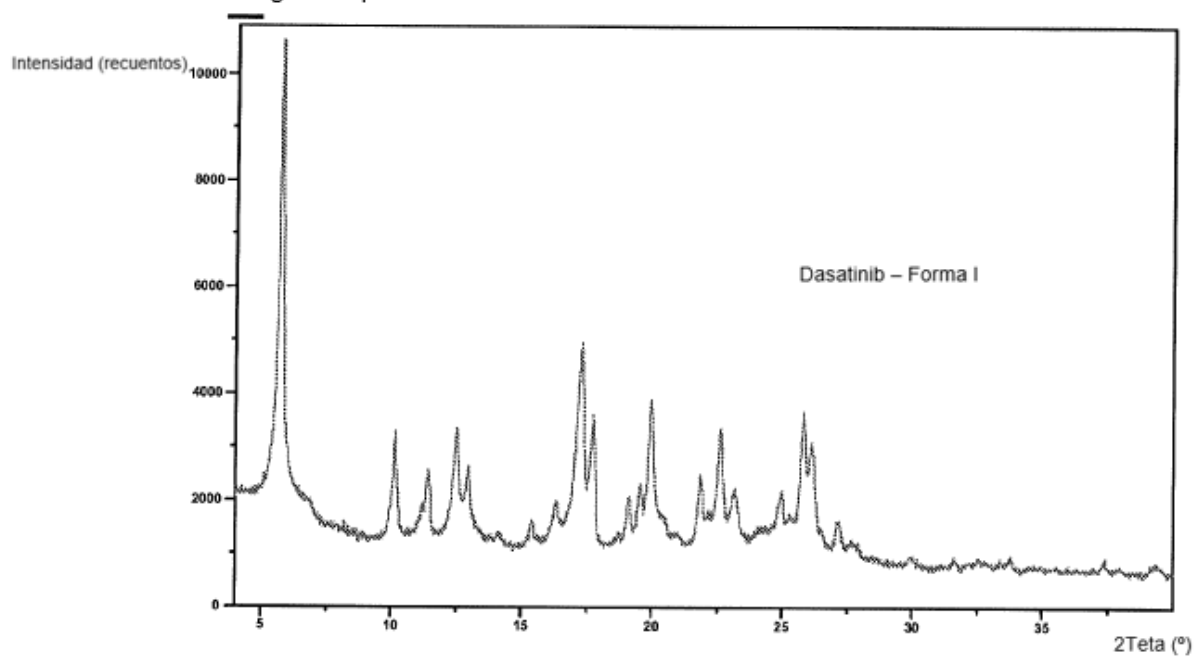


Figura 10: patrón de PXRD de la forma J de Dasatinib

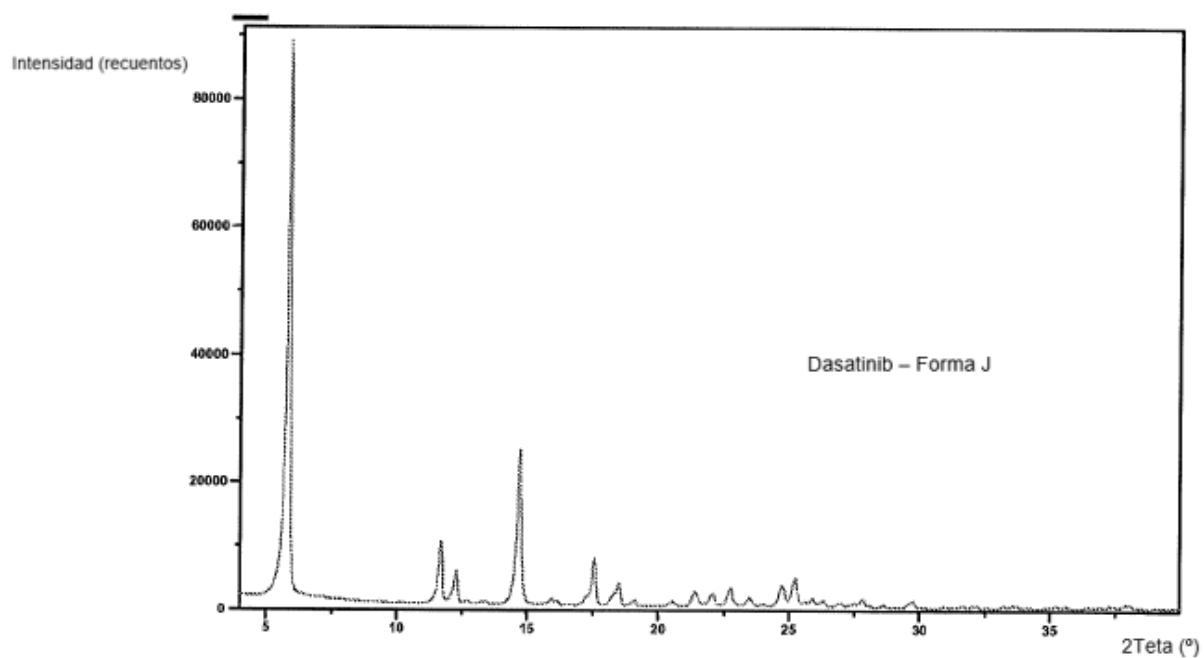


Figura 11: patrón de PXRD de la forma A2 de Dasatinib

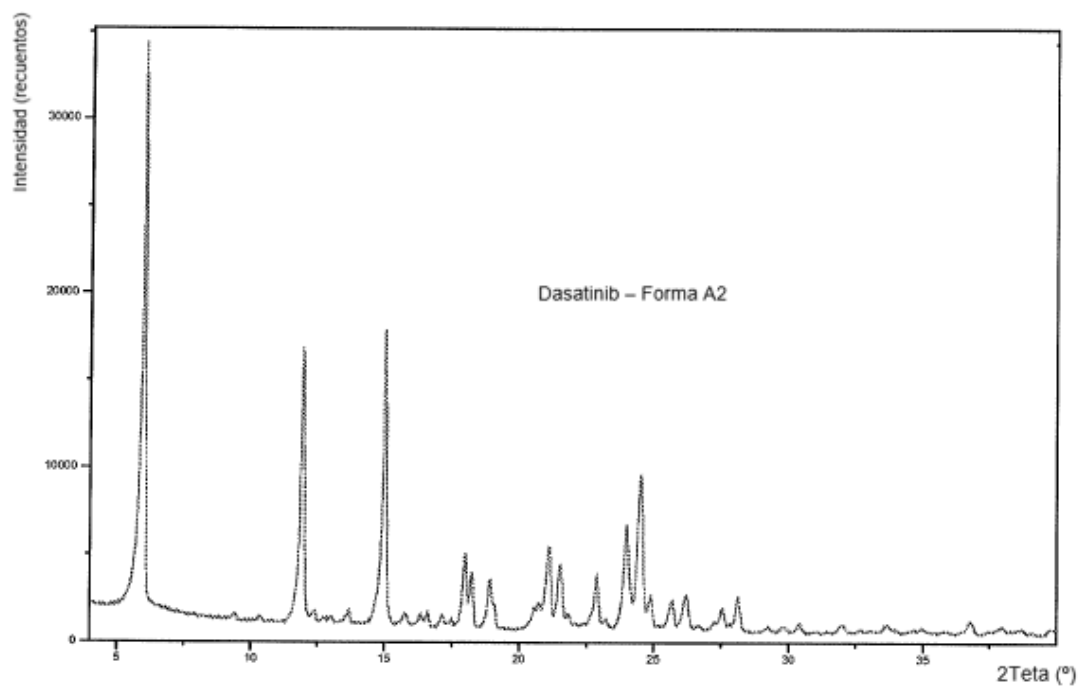


Figura 12: patrón de PXRD de la forma L2 de Dasatinib

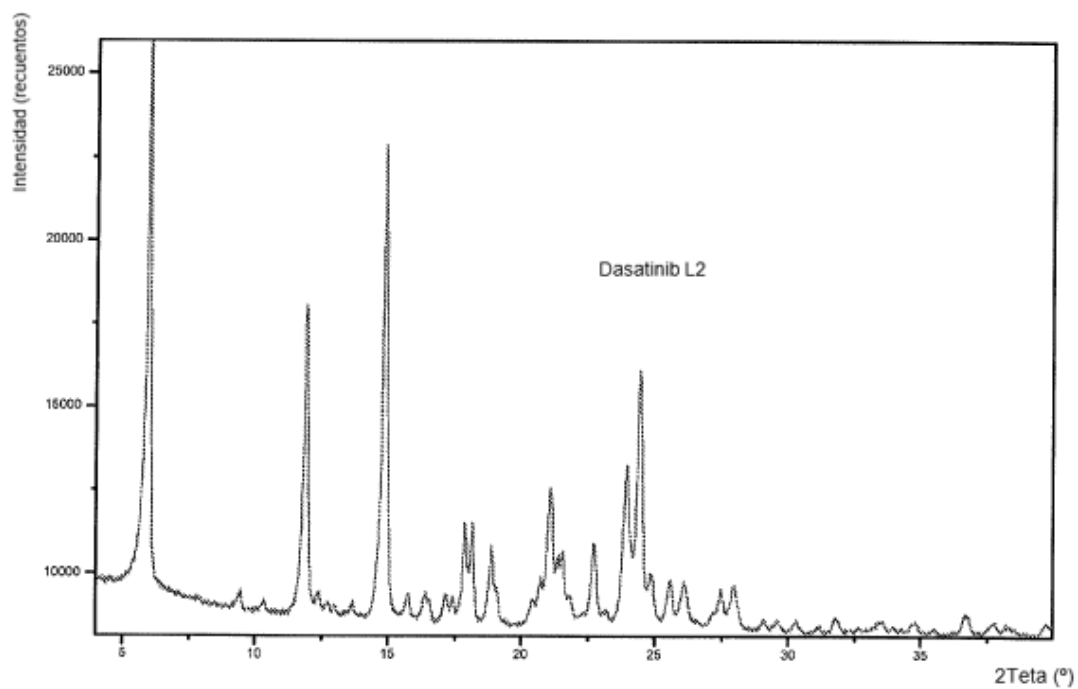


Figura 13: patrón de PXRD de una mezcla de las formas G y M de Dasatinib

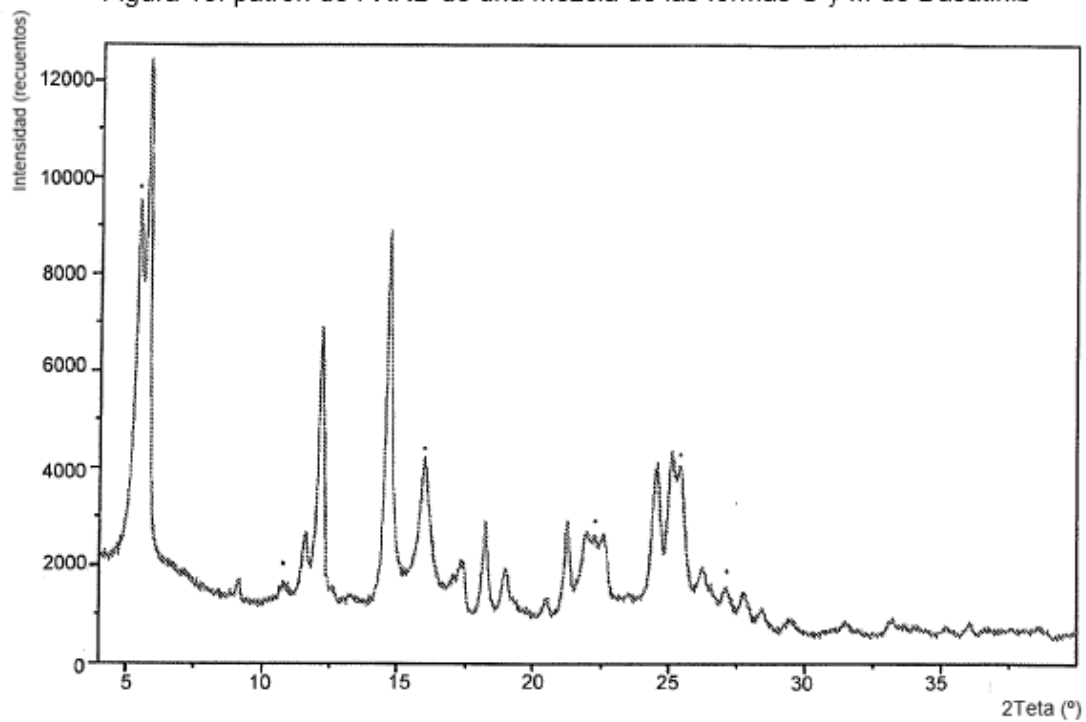


Figura 14: patrón de PXRD de la forma H1-7 de Dasatinib (monohidrato)

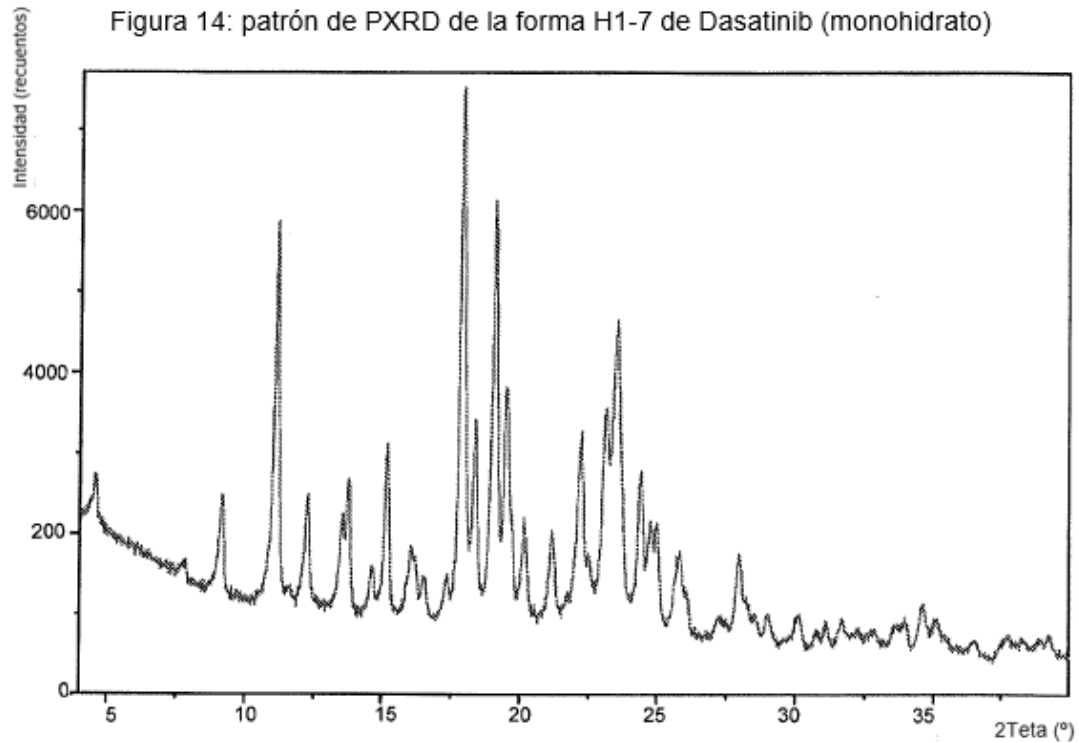


Figura 15: patrón de PXRD de la forma T1E2-1 de Dasatinib (hemi-etanolato)

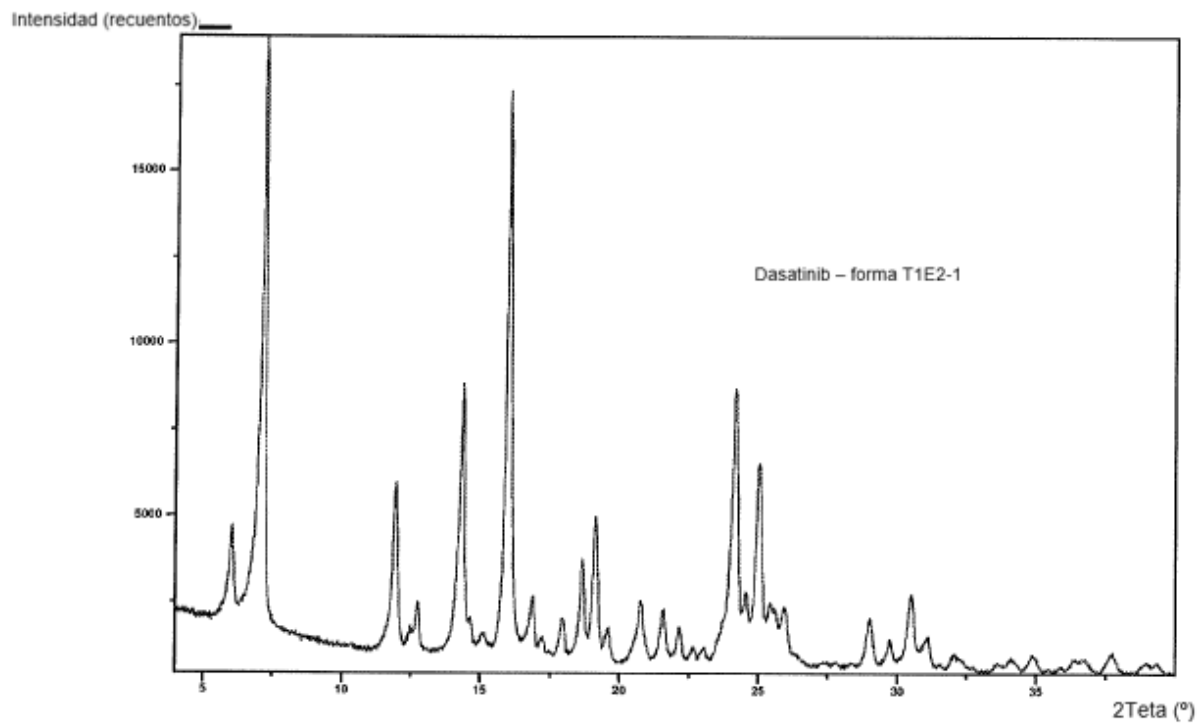


Figura 16: patrón de PXRD de Dasatinib amorfo

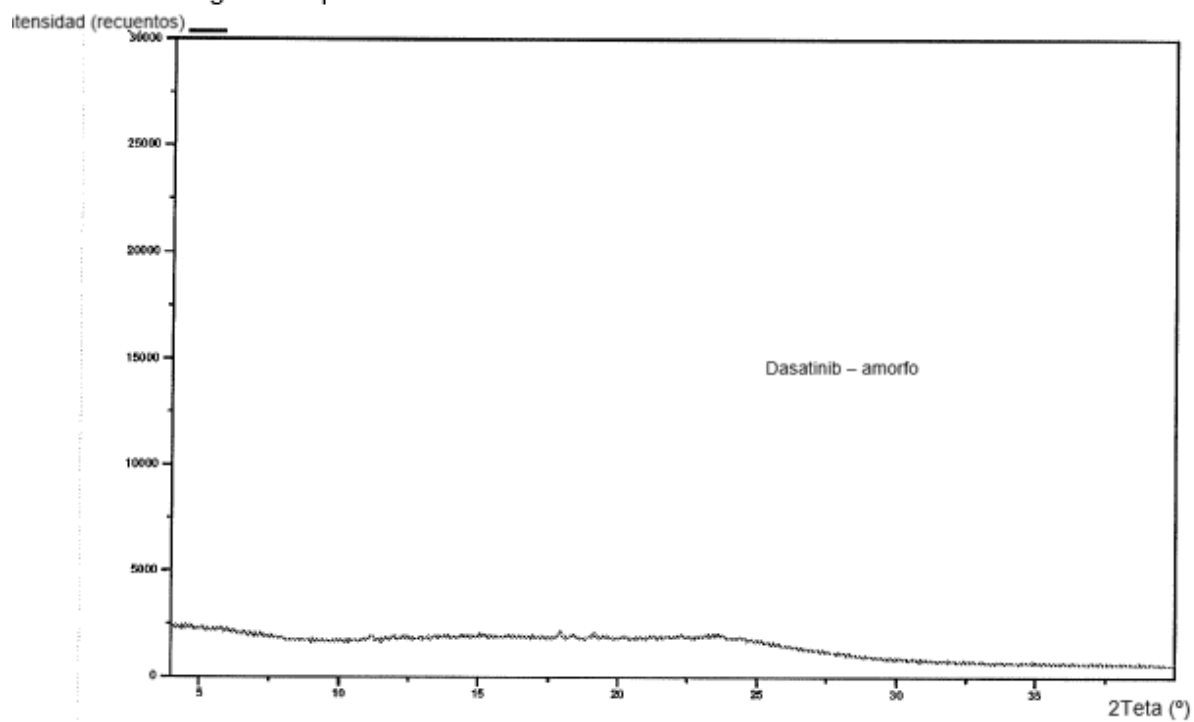


Figura 17: patrón de PXRD de la forma A1 de Dasatinib

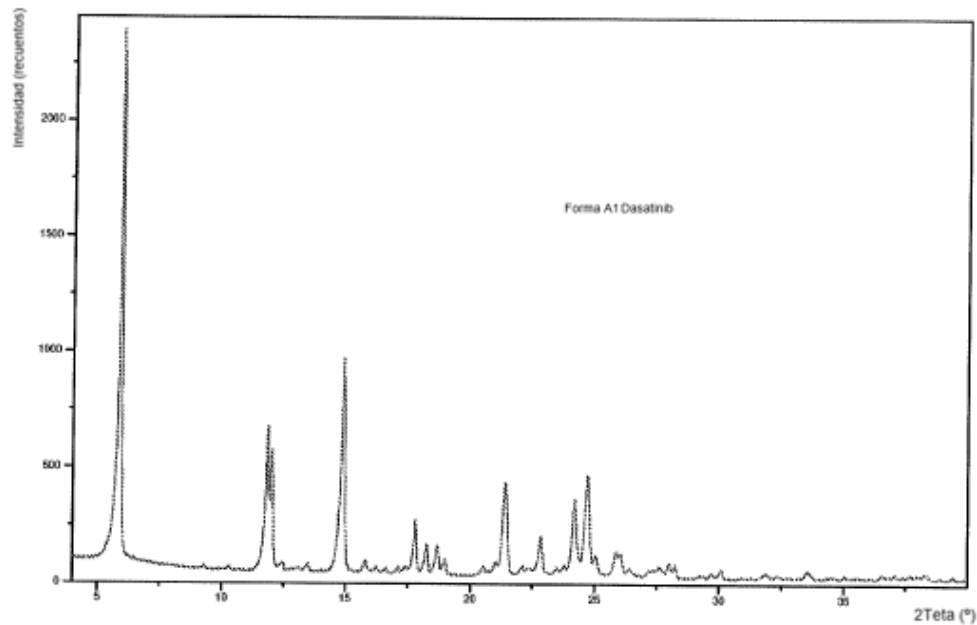


Figura 18: patrón de PXRD de la forma A3 de Dasatinib

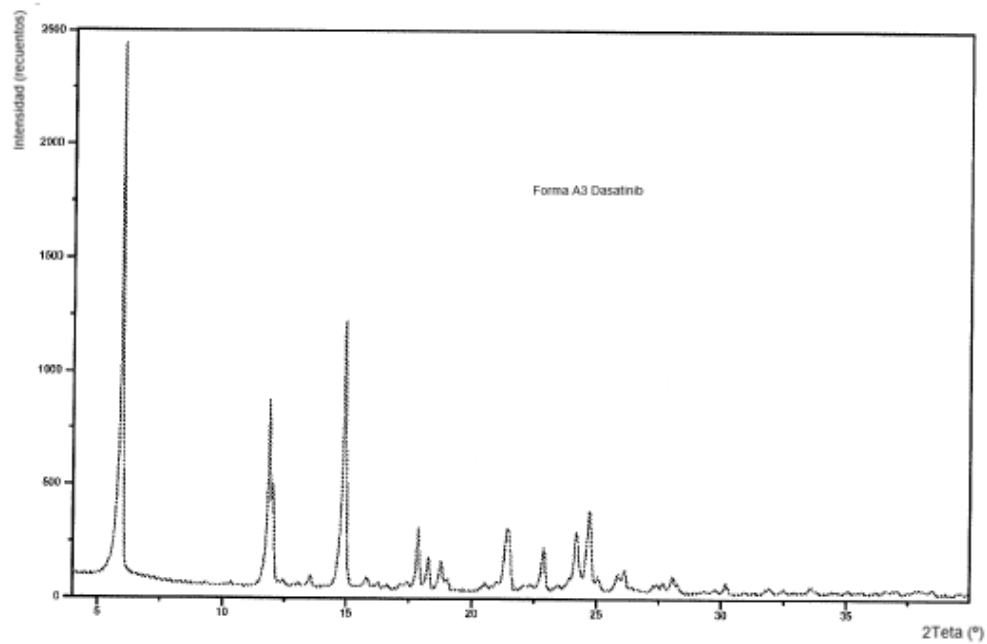


Figura 19: patrón de PXRD de la forma K1 de Dasatinib

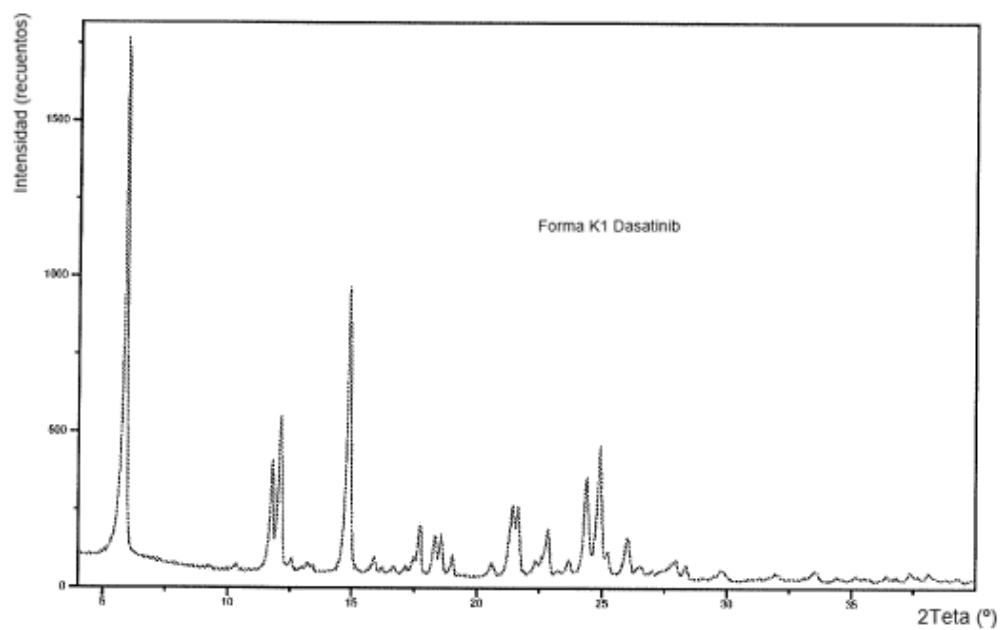


Figura 20: patrón de PXRD de la forma K3 de Dasatinib

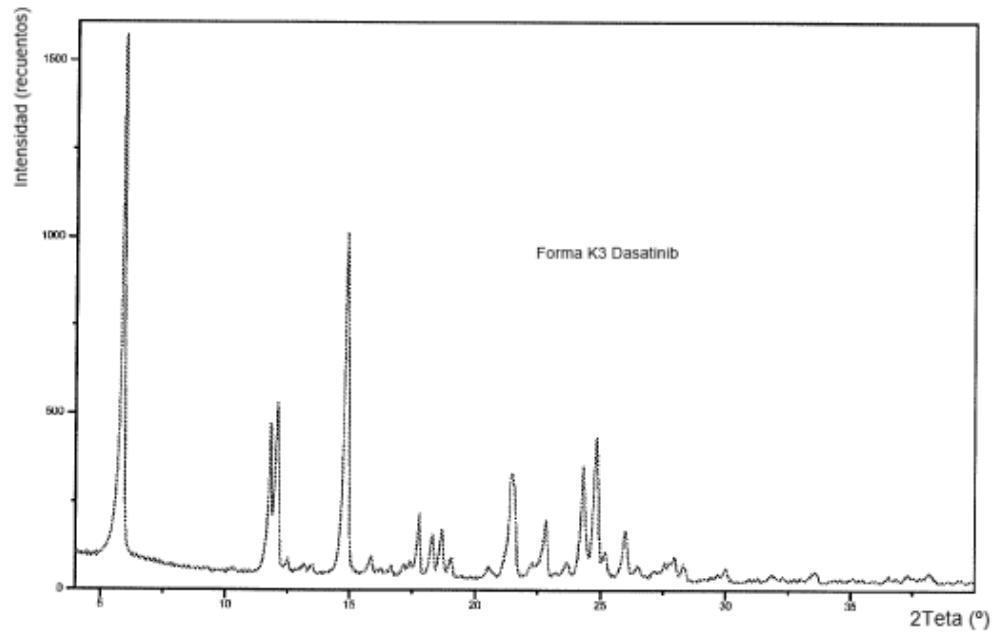


Figura 21: patrón de PXRD de la forma L1 de Dasatinib

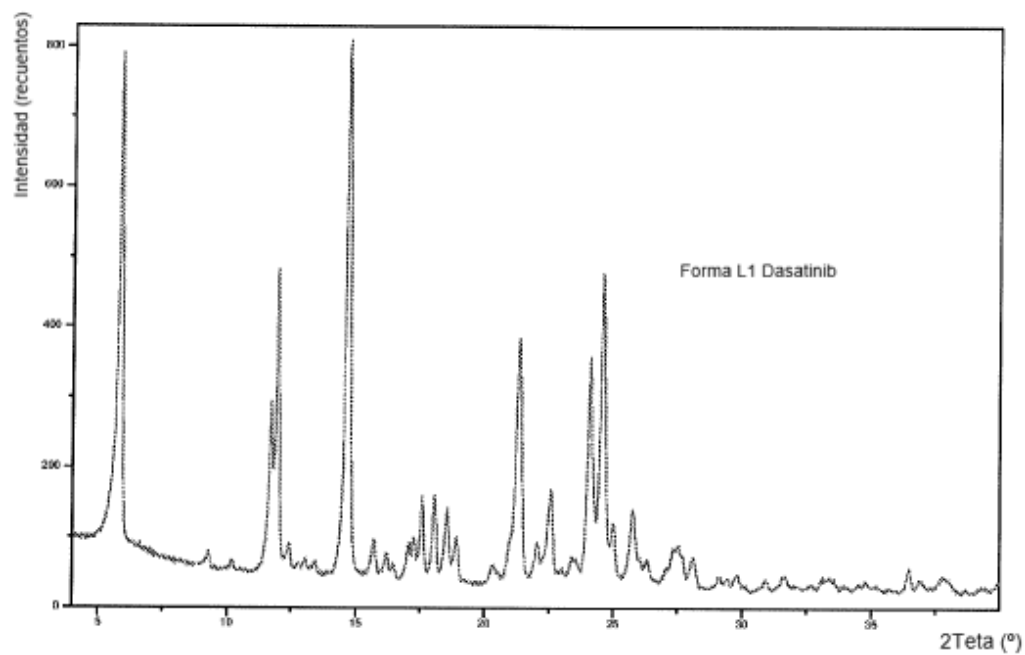


Figura 22: patrón de PXRD de la forma L3 de Dasatinib

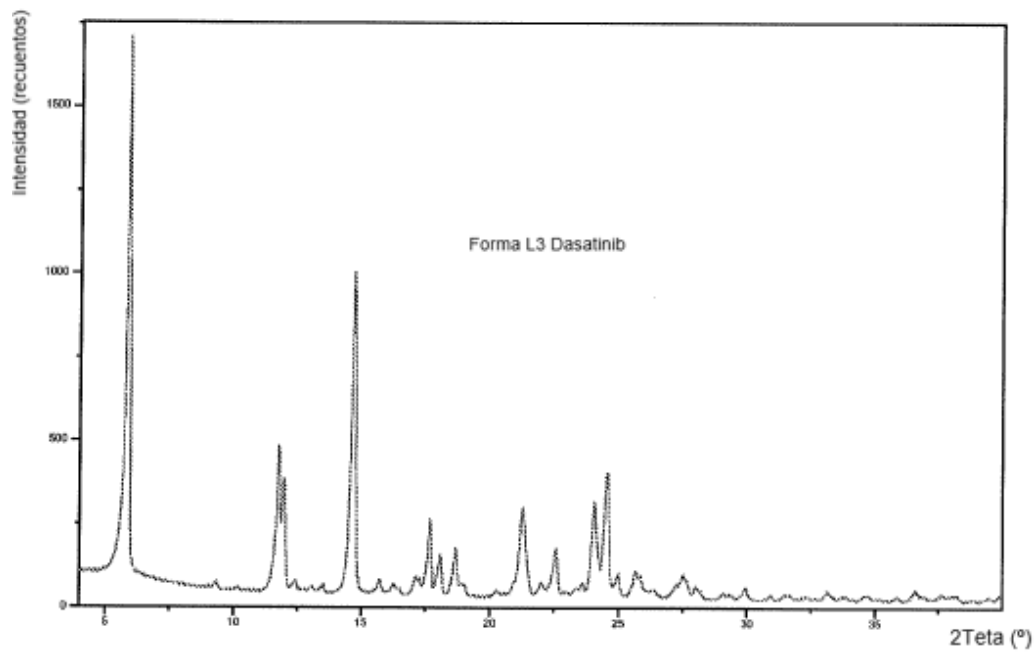


Figura 23: patrón de PXRD de la forma N2 de Dasatinib

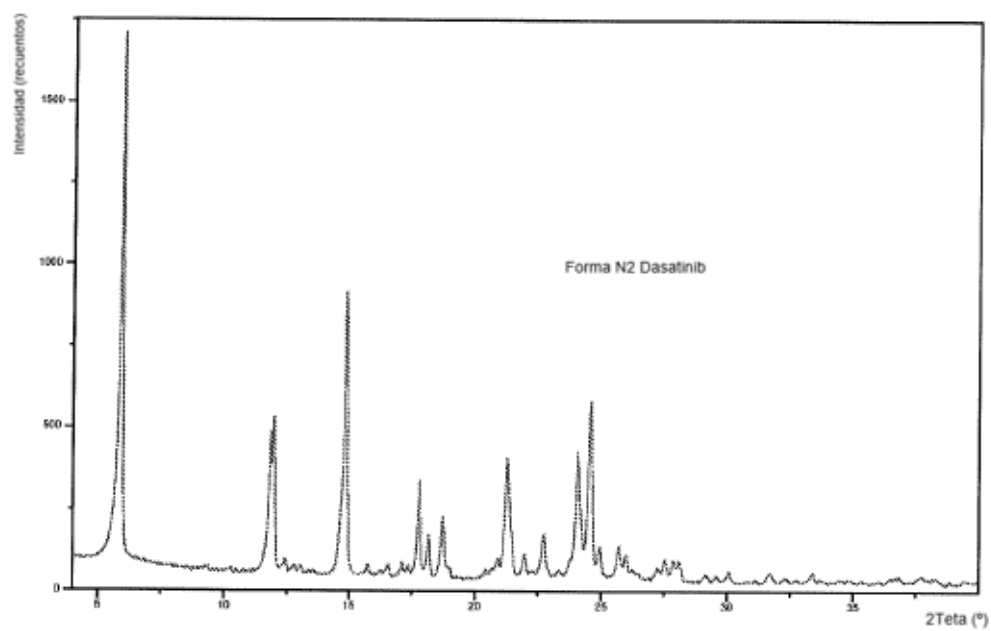


Figura 24: patrón de PXRD de la forma P de Dasatinib

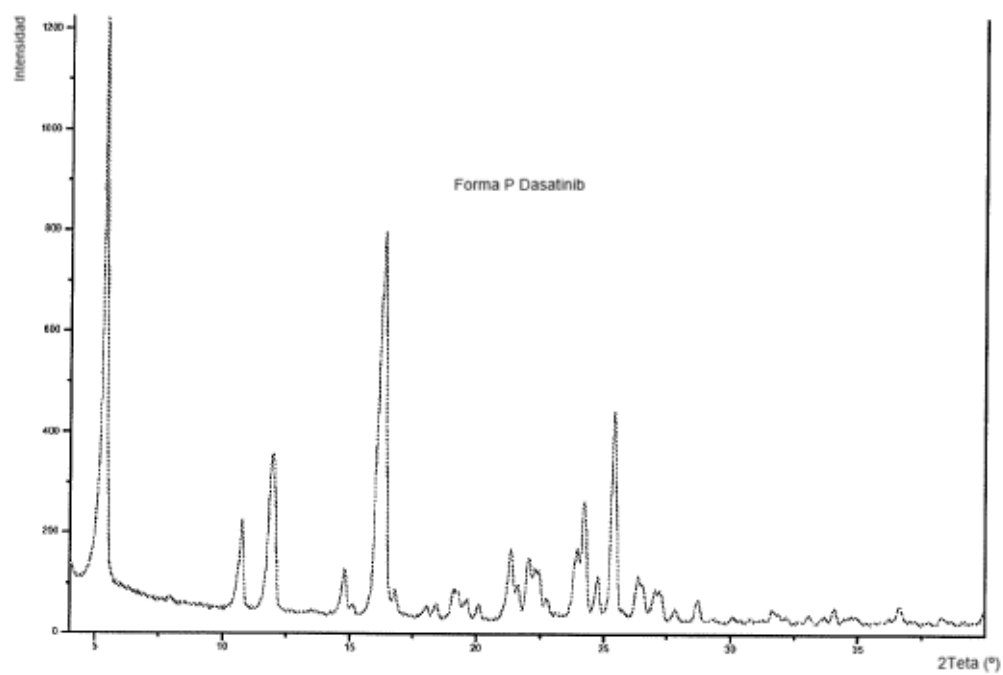


Figura 25: patrón de PXRD de la forma Q de Dasatinib

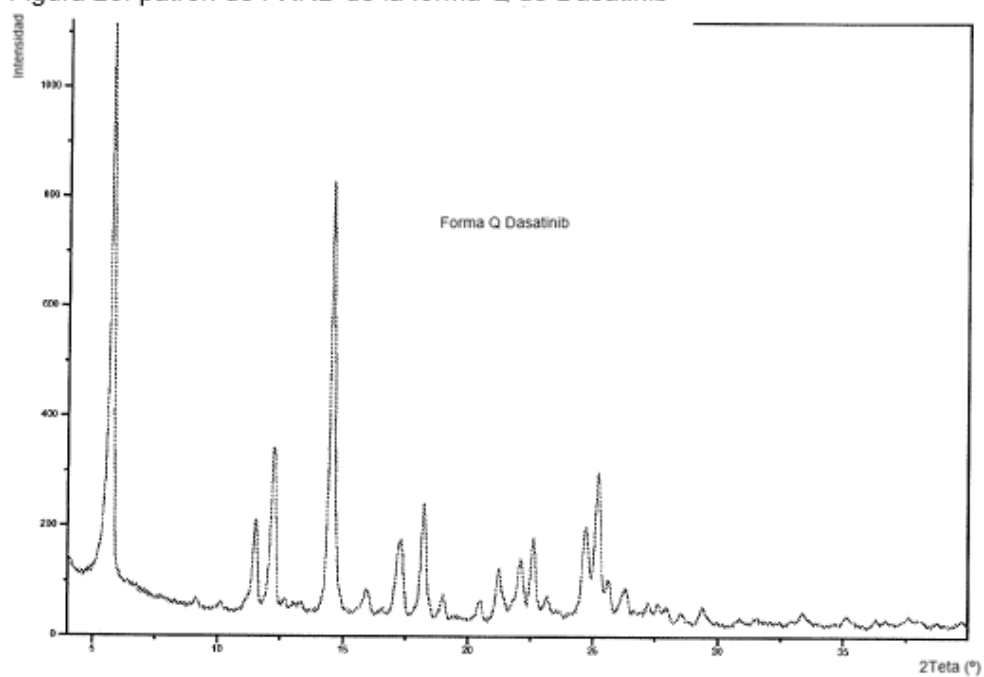


Figura 26: patrón de PXRD de la forma AA de Dasatinib

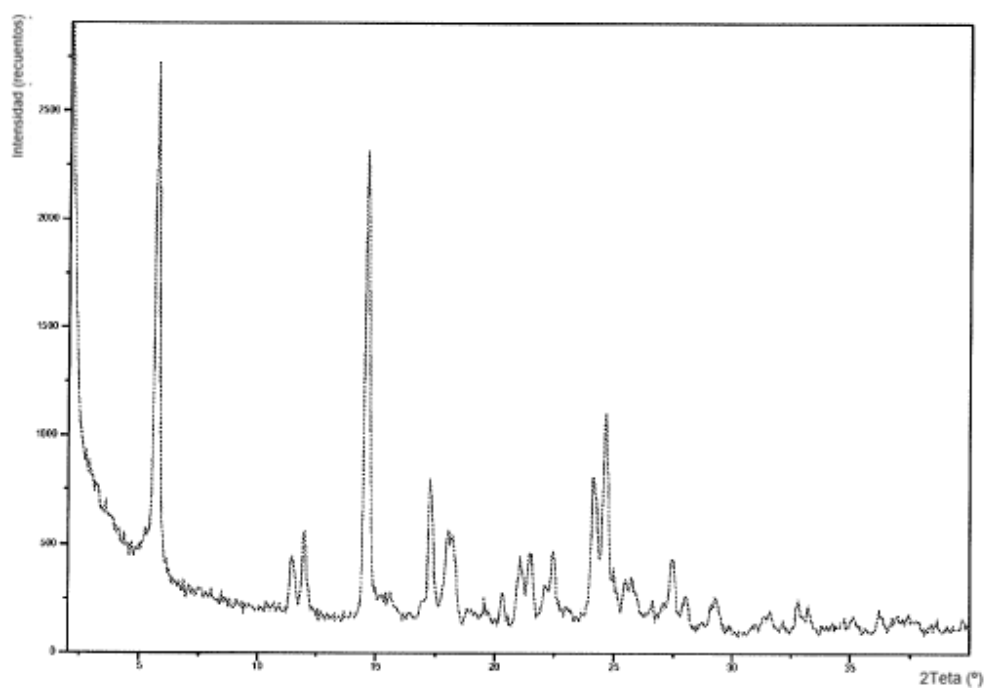


Figura 27: patrón de PXRD de la forma AB de Dasatinib

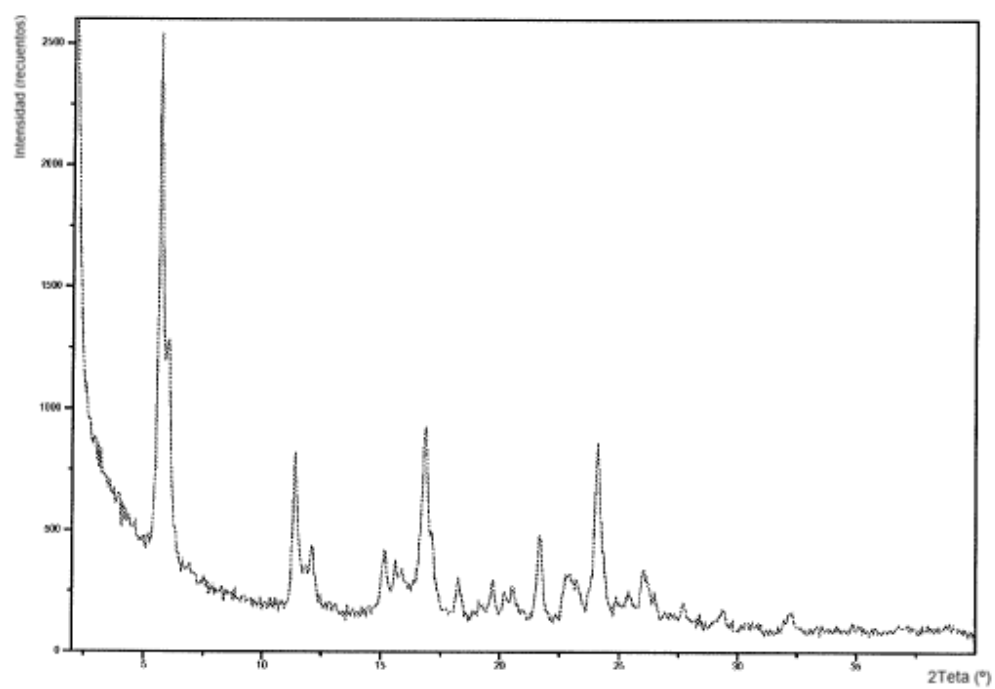


Figura 28: patrón de PXRD de la forma AC de Dasatinib

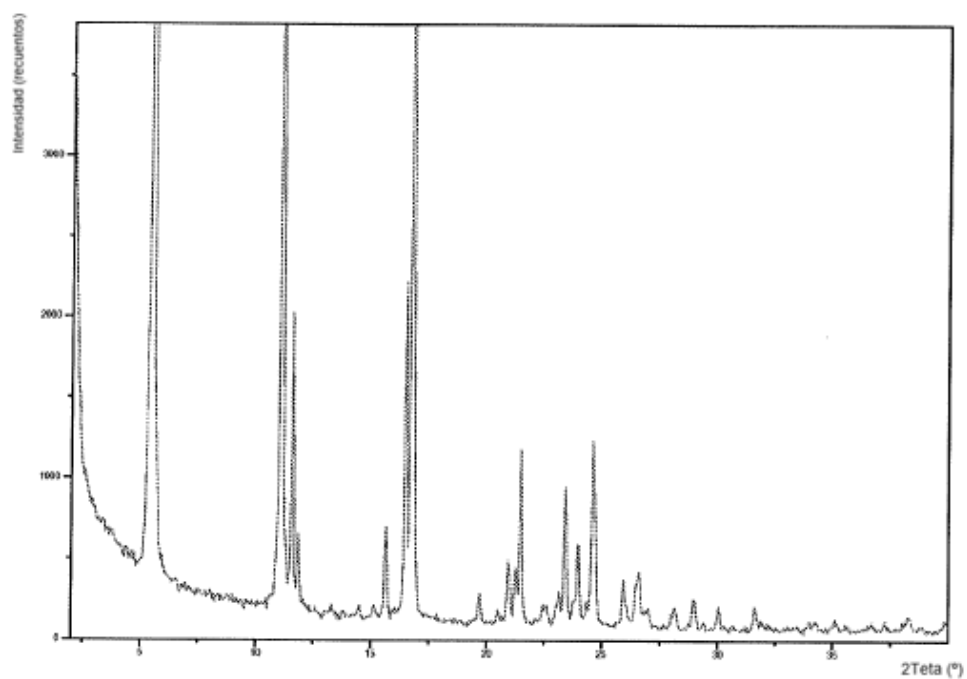


Figura 29: patrón de PXRD de la forma AD de Dasatinib

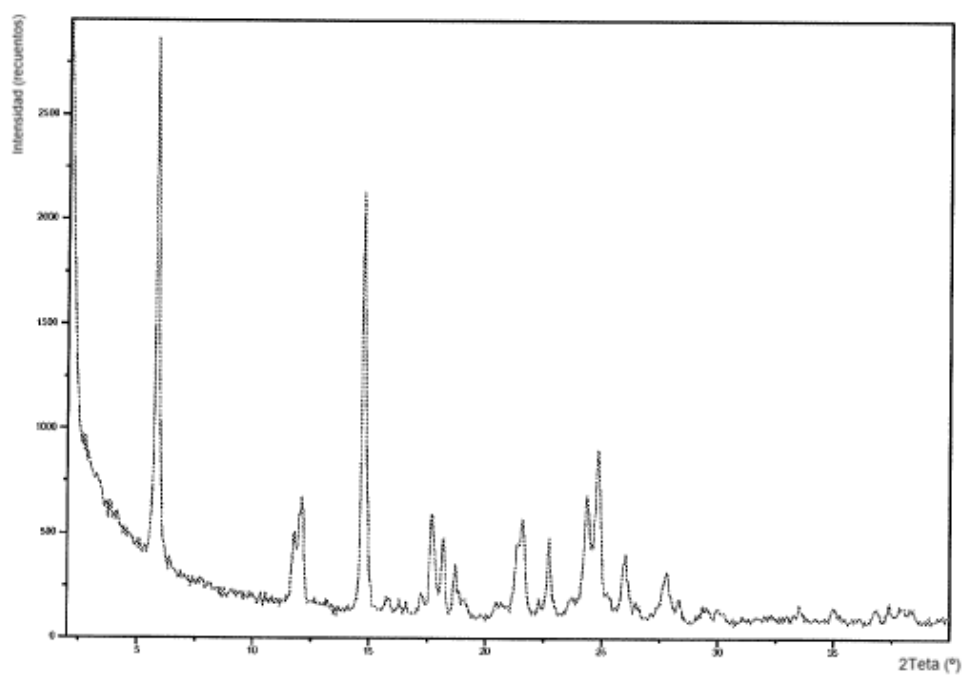


Figura 30: patrón de PXRD de la forma AE de Dasatinib

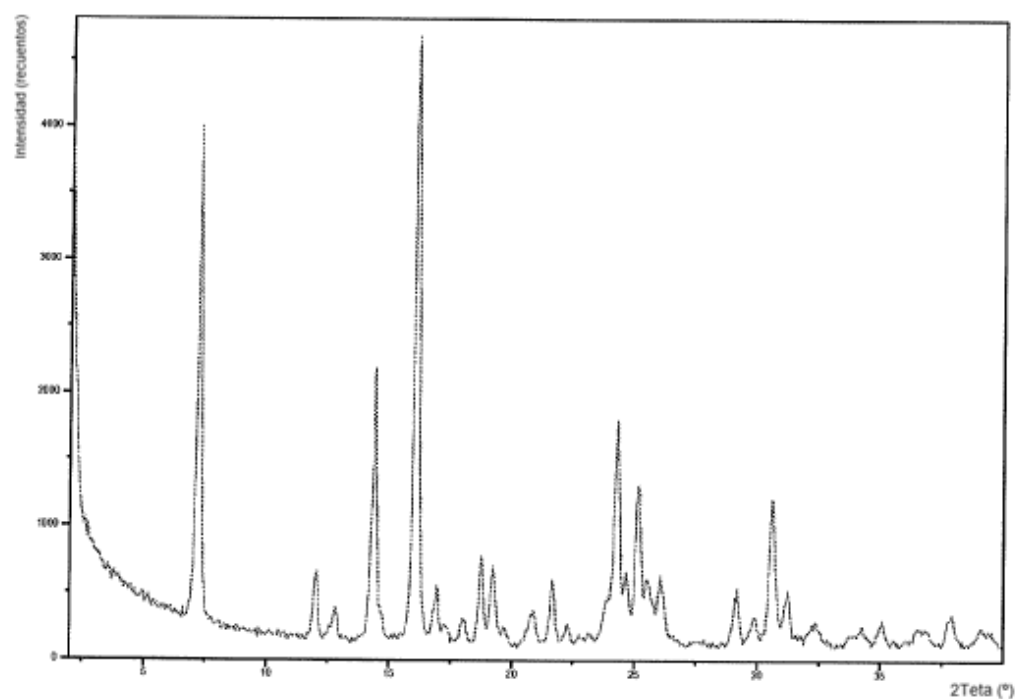


Figura 31: patrón de PXRD de la forma AF de Dasatinib

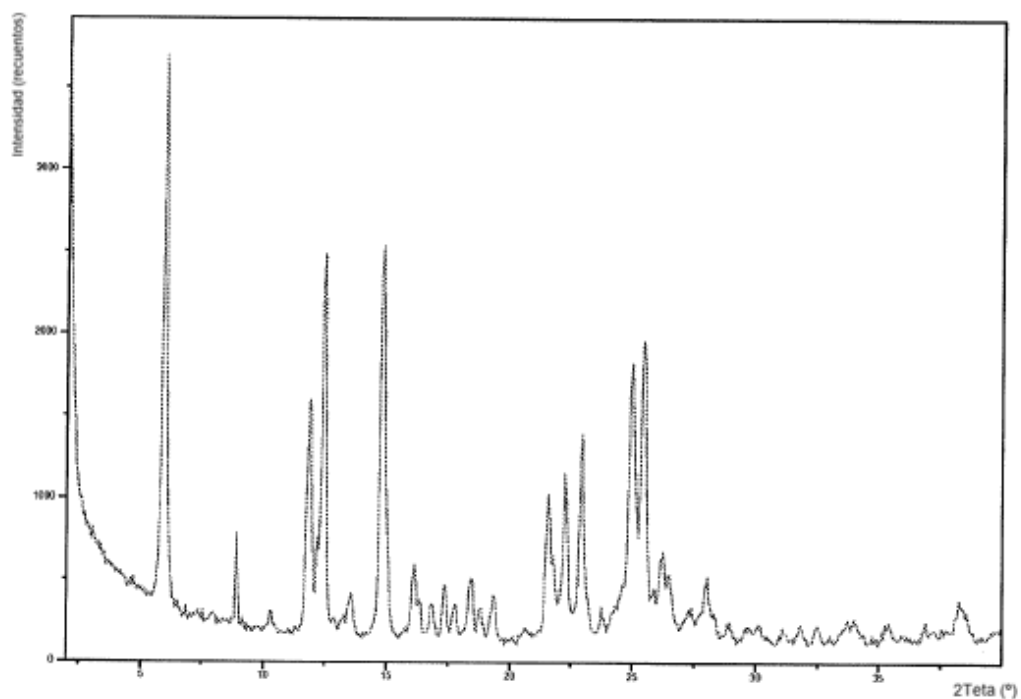


Figura 32: patrón de PXRD de la forma AG de Dasatinib

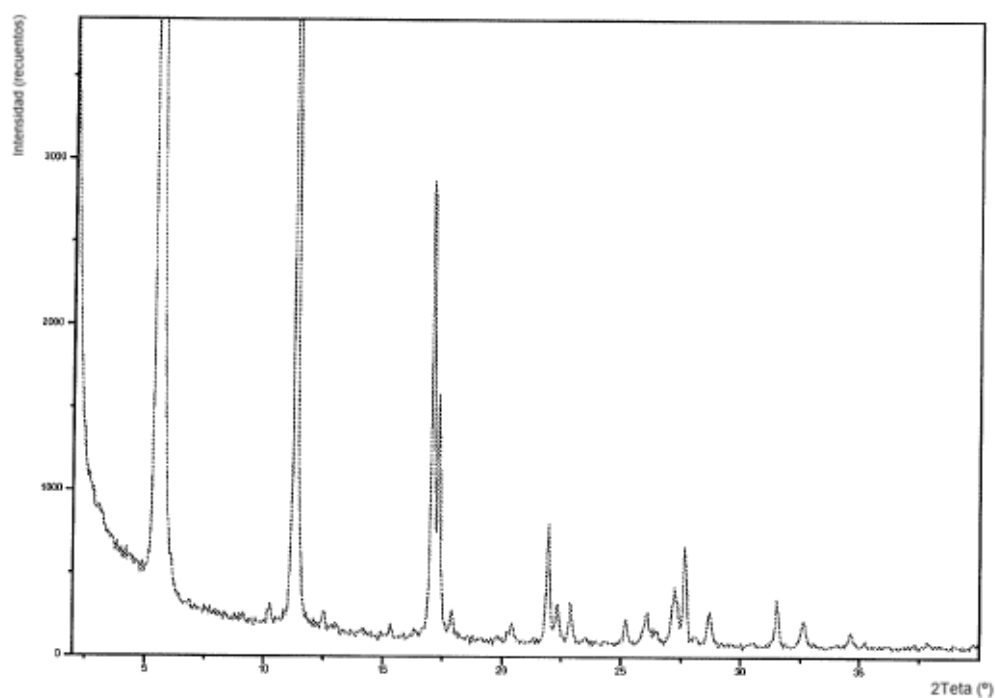


Figura 33: patrón de PXRD de la forma AI de Dasatinib

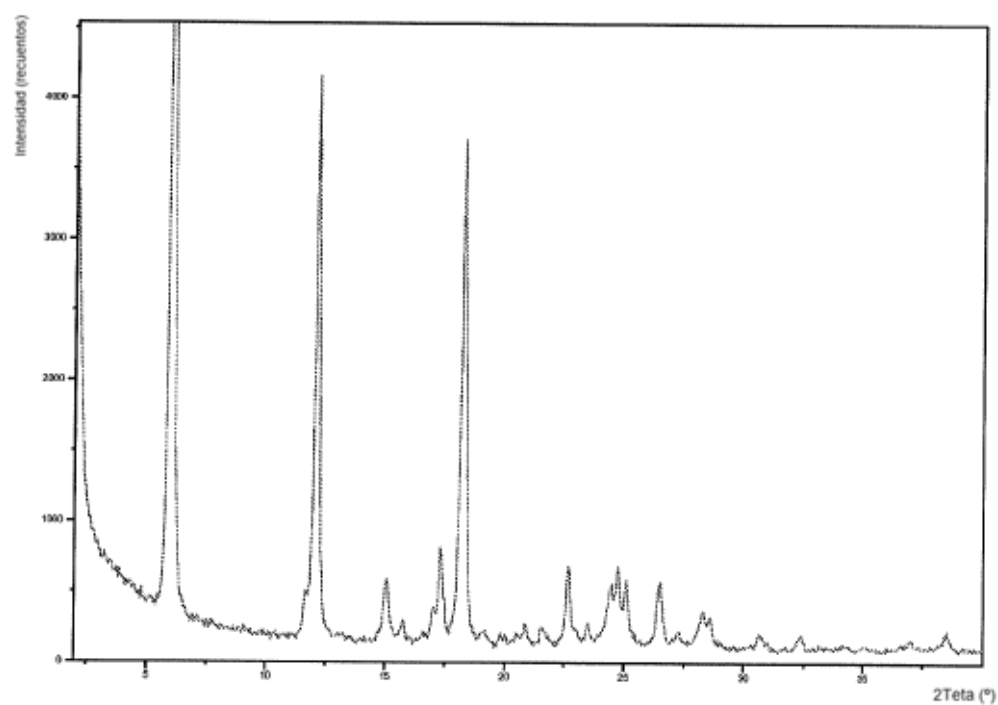


Figura 34: patrón de PXRD de la forma AJ de Dasatinib

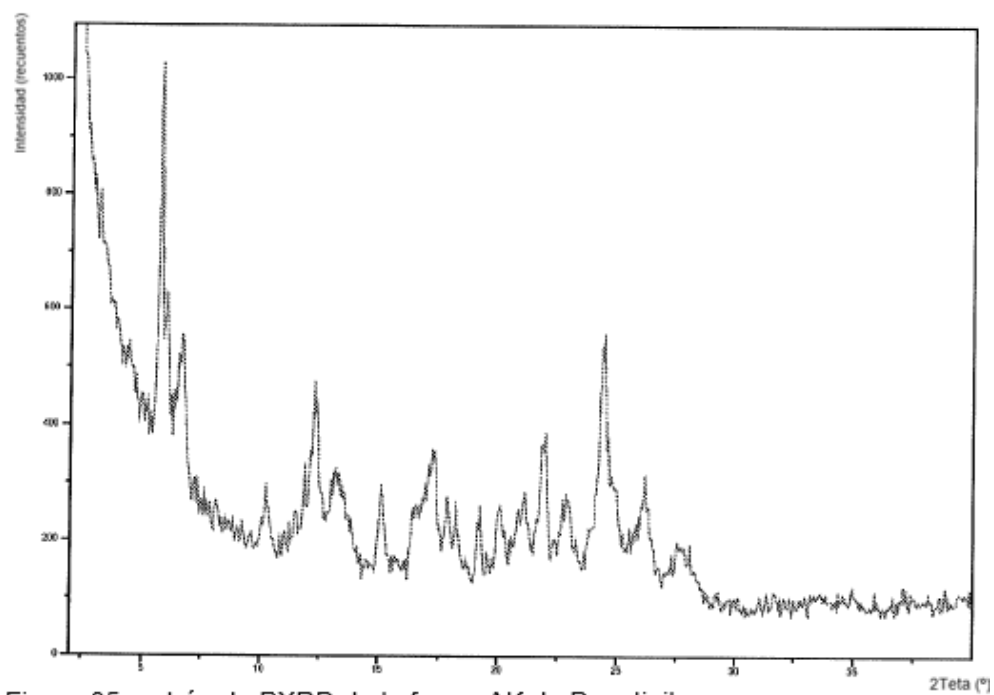


Figura 35: patrón de PXRD de la forma AK de Dasatinib

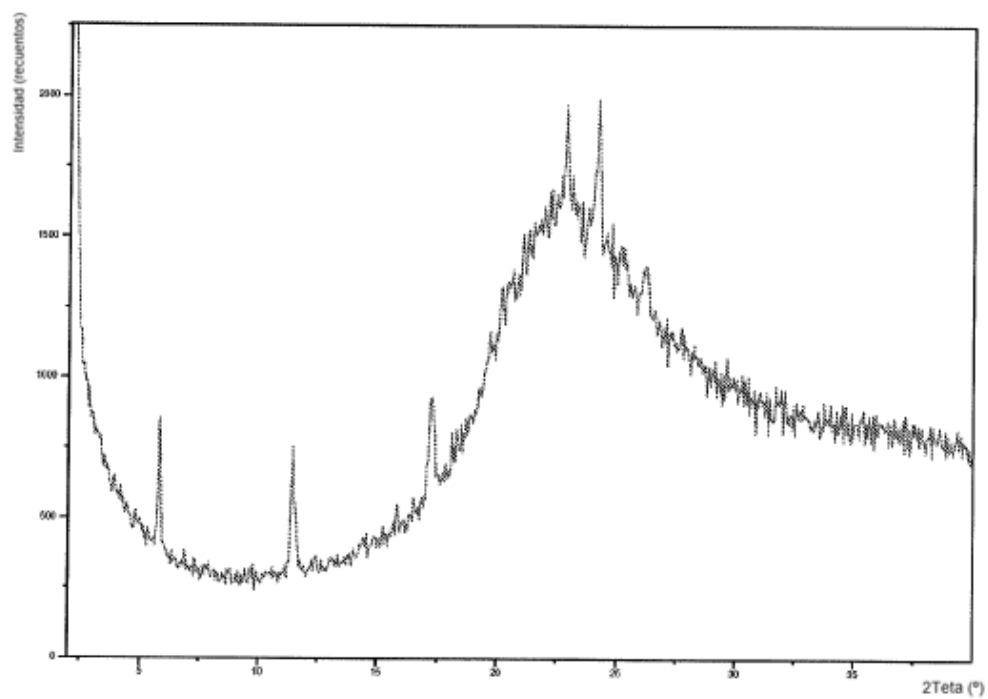


Figura 36: patrón de PXRD de la forma AL de Dasatinib

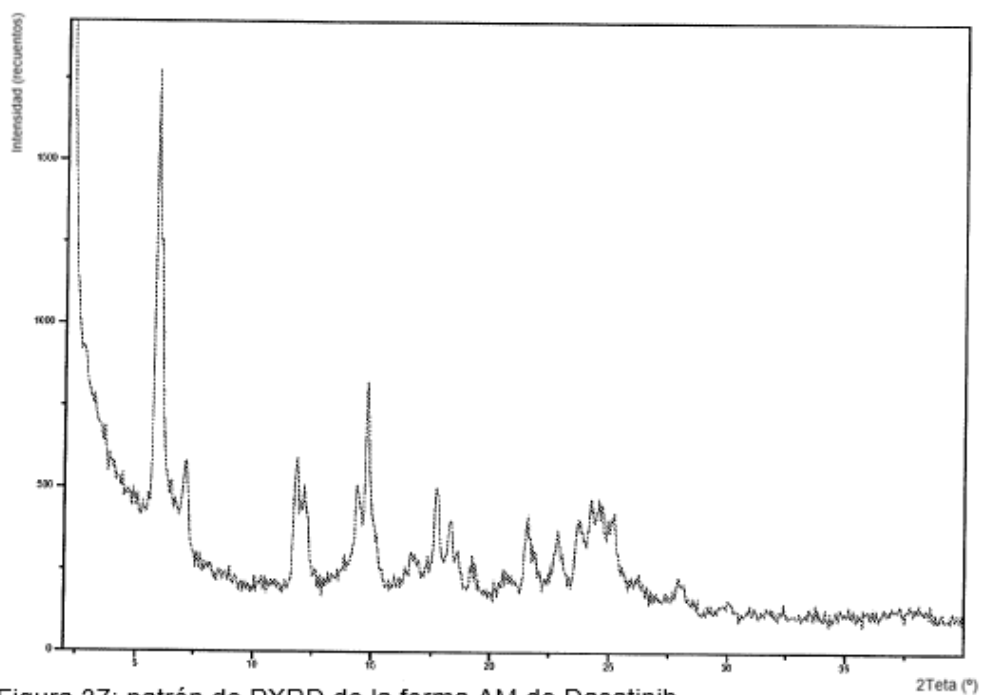


Figura 37: patrón de PXRD de la forma AM de Dasatinib

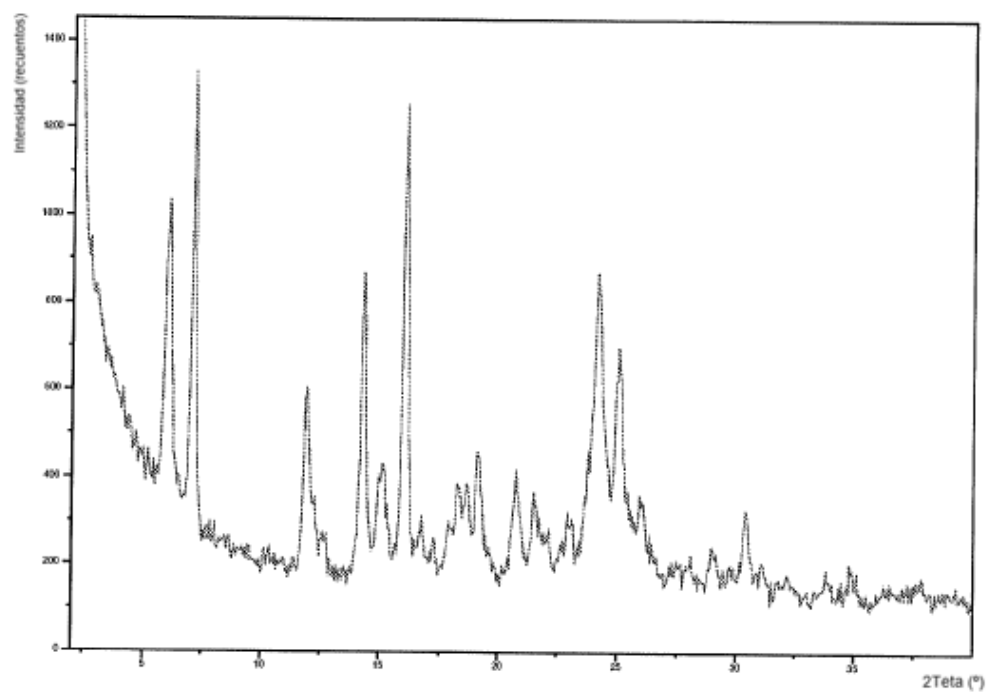


Figura 38: patrón de PXRD de la forma AN de Dasatinib

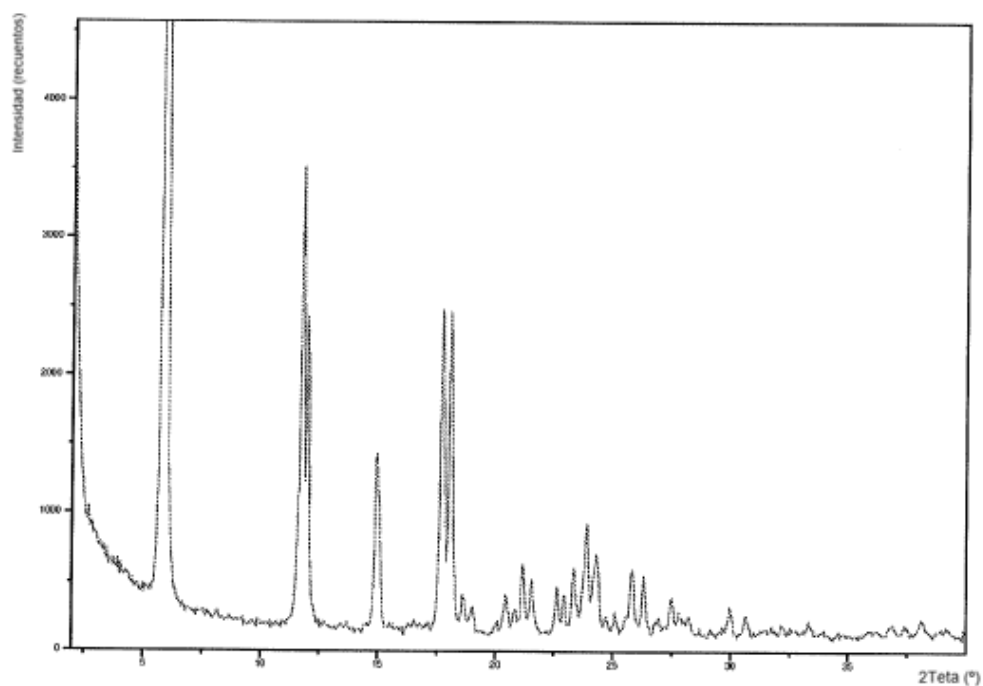


Figura 39: patrón de PXRD de la forma AP de Dasatinib

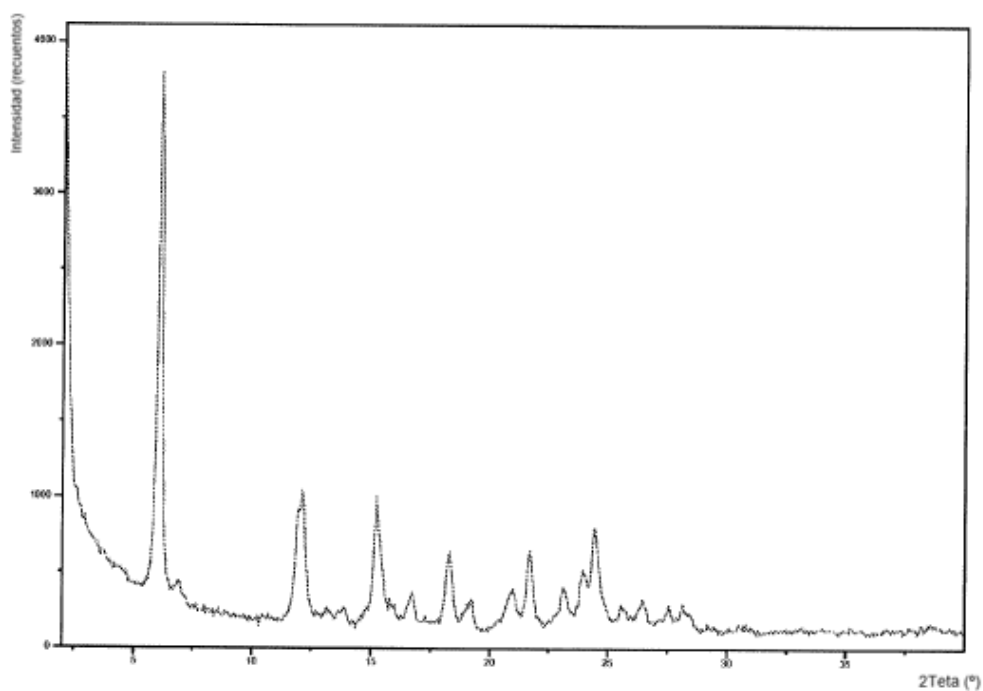


Figura 40: patrón de PXRD de la forma AQ de Dasatinib

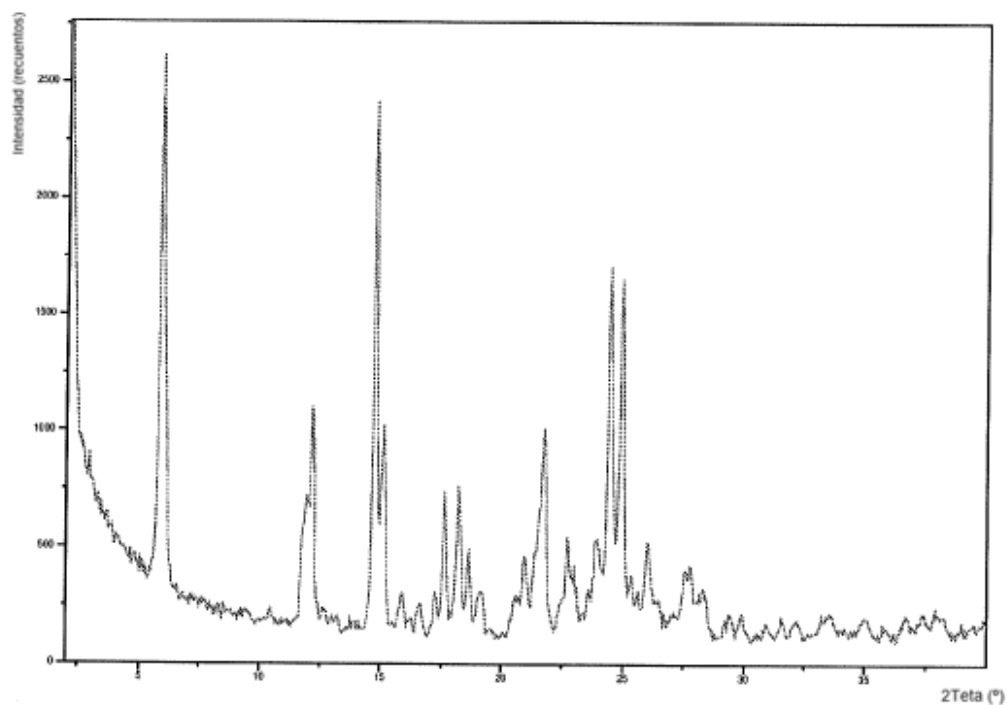


Figura 41: patrón de PXRD de la forma AR de Dasatinib

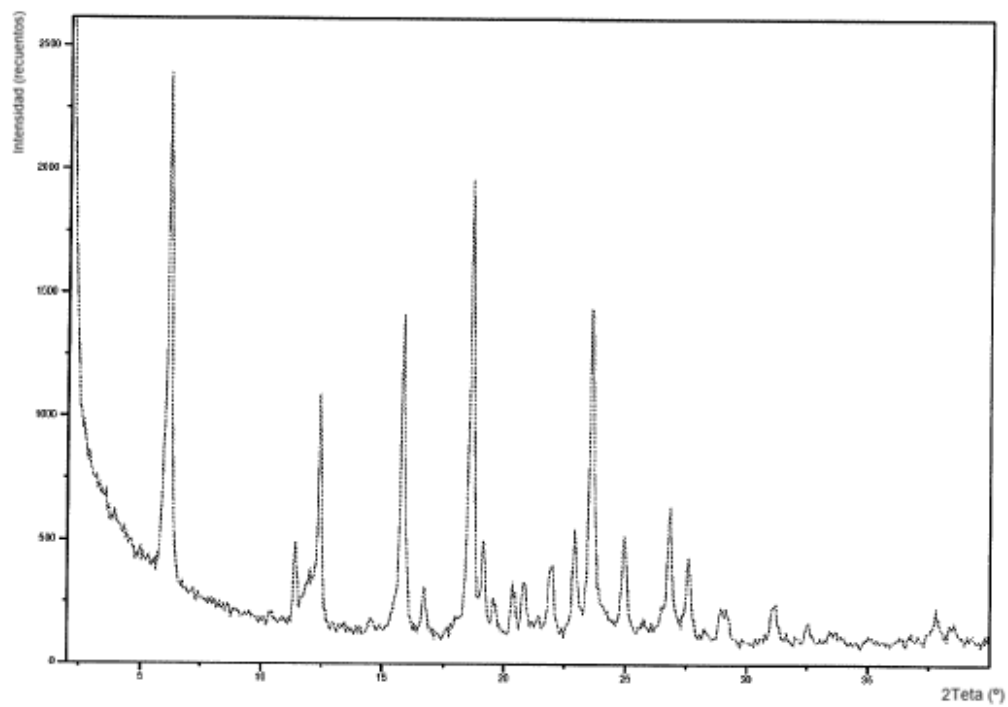


Figura 42: patrón de PXRD de la forma AS de Dasatinib

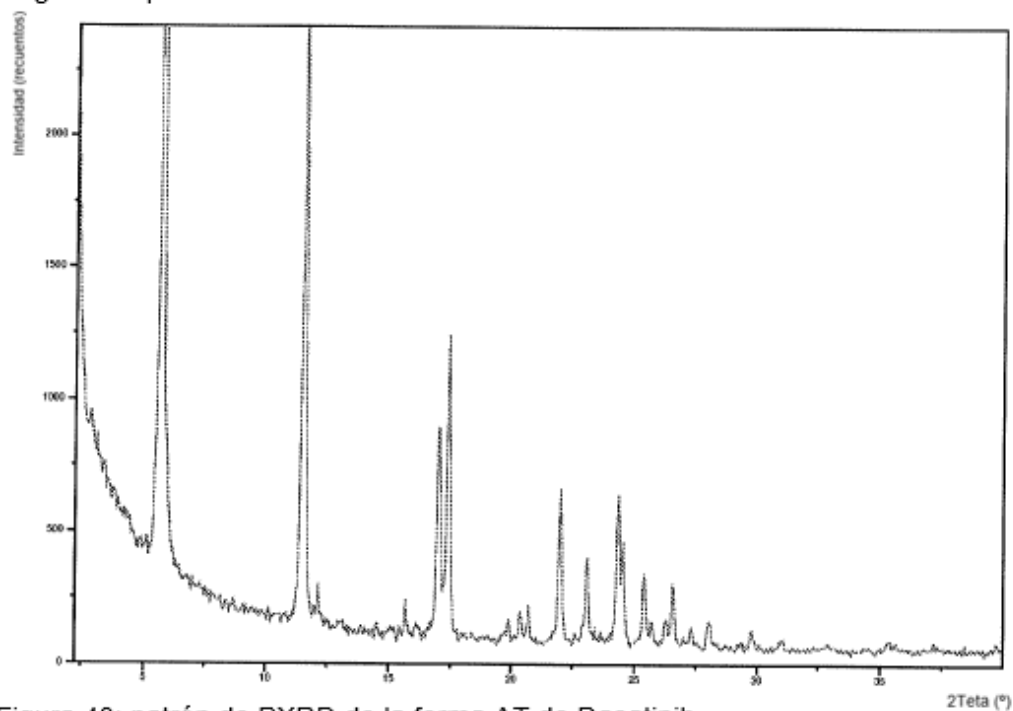


Figura 43: patrón de PXRD de la forma AT de Dasatinib

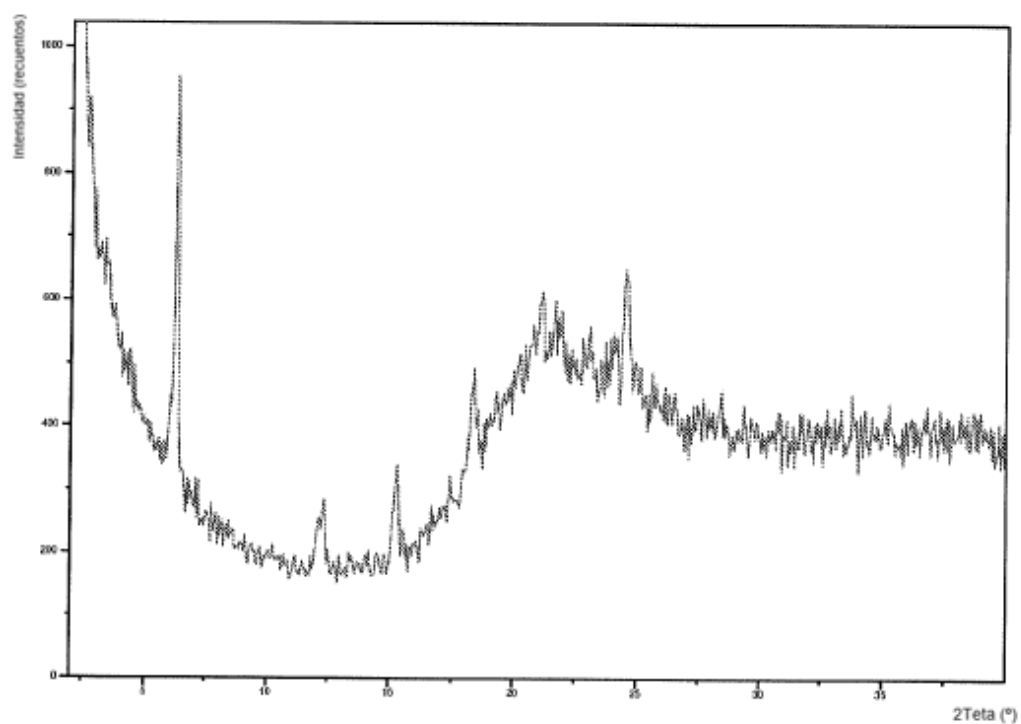


Figura 44: patrón de PXRD de la forma AU de Dasatinib

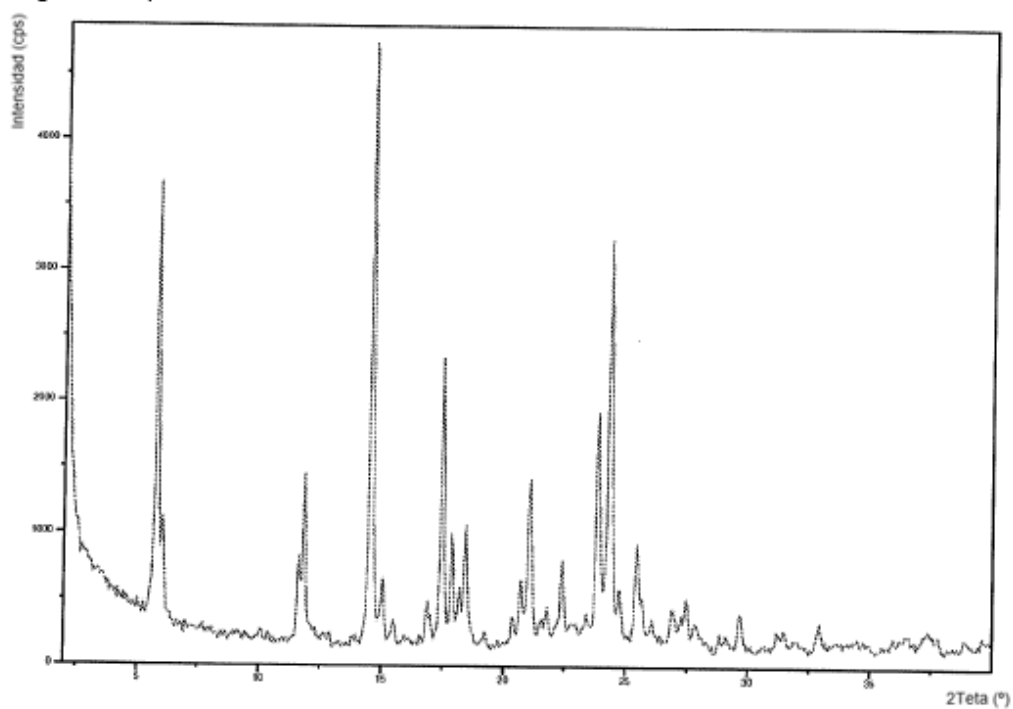


Figura 45: patrón de PXRD de la forma AV de Dasatinib

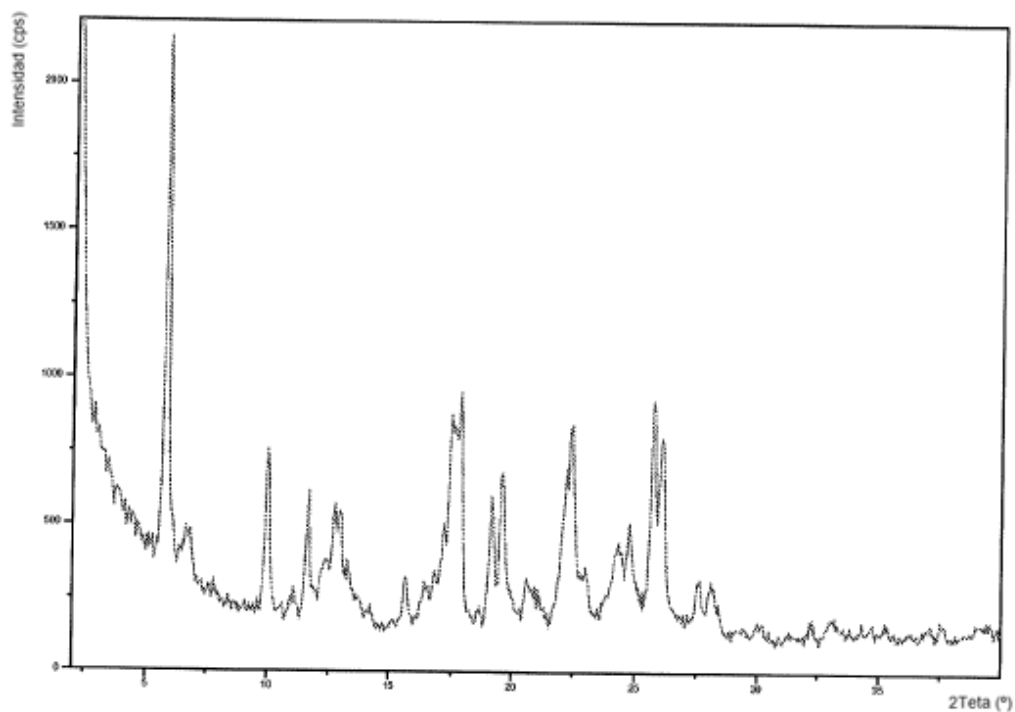


Figura 46: patrón de PXRD de la forma AH de Dasatinib

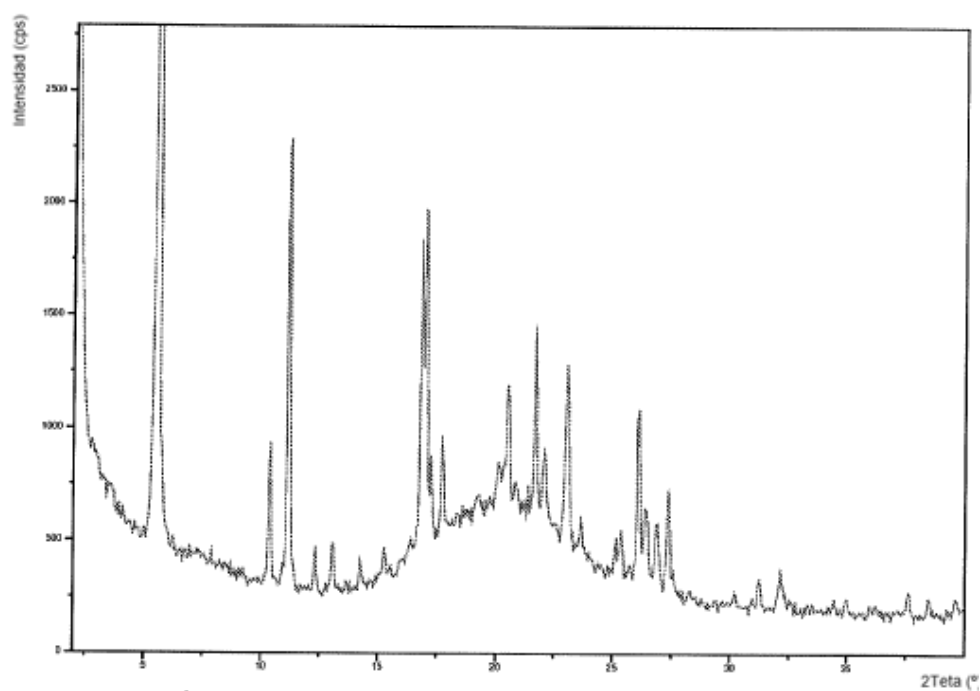


Figura 47: patrón de PXRD de la forma AY de Dasatinib

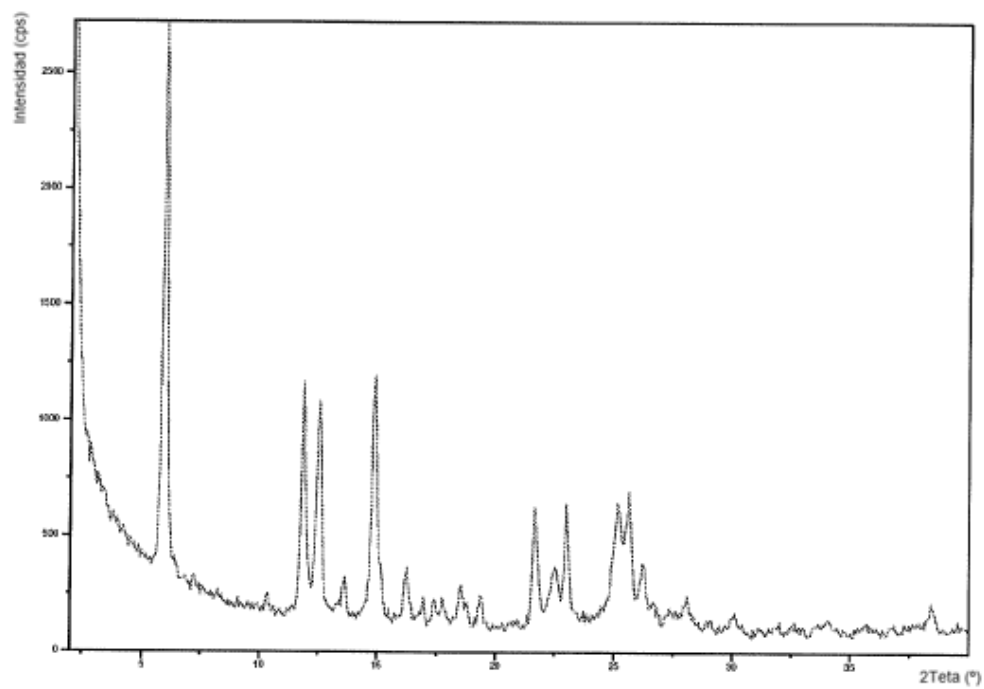


Figura 48: patrón de PXRD de la forma AW de Dasatinib

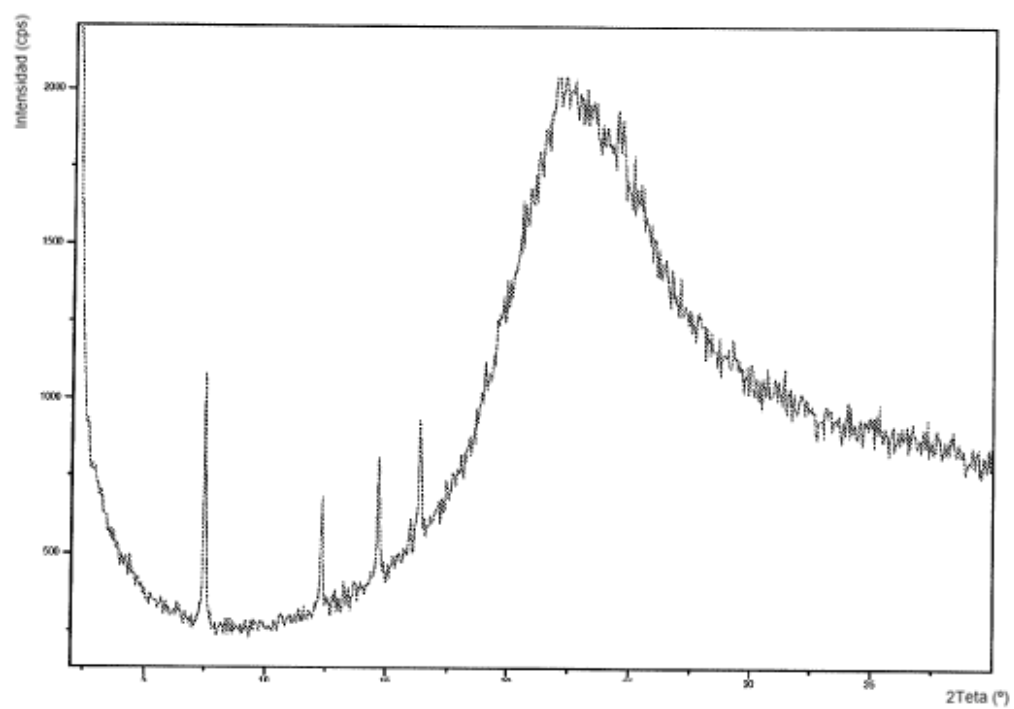


Figura 49: termograma de TGA de la forma AA de Dasatinib

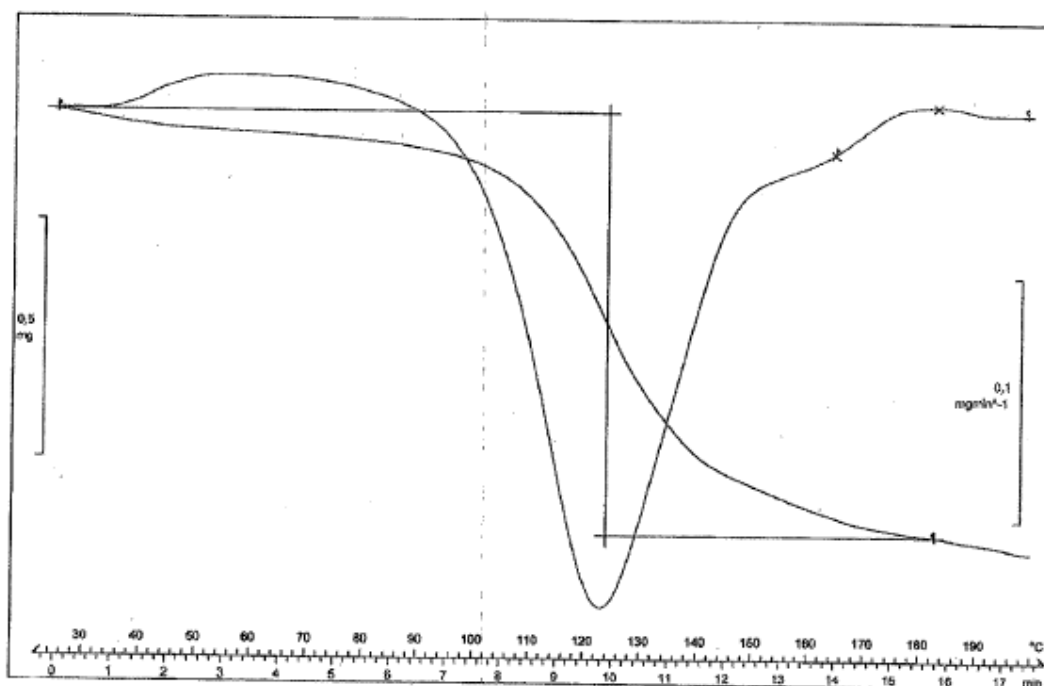


Figura 50: termograma de DSC de la forma AA de Dasatinib

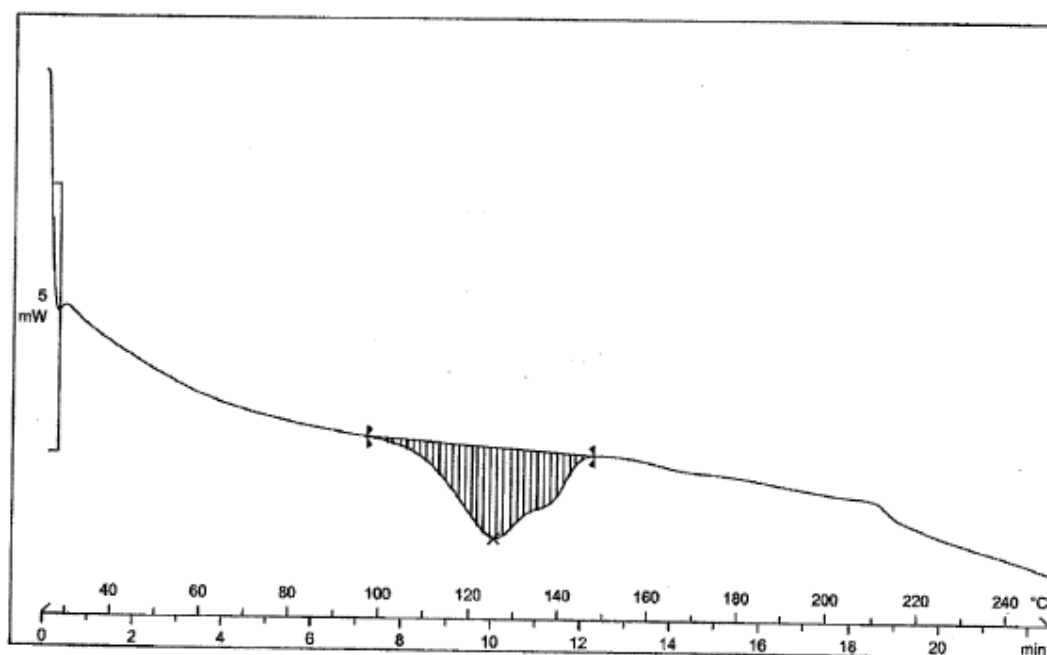


Figura 51: termograma de TGA de la forma AB de Dasatinib

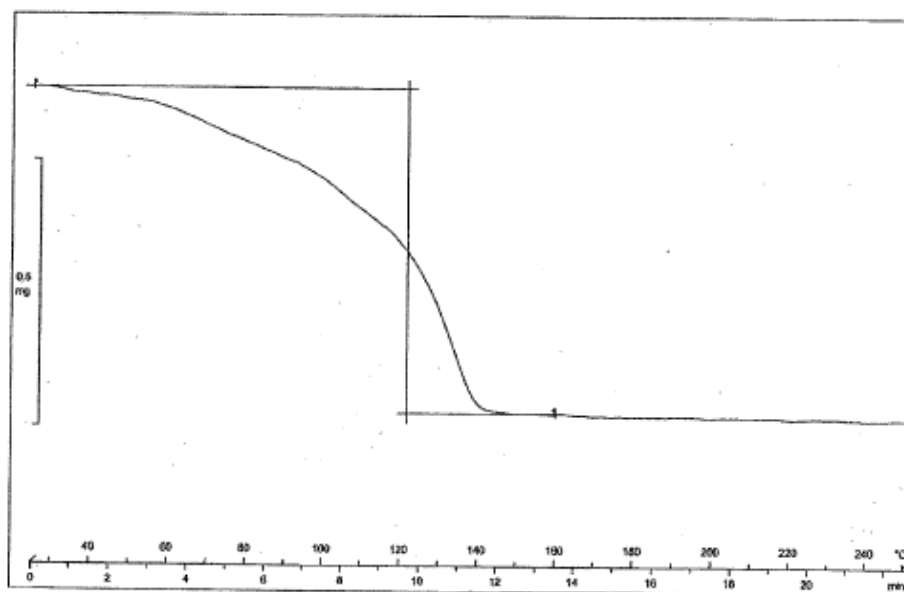


Figura 52: termograma de DSC de la forma AB de Dasatinib

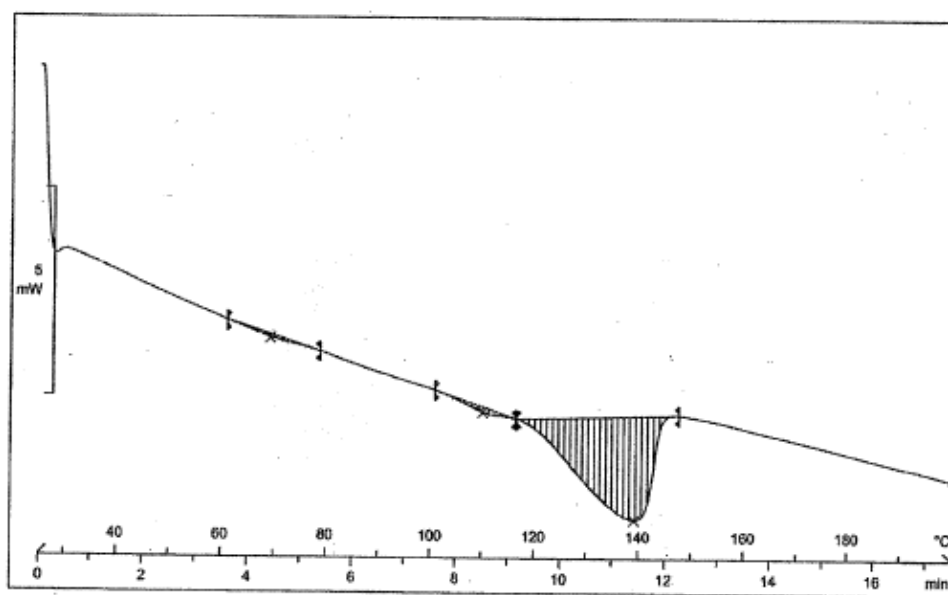


Figura 53: termograma de TGA de la forma AC de Dasatinib

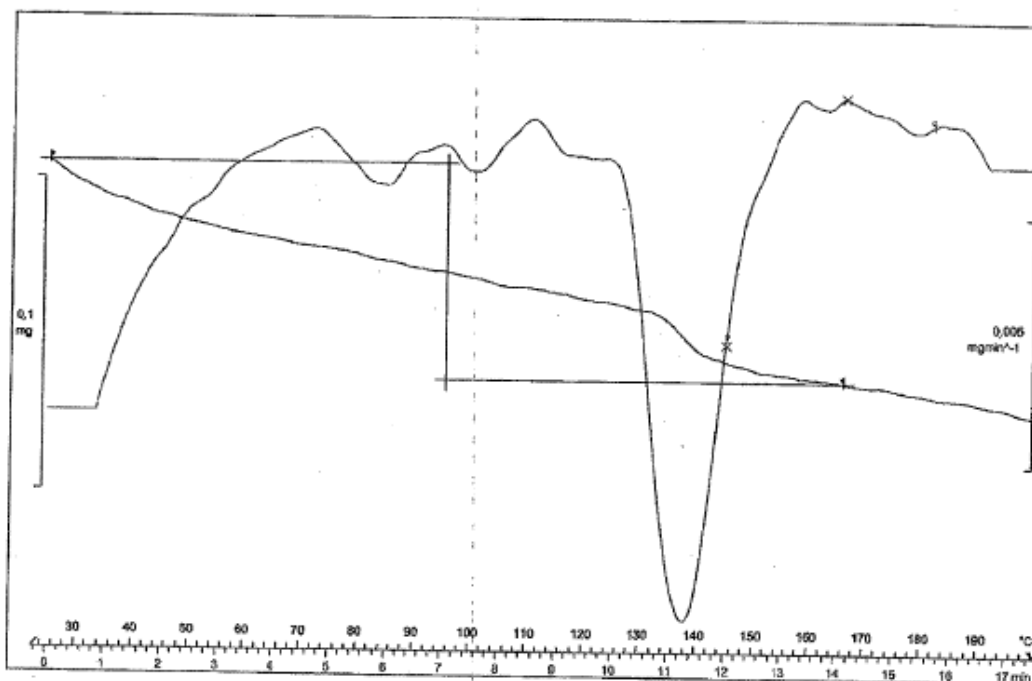


Figura 54: termograma de DSC de la forma AC de Dasatinib

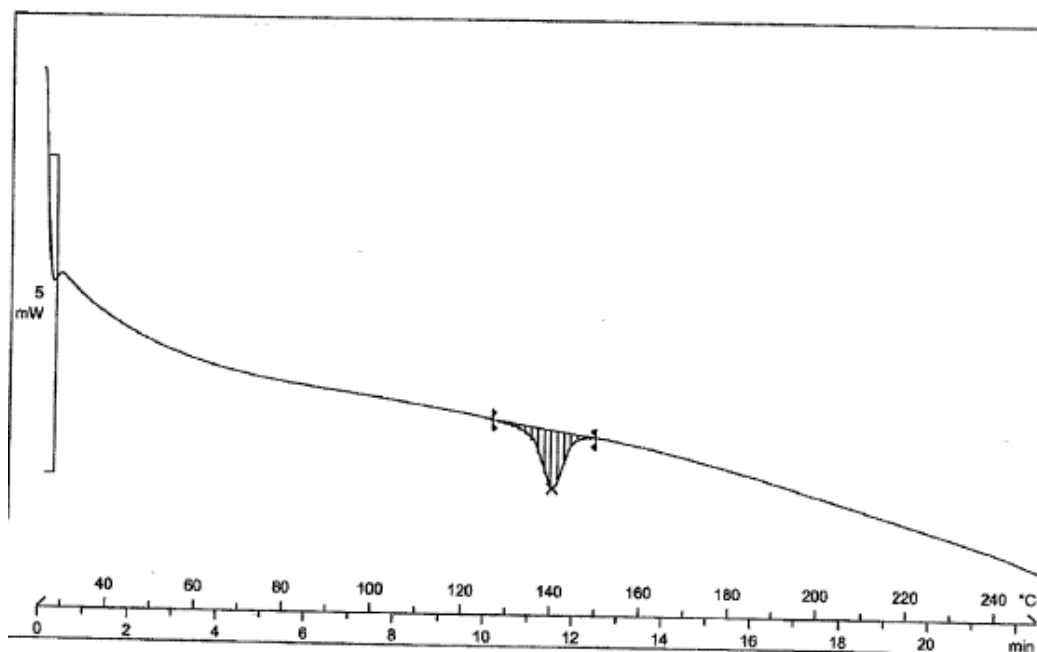


Figura 55: termograma de TGA de la forma AD de Dasatinib

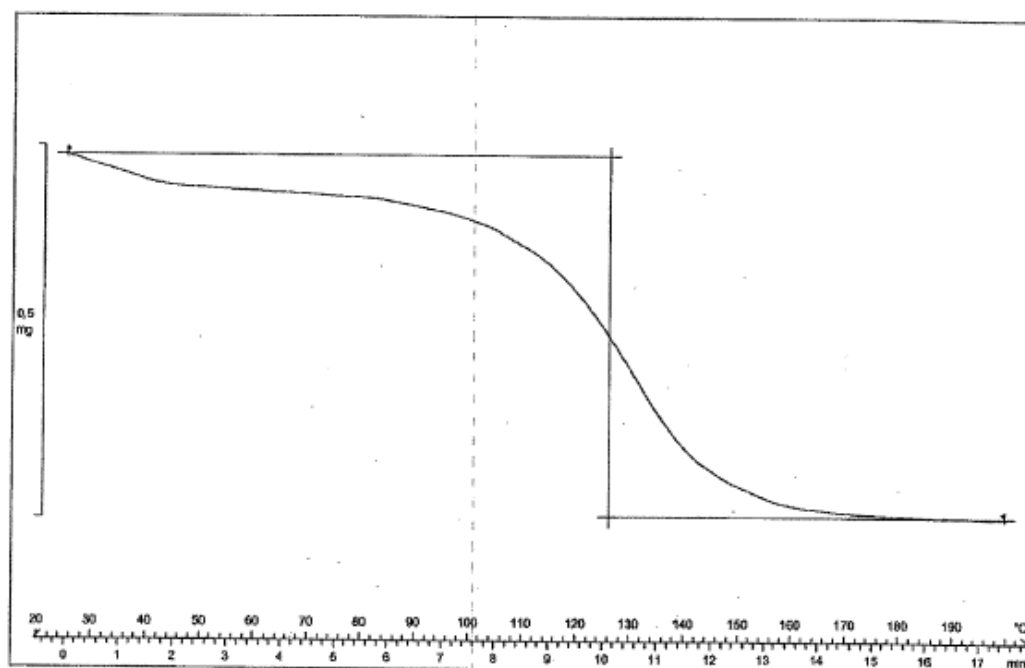


Figura 56: termograma de DSC de la forma AD de Dasatinib

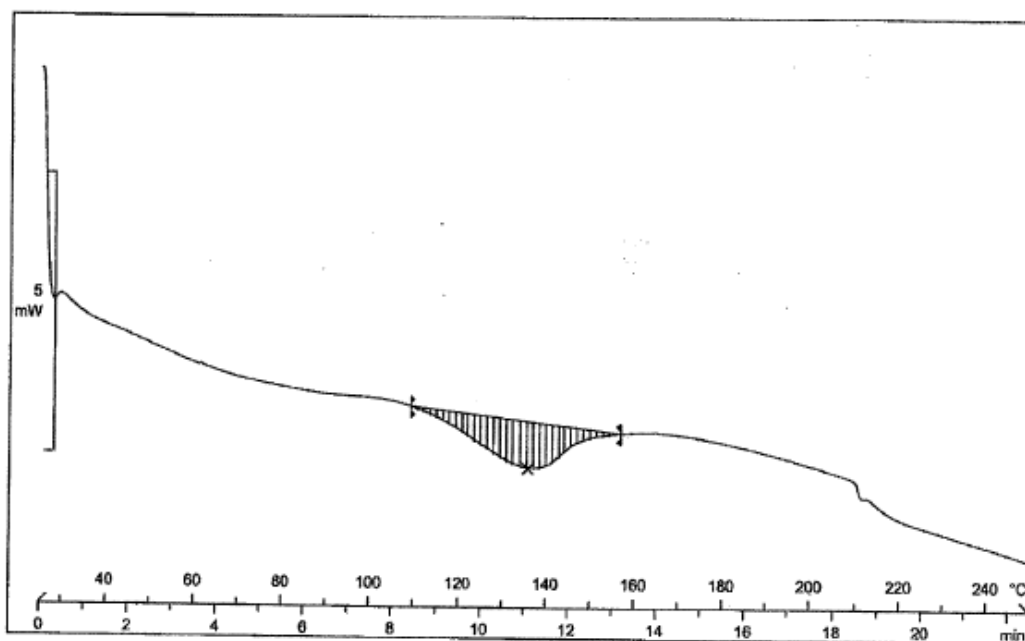


Figura 57: termograma de TGA de la forma AE de Dasatinib

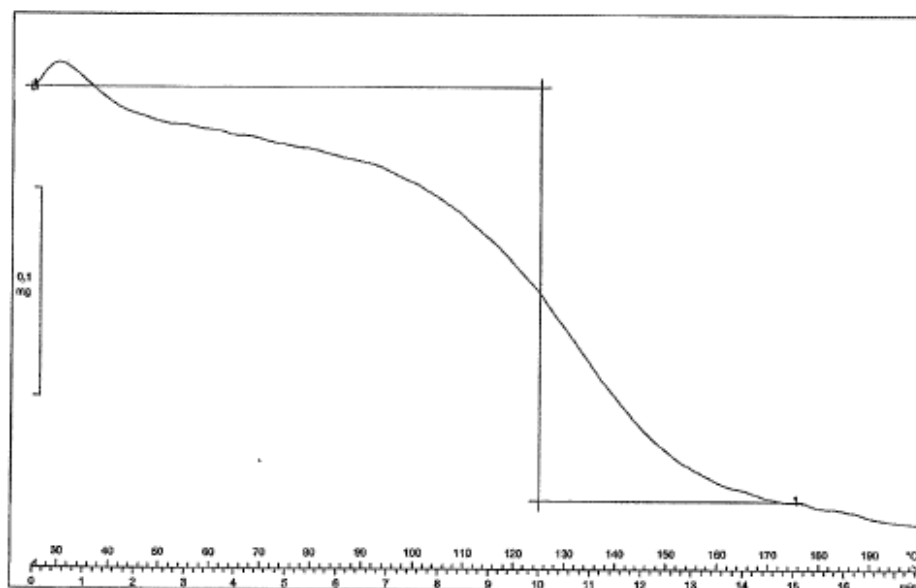


Figura 58: termograma de TGA de la forma AF de Dasatinib

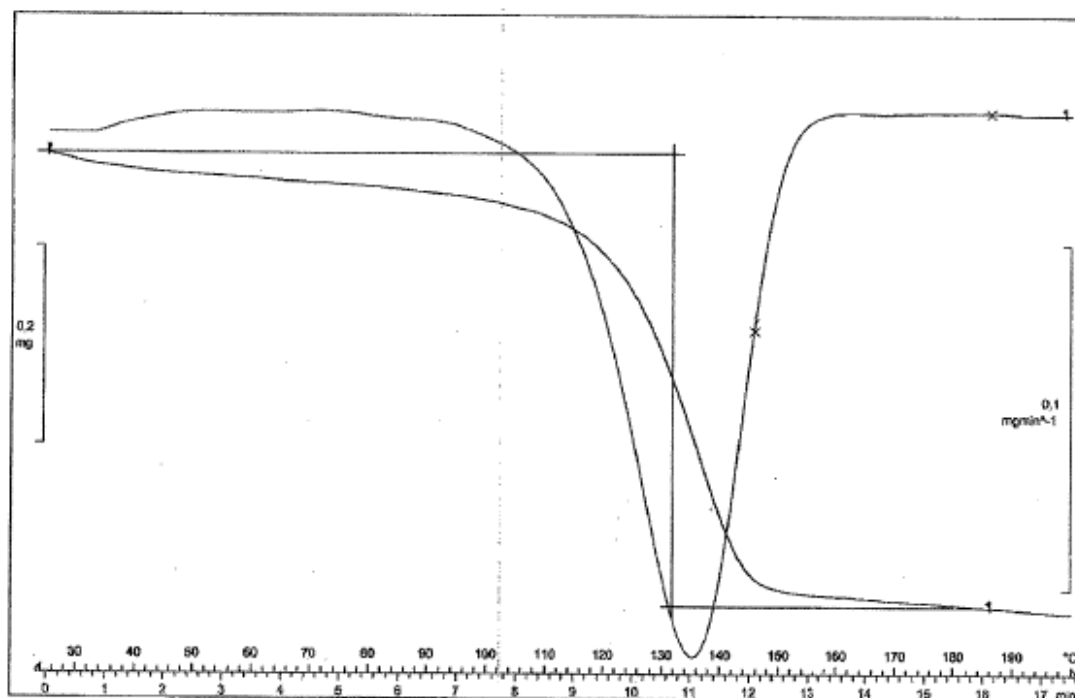


Figura 59: termograma de DSC de la forma AF de Dasatinib

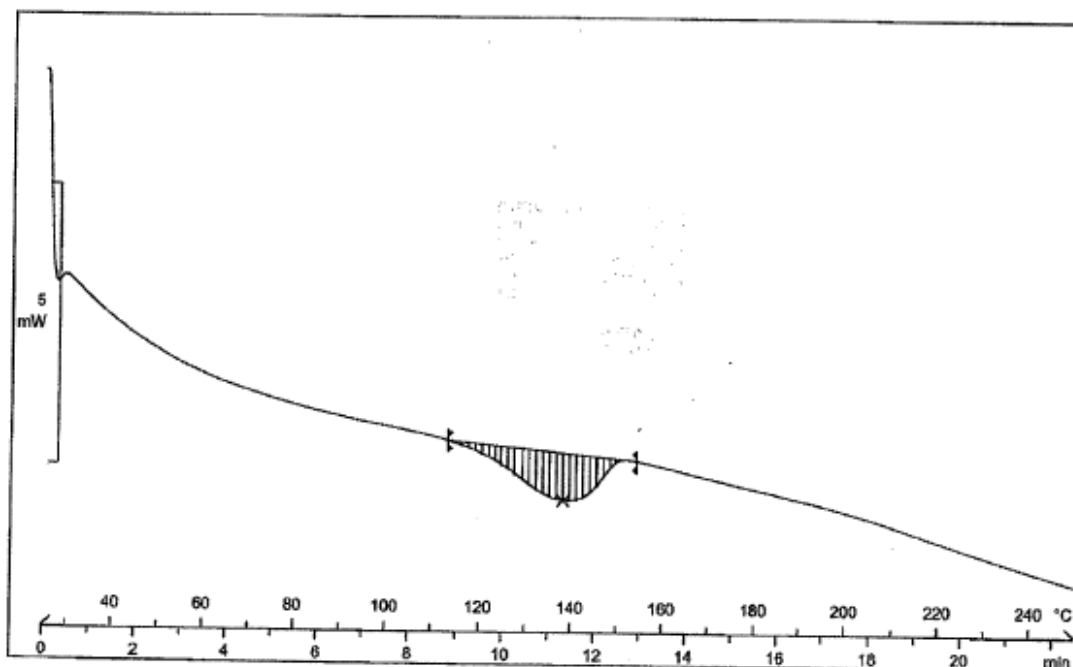


Figura 60: termograma de TGA de la forma AG de Dasatinib

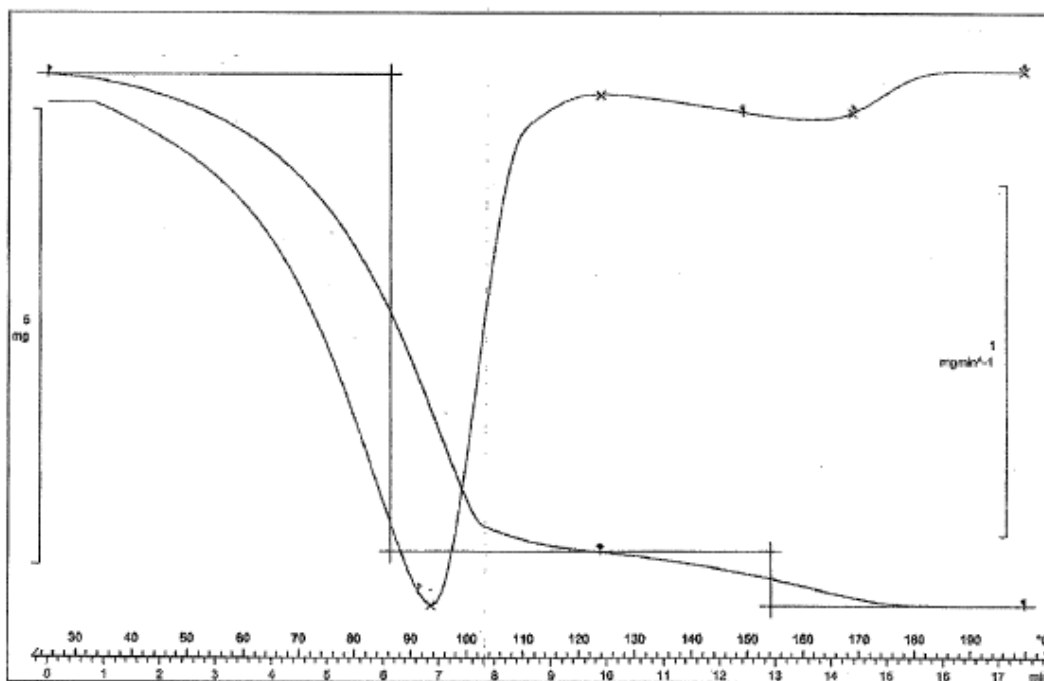


Figura 61: termograma de DSC de la forma AG de Dasatinib

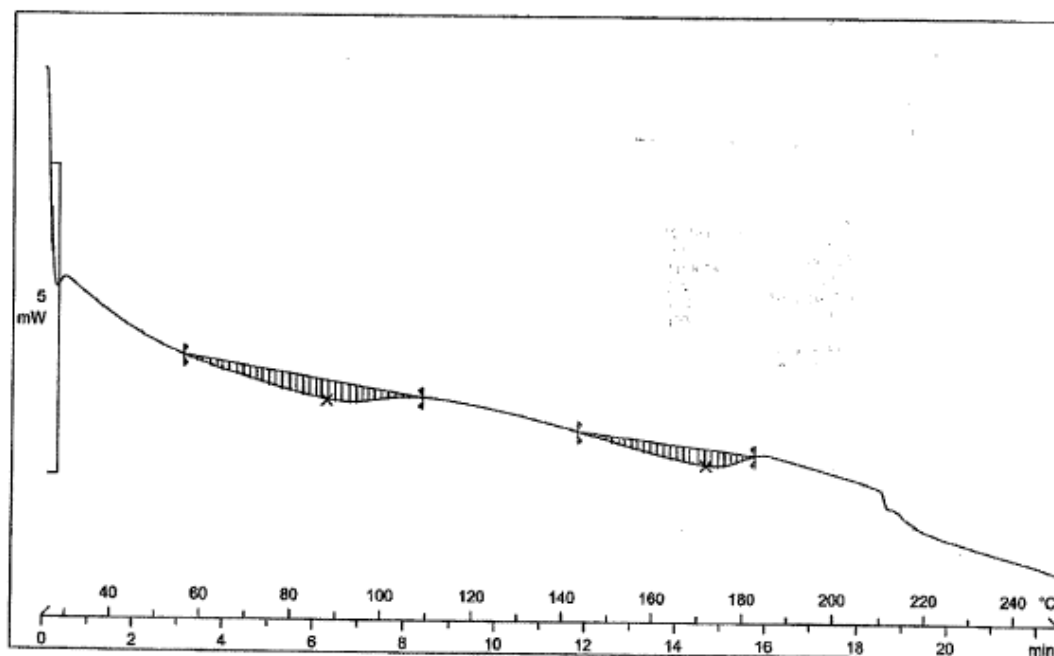


Figura 62: termograma de TGA de la forma AI de Dasatinib

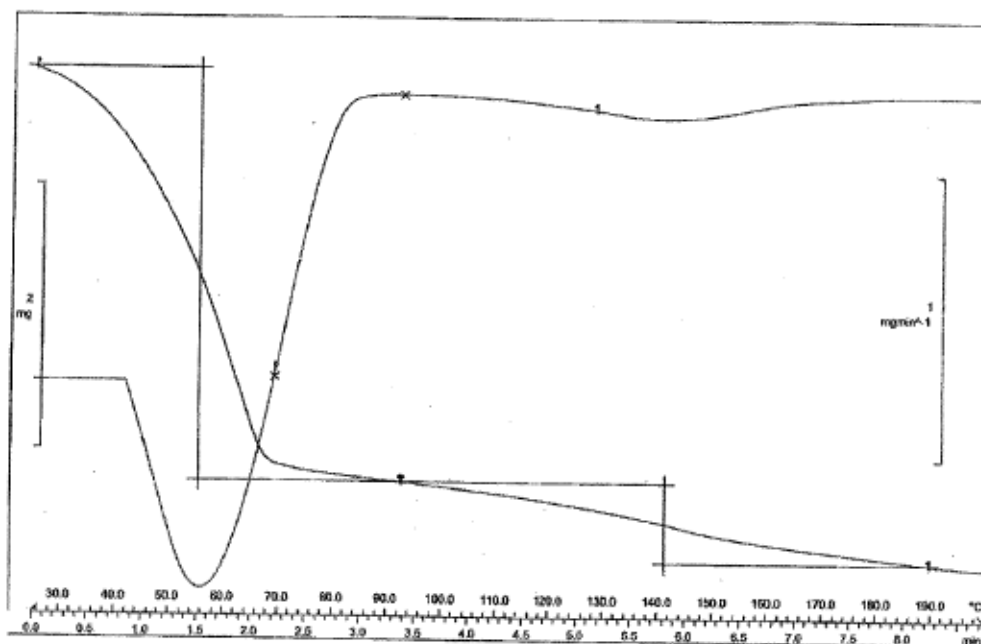


Figura 63: termograma de DSC de la forma AI de Dasatinib

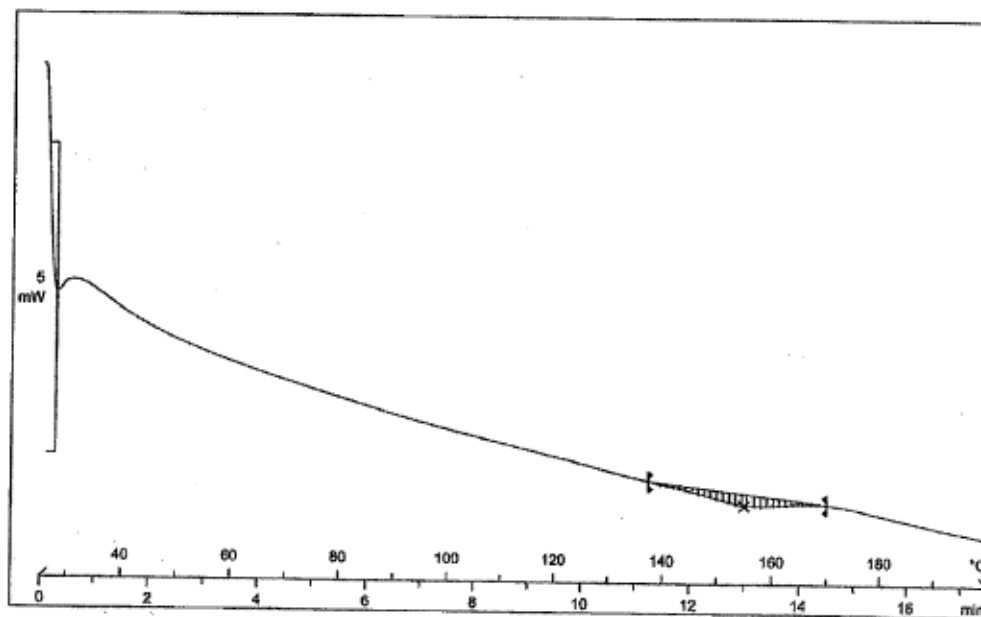


Figura 64: termograma de TGA de la forma AJ de Dasatinib

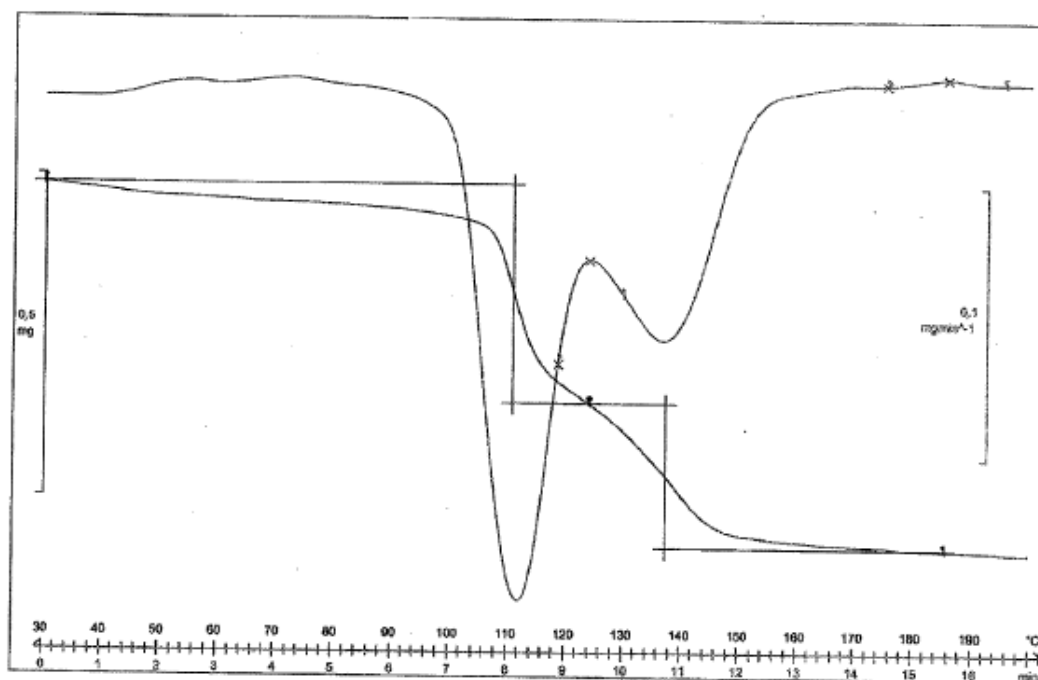


Figura 65: termograma de DSC de la forma AJ de Dasatinib

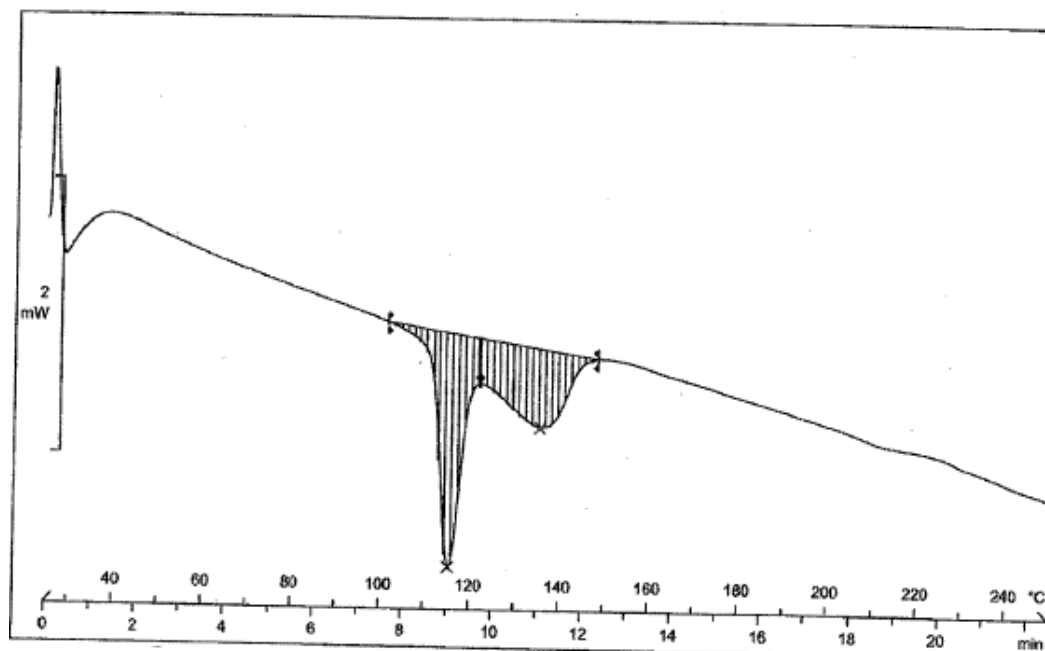


Figura 66: termograma de TGA de la forma AK de Dasatinib

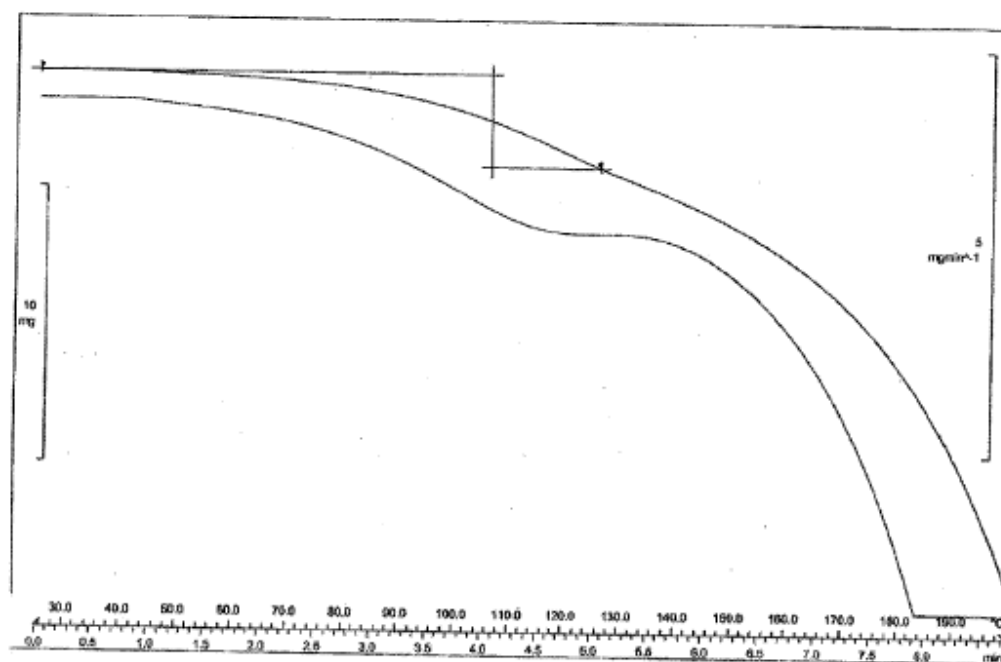


Figura 67: termograma de DSC de la forma AK de Dasatinib

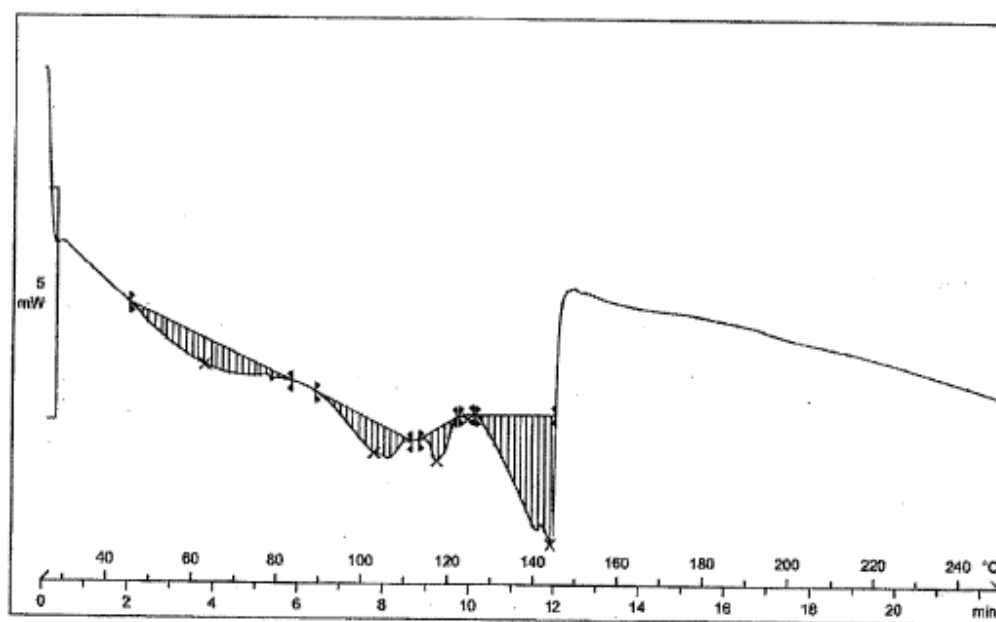


Figura 68: termograma de TGA de la forma AL de Dasatinib

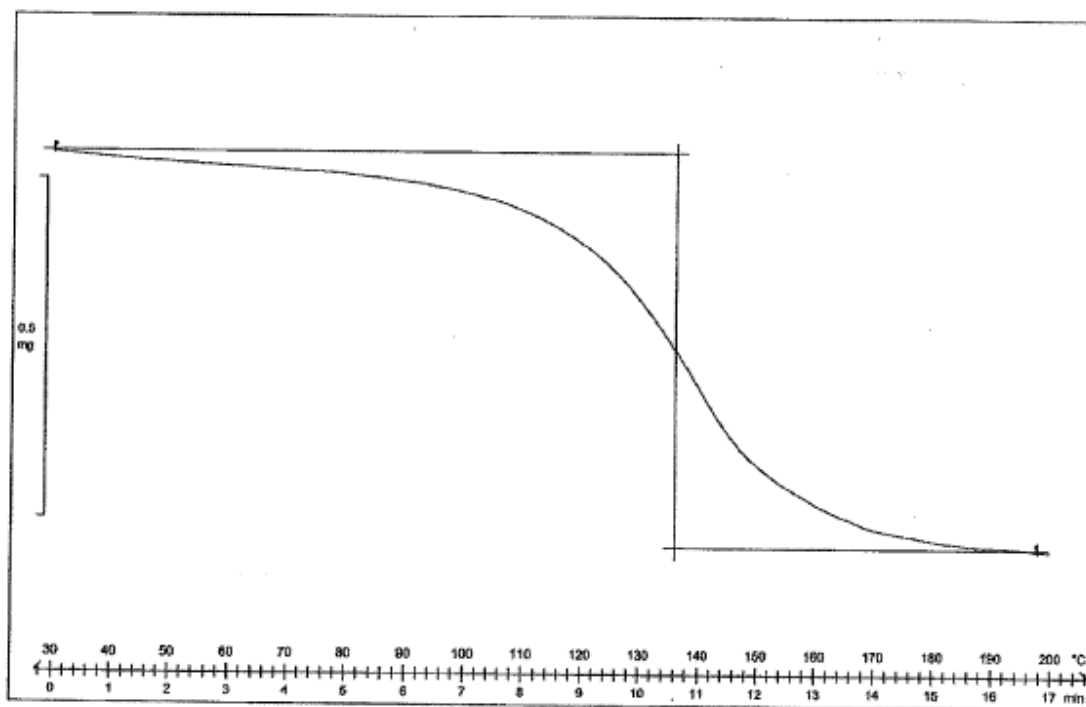


Figura 69: termograma de DSC de la forma AL de Dasatinib

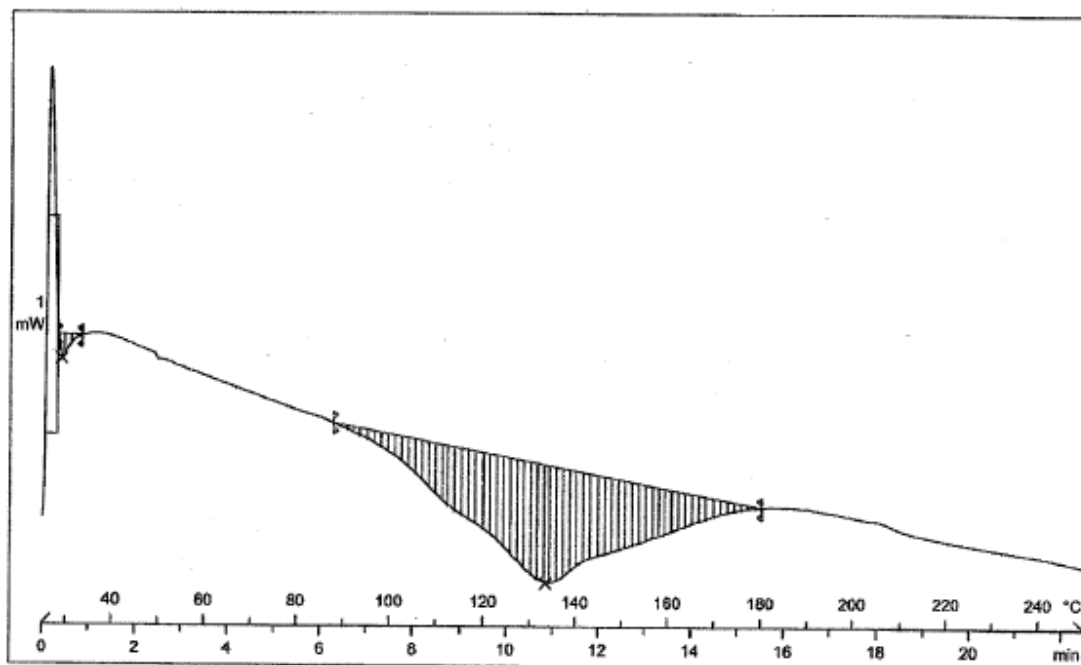


Figura 70: termograma de TGA de la forma AM de Dasatinib

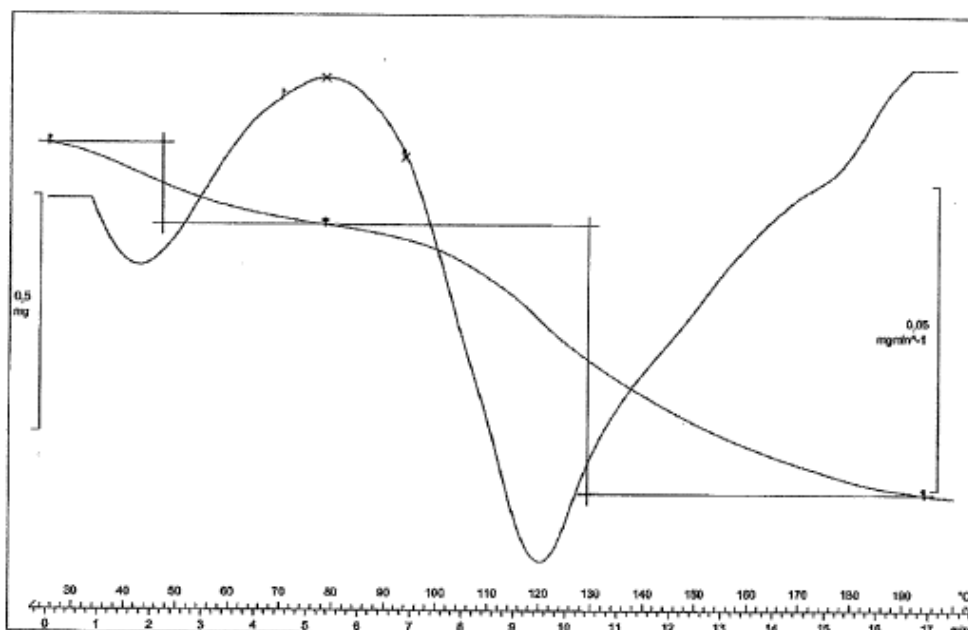


Figura 71: termograma de DSC de la forma AM de Dasatinib

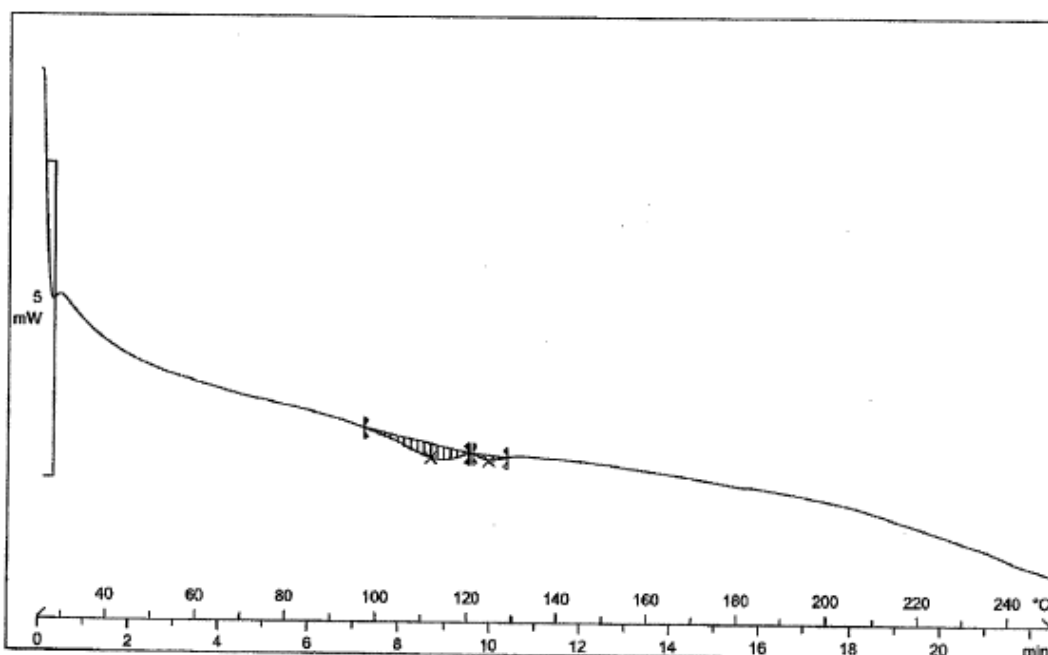


Figura 72: termograma de TGA de la forma AN de Dasatinib

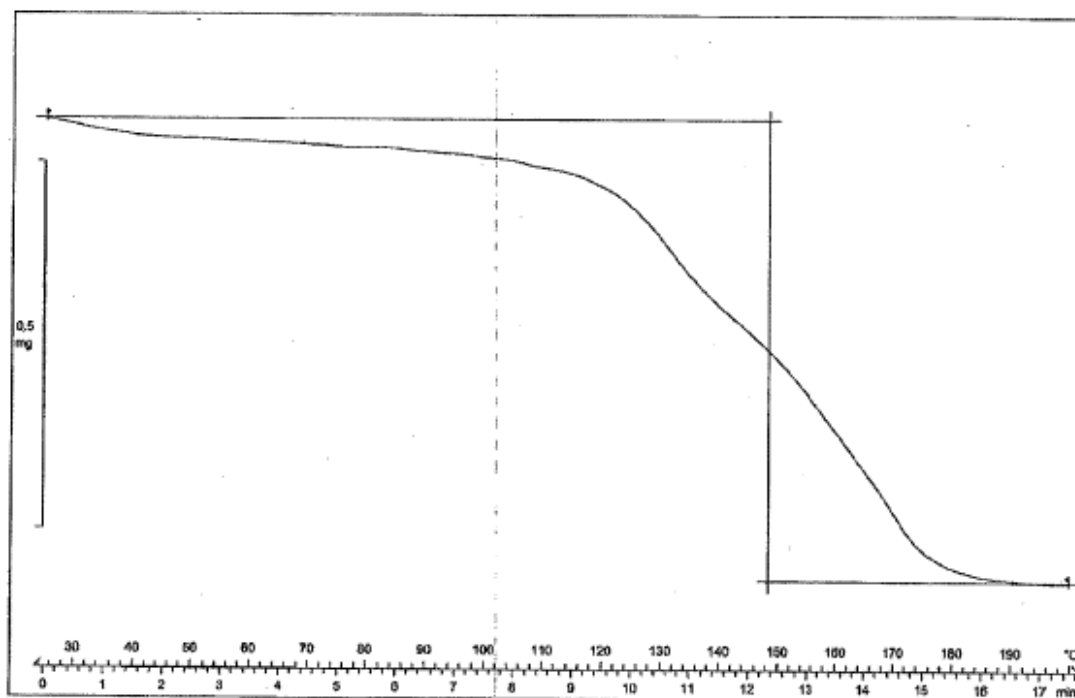


Figura 73: termograma de DSC de la forma AN de Dasatinib

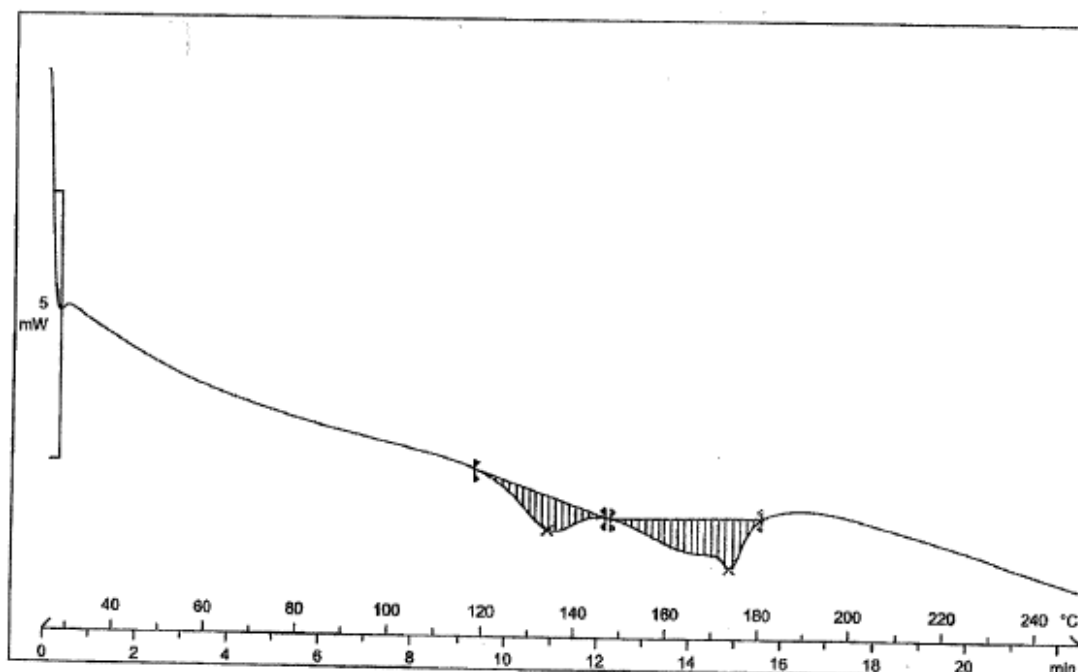


Figura 74: termograma de TGA de la forma AP de Dasatinib

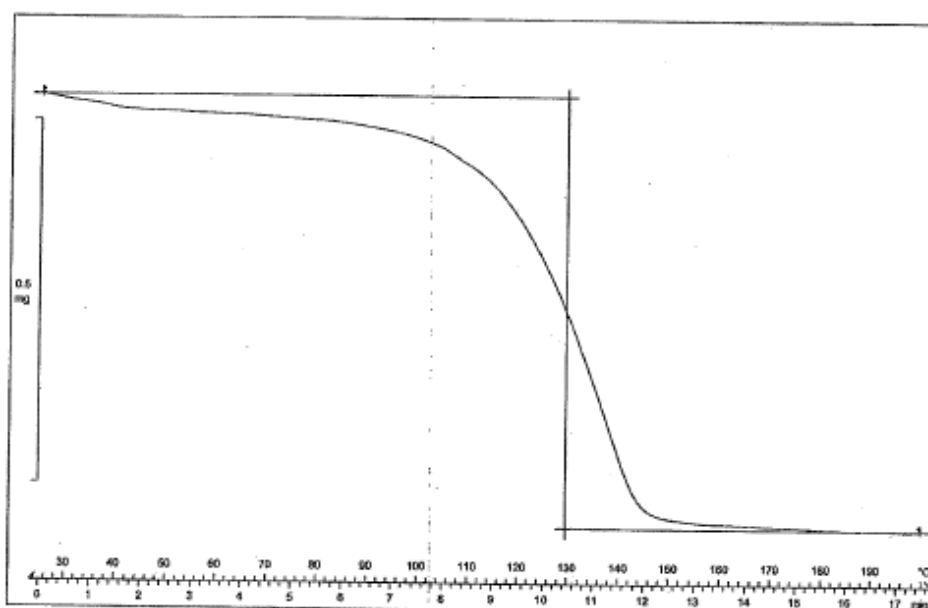


Figura 75: termograma de DSC de la forma AP de Dasatinib

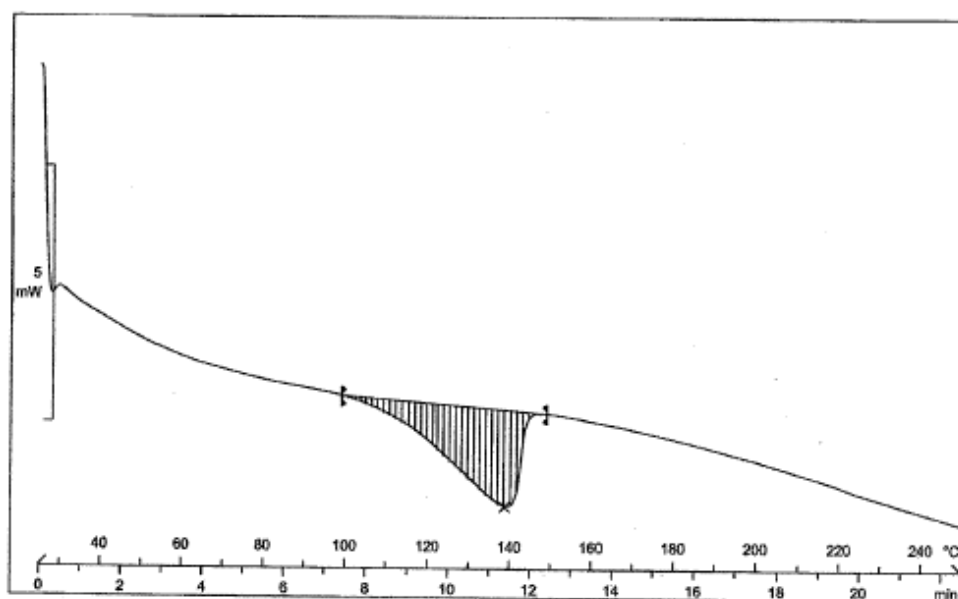


Figura 76: termograma de TGA de la forma AQ de Dasatinib

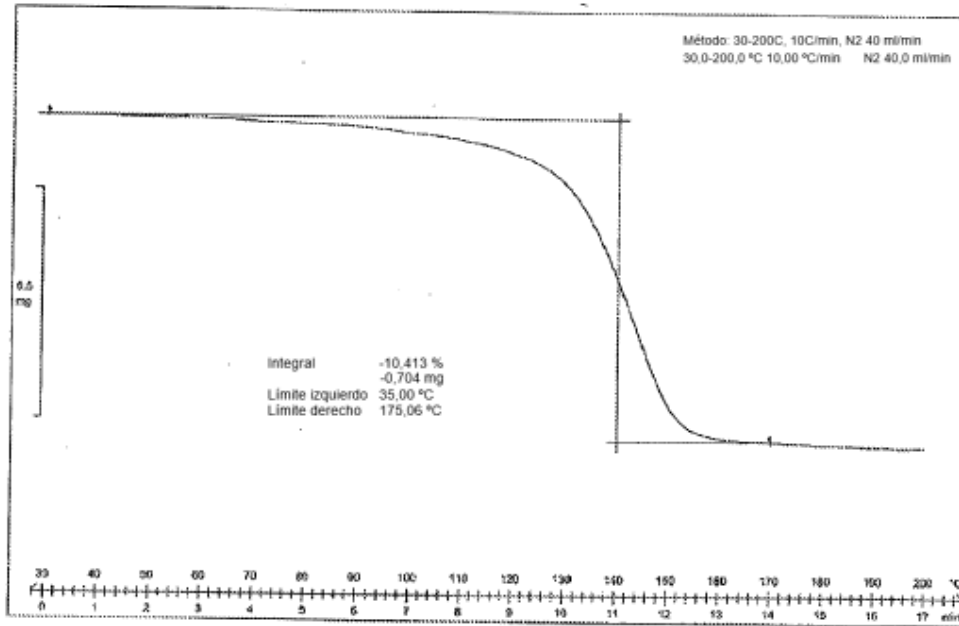


Figura 77: termograma de DSC de la forma AQ de Dasatinib

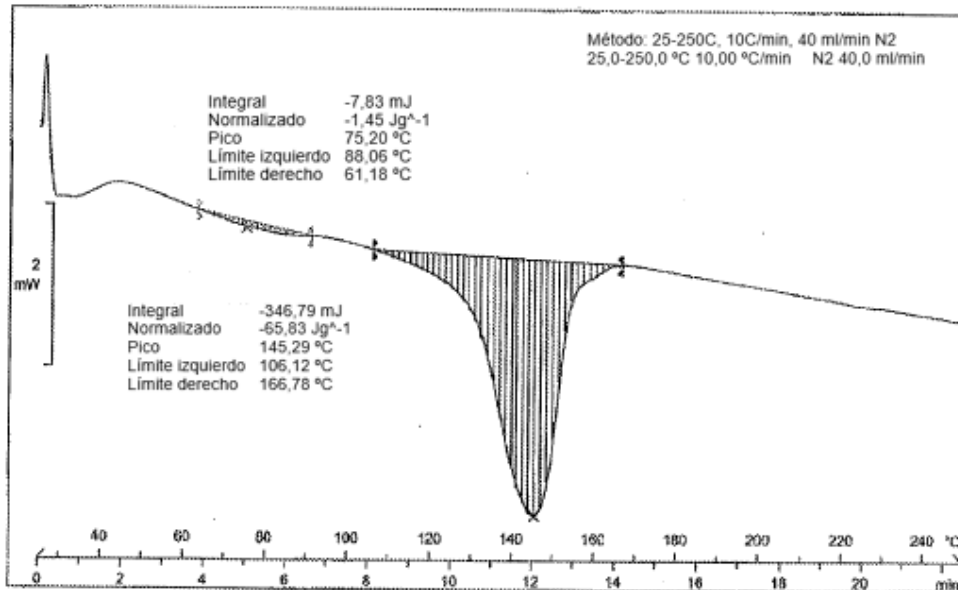


Figura 78: termograma de TGA de la forma AR de Dasatinib

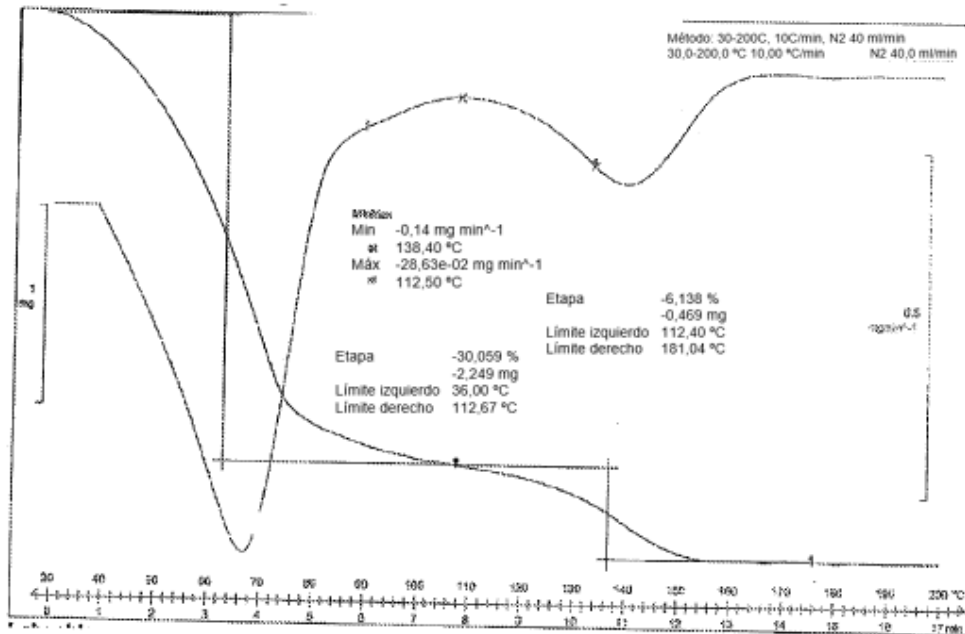


Figura 79: termograma de DSC de la forma AR de Dasatinib

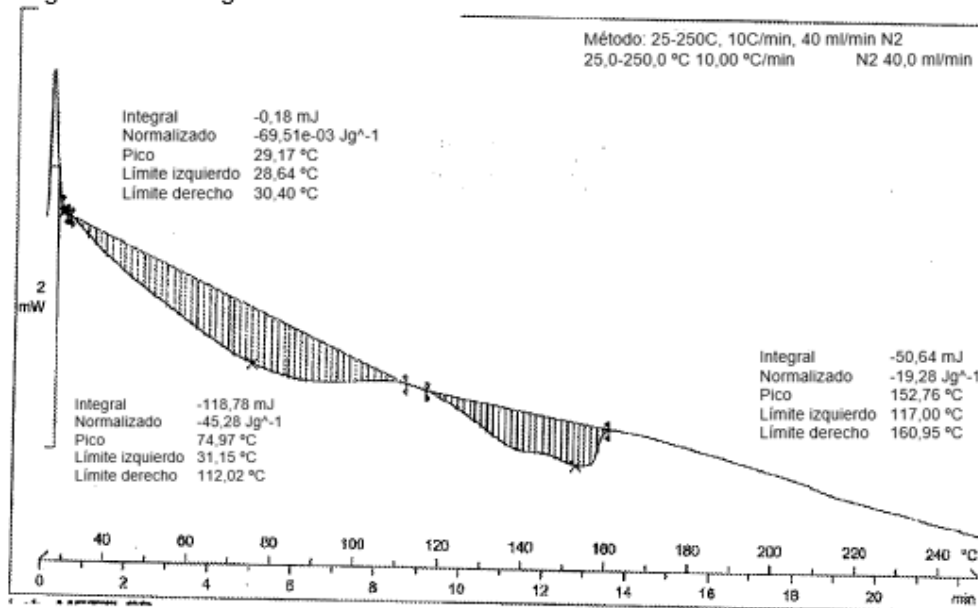


Figura 80: termograma de TGA de la forma AS de Dasatinib

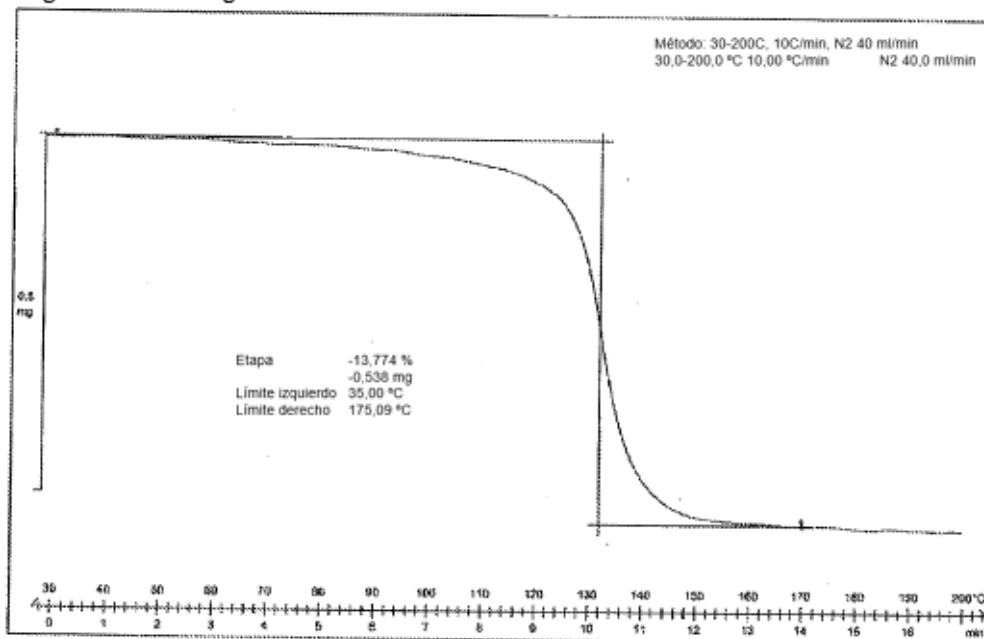


Figura 81: termograma de DSC de la forma AS de Dasatinib

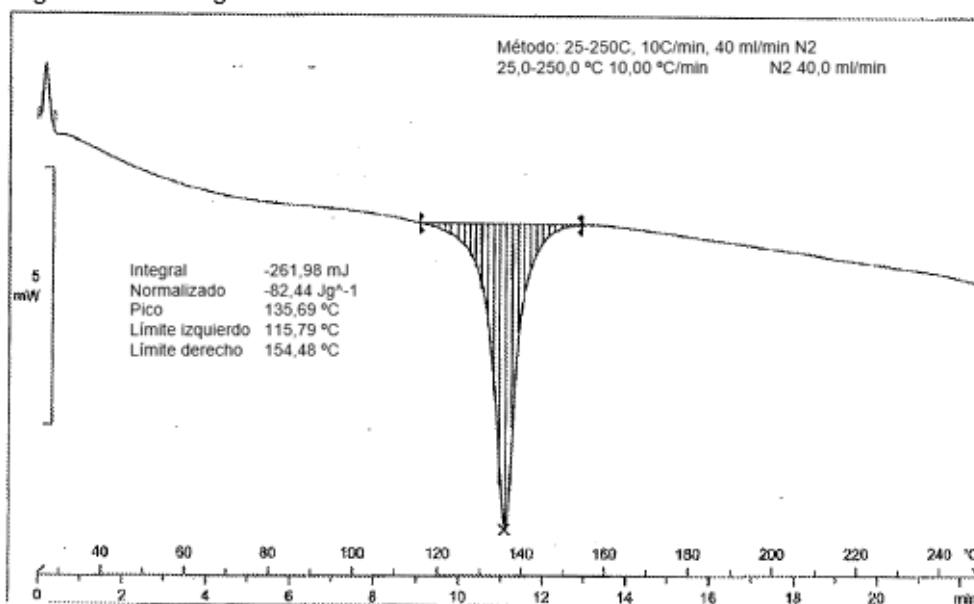


Figura 82: termograma de TGA de la forma AT de Dasatinib

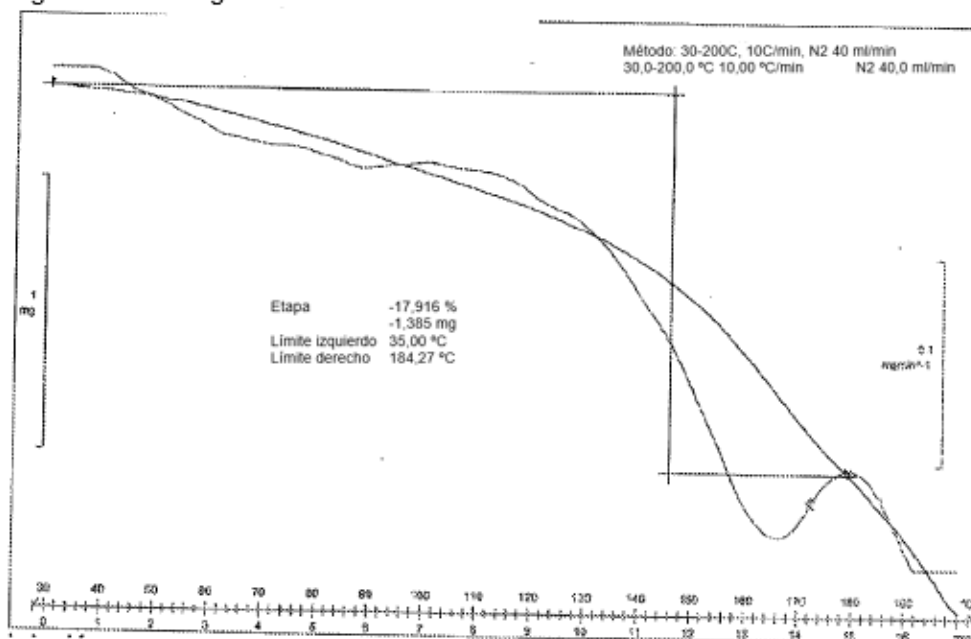


Figura 83: termograma de DSC de la forma AT de Dasatinib

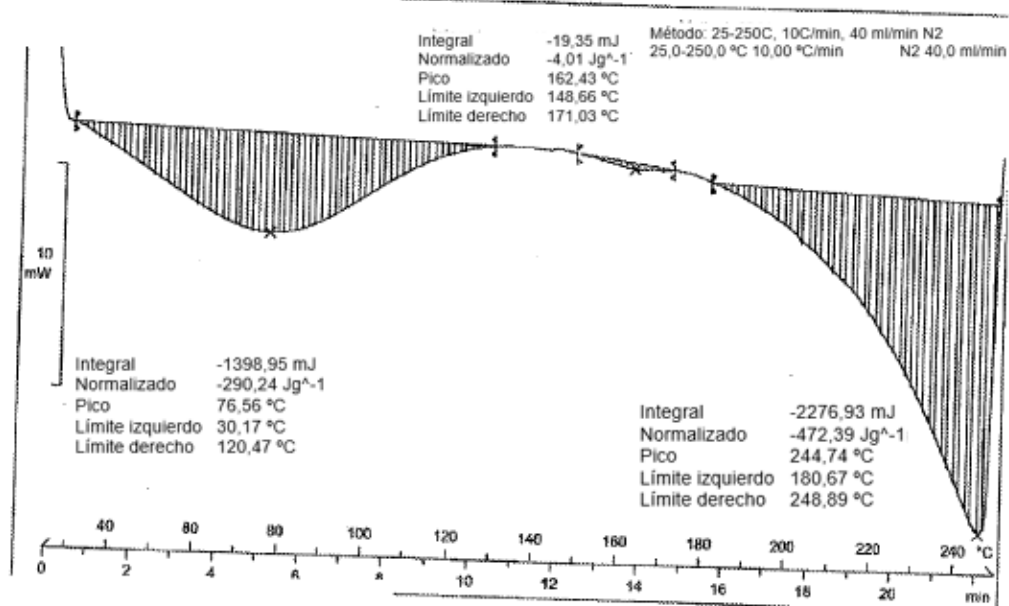


Figura 84: termograma de TGA de la forma AU de Dasatinib

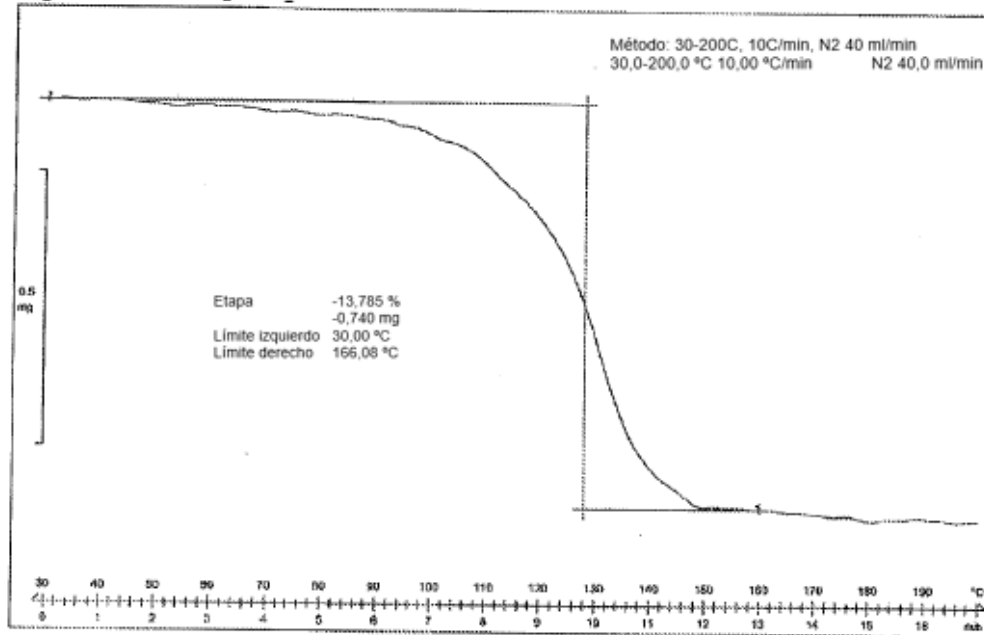


Figura 85: termograma de DSC de la forma AU de Dasatinib

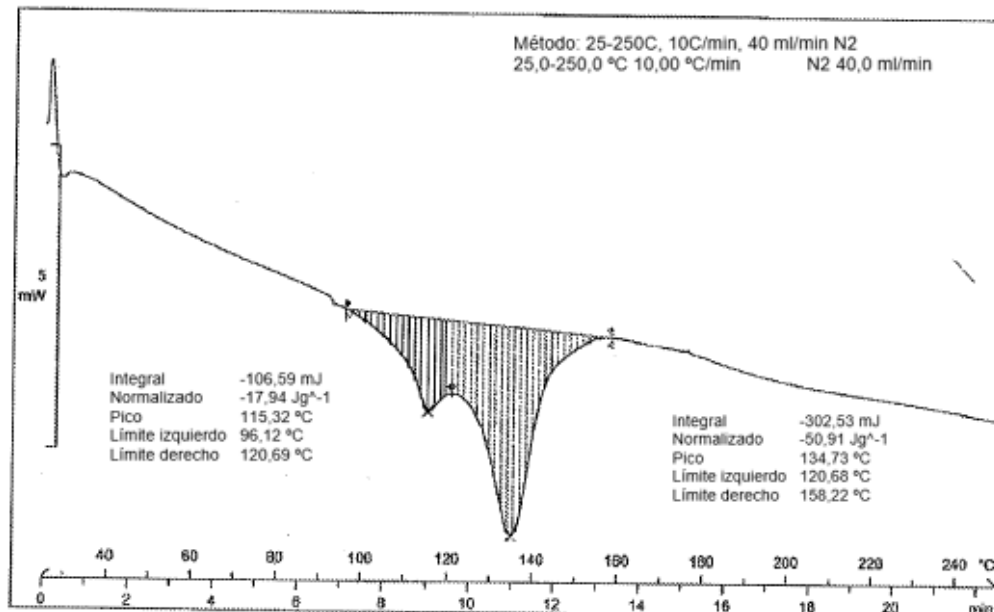


Figura 86: termograma de TGA de la forma AV de Dasatinib

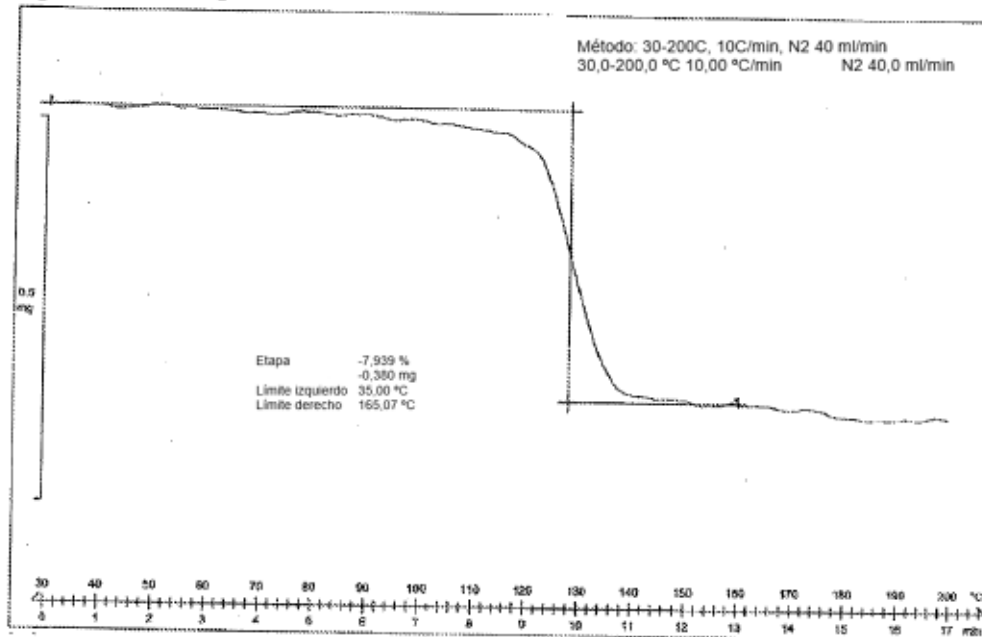


Figura 87: termograma de DSC de la forma AV de Dasatinib

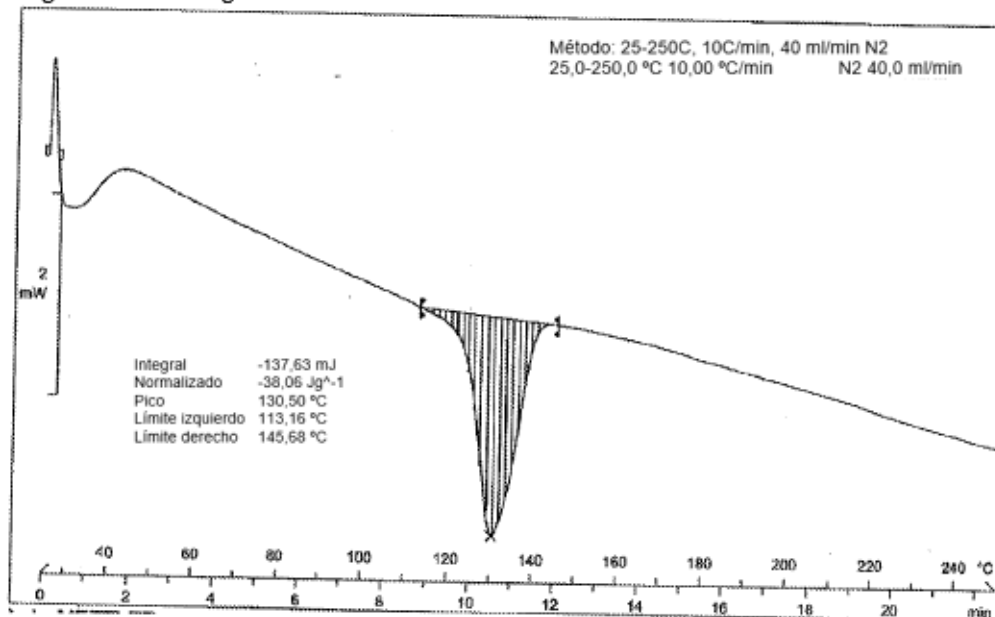


Figura 88: termograma de TGA de la forma AW de Dasatinib

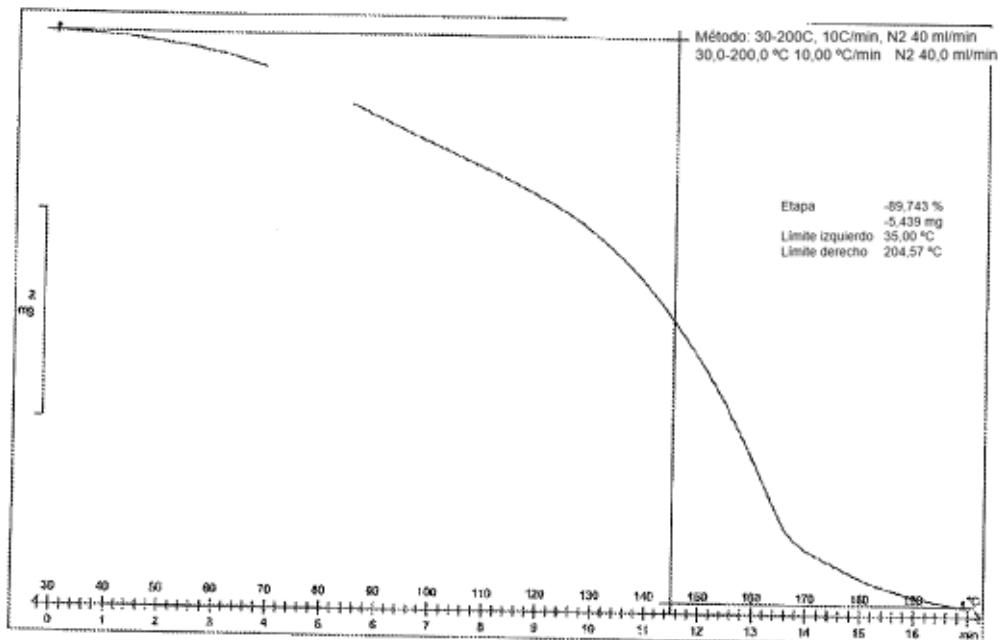


Figura 89: termograma de DSC de la forma AW de Dasatinib

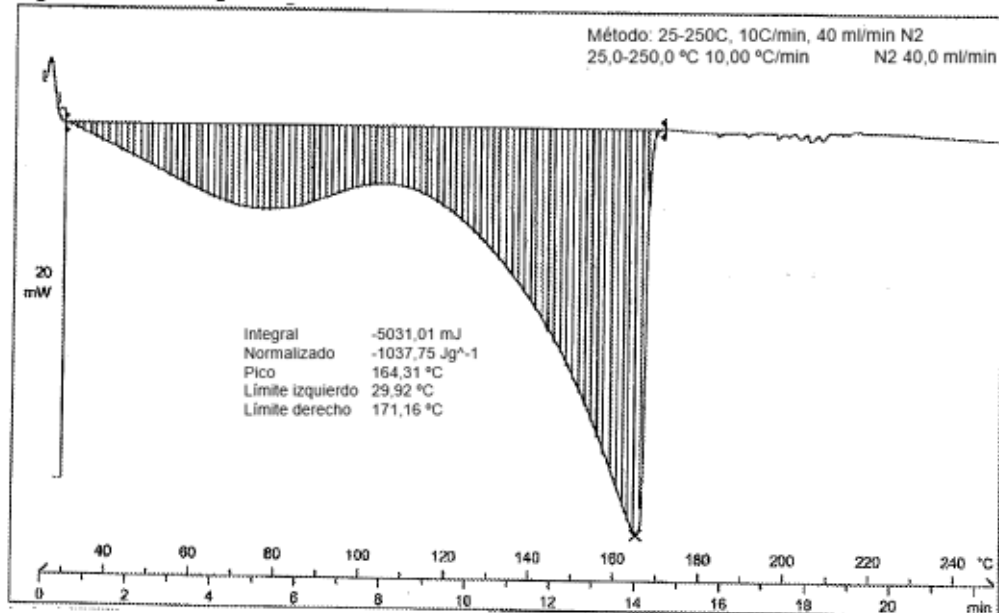


Figura 90: termograma de TGA de la forma AY de Dasatinib

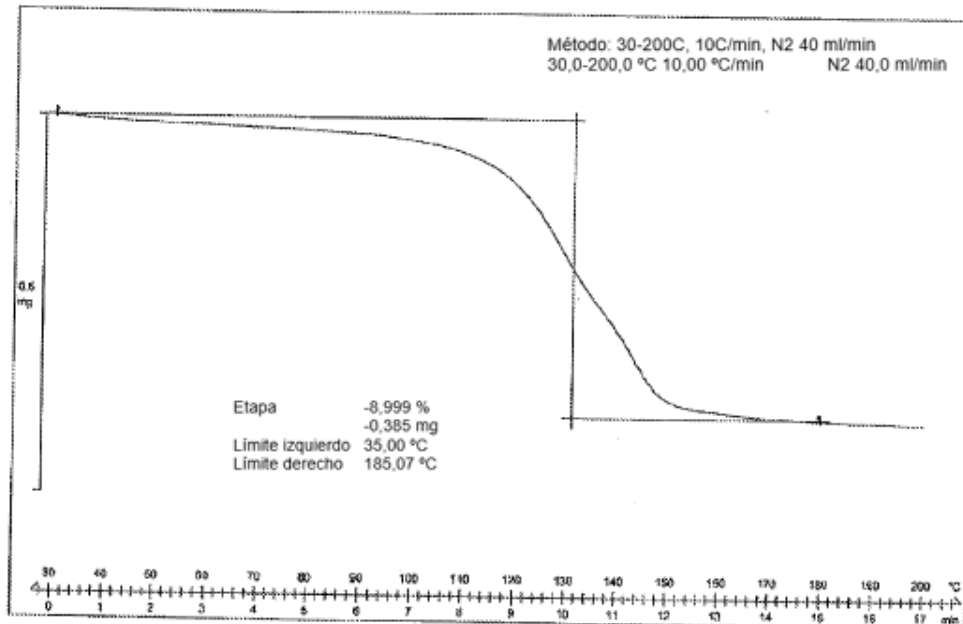


Figura 91: termograma de DSC de la forma AY de Dasatinib

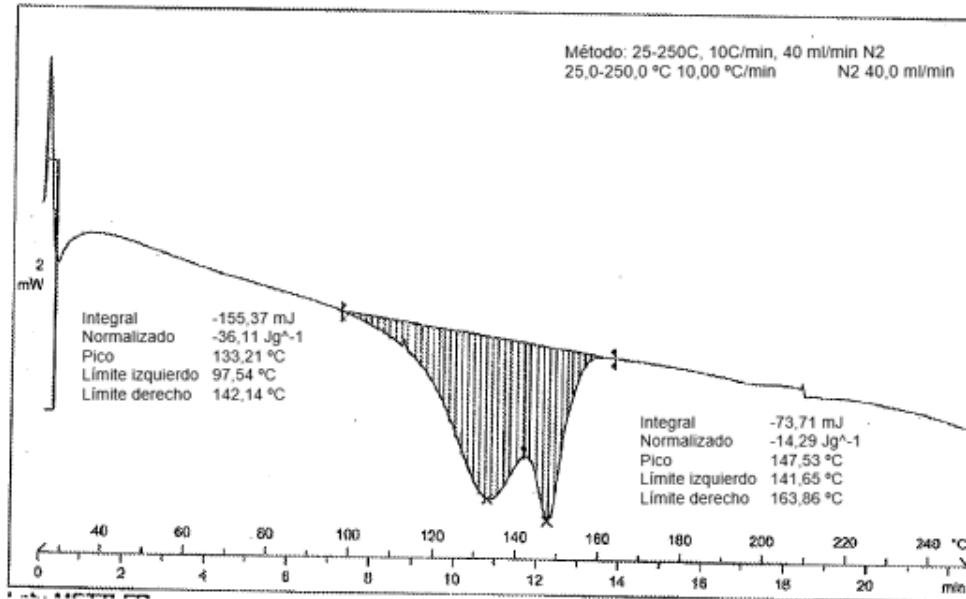


Figura 92: termograma de TGA de Dasatinib amorfo

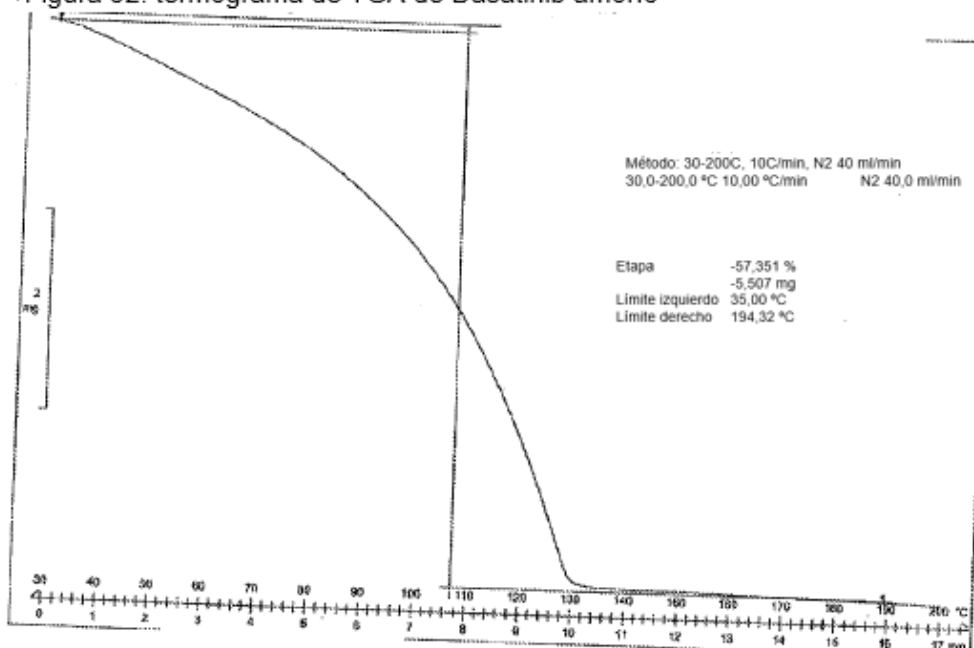


Figura 93: termograma de DSC de Dasatinib amorfo

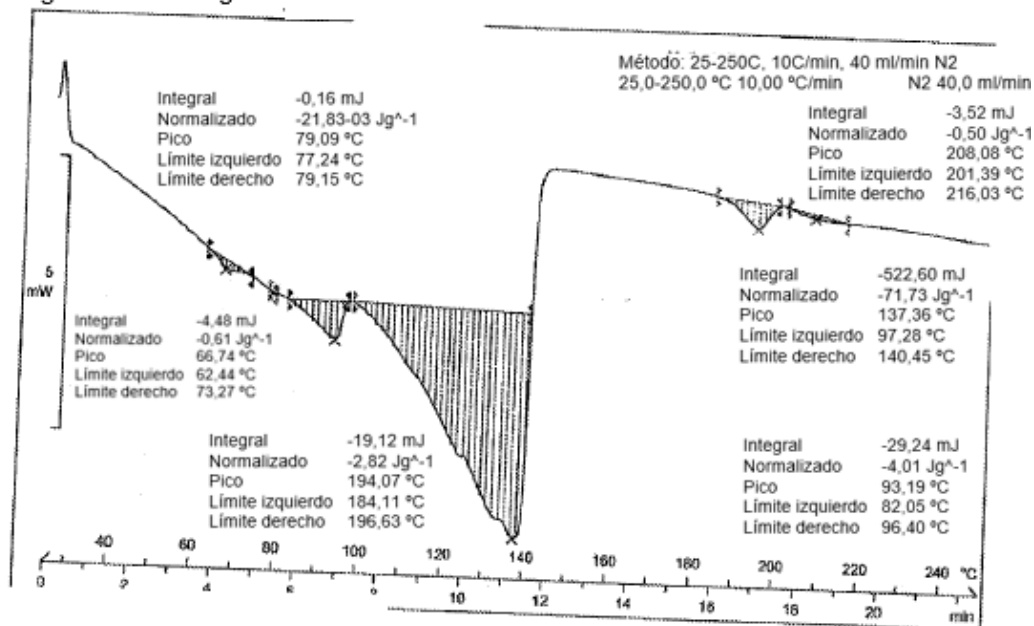


Figura 94: termograma de TGA de la forma AH de Dasatinib

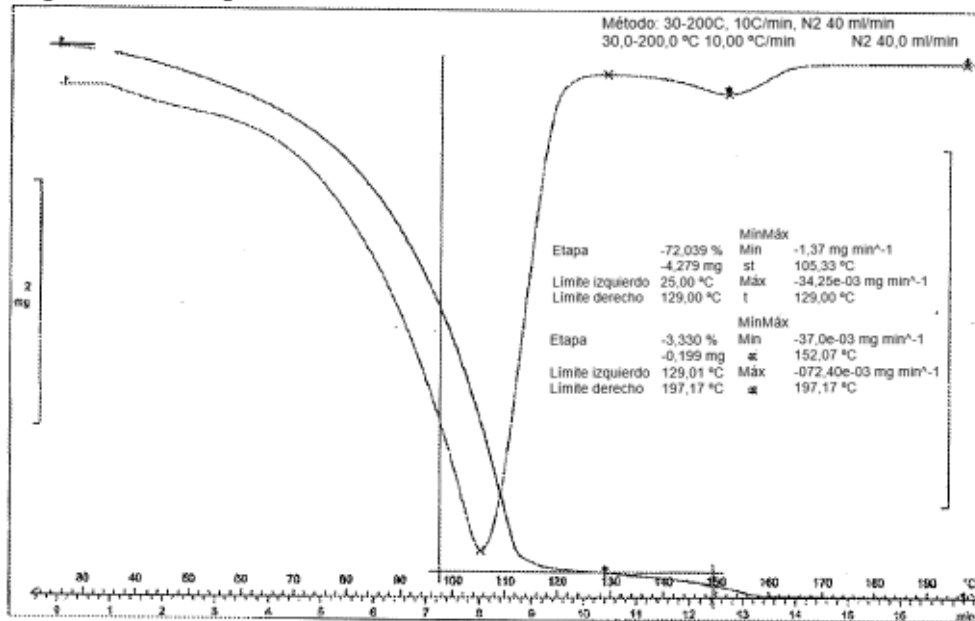


Figura 95: termograma de TGA de la forma AH de Dasatinib

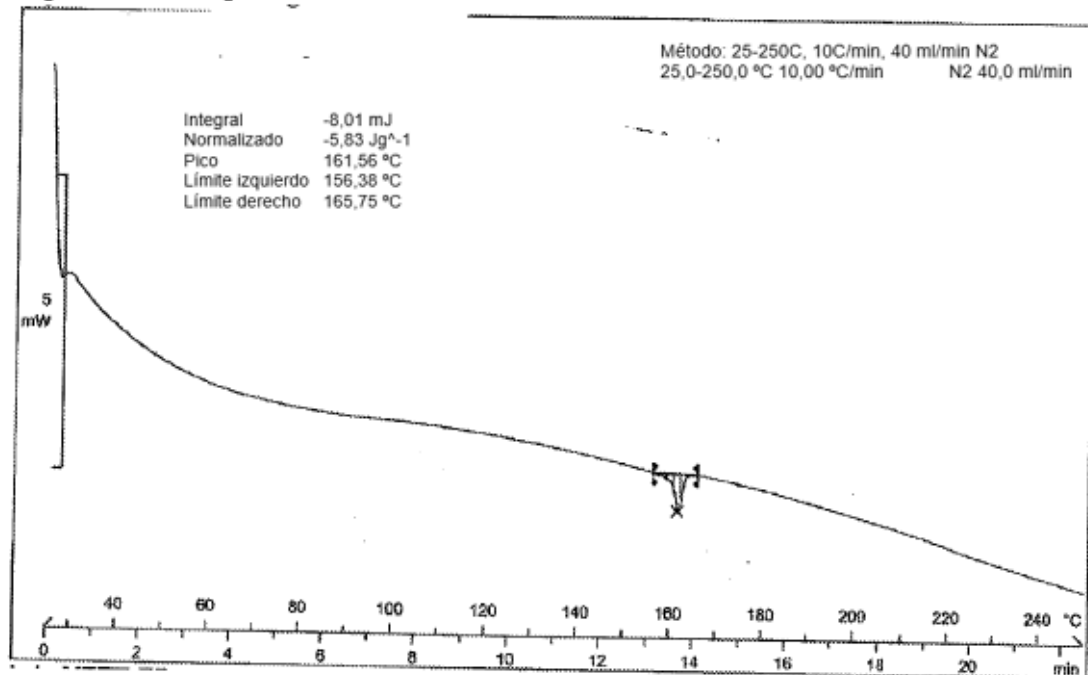


Figura 96: Difractograma de XRPD calculado (arriba) y observado (abajo) del solvato de Dasatinib IPA (Forma A3).

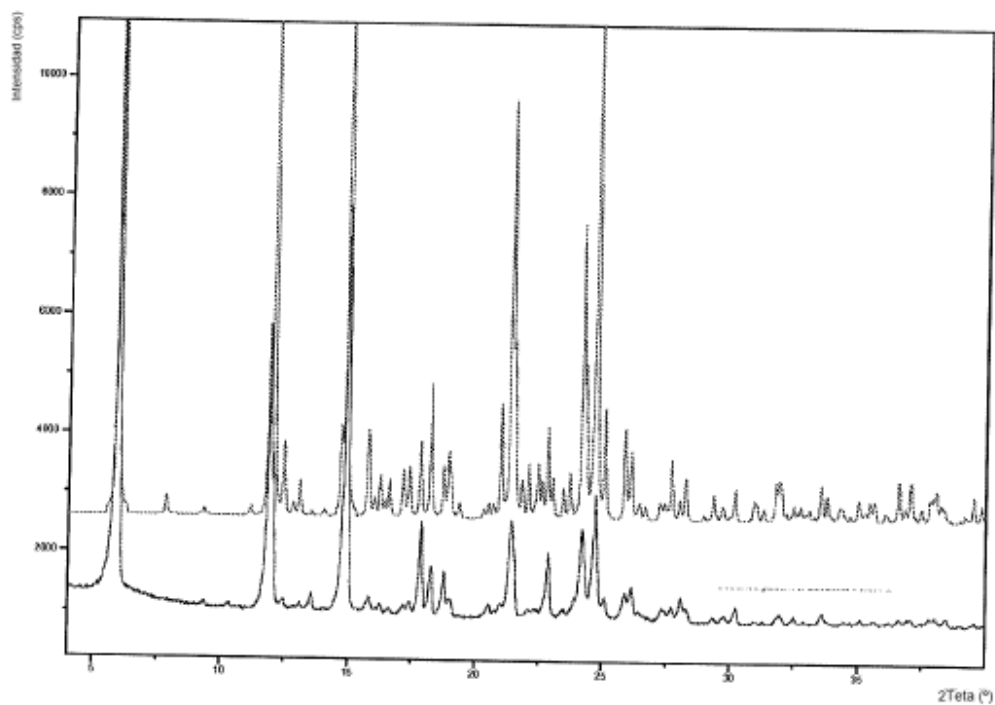


Figura 97: patrón de PXRD de la forma BA de Dasatinib

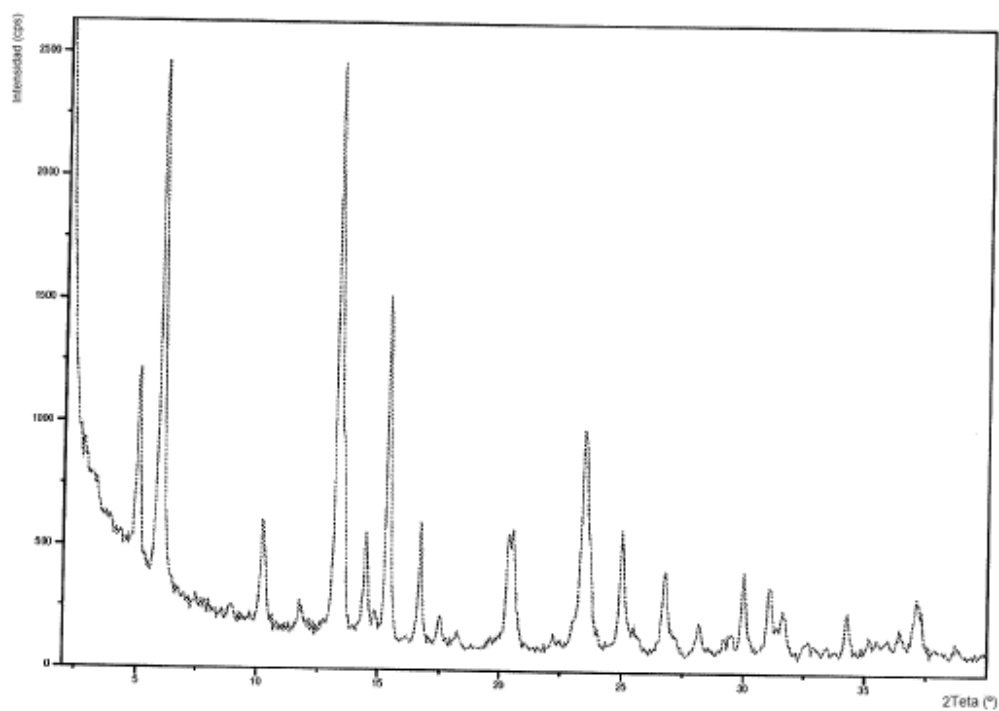


Figura 98: patrón de PXRD de la forma BB de Dasatinib

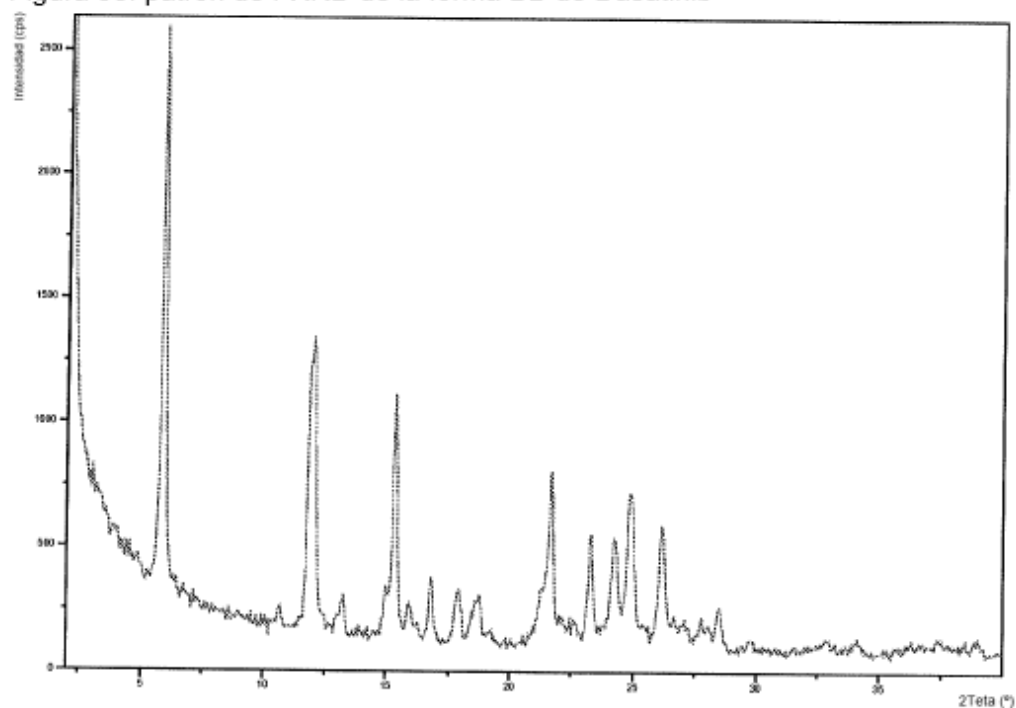


Figura 99: patrón de PXRD de la forma BC de Dasatinib

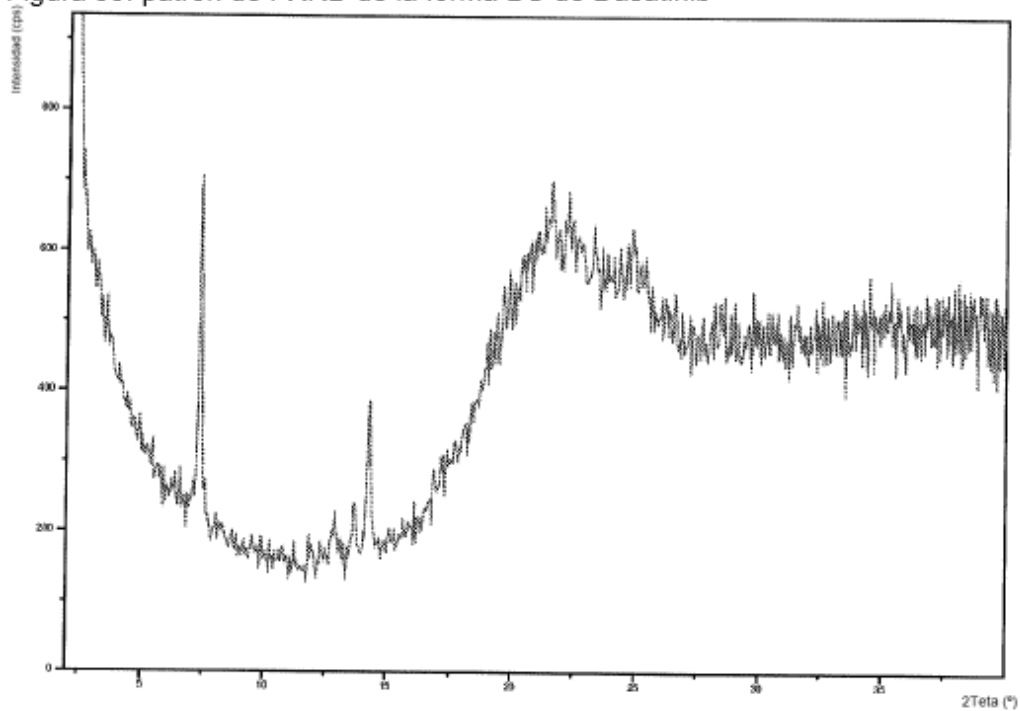


Figura 100: termograma de TGA de la forma BA de Dasatinib

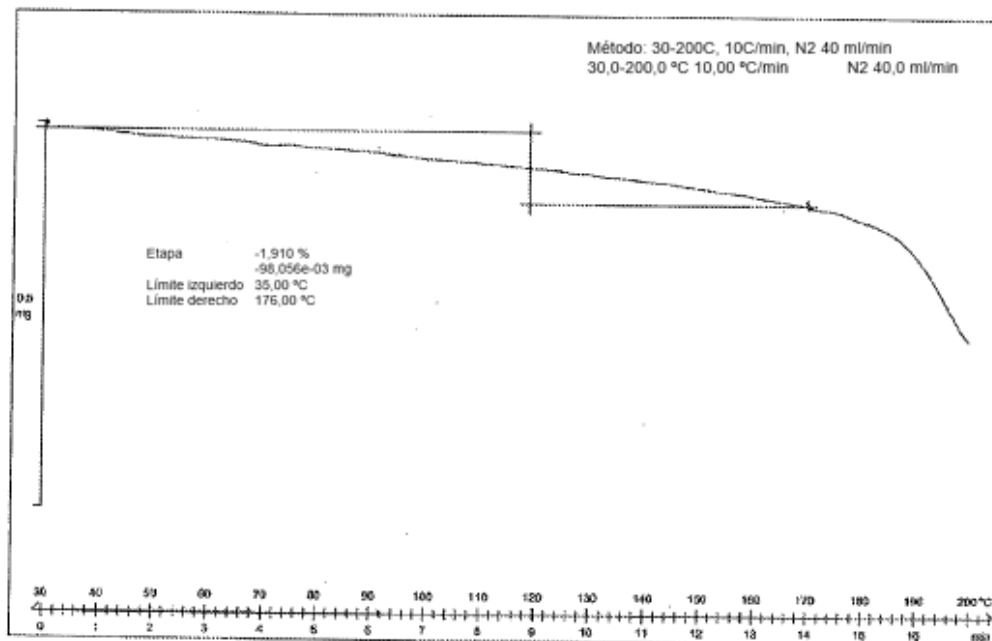


Figura 101: termograma de DSC de la forma BA de Dasatinib

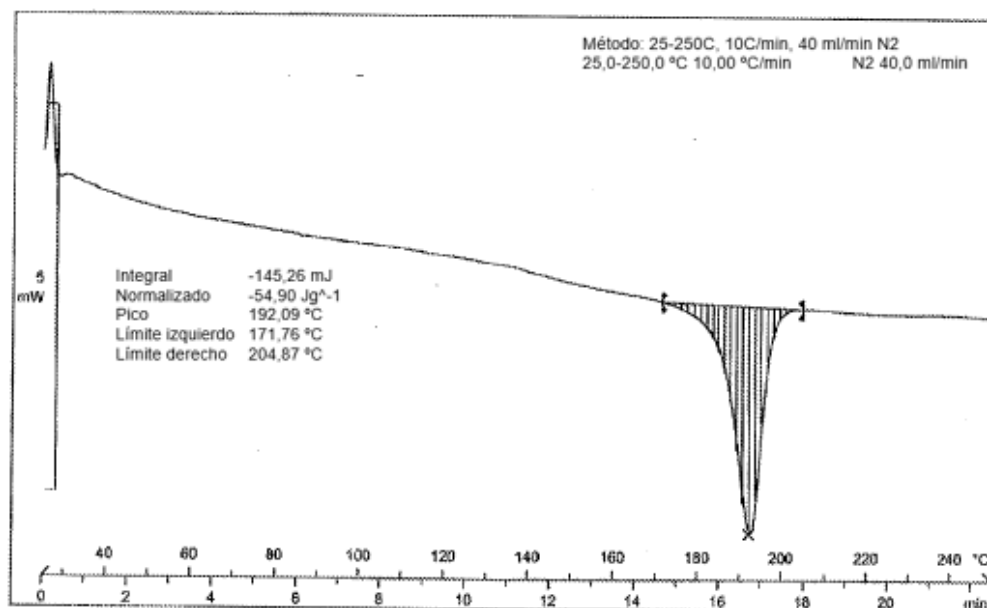


Figura 102: termograma de TGA de la forma BB de Dasatinib

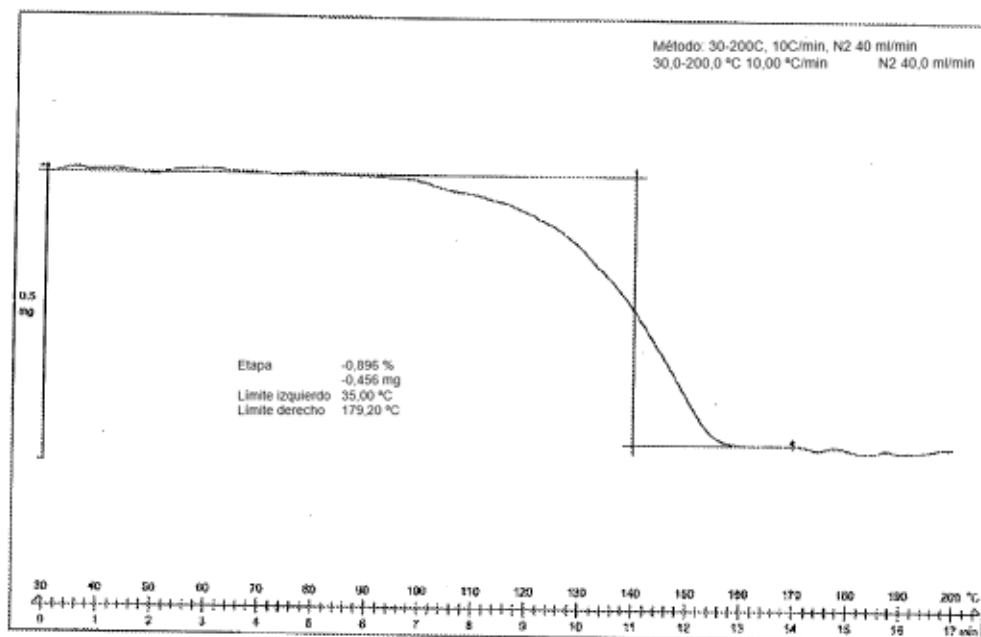


Figura 103: termograma de DSC de la forma BB de Dasatinib

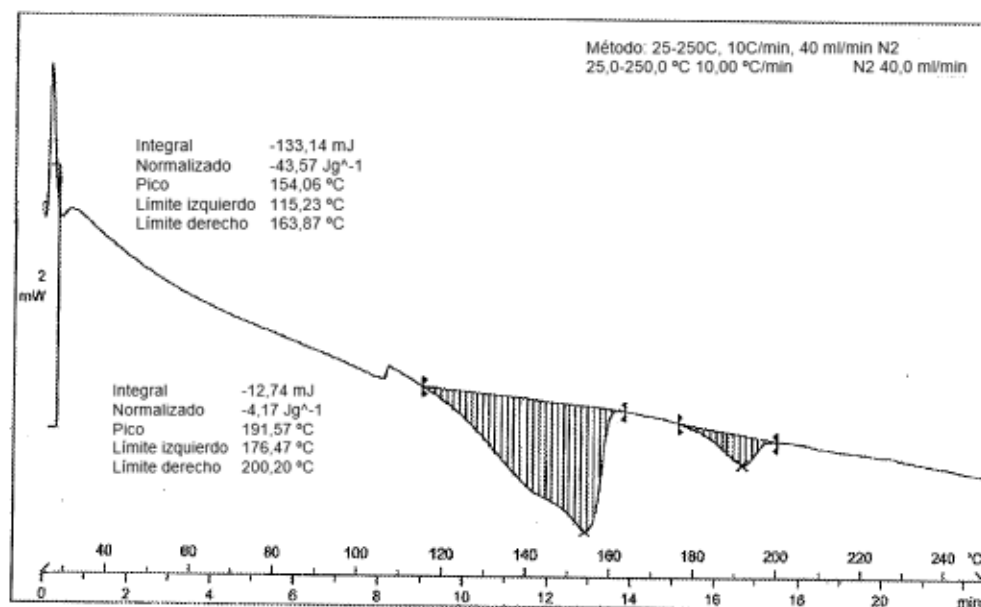


Figura 104: termograma de TGA de la forma BC de Dasatinib

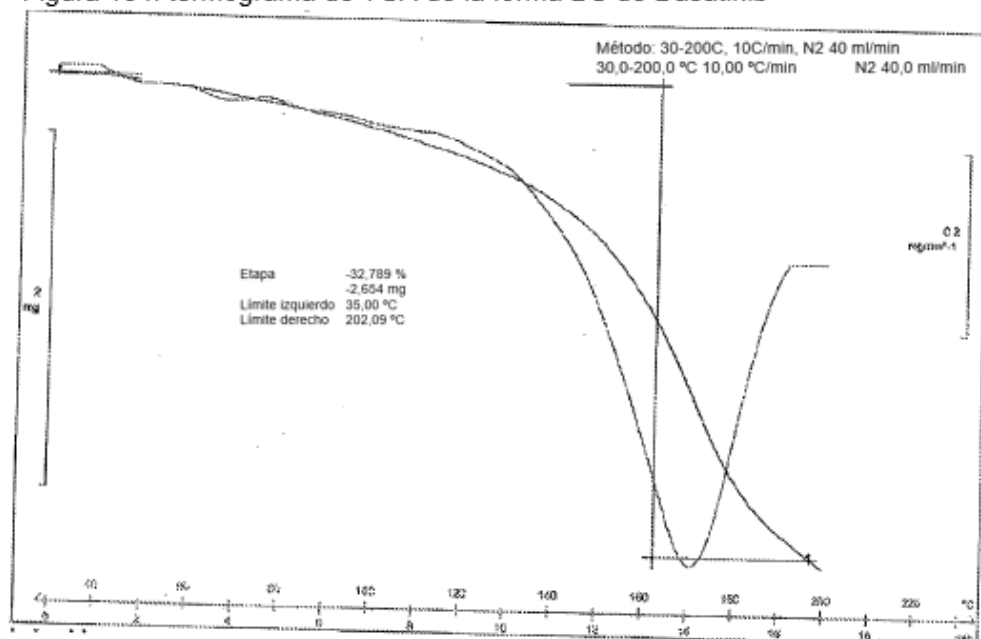


Figura 105: termograma de DSC de la forma BC de Dasatinib

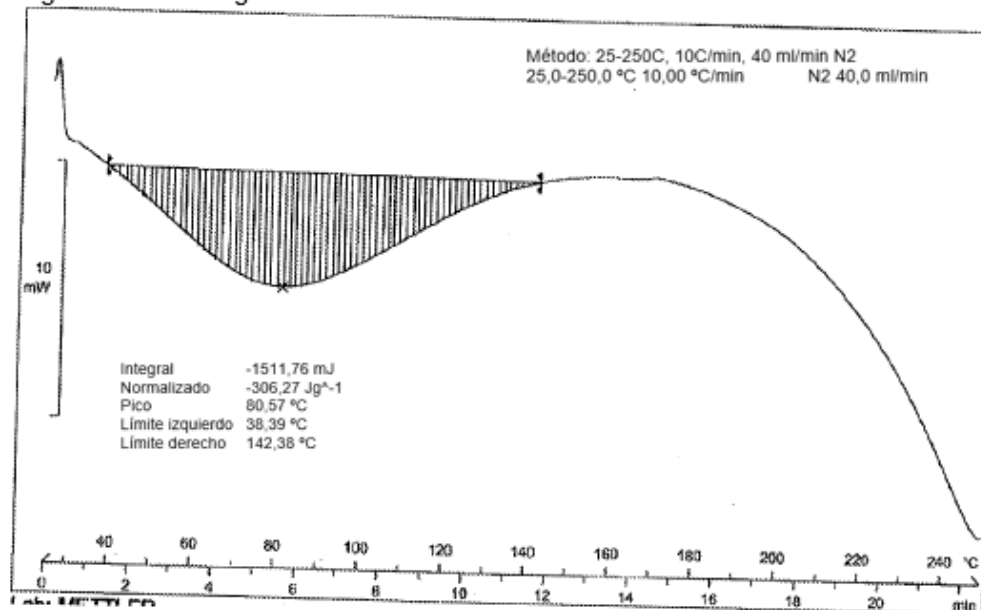


Figura 106: patrón de PXRD de la forma pura T1E2-1 de Dasatinib como se obtiene en los ejemplos 64-71

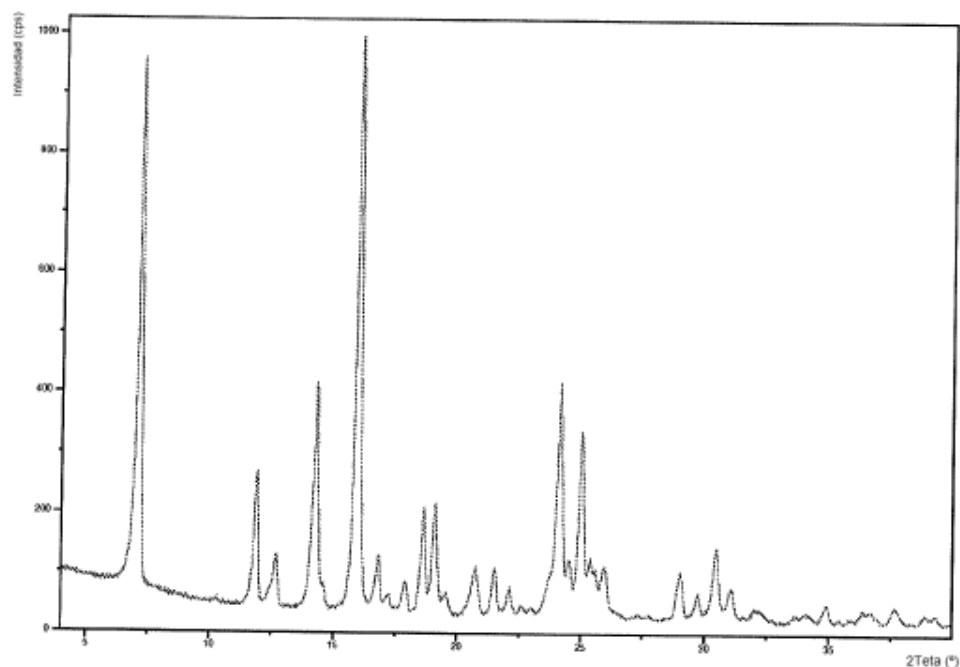


Figura 107: patrón de PXRD de la forma húmeda AJ de Dasatinib

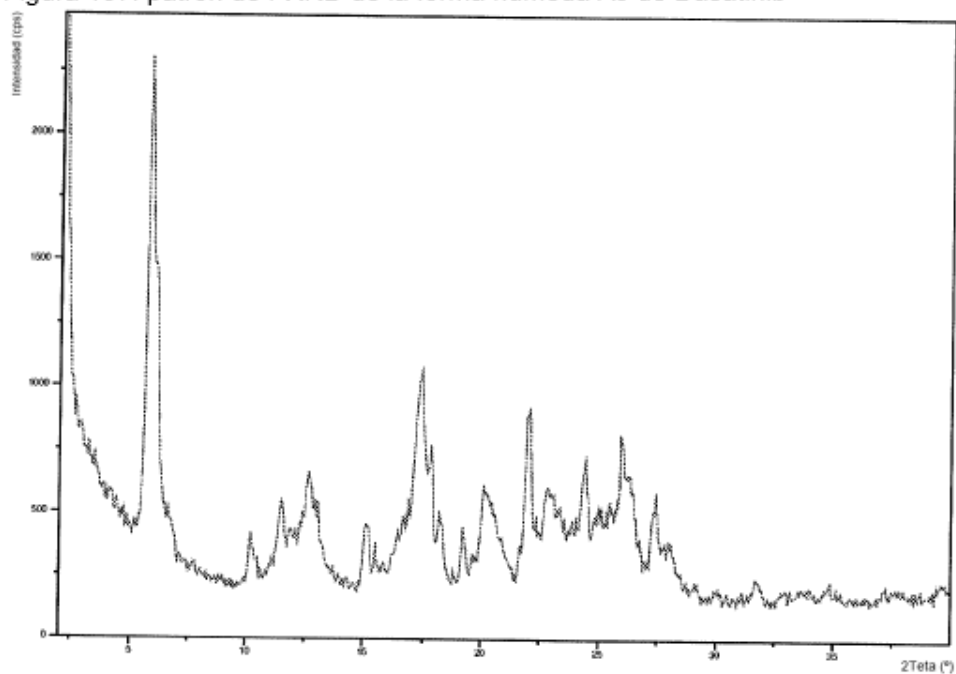


Figura 108: patrón de PXRD de la forma húmeda AL de Dasatinib

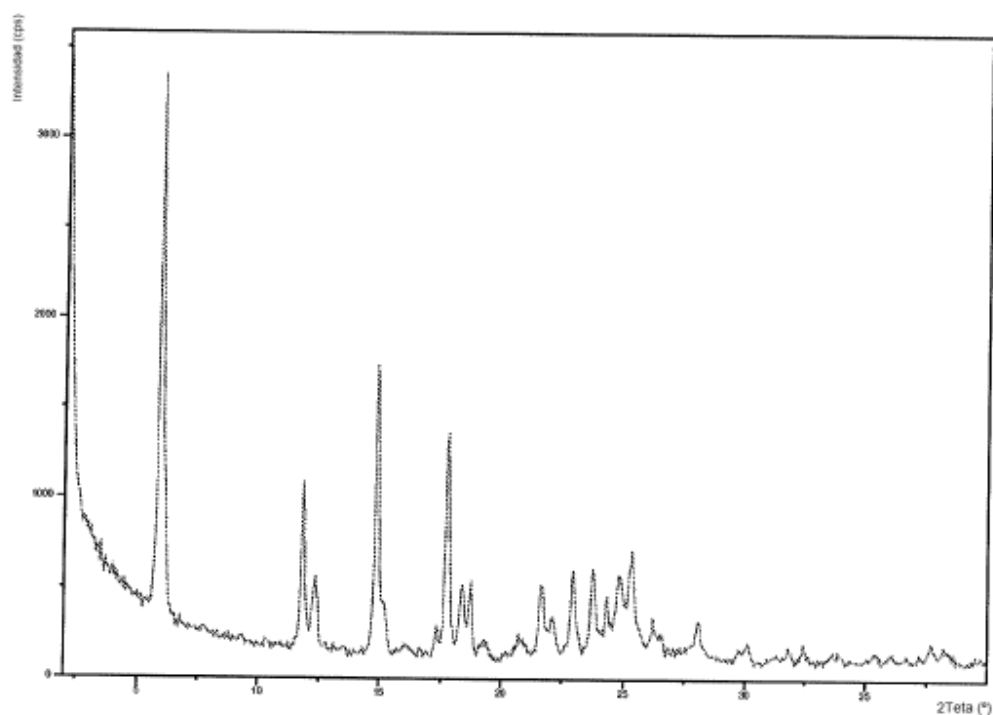


Figura 109: patrón de PXRD de la forma BD de Dasatinib

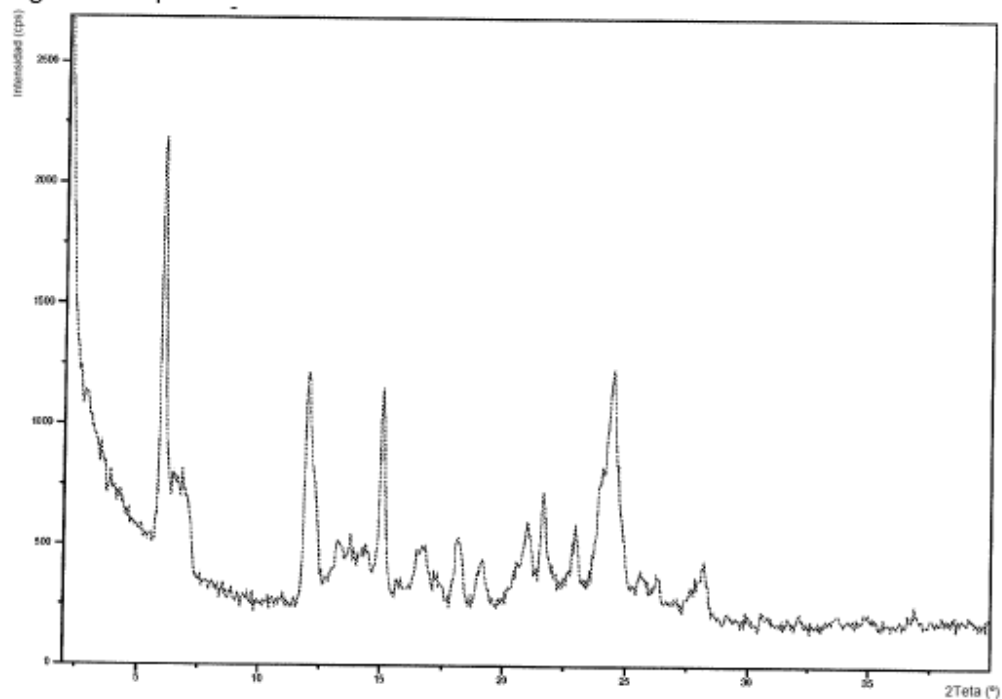


Figura 110: patrón de PXRD de la forma BG de Dasatinib

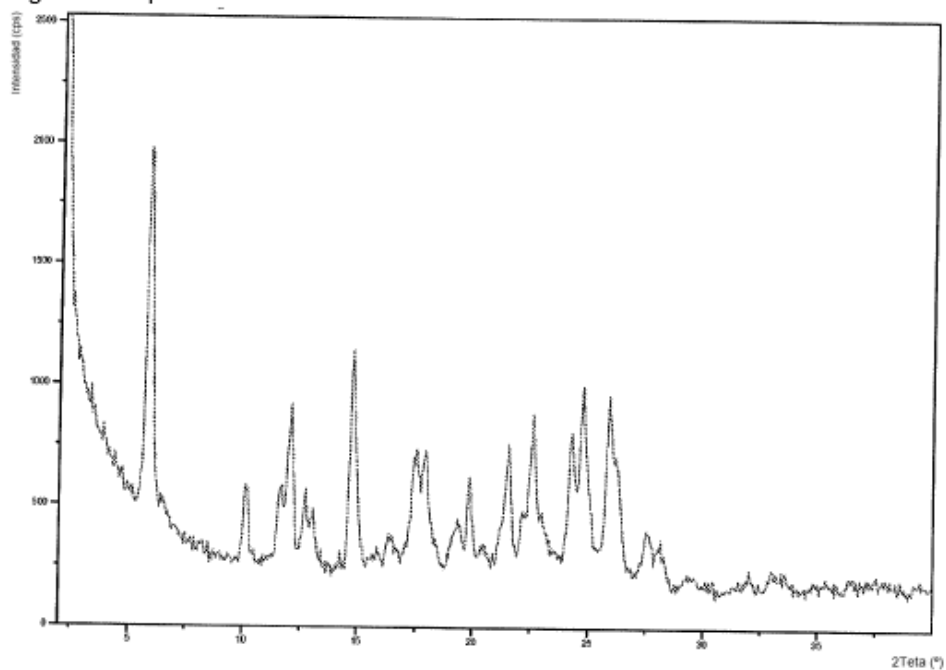


Figura 111: patrón de PXRD de la forma BJ de Dasatinib

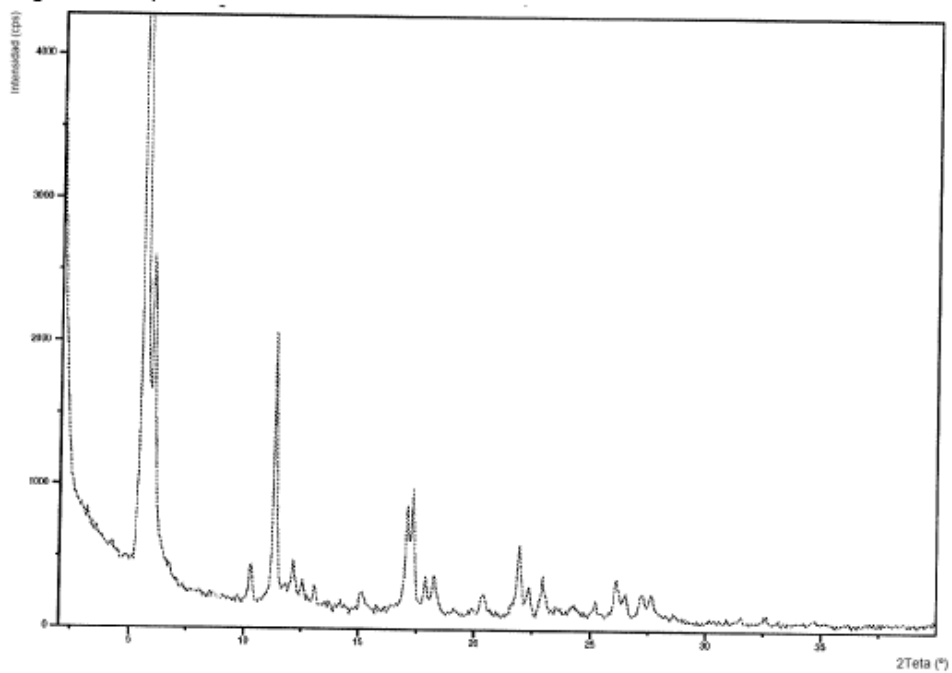


Figura 112: termograma de TGA de la forma BD de Dasatinib

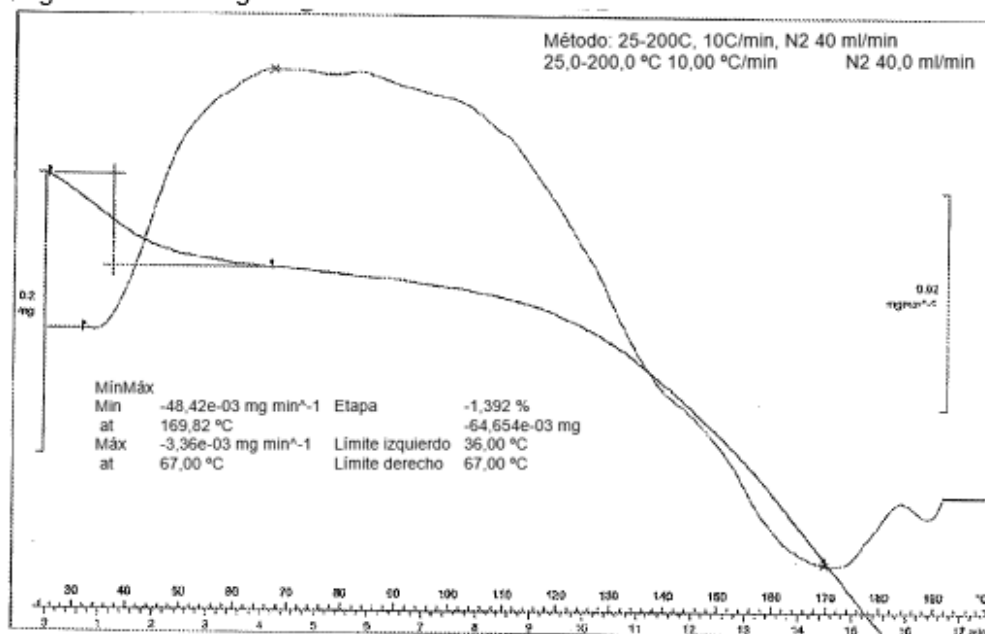


Figura 113: termograma de DSC de la forma BD de Dasatinib

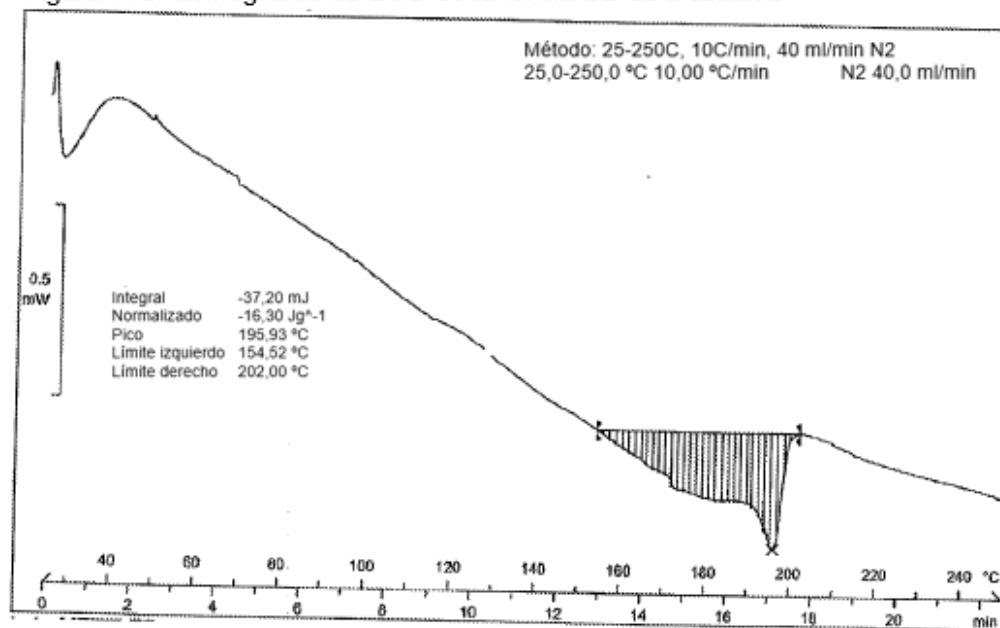


Figura 114: termograma de TGA de la forma BG de Dasatinib

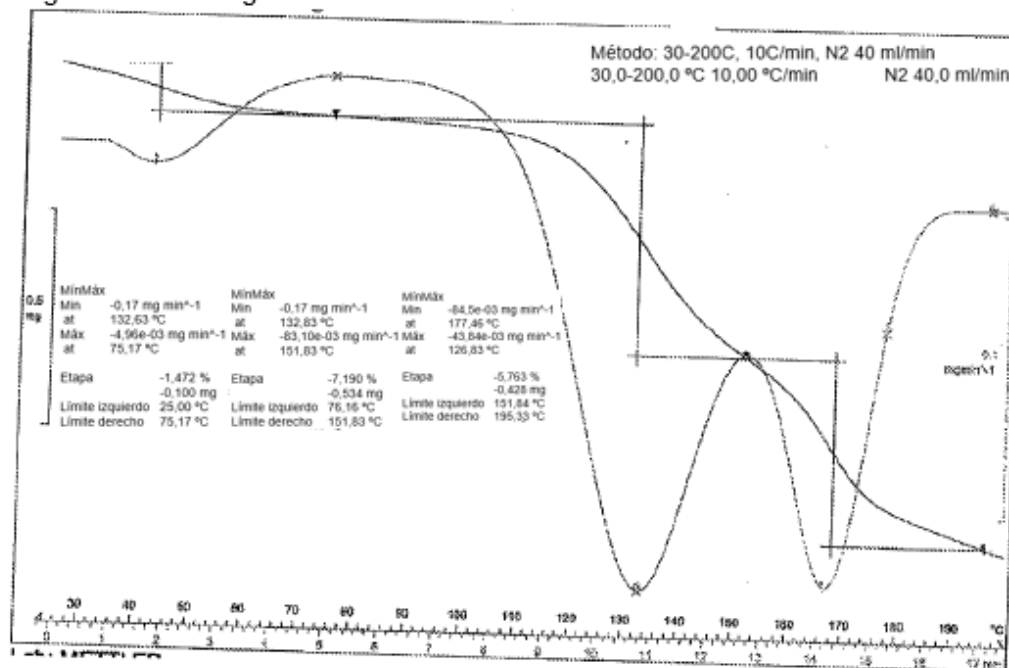


Figura 115: termograma de DSC de la forma BG de Dasatinib

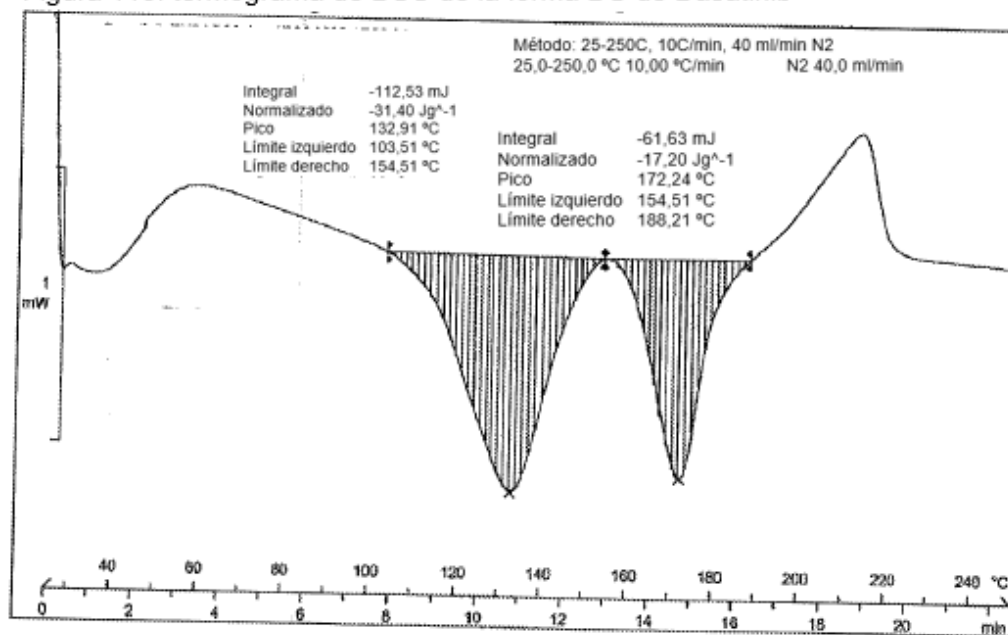


Figura 116: termograma de TGA de la forma BJ de Dasatinib

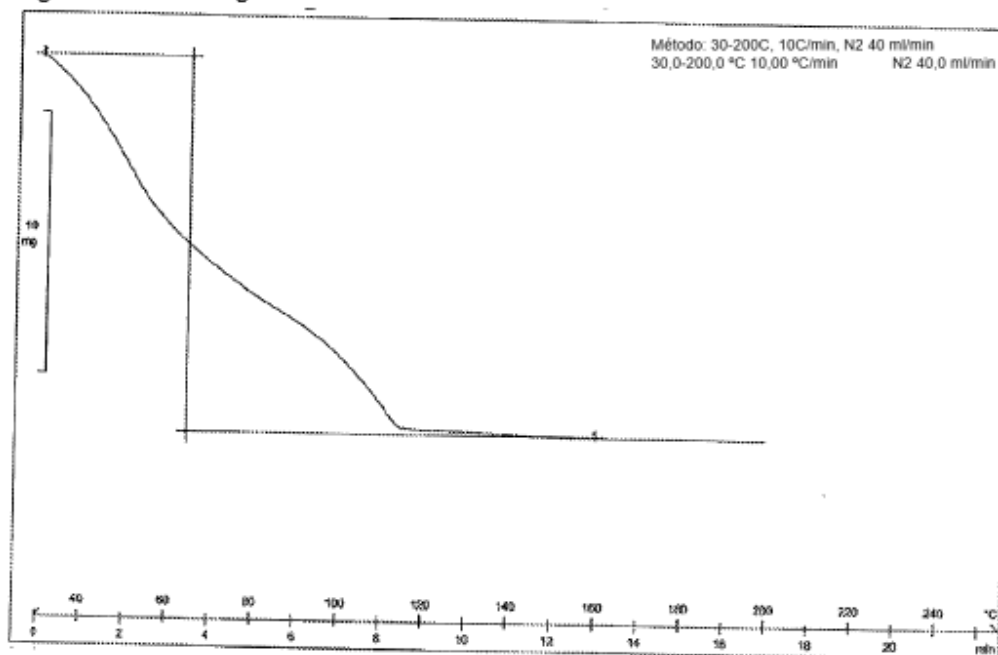


Figura 117: termograma de DSC de la forma BJ de Dasatinib

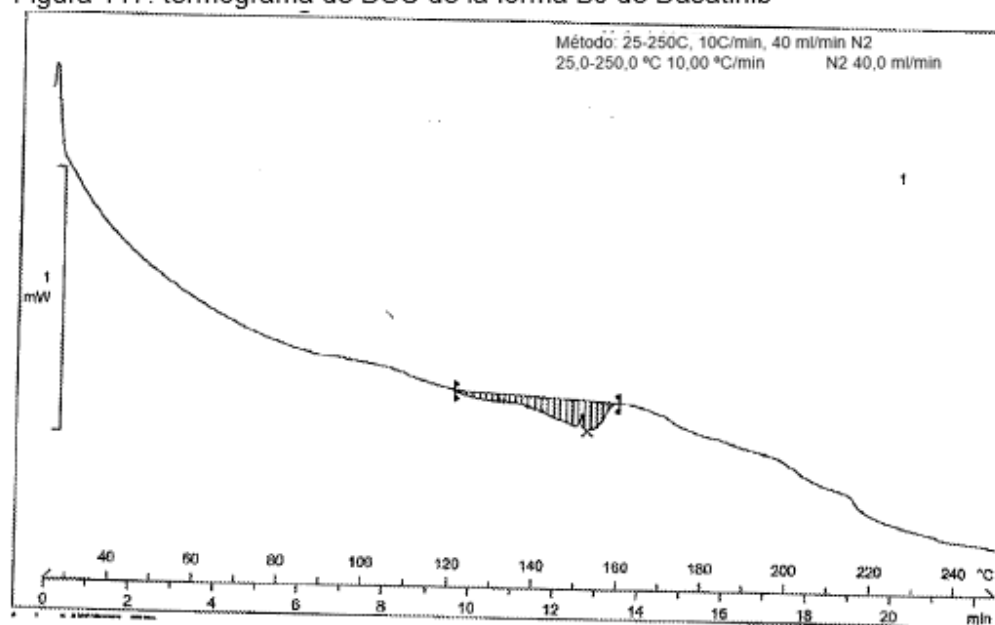


Figura 118: patrón de PXRD de la forma A21 de Dasatinib

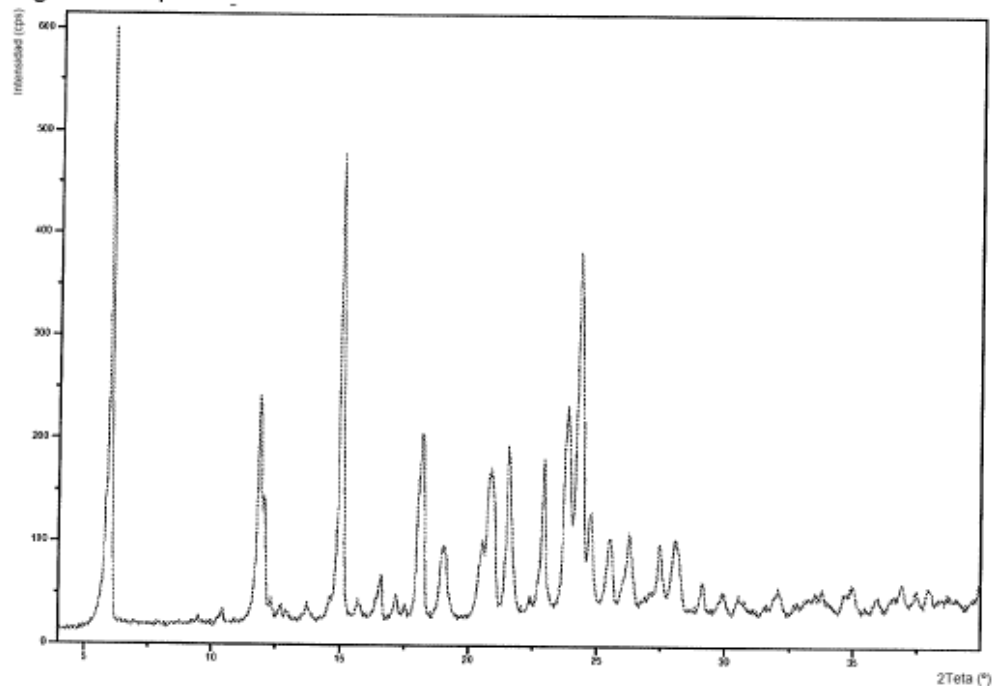


Figura 119: Un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de anchura completa de la forma C de Dasatinib.

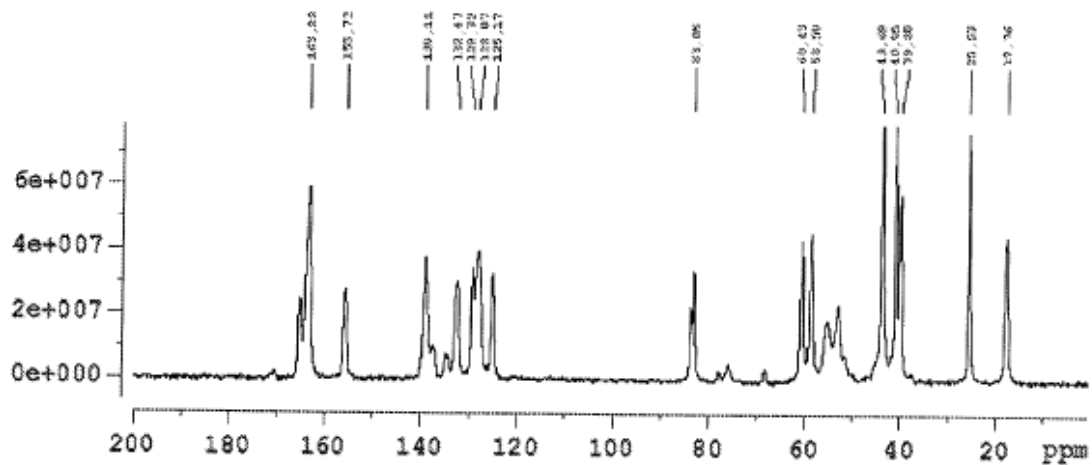


Figura 120: Un espectro detallado de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma C de Dasatinib.

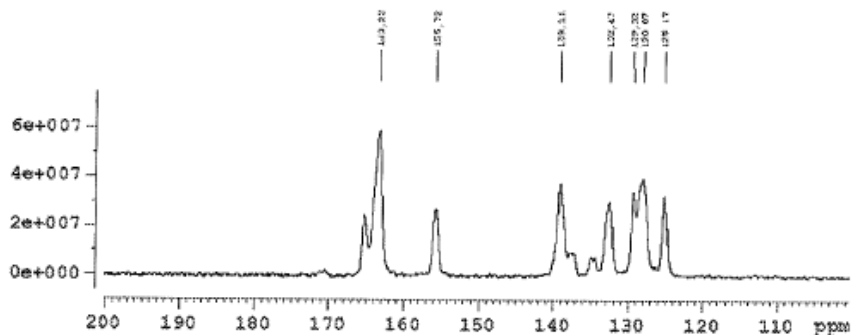


Figura 121: Un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de anchura completa de la forma A3 de Dasatinib.

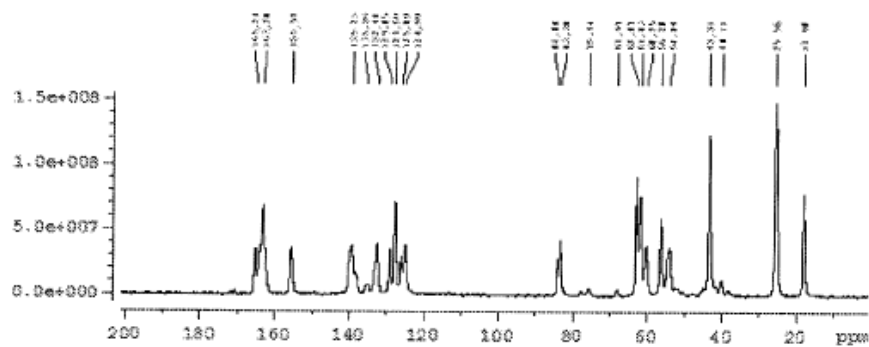


Figura 122: Un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de anchura completa de la forma A3 de Dasatinib.

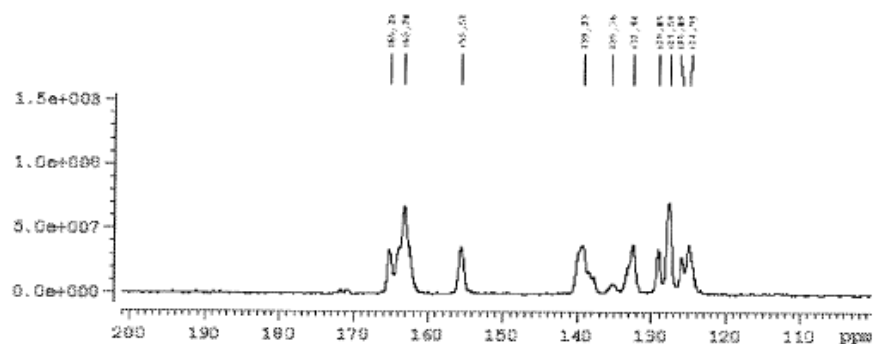


Figura 123: Un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de anchura completa de la forma A21 de Dasatinib.

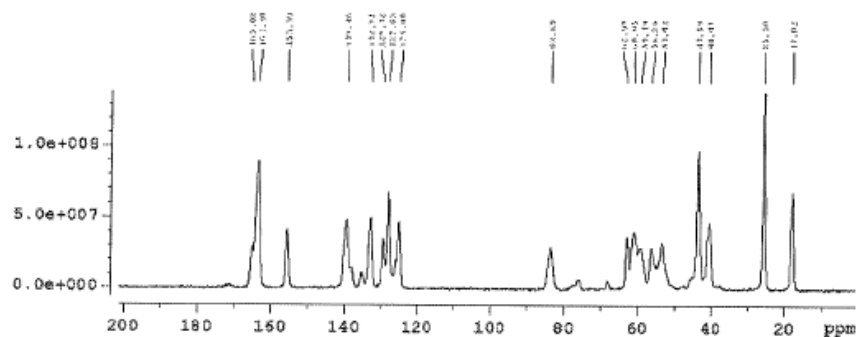


Figura 124: Un espectro detallado de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A21 de Dasatinib.

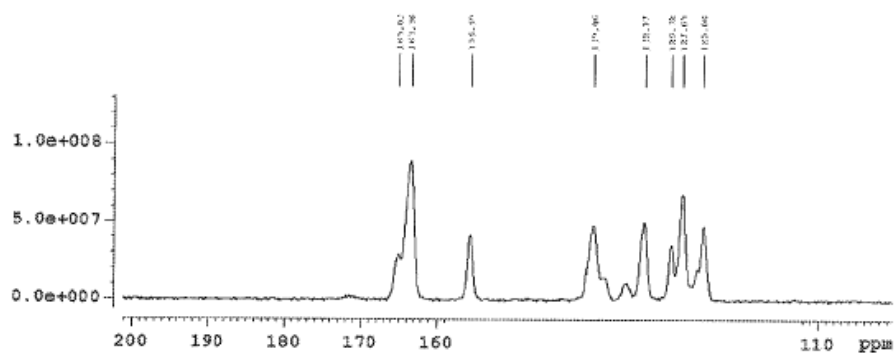


Figura 125: patrón de PXRD de la forma BL de Dasatinib

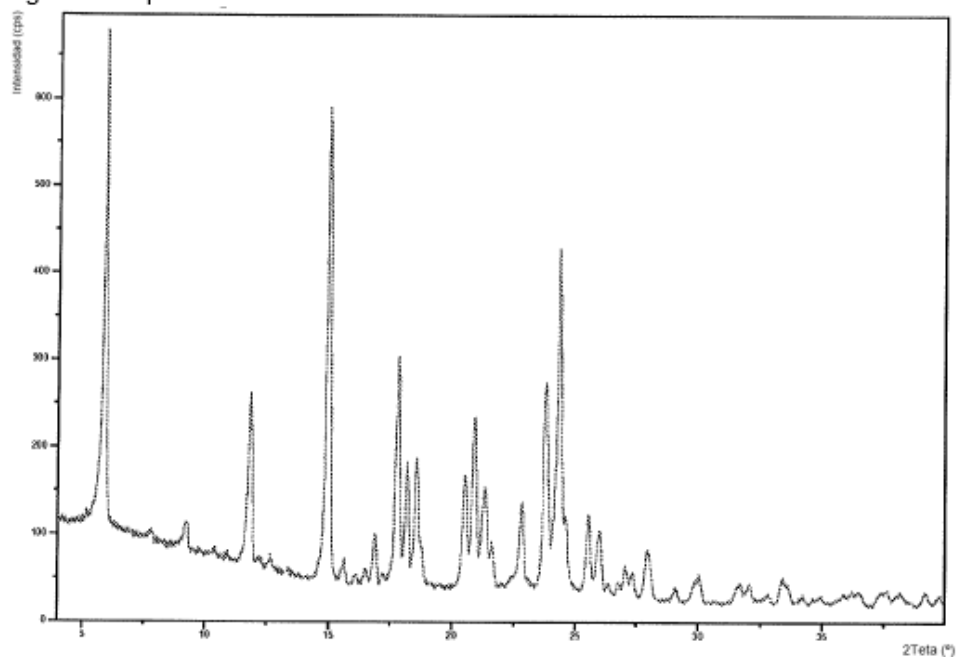


Figura 126: termograma de TGA de la forma BL de Dasatinib

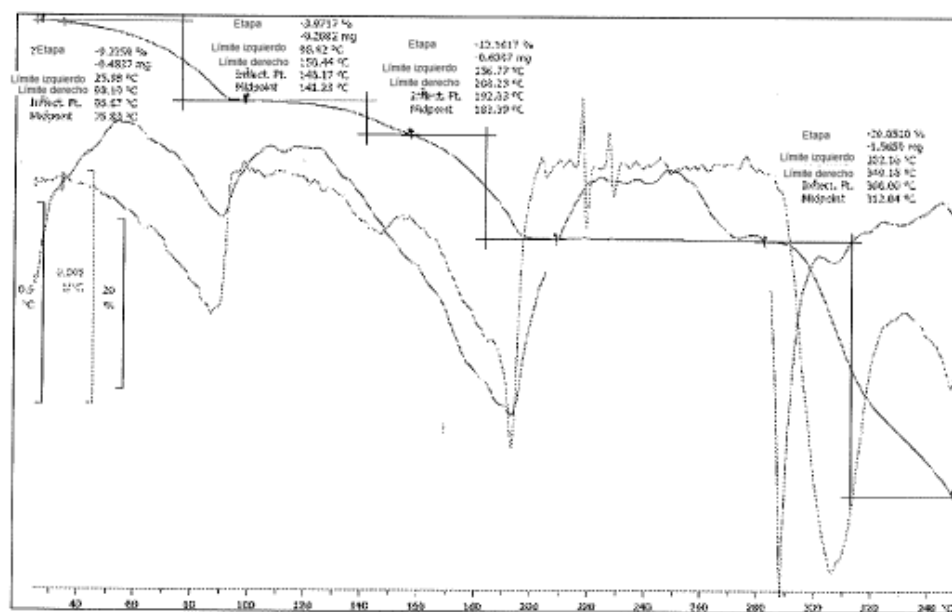


Figura 127: grabación de DSC de la forma cristalina BL de Dasatinib

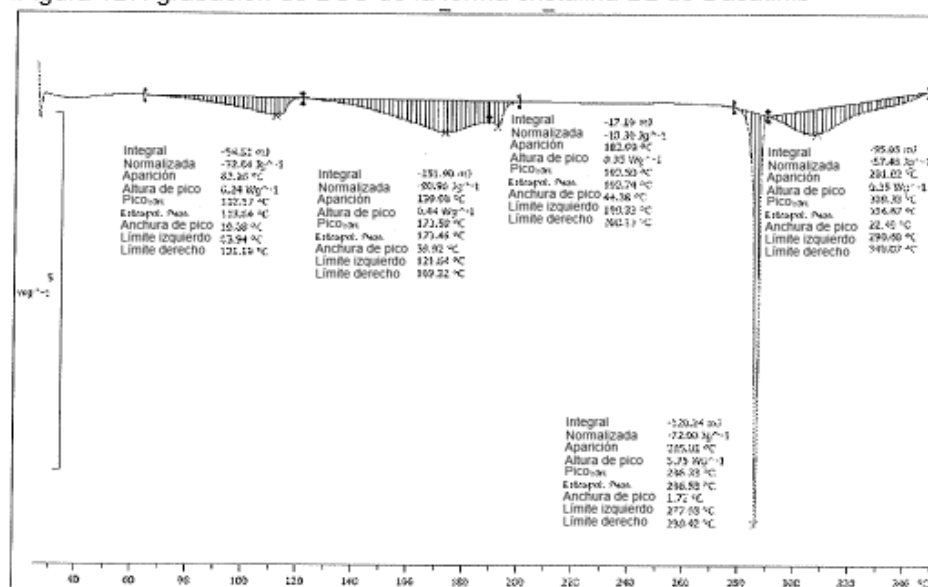


Figura 128: Imagen de microscopio de la forma cristalina A3 de Dasatinib

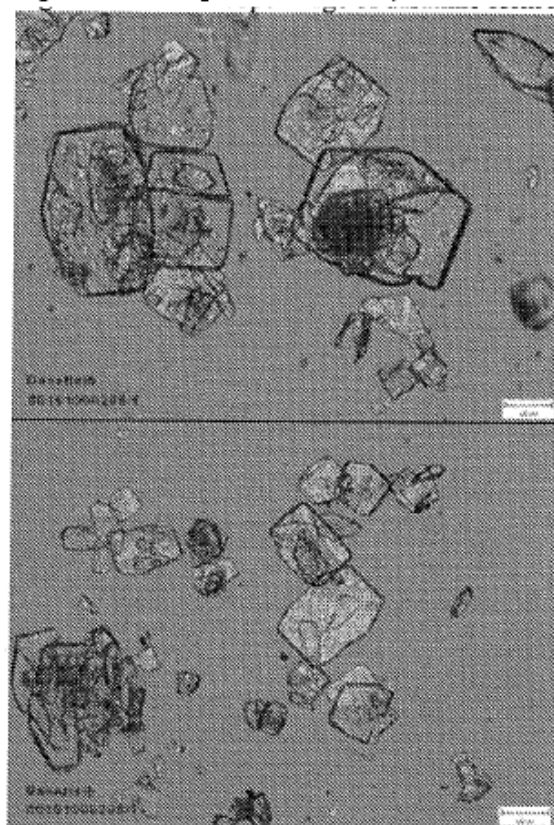


Figura 129: Imagen de microscopio de la forma A21 de Dasatinib

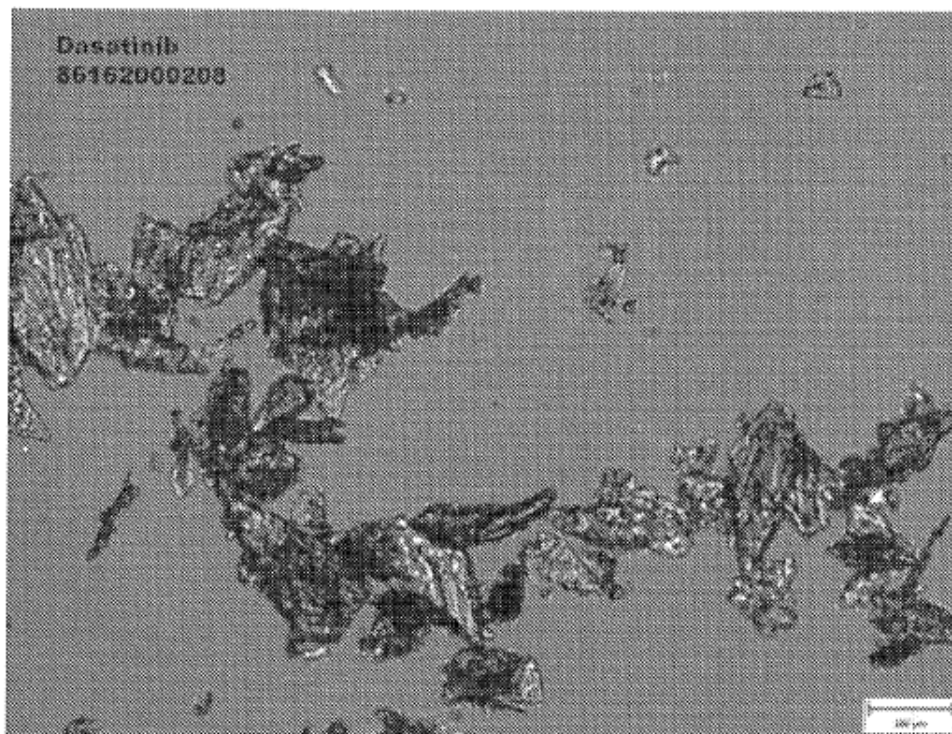


Figura 130: Un patrón en polvo de XRD de la forma N-6 de Dasatinib (anhidro)

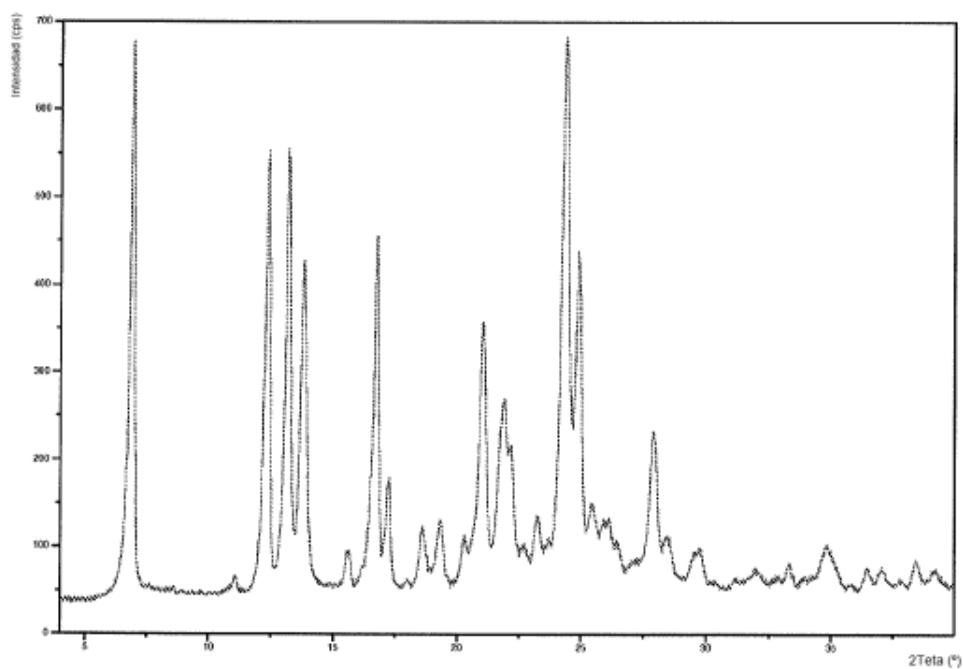


Figura 131: Un patrón en polvo de XRD de la forma BM de Dasatinib

