

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 217**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2012 PCT/EP2012/074339**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13083553**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2012 E 12794728 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2787998**

54 Título: **Formas cristalinas de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico**

30 Prioridad:

06.12.2011 EP 11306618

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

12.05.2017

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**RITZELER, OLAF;
MOHNICKE, MANDY;
BILLEN, GUENTER;
BAUMGARTNER, BRUNO;
BRÖCKELMANN, MARTIN y
NAGEL, NORBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 612 217 T3

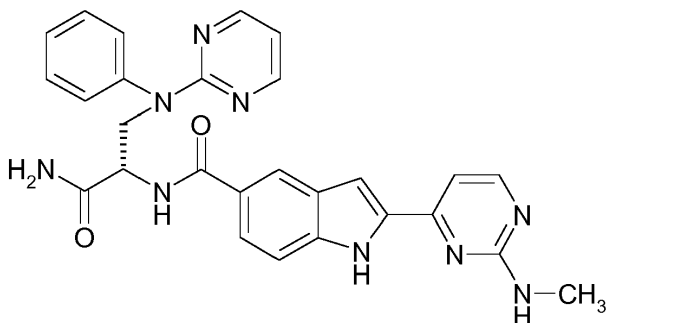
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Formas cristalinas de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico

5 La presente invención se refiere a polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico como se describe más abajo, procedimientos para su preparación, y a su uso, en particular en composiciones farmacéuticas.

La [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico de la fórmula I,



10 que también se abrevia en este documento como “compuesto I”, es un compuesto activo farmacéutico que inhibe IκB cinasa (1-kappa-B cinasa, IKK), y es útil para el tratamiento de diversas enfermedades como osteoartritis o dolor, por ejemplo, como se describe en los documentos WO 2004/022553, US 7285560, WO 2004/022057 y US 7462638, por ejemplo. Sin embargo, los datos concernientes a formas cristalinas, polimorfos o hidratos de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico no están descritos en la técnica previa.

Polimorfismo es la capacidad de un compuesto para existir en más de una forma cristalina o estructura cristalina. Los diferentes polimorfos representan sólidos con características distintas que comparten la misma forma molecular, pero cada polimorfo puede tener unas propiedades físicas distintas. Un compuesto específico puede dar lugar a una gama de formas polimórficas en donde cada forma tiene propiedades físicas diferentes y distintas, como diferentes perfiles de solubilidad, diferente estabilidad termodinámica, diferente comportamiento de cristalización, diferente capacidad de filtración, diferentes puntos de fusión y/o diferentes patrones de difracción de rayos X. La diferencia en las propiedades físicas de las diferentes formas polimórficas resulta de la diferente orientación y las diferentes interacciones intermoleculares de las moléculas adyacentes en el sólido. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden distinguir por difracción de rayos X y por otros métodos como espectroscopía infrarroja o espectroscopía de Raman, por ejemplo. Lo dicho anteriormente se puede aplicar igualmente a los hidratos, es decir, compuestos de adición sólidos de un compuesto con agua, que son una forma específica de solvatos y que se pueden formar cuando un compuesto está en contacto con agua, por ejemplo cuando se produce la cristalización de un compuesto en presencia de agua.

30 Sin embargo, como reconoce el experto en la técnica, no se puede prever la presencia de diferentes formas polimórficas o hidratos cristalinos de un compuesto. Tampoco se puede prever la existencia de formas polimórficas o hidratos ni el número de formas polimórficas o hidratos. Tampoco se pueden predecir las condiciones en las que tiene lugar la cristalización para dar una forma específica, ni las características de las formas polimórficas y los hidratos. Ya que propiedades como la solubilidad y estabilidad y consecuentemente la idoneidad para el uso y el almacenamiento de cada forma polimórfica e hidrato pueden variar, es esencial identificar la existencia de formas polimórficas y solvatos tales como hidratos para proporcionar productos farmacéuticos con perfiles mejorados de estabilidad al almacenamiento o perfiles adecuados de solubilidad, por ejemplo. Así, es deseable investigar todas las formas en estado sólido de una sustancia farmacológica, incluyendo las formas polimórficas y los hidratos.

40 Por consiguiente, el objeto de la presente invención fue proporcionar formas sólidas de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, en particular formas que tienen un perfil favorable de propiedades o que son útiles para la preparación del compuesto. Este objeto se obtiene proporcionando polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, polimorfo el cual tiene propiedades favorables con respecto a estabilidad, solubilidad, procesabilidad, higroscopía, capacidad de flujo, filtrabilidad o velocidad de cristalización, por ejemplo, en el que el polimorfo 1 se puede caracterizar por cualquiera de sus datos dados en este documento. Los datos usados para caracterizar el polimorfo de la presente invención se obtuvieron como se describe a continuación. En el contexto de la presente invención, polimorfo, forma polimórfica, hidrato, etcétera, se refiere a polimorfo, forma polimórfica o hidrato de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico. Términos como “polimorfo”, “forma polimórfica”, “fase” y “fase cristalina” pueden usarse en este documento de forma intercambiable.

Una realización de la presente invención se refiere a polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico que tiene reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ (CuK-alfa1) en modo de reflexión a ángulos 2θ (2θ) en grados [°] de $14,9 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$.

5 Una realización de la presente invención se refiere al polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico que tiene reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ (CuK-alfa1) en modo de reflexión a ángulos 2θ (2θ) en grados [°] de $10,4 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$.

10 Una realización de la presente invención se refiere al polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico que tiene una cualquiera o más de las reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ en modo de reflexión que se dan anteriormente o se dan a continuación en este documento.

15 Una realización de la presente invención se refiere al polimorfo 1 [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como el mostrado en la Figura 1 que se ha obtenido usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ en modo de reflexión, en el que las intensidades relativas exactas de las reflexiones mostradas en la Figura 1 no son un requisito previo, sino que pueden variar y representar otra realización de la invención.

20 El polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico también se puede caracterizar por sus características de fusión como su punto de fusión determinado por calorimetría diferencial de barrido (DSC) con una temperatura de comienzo de $253 \pm 1^\circ\text{C}$ y/o una temperatura máxima de $257 \pm 1^\circ\text{C}$ (velocidad de calentamiento $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$).

25 El polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico es el polimorfo termodinámicamente más estable de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico a temperaturas por encima de aproximadamente 20°C , como se confirma en experimentos de conversión de fase, por ejemplo. Por lo tanto, en comparación con los demás polimorfos, el polimorfo 1 es particularmente adecuado cuando se desea una estabilidad elevada. El polimorfo 1 se caracteriza además por una baja higroscopía de aproximadamente 0,9% de captación de agua a una humedad relativa elevada de 80%. En vista de su estabilidad y baja higroscopía, el polimorfo 1 es particularmente adecuado para almacenamiento de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico. El polimorfo 1 se caracteriza además por una solubilidad baja en agua, lo que permite una fácil realización de un efecto depósito con respecto a la actividad farmacológica de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico por administración de una formulación farmacéutica adecuada que contiene polimorfo 1 sólido. Por lo tanto, el polimorfo 1 es particularmente adecuado para uso en composiciones farmacéuticas, o en medicamentos, que están diseñados para tener una larga duración de acción.

Los polimorfos 2 y 3 y los hidratos 1 y 2 no son parte de la invención descrita en el presente documento.

40 El polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ (CuK-alfa1) en modo de reflexión a ángulos 2θ (2θ) en grados [°] de $5,8 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$.

El polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene una cualquiera o más de las reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ en modo de reflexión que se dan anteriormente o más abajo en este documento.

45 El polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como el mostrado en la Figura 2 que se ha obtenido usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ en modo de reflexión, en el que las intensidades relativas exactas de las reflexiones representadas en la Figura 2 no son un requisito previo, sino que pueden variar.

50 El polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico también se puede caracterizar por su comportamiento en calorimetría diferencial de barrido (DSC), en el que da lugar a un pico endotérmico con una temperatura de comienzo de $222 \pm 1^\circ\text{C}$ y/o una temperatura máxima de $225 \pm 1^\circ\text{C}$, seguida de un pico endotérmico con una temperatura de comienzo de $248 \pm 1^\circ\text{C}$ y/o una temperatura máxima de $251 \pm 1^\circ\text{C}$ (velocidad de calentamiento $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$).

55 El polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene una solubilidad más alta que el polimorfo 1 y se puede purificar más fácilmente, y se aísla ventajosamente en la preparación de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-

metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico si se desea una purificación adicional, por ejemplo por cristalización, o suspensión, en un sistema de disolvente adecuado. El polimorfo 2 se caracteriza además por una baja higroscopía de aproximadamente 0,4% de captación de agua a una humedad relativa elevada de 80%. Además, es adecuado para uso en composiciones farmacéuticas, o medicamentos, en caso de que una mayor solubilidad sea ventajosa para el efecto farmacológico deseado de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico.

El polimorfo 3 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ (CuK -alfa1) en modo de reflexión a ángulos 2θ (2 θ) en grados [°] de $13,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,3 \pm 0,2$.

El polimorfo 3 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene una cualquiera o más de las reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ en modo de reflexión que se dan anteriormente o más abajo en este documento.

El polimorfo 3 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como el mostrado en la Figura 3 que se ha obtenido usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ en modo de reflexión, en el que las intensidades relativas exactas de las reflexiones representadas en la Figura 3 no son un requisito previo, sino que pueden variar.

El polimorfo 3 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico se puede obtener a partir del hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico descrito en lo que sigue, y se puede convertir de nuevo en hidrato 1, y como hidrato 1 es de utilidad en procedimientos para la purificación de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, por ejemplo por cristalización, o suspensión, en un sistema de disolvente adecuado.

El hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico que tiene reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ (CuK -alfa1) en modo de reflexión a ángulos 2θ (2 θ) en grados [°] de $5,3 \pm 0,2$, $11,1 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$.

El hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico que tiene una cualquiera o más de las reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ en modo de reflexión que se dan anteriormente o se dan a continuación en este documento.

El hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como el mostrado en la Figura 4 que se ha obtenido usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ en modo de reflexión, en el que las intensidades relativas exactas de las reflexiones mostradas en la Figura 4 no son un requisito previo, sino que pueden variar.

El hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico también se puede caracterizar por sus parámetros cristalinos que han sido determinados por análisis de estructura de cristal único. El hidrato 1 cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$ con las siguientes características de las celdas: $Z = 4$, $a = 8,18650(10)$ Å, $b = 9,97420(10)$ Å, $c = 32,8707(2)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90,00^\circ$ (a 20°C).

El hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico también se puede caracterizar por su comportamiento en calorimetría diferencial de barrido (DSC), en la que da lugar a un pico endotérmico ancho entre la temperatura ambiente y aproximadamente 100°C , lo cual puede estar asociado con la pérdida de agua, un pico endotérmico más agudo a aproximadamente 170°C , un pico exotérmico a aproximadamente 190°C , y un pico de fusión a aproximadamente 253°C (velocidad de calentamiento $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$).

En una realización, el hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico contiene $2 \pm 0,3$ moles de agua, en otra realización $2 \pm 0,1$ mol de agua, en otra realización aproximadamente 2 moles de agua, por mol de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, en el que este último contenido de agua se determinó por análisis termogravimétrico, por ejemplo. Así, el hidrato 1 puede denominarse dihidrato de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico.

El hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene una solubilidad más alta que el polimorfo 1 y se puede purificar más fácilmente, y se aísla ventajosamente en la preparación de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico si se desea una purificación adicional, por ejemplo por cristalización,

o suspensión, en un sistema de disolvente adecuado. El hidrato 1 se caracteriza además por una baja higroscopía. Además, es adecuado para uso en composiciones farmacéuticas, o medicamentos, en caso de que una mayor solubilidad sea ventajosa para el efecto farmacológico deseado de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico.

5 El hidrato 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ (CuK -alfa1) en modo de reflexión a ángulos 2θ en grados $[\circ]$ de $2,9 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$, $6,2 \pm 0,2$, $8,3 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$.

10 El hidrato 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene una cualquiera o más de las reflexiones características en un difractograma de polvo de rayos X usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ en modo de reflexión que han dado anteriormente o se dan a continuación en este documento.

15 El hidrato 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como el mostrado en la Figura 5 que se ha obtenido usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ en modo de reflexión, en el que las intensidades relativas exactas de las reflexiones mostradas en la Figura 5 no son un requisito previo, sino que pueden variar.

20 El hidrato 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico también se puede caracterizar por su comportamiento en calorimetría diferencial de barrido (DSC), en el que da lugar a picos endotérmicos anchos centrados a aproximadamente 99°C y 128°C , un pequeño pico endotérmico a 146°C , un pico exotérmico a 215°C , y un pico de fusión en torno a 250°C (velocidad de calentamiento $10^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$).

25 En una realización, el hidrato 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico contiene $6 \pm 0,3$ moles de agua, en otra realización $6 \pm 0,1$ moles de agua, en otra realización aproximadamente 6 moles de agua, por mol de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, en el que este último contenido de agua se determinó por análisis termogravimétrico, por ejemplo. Así, el hidrato 2 puede denominarse hexahidrato de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico.

30 El hidrato 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico tiene una solubilidad más alta que el polimorfo 1 y se puede purificar más fácilmente, y se aísla ventajosamente en la preparación de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico si se desea una purificación adicional, por ejemplo por cristalización, o suspensión, en un sistema de disolvente adecuado. Además, es adecuado para uso en composiciones farmacéuticas, o medicamentos, en caso de que una mayor solubilidad sea ventajosa para el efecto farmacológico deseado de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico.

35 Una realización de la presente invención, que está basada en las propiedades del polimorfo 1 tal como su solubilidad especificada más arriba, se refiere a un procedimiento para purificar [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, en el que al menos el polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico o una mezcla de cualquiera de ellos se aísla en el transcurso de la preparación y purificación de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico.

40 La presente invención se refiere además al uso del polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico de acuerdo con la presente invención, como una sustancia farmacéutica o medicamento, uso el cual se basa en la actividad farmacológica del compuesto I ya descrito en detalle en los documentos WO 2004/022553, US 7285560, WO 2004/022057 and US 7462638, por ejemplo. Una realización de la invención se refiere al polimorfo 1 para uso como una sustancia farmacéutica o medicamento.

45 Una realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico de acuerdo con la presente invención, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, es decir, sustancias inactivas tales como diluyentes y otros agentes auxiliares, y que se pueden usar cuando se usa el compuesto I como una sustancia farmacéutica o medicamento en medicina humana o medicina veterinaria. Si se desea, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden contener uno o más de otros compuestos farmacológicamente activos adecuados. Las sustancias farmacéuticas, medicamentos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden administrar en general por medio de administración oral, inhalatoria, rectal o transdérmica o por medio de inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa, por ejemplo. Además una realización de la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende poner el polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del

ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico de acuerdo con la presente invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y fisiológicamente tolerados y, si se desea, uno o más de otros compuestos farmacológicamente activos adecuados en una forma adecuada para administración y dosificación.

5 Son ejemplos de composiciones farmacéuticas los gránulos, polvos, comprimidos revestidos con azúcar, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, zumos, suspensiones, emulsiones, gotas o disoluciones inyectables, y también las preparaciones con liberación prolongada del compuesto activo, en cuya preparación se usan sustancias auxiliares habituales tales como sustancias portadoras, disgregantes, aglutinantes, agentes de revestimiento, agentes de hinchamiento, fluidificantes o lubricantes, aromatizantes, edulcorantes y solubilizantes. Las sustancias auxiliares usadas frecuentemente que pueden mencionarse son el carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína de leche, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, tales como aceite de hígado de bacalao, aceite de girasol, aceite de cacahuete o aceite de sésamo, polietilenglicol y disolventes, tales como agua esteril y alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados tales como glicerol. Las composiciones farmacéuticas se producen y administran preferiblemente en unidades de dosificación, conteniendo cada unidad, como constituyente activo, una dosis concreta de al menos un polimorfo o hidrato de acuerdo con la invención. En el caso de unidades de dosificación sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos de azúcar o supositorios, esta dosis puede ser de hasta aproximadamente 1000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg y, en el caso de disoluciones inyectables en forma de ampollas, hasta aproximadamente 300 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. La dosificación que se usa cuando se trata un sujeto, en particular un mamífero, concretamente un ser humano, con el compuesto I en forma de uno o más polimorfos y/o hidratos de acuerdo con la invención y que es eficaz para obtener el resultado terapéutico o profiláctico deseado, varía y se determina por el médico teniendo en cuenta las particularidades del caso concreto. Como se conoce en la técnica, la dosificación depende de diversos factores tales como, por ejemplo, la gravedad de la afección que se ha de tratar, el estado general de salud, la ruta de administración, el peso corporal, el género, la dieta, el tiempo y la ruta de administración, la duración deseada del tratamiento, las velocidades de absorción y excreción, la combinación con otros fármacos, y otros.

Debido a las propiedades farmacológicas del compuesto I que se describen en los documentos WO 2004/022553, US 7285560, WO 2004/022057 y US 7462638, por ejemplo, el polimorfo 1 de acuerdo con la invención se puede usar para la profilaxis y terapia de todas aquellas enfermedades cuyo curso implica un aumento de la actividad de I κ B cinasa, por ejemplo enfermedades crónicas del aparato locomotor, tales como artritis aguda y crónica inflamatoria, mediada inmunológicamente o por el metabolismo, artropatías, artritis reumatoide, o enfermedades degenerativas de las articulaciones tales como osteoartritis, espondilosis, diabetes Tipo II, enfermedad inflamatoria del intestino, pérdida de cartílago después de un traumatismo articular o de un período relativamente largo de inmovilización articular después de lesiones de menisco o rótula o rotura de ligamentos, o enfermedades del tejido conjuntivo, tales como colagenosis y enfermedad periodontal, mialgias y alteraciones del metabolismo óseo, o enfermedades que son debidas a la sobreexpresión de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o a un aumento de la concentración de TNF α , tal como caquexia, esclerosis múltiple, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Crohn, y úlceras intestinales, o enfermedades tales como aterosclerosis, estenosis, ulceración, enfermedad de Alzheimer, rotura muscular, enfermedades cancerosas (potenciación de tratamientos con agentes citotóxicos), infarto cardíaco, gota, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, infecciones víricas tales como gripe, hepatitis, infecciones por VIH, SIDA, o enfermedades causadas por adenovirus o herpes virus, infecciones parasitarias tales como malaria o lepra, infecciones por hongos o levaduras, meningitis, enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas tales como bronquitis crónica o asma, síndrome disneico agudo, sinovitis aguda, tuberculosis, psoriasis, diabetes, tratamiento de reacciones de rechazo agudo o crónico por parte del receptor del órgano frente al órgano trasplantado, enfermedades crónicas por injerto frente a hospedante, y enfermedades inflamatorias vasculares, y además se pueden usar para el tratamiento del dolor, incluyendo dolores agudos y dolores crónicos, por ejemplo dolor asociado a los procesos inflamatorios o la osteoartritis. Ejemplos de dolores crónicos que se pueden tratar son enfermedades músculo-esqueléticas crónicas tales como lumbalgias, dolores asociados con sangrado menstrual, dolores asociados con osteoartritis o artritis reumatoide, dolores asociados con inflamación intestinal, dolores asociados con inflamación del miocardio, dolores asociados con esclerosis múltiple, dolores asociados con neuritis, dolores asociados con carcinomas y sarcomas, dolores asociados con SIDA, dolores asociados con quimioterapia, dolor por amputación, neuralgia trigeminal, cefaleas, tales como cefalalgia migrañosa, o dolores neuropáticos, tales como neuralgia post-herpes zóster. Ejemplos de dolores agudos que se pueden tratar son los dolores a consecuencia de lesiones, dolores post-operatorios, dolores asociados con un ataque agudo de gota, o dolores agudos a consecuencia de intervenciones quirúrgicas maxilares.

Una realización de la presente invención se refiere a un polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico de acuerdo con la presente invención, para uso en el tratamiento de una enfermedad cuyo curso implica un aumento de la actividad de I κ B cinasa, incluyendo el uso en el tratamiento de cualquiera de una o más de las enfermedades mencionadas en este documento, por ejemplo en el tratamiento de osteoartritis o dolor, así como el uso de tal polimorfo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad cuyo curso implica un aumento de la actividad de I κ B cinasa, incluyendo el tratamiento de cualquiera de una o más de las enfermedades mencionadas en este documento, por ejemplo el tratamiento de osteoartritis o dolor, así como un método para el tratamiento de una enfermedad cuyo

curso implica un aumento de la actividad de kB cinasa, incluyendo el tratamiento de cualquiera de una o más de las enfermedades mencionadas en este documento, por ejemplo el tratamiento de osteoartritis o dolor, método el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un polimorfo o un hidrato de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico de acuerdo con la presente invención.

La presente invención se refiere además a procedimientos para la preparación del polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico de acuerdo con la invención. En general, los polimorfos e hidratos se pueden obtener por cristalización o recristalización de un compuesto I en condiciones adecuadas para el polimorfo o hidrato respectivo, a partir de una disolución del compuesto I o de una suspensión del compuesto I o del compuesto I en estado sólido. Una disolución o una suspensión del compuesto I para uso en la preparación de un polimorfo o hidrato deseado se puede obtener directamente al final de la síntesis química del compuesto I, o se puede obtener disolviendo o suspendiendo el compuesto I previamente obtenido presente en forma de otro polimorfo o hidrato o una mezcla de polimorfos y/o hidratos, que no pueden ser caracterizados con respecto a sus propiedades cristalinas. Tal compuesto I se puede denominar "compuesto I bruto". Más concretamente, los polimorfos e hidratos se pueden obtener proporcionando una disolución o suspensión del compuesto I, por ejemplo disolviendo o suspendiendo compuesto I bruto en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, manteniendo, calentando, enfriando y/o concentrando la disolución o suspensión y/o añadiendo uno o más disolventes adicionales y/o añadiendo cristales de siembra del polimorfo o hidrato deseado, con o sin agitación tal como agitación mecánica, para formar un precipitado de cristales de un polimorfo o hidrato deseado o para permitir la formación del polimorfo o hidrato deseado, y aislando el polimorfo o hidrato deseado. La siembra con una pequeña cantidad del polimorfo o hidrato deseado es un procedimiento preferido para promover la cristalización de la forma deseada. La preparación de los polimorfos e hidratos de compuesto I se puede realizar con un equipo convencional y de acuerdo con procedimientos típicos. Por ejemplo, la concentración de una disolución o suspensión se puede hacer separando por destilación el disolvente parcial o totalmente a presión atmosférica o a presión reducida. El aislamiento de un polimorfo o hidrato se puede hacer por cualquier técnica convencional tal como filtración o filtración a vacío o centrifugación. El aislamiento también puede incluir el lavado del sólido inicialmente separado y/o el secado, por ejemplo a temperatura ambiente y presión atmosférica o temperatura elevada y/o presión reducida.

El compuesto I, es decir, [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, se puede preparar como se describe en los documentos WO 2004/022553 y US 7285560, por ejemplo, y como se detalla adicionalmente en este documento más adelante. De forma breve, para la síntesis del compuesto I, éster metílico del ácido 2-[bis-(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico, que se puede obtener a partir de éster metílico del ácido 2-[di-(terc-butoxicarbonil)amino]acrílico y 2-anilino-pirimidina como se describe en los documentos WO 2004/022553 y US 7285560, por ejemplo, se desprotege por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, y el éster metílico del ácido 2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico racémico obtenido se separa en los enantiómeros por cromatografía preparativa de líquidos a alta presión sobre una fase quiral en condiciones típicas. El éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico obtenido se hace reaccionar con ácido 2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, cuya síntesis se describe en los documentos WO 2004/022553 y US 7285560, por ejemplo, por medio de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)-uronio (HATU) en presencia de una base como diisopropiletilamina para dar éster metílico del ácido (S)-2-[[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carbonil]amino]-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico, que en la última etapa se hace reaccionar con amoníaco para dar [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, que también se puede nombrar como (S)-2-[[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carbonil]amino]-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propionamida, por ejemplo.

Si la última etapa de la síntesis antes mencionada de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico se realiza haciendo reaccionar éster metílico del ácido (S)-2-[[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carbonil]amino]-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico con una disolución menos que saturada de amoníaco en metanol, tal como una disolución 7N de amoníaco en metanol, a temperatura ambiente, es decir, a aproximadamente 20 a 25°C, durante un período de tiempo más largo tal como tres días, y el sólido precipitado se aísla directamente por filtración, se obtiene polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico. Por lo tanto, una realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, que comprende hacer reaccionar éster metílico del ácido (S)-2-[[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carbonil]amino]-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico con una disolución de amoníaco en metanol, por ejemplo una disolución 7N, a temperatura ambiente durante un período de tiempo suficiente, por ejemplo aproximadamente tres días, y aislar el sólido precipitado.

En lugar de hacer reaccionar éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico con ácido 2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico y convertir posteriormente el grupo éster en el grupo amida por reacción con amoníaco, la [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico también se puede preparar de acuerdo con otros procedimientos de síntesis, por ejemplo haciendo reaccionar el ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, o una sal del mismo que

da como resultado la adición de una base innecesaria, como la sal de sodio del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico cuya síntesis se describe en los documentos WO 2006/128585 y US 2008/0214813, por ejemplo, con (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-propionamida, cuya síntesis se describe en el documento PCT/EP2011/063504, por ejemplo, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de una base, como se detalla adicionalmente en este documento más adelante.

Si la síntesis antes mencionada de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico a partir de (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-propionamida se realiza en una mezcla de tetrahidrofurano y N-metilpirrolidin-2-ona como disolvente a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C, y para tratamiento la mezcla de reacción se diluye con agua y el sólido precipitado se aísla directamente por filtración, se obtiene el hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico.

El hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico se puede convertir en una o más etapas en otras formas cristalinas de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, tales como los polimorfos 1, 2 y 3 y el hidrato 2.

Por ejemplo, calentando el hidrato 1 en un disolvente adecuado, opcionalmente sembrando con la forma cristalina deseada y enfriando la mezcla, se pueden obtener los polimorfos 1 y 2. Para la conversión en el polimorfo 1, por ejemplo, el hidrato 1 se puede calentar en acetona a una temperatura de aproximadamente 35°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, por ejemplo a aproximadamente 40°C, la mezcla se puede sembrar con una pequeña cantidad de polimorfo 1, se puede mantener a aproximadamente 40°C durante algún tiempo, por ejemplo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 horas, tal como aproximadamente 6 horas, se puede enfriar a temperatura ambiente y el sólido se puede aislar.

Para la conversión en el polimorfo 2, el hidrato 1 se puede calentar en una mezcla de éter diisopropílico y metanol a una temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 70°C, por ejemplo a aproximadamente la temperatura de reflujo o a aproximadamente 68°C, se puede mantener a esta temperatura durante algún tiempo, por ejemplo aproximadamente 18 a aproximadamente 30 horas, tal como aproximadamente 24 horas, se puede enfriar a temperatura ambiente y el sólido se puede aislar. Por lo tanto, una realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, que comprende calentar el hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico en una mezcla de éter diisopropílico y metanol, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 70°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 horas, por ejemplo durante aproximadamente 24 horas, enfriar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C y aislar el sólido precipitado. En una realización de este último procedimiento para preparar el polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, la mezcla de éter diisopropílico y metanol contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10%, en otra realización de aproximadamente 4 a aproximadamente 8%, en otra realización aproximadamente 6%, de metanol en peso.

Para la conversión en el polimorfo 3, el hidrato 1 se puede secar sustancialmente a temperatura elevada y presión reducida, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C, tal como a aproximadamente 60°C, y de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mbares, por ejemplo aproximadamente 30 mbares, por ejemplo en una cabina de desecado típica, durante un período de tiempo suficiente para la transformación del dihidrato en la forma anhidra del polimorfo 3, por ejemplo durante aproximadamente 18 a aproximadamente 30 horas, tal como aproximadamente 24 horas.

El polimorfo 3 se puede reconvertir en el hidrato 1 exponiéndolo a una atmósfera que contiene vapor de agua, por ejemplo dejándolo descubierto al aire a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C, y presión atmosférica durante un período de tiempo suficiente para la transformación de la forma anhidra en el dihidrato, por ejemplo durante aproximadamente 15 a aproximadamente 25 horas, tal como aproximadamente 17 horas.

El polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, que se puede obtener a partir del hidrato 1 como se ha indicado anteriormente, por ejemplo, se puede convertir por calentamiento en un disolvente adecuado, opcionalmente sembrando con la forma cristalina deseada, y opcionalmente enfriando la mezcla, en el polimorfo 1 y el hidrato 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico.

Por ejemplo, para la conversión en polimorfo 1, el polimorfo 2 se puede calentar en una mezcla de acetona y agua a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 60°C, por ejemplo a aproximadamente la temperatura de reflujo o a aproximadamente 60°C, se puede mantener a esta temperatura durante algún tiempo, por ejemplo aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, tal como aproximadamente 2 a aproximadamente 3 horas, se puede enfriar a temperatura ambiente, y se puede aislar el sólido. Por lo tanto, una realización de la presente

invención se refiere a un procedimiento para preparar el polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, que comprende calentar el polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico en una mezcla de acetona y agua, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 60°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, por ejemplo durante aproximadamente 2 a aproximadamente 3 horas, enfriar la mezcla a aproximadamente 20 a 25°C y aislar el sólido precipitado. En una realización de este último procedimiento para preparar el polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, la mezcla de acetona y agua contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 partes de acetona por parte de agua, en otra realización de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 partes de acetona por parte de agua, en otra realización aproximadamente 4 partes de acetona por parte de agua, en cada caso partes en volumen.

Para la conversión en el hidrato 2, el polimorfo 2 se puede calentar en una mezcla de acetona y agua a una temperatura de aproximadamente 30 a aproximadamente 40°C, por ejemplo a aproximadamente 40°C, se puede mantener a esta temperatura durante algún tiempo, por ejemplo aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas, tal como aproximadamente 4 horas, se puede enfriar a temperatura ambiente y se puede aislar el sólido.

Descripción de las Figuras:

Figura 1. Patrón de difracción de polvo de rayos X de polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, medido en modo de reflexión con radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ a temperatura ambiente; eje X: ángulo de difracción 2θ (grados); eje Y: intensidad (recuentos en unidad arbitraria).

Figura 2. Patrón de difracción de polvo de rayos X de polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, medido en modo de reflexión con radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ a temperatura ambiente; eje X: ángulo de difracción 2θ (grados); eje Y: intensidad (recuentos en unidad arbitraria).

Figura 3. Patrón de difracción de polvo de rayos X de polimorfo 3 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, medido en modo de reflexión con radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ a temperatura ambiente; eje X: ángulo de difracción 2θ (grados); eje Y: intensidad (recuentos en unidad arbitraria).

Figura 4. Patrón de difracción de polvo de rayos X de hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, medido en modo de reflexión con radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ a temperatura ambiente; eje X: ángulo de difracción 2θ (grados); eje Y: intensidad (recuentos en unidad arbitraria).

Figura 5. Patrón de difracción de polvo de rayos X de hidrato 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, medido en modo de reflexión con radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ a temperatura ambiente; eje X: ángulo de difracción 2θ (grados); eje Y: intensidad (recuentos en unidad arbitraria).

A continuación, se describe en detalle mediante ejemplos la formación y caracterización de los polimorfos e hidratos de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Formación de polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico

(a) Ester metílico del ácido 2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico

Se añadieron gota a gota 470 ml del ácido clorhídrico 5N a una disolución de 100 g (212 mmoles) de éster metílico del ácido 2-[bis-(terc-butoxicarbonil)]amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico en 1000 ml de acetato de isopropilo a 15°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, las fases se separaron, y el pH de la fase acuosa se ajustó a 8,5 por adición de una disolución acuosa de amoníaco con enfriamiento en un baño de hielo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar 52,8 g (92%) de éster metílico del ácido 2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico como un aceite amarillo.

MS (ESI): $m/z = 273$ ($M^+ + 1$, 100 %); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,31$ (d (doblete), $J = 4,8$ Hz, 2 H), 7,40 (m (multiplete), 2 H), 7,33-7,20 (m, 3 H), 6,70 (t (triplete), $J = 4,8$ Hz, 1 H), 4,18 (dd (doblete doble), $J = 9,6$ y 14,4 Hz, 1 H), 4,05 (dd, $J = 9,5$ y 14,3 Hz, 1 H), 3,65 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,43 (s (singlete), 3 H), 1,88 ppm (bs (singlete ancho), 2 H); HPLC (columna: Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm; eluyente: n-heptano + 0,1%

de dietilamina:etanol + 0,1% de dietilamina (85:15); caudal: 1 ml/min.; longitud de onda de detección: 285 nm); tiempo de retención = 14,6 min. (enantiómero S) y 16,4 min. (enantiómero R).

(b) Éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico y éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico

5 10 g de éster metílico del ácido 2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa sobre una fase quiral (columna: Chiralpak AS-H, 250 x 30 mm; eluyente: n-heptano:etanol (5:1); caudal: 30 ml/min.; longitud de onda de detección: 257 nm; tiempo de retención del enantiómero S: 12,5 min., tiempo de retención del enantiómero R: 18,1 min.). Se obtuvieron 2,6 g (52%) de éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico y 2,6 g (52%) de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico.

(c) Éster metílico del ácido (S)-2-[[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carbonil]amino]-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico

15 Se añadieron 4,01 g (10,6 mmoles) de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)-uronio y 6,82 g (52,8 mmoles) de diisopropiletilamina a una disolución de 2,36 g (8,80 mmoles) del ácido 2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico en 80 ml de dimetilformamida enfriando con un baño de hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h. Después, se añadió una disolución de 2,40 g (8,80 mmoles) de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico (98,9% de ee (exceso enantiomérico)) en 22 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 2 h, y después se añadieron una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de isopropilo. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se concentró a vacío. El sólido que precipitó se separó filtrando con succión, se secó a vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano:metanol (25:1)). Se obtuvieron 2,35 g (50%) de éster metílico del ácido (S)-2-[[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carbonil]amino]-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico como un sólido amarillento.

25 MS (ESI): m/z = 522 (M⁺, 100 %); RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,7 (s, 1 H), 8,78 (m, 1 H), 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 8,32 (bs, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,40-7,14 (m, 7 H), 7,00 (bs, 1 H), 6,78 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,90 (m, 1 H), 4,68 (dd, J = 6,9 y 9,4 Hz, 1 H), 4,29 (dd, J = 7,1 y 9,3 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 2,95 ppm (bs, 3 H); HPLC (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm; eluyente: n-heptano:etanol (60:40), caudal: 1 ml/min., longitud de onda de detección: 254 nm): tiempo de retención = 10,1 min. (enantiómero R) y 15,0 min. (enantiómero S); ee del enantiómero S = 94,7%.

30 (d) [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico

35 Una disolución de 2,20 g (4,21 mmoles) de éster metílico del ácido (S)-2-[[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carbonil]amino]-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)propiónico (94,7% ee) en 220 ml de una disolución 7N de amoníaco en metanol se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El sólido que precipitó se separó filtrando con succión y se secó a vacío. Se obtuvieron 1,75 g (82%) de polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, identificado por su difractograma de polvo de rayos X, como un sólido incoloro.

40 MS (ESI): m/z = 507 (M⁺, 100 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,7 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 8,34 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,43-7,10 (m, 9 H), 7,00 (bs, 1 H), 6,77 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,53 (dd, J = 10,0 y 14,4 Hz, 1 H), 4,25 (dd, J = 4,2 y 14,3 Hz, 1 H), 2,96 ppm (bs, 3 H); HPLC (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm; eluyente: n-heptano:etanol (50:50), caudal: 1 ml/min., longitud de onda de detección: 238 nm): tiempo de retención = 10,2 min. (enantiómero R) y 14,5 min. (enantiómero S); ee del enantiómero S = 99,2%.

45 **Ejemplo 2 (ejemplo de comparación). Formación del hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico**

50 Se añadieron 40 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de N-metilpirrolidin-2-ona a 5 g de (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-propionamida, 5,65 g de sal de sodio del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico y 7 g de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron lentamente 500 ml de agua. A partir de la disolución resultante, precipitó un sólido que se separó por filtración con succión y se lavó con 50 ml de agua y se secó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un peso constante, para dar 7,46 g de hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, identificado por su difractograma de polvo de rayos X.

Ejemplo 3 (ejemplo de comparación). Formación de hidrato 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico

5 1,52 g de polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico en 20 ml de una mezcla de acetona y agua (2:1, en volumen) se calentaron a 40°C, y la suspensión se agitó a esta temperatura durante 4 h. Se tomó una muestra de aproximadamente 1 ml de la suspensión, el sólido se separó por filtración con succión y se secó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un peso constante, para dar hidrato 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, identificado por su difractograma de polvo de rayos X.

Ejemplo 4 (ejemplo de comparación). Formación de polimorfo 3 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico

10 El hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico se colocó en una cabina de secado a vacío y se secó a una presión de 30 mbares y una temperatura de 60°C durante 24 h para dar polimorfo 3 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, identificado por su difractograma de polvo de rayos X.
15 El contenido de agua del producto determinado por valoración Karl Fischer fue 0,09%.

Ejemplo 5 (ejemplo de comparación). Formación de polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico

20 Se añadieron 16,7 g de éter diisopropílico y 1,0 g de metanol a 0,5 g de hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico en un recipiente de reacción, y la suspensión se colocó en un dispositivo de agitación (Heidolph Synthesis 1; ajustado a 500 rpm) y se calentó a reflujo a una temperatura interna de 68°C. La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 24 h, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración con succión y se secó al aire a temperatura ambiente durante 8 h para dar polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, identificado por su difractograma de polvo de rayos X.

25 **Ejemplo 6 (ejemplo de comparación). Formación de hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico**

30 El polimorfo 3 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico se mantuvo al aire a temperatura ambiente durante 17 h para dar hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, identificado por su difractograma de polvo de rayos X.

Ejemplo 7. Formación de polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico

35 1,0 g de polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico y 15 ml de una mezcla de acetona y agua (4:1, en volumen) se calentaron con agitación a una temperatura interna de 60°C. La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 2,5 h y después se enfrió a 24°C en 1 h. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó dos veces, cada vez con 5 ml de agua, y se secó a vacío a una presión de 50 mbares y una temperatura de 60°C durante 19 h, para dar 0,89 g de polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, identificado por su difractograma de polvo de rayos X.

Ejemplo 8. Formación de polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico

40 0,6 g de hidrato 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico y 15 ml de acetona en un recipiente de reacción se colocaron en un dispositivo de agitación (Heidolph Synthesis 1; ajustado a 500 rpm). La mezcla se sembró con una pequeña cantidad de polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, se calentó a una temperatura interna de 40°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 6 h. Se tomó una muestra de aproximadamente 1 ml de la suspensión, el sólido se separó por filtración y se secó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un peso constante para dar polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, identificado por su difractograma de polvo de rayos X.
45

Métodos analíticos

Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

Las medidas de la difracción de polvo de rayos X se hicieron con un difractómetro Bruker AXS D8 Advance en modo de reflexión, usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ (CuK -alfa1). Salvo indicación en contrario, la difracción de polvo de rayos X

se hizo a temperatura ambiente. Se analizaron las muestras en una preparación plana. Los datos medidos se visualizaron y evaluaron con el Software EVA 12.0.

Los difractogramas de polvo de rayos X de los polimorfos 1, 2 y 3 e hidratos 1 y 2 del compuesto I se muestran en las Figuras 1 a 5. Los datos de las reflexiones observadas de los rayos X se dan a continuación de la forma siguiente: ángulo 2Theta (2θ) en ° (grados), seguido entre corchetes de la intensidad relativa en % de la intensidad de la reflexión más fuerte cuya intensidad se estableció como 100% (las intensidades se miden en recuentos en unidad arbitraria). Los datos dados están redondeados a múltiplos de 0,1° y 1%, respectivamente. Como se ha indicado antes, puede entenderse que los ángulos 2Theta dados caen dentro de un margen de $\pm 0,2^\circ$, y las intensidades relativas pueden variar en mayor medida dependiendo de la muestra y de las condiciones de medida, y los valores exactos dados de las intensidades relativas no se tienen que considerar como un pre-requisito para la presencia de una forma cristalina. Para una clasificación, las reflexiones con una intensidad relativa mayor que 60% de la reflexión más fuerte, por ejemplo, se pueden denominar reflexiones fuertes, y las reflexiones con una intensidad relativa entre 30% y 60% de la reflexión más fuerte, por ejemplo, se pueden denominar reflexiones fuertes intermedias, y tales reflexiones fuertes intermedias y/o reflexiones fuertes se pueden usar para caracterizar los polimorfos e hidratos del compuesto I.

Reflexiones de XRPD del polimorfo 1 (2Theta [°], intensidad relativa [%]) 5,6° (5%), 10,4° (21%), 11,1° (8%), 11,4° (10%), 12,8° (13%), 13,2° (6%), 13,9° (11%), 14,2° (13%), 14,9° (100%), 17,2° (8%), 17,5° (19%), 18,0° (19%), 19,4° (35%), 19,7° (67%), 20,0° (55%), 20,4° (10%), 21,0° (20%), 22,3° (96%), 23,3° (15%), 24,1° (7%), 24,6° (21%), 25,0° (82%), 26,1° (6%), 27,0° (6%), 27,7° (16%), 28,9° (7%), 29,6° (9%), 30,2° (10%), 31,3° (7%), 31,9° (4%), 32,4° (6%), 33,1° (6%).

Reflexiones de XRPD del polimorfo 2 (2Theta [°], intensidad relativa [%]) 5,8° (27%), 6,7° (100%), 8,2° (7%), 9,3° (60%), 9,9° (31%), 11,2° (65%), 13,5° (9%), 13,8° (8%), 14,3° (15%), 16,5° (25%), 17,0° (10%), 17,7° (21%), 18,1° (28%), 18,8° (24%), 19,4° (89%), 20,2° (15%), 20,4° (21%), 22,1° (41%), 24,2° (11%), 24,6° (8%), 25,5° (16%), 27,9° (12%), 30,0° (10%), 30,6° (8%)

Reflexiones de XRPD del polimorfo 3 (2Theta [°], intensidad relativa [%]) 5,1° (17%), 5,6° (12%), 7,0° (16%), 7,5° (16%), 9,7° (14%), 11,2° (13%), 12,7° (19%), 13,4° (20%), 13,9° (30%), 15,2° (76%), 15,9° (59%), 16,6° (18%), 17,3° (36%), 19,2° (100%), 22,2° (83%), 23,2° (23%), 24,5° (33%), 25,3° (42%), 27,9° (23%), 28,7° (27%)

Reflexiones de XRPD del hidrato 1 (2Theta [°], intensidad relativa [%]) 5,3° (33%), 9,2° (19%), 10,7° (9%), 11,1° (25%), 12,0° (8%), 13,5° (44%), 14,0° (17%), 16,1° (20%), 17,2° (5%), 17,9° (51%), 18,5° (12%), 19,5° (69%), 21,0° (12%), 21,5° (100%), 22,4° (11%), 23,5° (33%), 24,9° (37%), 25,8° (16%), 26,5° (20%), 27,2° (7%), 28,2° (26%), 28,6° (9%), 29,4° (12%), 30,2° (12%), 31,3° (4%), 32,3° (3%), 32,7° (4%), 33,3° (3%)

Reflexiones de XRPD del hidrato 2 (2Theta [°], intensidad relativa [%]) 2,9° (100%), 5,3° (29%), 6,2° (9%), 8,3° (33%), 9,5° (13%), 11,0° (3%), 11,5° (28%), 12,8° (4%), 14,0° (11%), 14,7° (4%), 16,1° (3%), 16,8° (4%), 17,1° (14%), 18,0° (11%), 18,8° (4%), 19,7° (3%), 20,3° (6%), 21,3° (11%), 21,9° (6%), 22,8° (14%), 23,5° (7%), 24,7° (5%), 25,5° (4%), 26,1° (9%), 27,3° (5%), 28,6° (5%), 29,6° (4%), 30,1° (3%), 31,4° (3%), 31,8° (5%), 34,9° (4%)

Determinación de la estructura cristalina

La estructura cristalina del hidrato 1 del compuesto I se determinó por análisis de la estructura de cristal único por rayos X usando un cristal obtenido por cristalización a partir de una mezcla de acetona y agua (4:1) y encerrado dentro de un capilar de vidrio Lindemann. Los datos de difracción de rayos X del cristal único se recogieron en un difractómetro Bruker/AXS de tres círculos, equipado con un detector de área SMART APEX, un dispositivo de baja temperatura (modelo LT2) y un generador de cobre de microenfoco (I μ S), funcionando a 45 kV/650 mA, y óptica de multicapas de Montel focalizadora del haz, con un diámetro de imagen del punto del foco de $\sim 250 \mu\text{m}$. El tratamiento de datos se hizo con el programa SAINT+ Release 6.45. El hidrato 1 del compuesto I cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico P2₁2₁2₁. Los datos de la celda unidad son Z = 4, a = 8,18650(10) Å, b = 9,97420(10) Å, c = 32,8707(2) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90,00^\circ$, volumen de la celda = 2684,02(5) Å³, fórmula molecular = C₂₇H₂₅N₉O₂ · 2 H₂O, densidad calculada $\rho = 1,345 \text{ Mgm}^{-3}$ (a 20°C).

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Las medidas de DSC se llevaron a cabo con un instrumento METTLER DSC822e. Se usaron crisoles de Al de 40 μl con tapa sellada y orificio, y las medidas se llevaron a cabo en un caudal de gas nitrógeno de 50 ml/min. con una velocidad típica de calentamiento de 10°C/min., salvo indicación en contrario. Los datos medidos se evaluaron con el programa informático STARe V8.10. Para el polimorfo 1 del compuesto I, se observó un punto de fusión de DSC con una temperatura de comienzo de 253°C y una temperatura máxima de 257°C. En el análisis de DSC del polimorfo 2 del compuesto I, se observó un pico endotérmico con una temperatura de comienzo de 222°C y una temperatura máxima de 225°C, seguido de un pico endotérmico con una temperatura de comienzo de 248°C y una temperatura máxima de 251°C. El comportamiento de DSC de los hidratos 1 y 2 del compuesto I se describe anteriormente.

Termogravimetría (TG)

Los análisis termogravimétricos se llevaron a cabo con un instrumento METTLER TGA851e. Se usaron crisoles de Al de 100 µl con tapa sellada y orificio, y las medidas se llevaron a cabo en un caudal de gas nitrógeno de 50 ml/min. Los datos medidos se evaluaron con el software STARe V8.10. Las medidas de TG por análisis espectroscópico de infrarrojos (IR) de las materias volátiles se realizaron con un instrumento METTLER TGA851e como se ha descrito, que se acopló a un espectrómetro Thermo-Nicolet 380 FT-IR equipado con una celda para medidas de la fase gaseosa. Los espectros de IR medidos se evaluaron usando el software OMNIC V.7.3. En los análisis por TG del polimorfo 1 y polimorfo 2 del compuesto I hasta el punto de fusión, se observaron pérdidas de peso insignificantes de 0,2% y 0,7%, respectivamente. En el análisis por TG del hidrato 1 del compuesto I, se observó una pérdida de peso gradual de 6,4% entre la temperatura ambiente y 120°C. El análisis de FT-IR del gas desprendido demostró ser agua. La pérdida de peso observada corresponde a aproximadamente 1,9 moles de agua por mol de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico. En el análisis de TG FT-IR del hidrato 2 del compuesto I, se observó una pérdida de peso de 17 - 18% de agua principalmente en dos etapas entre la temperatura ambiente y 140°C, que corresponde a aproximadamente 6 moles de agua por mol de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico.

Sorción dinámica de vapor (DVS)

Para la determinación de la higroscopía, se registraron las isotermas de sorción/desorción de humedad en un instrumento Surface Measurement Systems DVS-1. Se realizaron dos ciclos a 25°C, en los que la humedad relativa se incrementó gradualmente de 0% a 95% y subsiguientemente se disminuyó de nuevo hasta 0%, y se midió el peso de la muestra. Los datos se evaluaron con el software DVSWin V.2.15. En el análisis por DVS del polimorfo 1 y polimorfo 2 del compuesto I, en las etapas de sorción de los dos ciclos se observaron los siguientes incrementos de peso.

Humedad relativa	Polimorfo 1	Polimorfo 2
40%	0,5% / 0,5%	0,2% / 0,0%
60%	0,6% / 0,6%	0,3% / 0,1%
80%	0,9% / 0,9%	0,4% / 0,3%
95%	1,3% / 1,4%	0,8% / 0,6%

Determinación de la solubilidad

Para la determinación de la solubilidad en una mezcla de acetona y agua (4:1, en volumen), se suspendieron muestras de 0,5 mg a 50 mg de las sustancias de ensayo en una cantidad definida del disolvente (800 mg a 1200 mg) en viales de tapón de rosca con barra agitadora magnética, que se colocaron en un dispositivo de agitación múltiple a temperatura controlada equipado para efectuar medidas de transmisión (Avantium Crystal 16). Con agitación a 700 rpm, los viales se enfriaron desde la temperatura ambiente hasta 0°C y después se calentaron a 60°C con una velocidad de calentamiento de 3°C/h, se mantuvieron a 60°C durante 2 h y se enfriaron de nuevo a 0°C con una velocidad de enfriamiento de 3°C/h. Por medio de la medida de la transmisión se determinó si la muestra se disolvía (100% de transmisión), o si había cristales presentes. Para el polimorfo 1, polimorfo 2, hidrato 1 e hidrato 2 del compuesto I, se determinaron las siguientes solubilidades en una mezcla de acetona y agua (4:1, en volumen).

Sustancia	Temperatura	Solubilidad [g en 100 g de disolvente]
Polimorfo 1	36,9°C	0,43
Polimorfo 1	44,7°C	0,50
Polimorfo 1	60,0°C	0,85
Polimorfo 2	46,0°C	1,02
Polimorfo 2	57,5°C	2,48
Hidrato 1	38,6°C	2,11
Hidrato 1	49,7°C	3,39
Hidrato 1	57,4°C	5,04
Hidrato 2	36,8°C	0,50
Hidrato 2	46,1°C	1,02

Hidrato 2

55,9°C

2,61

Experimentos de maduración

Mediante experimentos de maduración (conversión en suspensión) a 20°C, se investigó la estabilidad relativa de los polimorfos 1 y 2 y del hidrato 1.

5 Se preparó una mezcla de polimorfos que contenía 81 mg (Mezcla de Polimorfo 1 y Polimorfo 2), 83 mg de Polimorfo 1 y 60 mg de hidrato 1. La mezcla se sometió a análisis de XRPD para confirmar la presencia de los tres polimorfos, y después se distribuyó en cinco capilares. Estas muestras se mantuvieron en suspensión a 20°C durante cinco días. Después de la medida de la difracción de polvo de rayos X de las suspensiones, éstas se secaron durante la noche a 40°C y < 100 mbares, y se sometieron de nuevo a difracción de rayos X.

10 Los experimentos de maduración (a) a (e) se llevaron a cabo en las condiciones especificadas, partiendo de la mezcla de polimorfos descrita más arriba.

(a) La mezcla de polimorfos se suspendió en agua. Después de agitar la suspensión durante cinco días a 20°C, la suspensión se analizó por XRPD y se demostró la presencia de una mezcla de polimorfo 1 e hidrato 1. Después de secar durante una noche a 40°C y <100 mbares, el sólido obtenido se analizó por XRPD, de nuevo, y solamente se encontró el polimorfo 1.

15 (b) La mezcla de polimorfos se suspendió en agua/metanol 1:1 (vol.:vol.). Después de agitar la suspensión durante cinco días a 20°C, la suspensión se analizó por XRPD y se demostró la presencia de polimorfo 1 solamente. Después de secar durante una noche a 40°C y <100 mbares, el sólido obtenido se analizó por XRPD, de nuevo, y solamente se encontró polimorfo 1.

20 (c) La mezcla de polimorfos se suspendió en 2-propanol. Después de agitar la suspensión durante cinco días a 20°C, la suspensión se analizó por XRPD y se demostró la presencia de polimorfo 1 solamente. Después de secar durante una noche a 40°C y <100 mbares, el sólido obtenido se analizó por XRPD, de nuevo, y solamente se encontró polimorfo 1.

25 (d) La mezcla de polimorfos se suspendió en acetona. Después de agitar la suspensión durante cinco días a 20°C, la suspensión se analizó por XRPD y se demostró la presencia de polimorfo 1 solamente. Después de secar durante una noche a 40°C y <100 mbares, el sólido obtenido se analizó por XRPD, de nuevo, y solamente se encontró polimorfo 1.

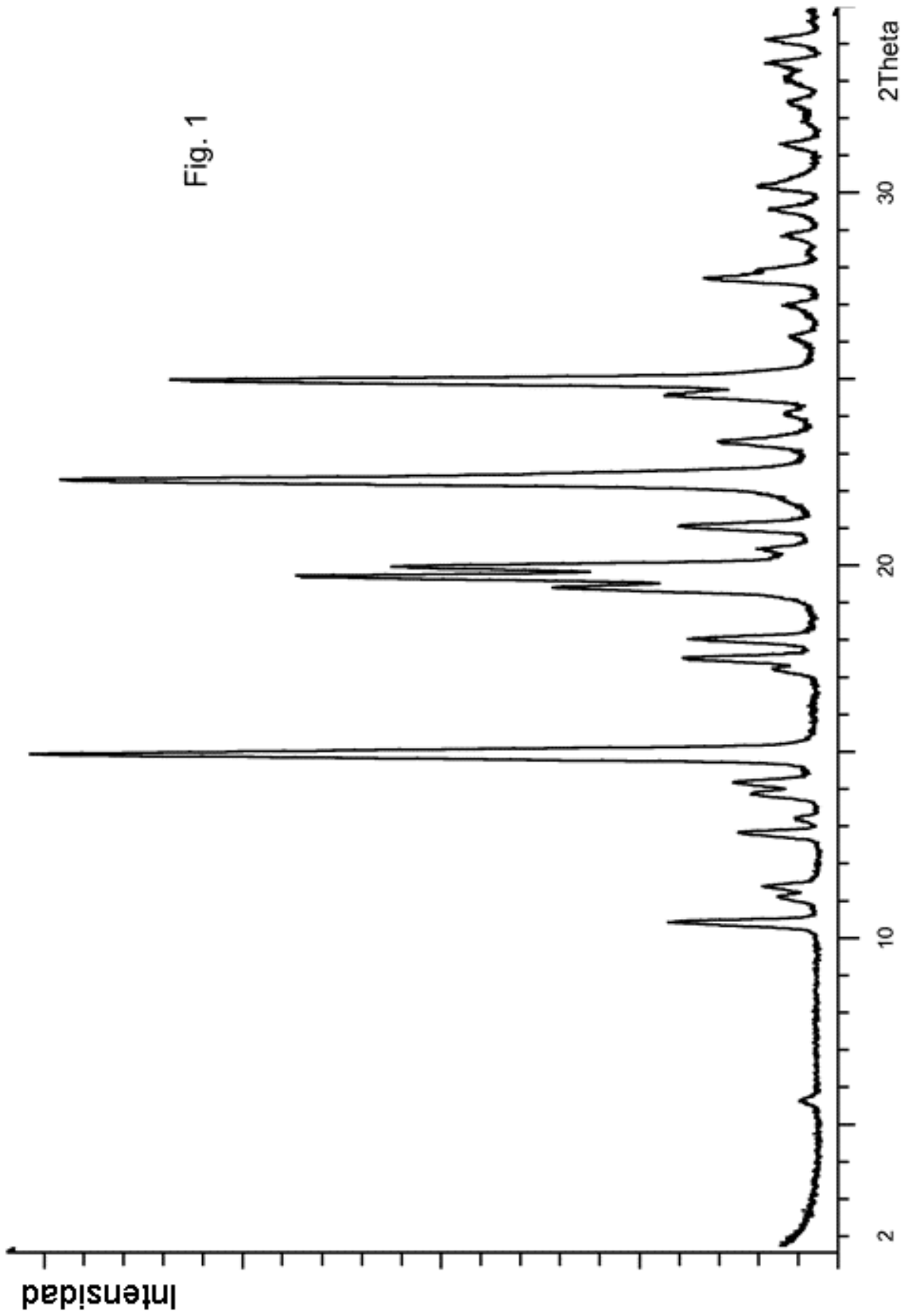
30 (e) La mezcla de polimorfos se suspendió en acetato de etilo. Después de agitar la suspensión durante cinco días a 20°C, la suspensión se analizó por XRPD y se demostró la presencia de polimorfo 1 solamente. Después de secar durante una noche a 40°C y <100 mbares, el sólido obtenido se analizó por XRPD, de nuevo, y solamente se encontró polimorfo 1.

En todos los experimentos de maduración (a) a (e), el sólido se transformó completamente en polimorfo 1 después de secar. Los experimentos de maduración realizados demuestran que el polimorfo 1 es termodinámicamente más estable entre los polimorfos 1, 2 e hidrato 1.

REIVINDICACIONES

1. Polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico, que tiene reflexiones características de polvo de rayos X usando radiación de CuK-alfa1 en modo de reflexión a ángulos 2Theta (en grados) de $14,9 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico según la reivindicación 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
3. Polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico según la reivindicación 1, para uso como un sustancia farmacéutica.
- 10 4. Polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una enfermedad cuyo curso implica una actividad incrementada de IκB cinasa.
5. Un procedimiento para preparar polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico según la reivindicación 1, que comprende calentar polimorfo 2 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico en una mezcla de acetona y agua a una temperatura de 50 a 60°C, enfriar la mezcla a 20 a 25°C y aislar el sólido precipitado.
- 15 6. Polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de artritis aguda y crónica inflamatoria, mediada inmunológicamente o por el metabolismo, artropatías, artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones, espondilosis, diabetes Tipo II, enfermedad inflamatoria del intestino, pérdida de cartílago después de un traumatismo articular o de un período relativamente largo de inmovilización articular después de lesiones de menisco o rótula o rotura de ligamentos, enfermedades del tejido conjuntivo, mialgias y alteraciones del metabolismo óseo.
- 20 7. Polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de dolor, incluyendo dolores agudos o dolores crónicos.
- 25 8. Polimorfo 1 de [(S)-1-carbamoil-2-(fenil-pirimidin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 2-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de dolor crónico según la reivindicación 7, en el que el dolor crónico se selecciona de enfermedades músculo-esqueléticas crónicas, dolores asociados con sangrado menstrual, dolores asociados con osteoartritis o artritis reumatoide, dolores asociados con inflamación intestinal, dolores asociados con inflamación del miocardio, dolores asociados con esclerosis múltiple, dolores asociados con neuritis, dolores asociados con carcinomas y sarcomas, dolores asociados con SIDA, dolores asociados con quimioterapia, dolor por amputación, neuralgia trigeminal, cefaleas, y dolores neuropáticos.

35



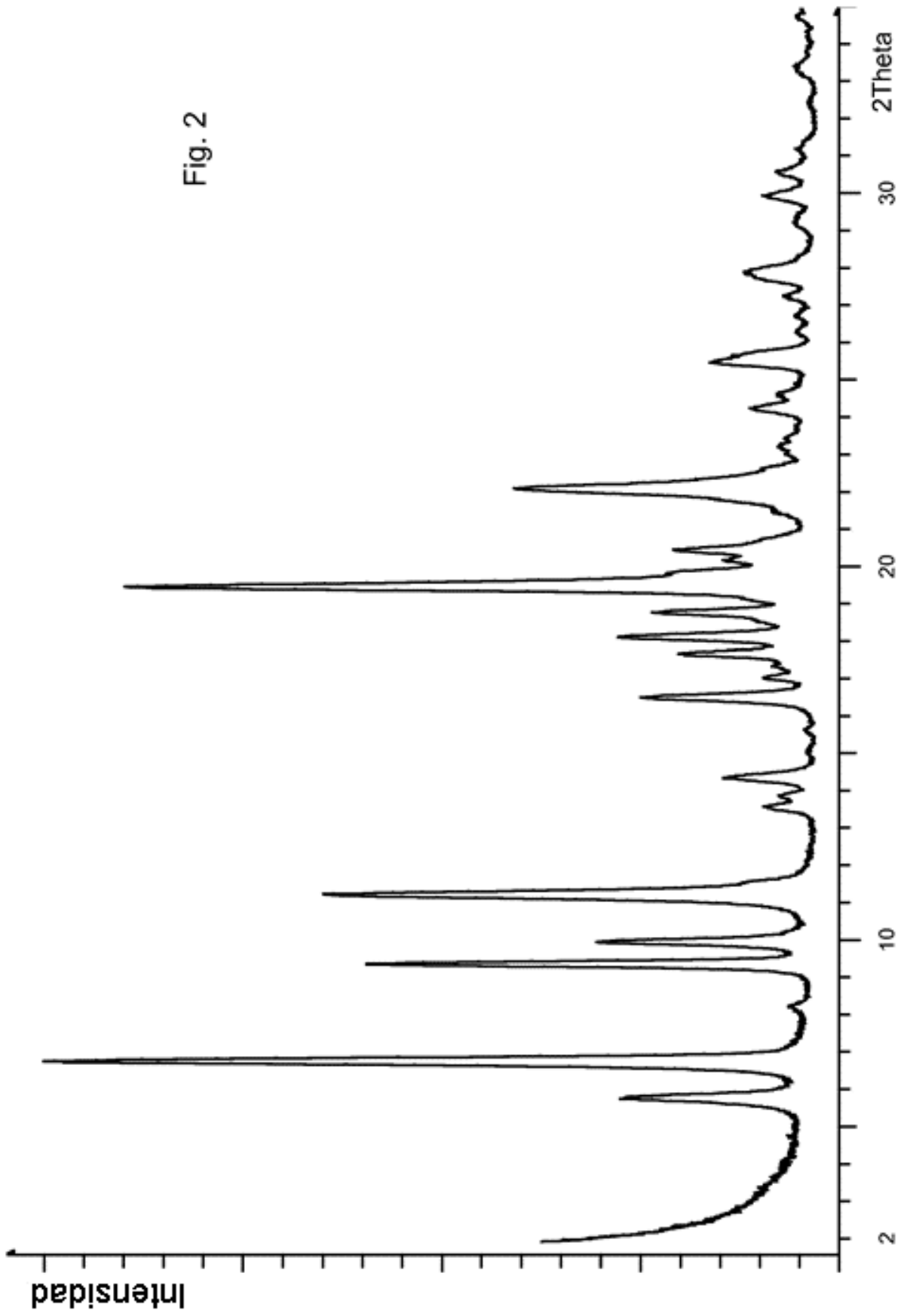


Fig. 2

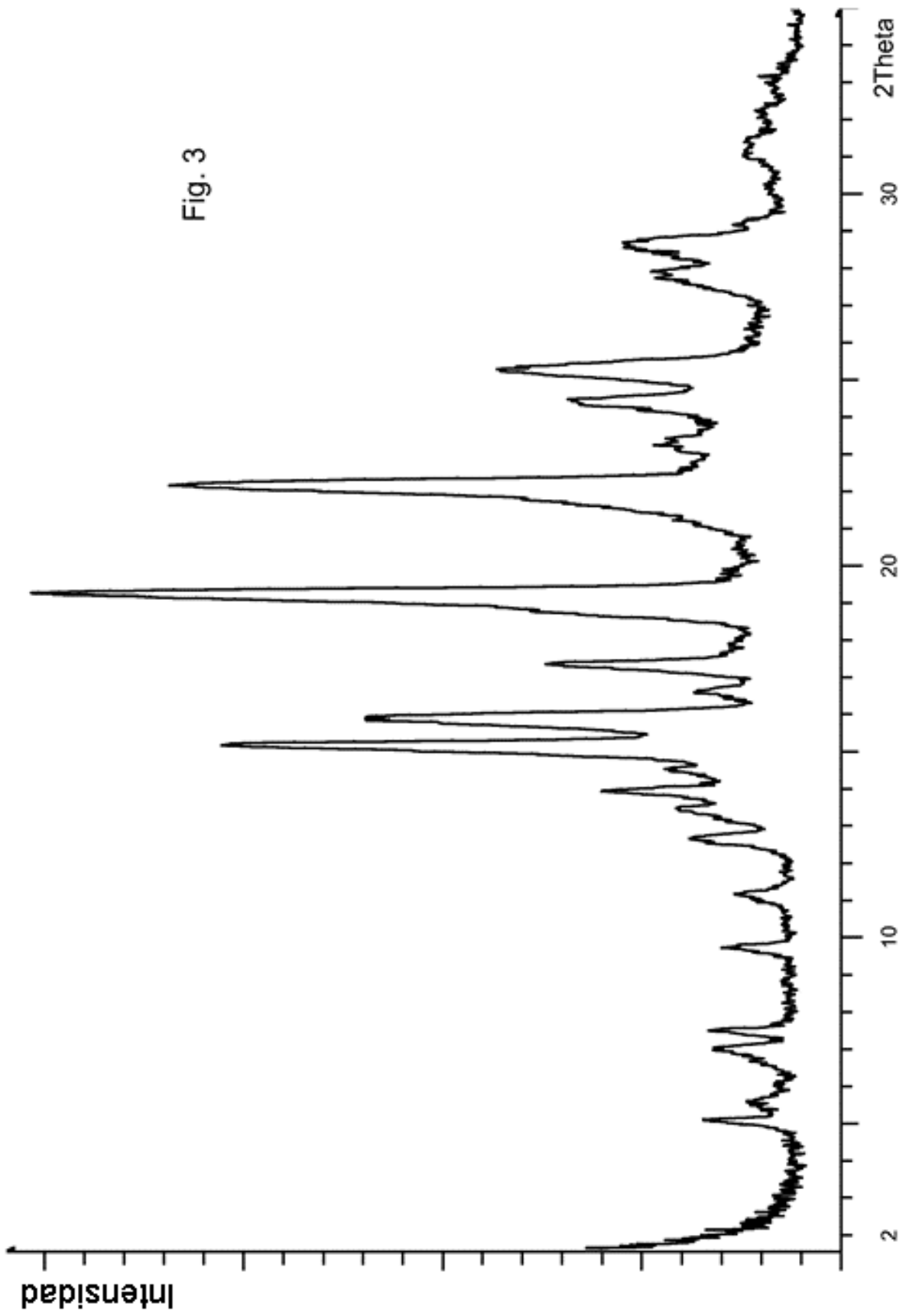


Fig. 3

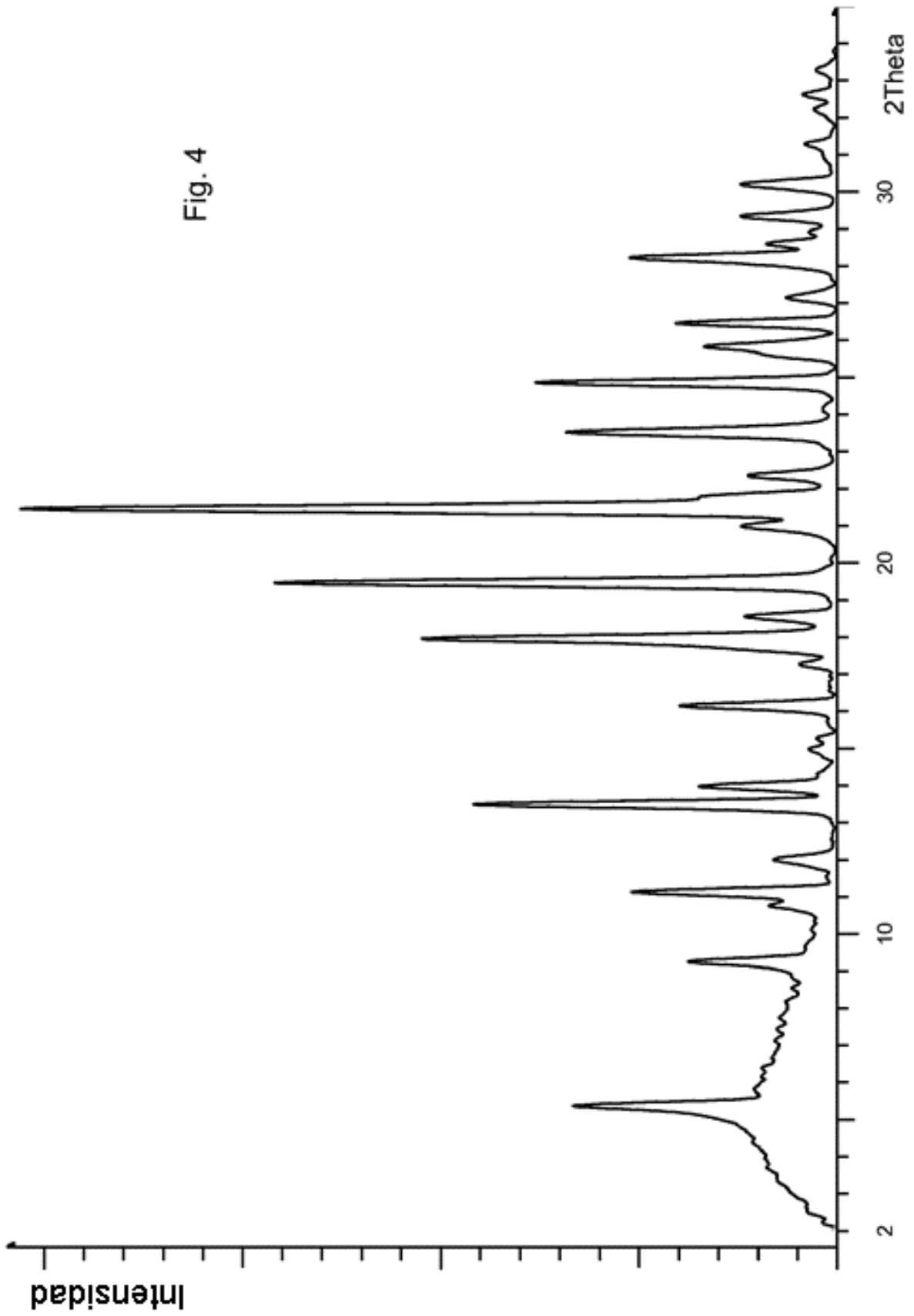


Fig. 4

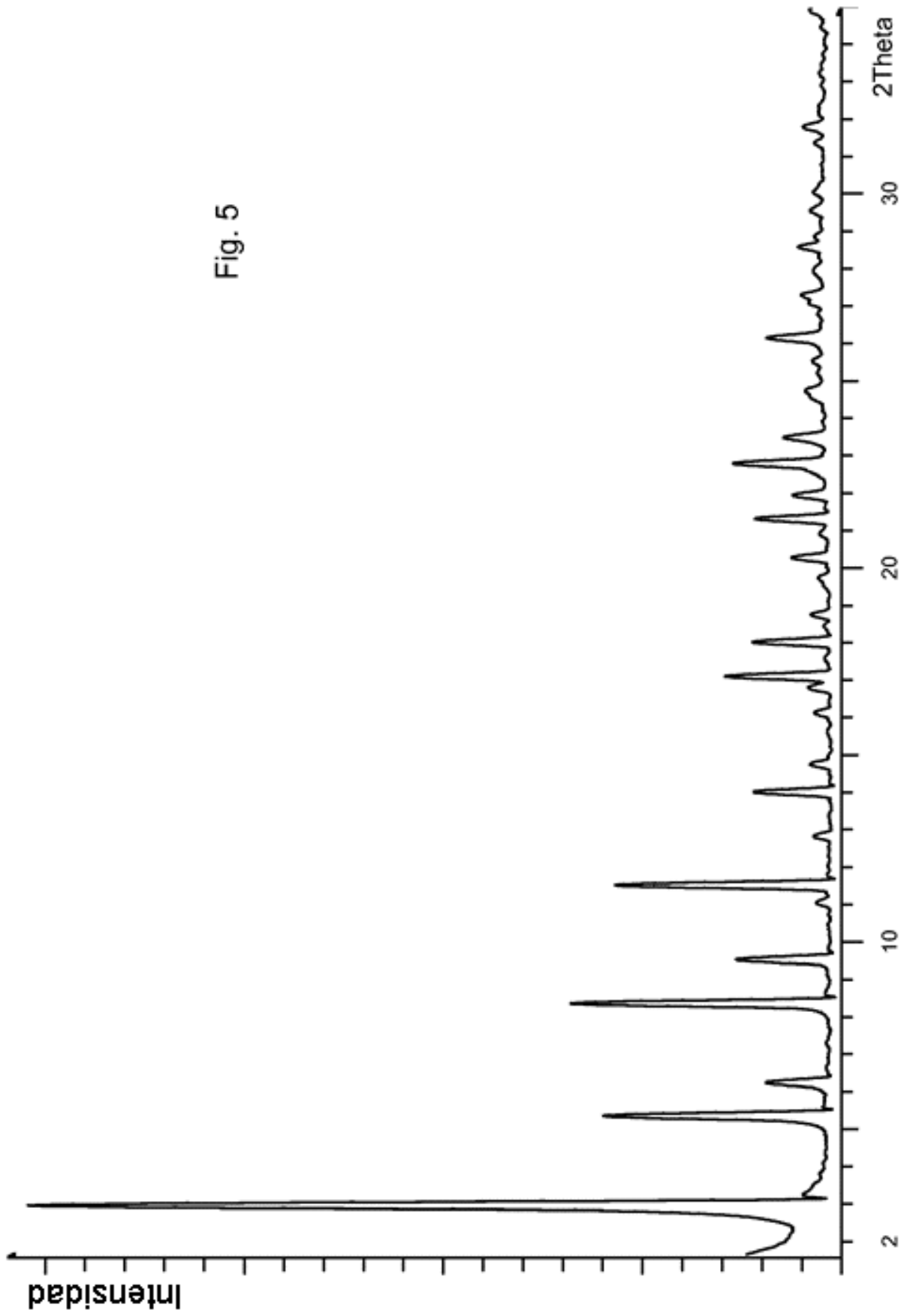


Fig. 5