

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 608**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2006 E 10173956 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2284167**

54 Título: **Formas cristalinas de 4-metil-n-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida**

30 Prioridad:

**20.07.2005 US 701405 P**

**12.09.2005 US 716214 P**

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

**11.07.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**MANLEY, PAUL W.;**

**SHIEH, WEN-CHUNG;**

**SUTTON, PAUL ALLEN;**

**KARPINSKI, PIOTR, H.;**

**WU, RAEANN;**

**MONNIER, STÉPHANIE y**

**BROZIO, JÖRG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 623 608 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 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

Antecedentes de la invención

## 5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a formas cristalinas o polimorfos de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, como se describe en las reivindicaciones así como a composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas. También se describen métodos para fabricar las mismas y métodos de tratamiento usando las mismas.

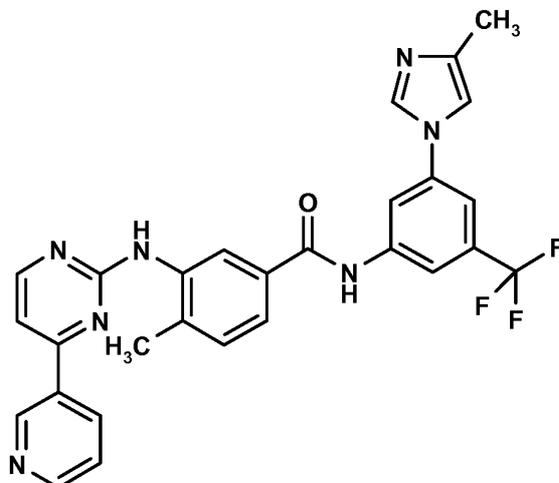
## 10 Antecedentes de la técnica relacionada

El polimorfismo denota la existencia de más de una estructura de cristal de una sustancia. Esta capacidad de una sustancia química para cristalizarse en más de una modificación de cristal puede tener un profundo efecto sobre la vida útil, la solubilidad, las propiedades de formulación, y las propiedades de procesamiento de un fármaco. Además, la acción de un fármaco puede afectarse por el polimorfismo de la molécula del fármaco. Diferentes polimorfos tienen diferentes velocidades de absorción en el cuerpo, dando lugar a una actividad biológica más baja o más alta que la deseada. En los casos extremos, un polimorfo indeseado puede mostrar incluso toxicidad. La presentación de una forma polimórfica desconocida durante la fabricación puede tener un enorme impacto.

El entendimiento y el control del polimorfismo, entonces, dan una ventaja decisiva en la aparición de nuevos fármacos en el mercado. Primero y más importante, la predicción de cualquier posible polimorfo para un producto de fármaco puede utilizarse para disminuir la posibilidad de contaminación durante la fabricación o el almacenamiento de un fármaco, por otras formas polimórficas. La falla para atrapar la contaminación puede tener consecuencias amenazantes de la vida en algunos casos. La cristalización de un polimorfo no pretendido durante la fabricación puede significar semanas o inclusive meses de tiempo perdido de producción mientras los científicos encuentran y corrigen la causa de la nueva forma de cristal, o pasan a través de otra ronda de pruebas para obtener la aprobación para la nueva forma.

Segundo, el entendimiento de qué estructuras de cristal son posibles, permite en algunos casos a los investigadores maximizar las propiedades deseadas de un compuesto, tales como la solubilidad, las propiedades de formulación, las propiedades de procesamiento, y la vida útil. El entendimiento de estos factores oportunamente en el desarrollo de un nuevo fármaco puede significar un fármaco más activo, más estable y más económicamente fabricado.

30 El compuesto 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida de Fórmula:



se describe en el documento WO 2004/005281 A1, por ejemplo, en el Ejemplo 92. Se atribuyen valiosas propiedades farmacológicas a este compuesto; por consiguiente, puede utilizarse, por ejemplo, como un inhibidor de proteína quinasa útil en la terapia de enfermedades que respondan a la inhibición de la actividad de la proteína quinasa. El conocimiento de las formas polimórficas potenciales de la 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-

metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida es útil en el desarrollo de una forma de dosificación adecuada, debido a que la falla para utilizar una sola forma polimórfica durante los estudios clínicos o de estabilidad, puede dar como resultado que, en la forma de dosificación exacta que se esté utilizando o estudiando, no sea comparable un lote con otro. Una vez seleccionada, es importante que una forma polimórfica se pueda preparar de una manera reproducible y permanezca sin cambios durante períodos de tiempo prolongados en la forma de dosificación desarrollada. También es deseable tener un proceso para producir la 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida en una alta pureza, debido a que la presencia de impurezas puede producir efectos toxicológicos indeseados.

El documento WO 2004/005281 A1 no proporciona información acerca de las posibles modificaciones de cristal de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. El compuesto se recrystaliza a partir de una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo, pero el documento WO 2004/005281 A1 no da indicación alguna de que la recrystalización particular utilizada en la misma se vaya a aplicar, o que se puedan adoptar condiciones particulares para modificar la forma cristalina lograda. De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que las diferentes modificaciones de cristal (formas polimórficas novedosas de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida caracterizadas más adelante, se pueden preparar mediante la elección de las condiciones del proceso especialmente seleccionadas, por ejemplo la elección del sistema de disolventes, la duración de la cristalización, etc. El documento WO 20005/039586 desvela la actividad de nilotinib en diversas proteína quinasas. Weisberg et al, Cancer Cell, XX, Vol 7, N.º 2, 2005, páginas 129-141 analiza la caracterización de AMN017 como un inhibidor de Bcr-Abl nativo y mutante. O'Hare et al, Cancer Research, 2005, 65(11(1)), 4500-4505 y Golemovic et al, 2005 11 (13), 4941-4947) analiza la actividad *in vitro* de líneas celulares resistentes a nilotinib e imatinib.

#### Sumario de la invención

La presente invención se dirige a formas específicas de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se describe en las reivindicaciones y a composiciones farmacéuticas como se describen en las reivindicaciones.

La presente invención describe formas cristalinas sustancialmente puras de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. La presente divulgación también describe formas cristalinas sustancialmente puras de las sales de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

También se describen además composiciones farmacéuticas que comprenden:

(a) una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina sustancialmente pura de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida o la sal de la misma descrita en el presente documento; y

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

También se describe un método para tratar una enfermedad que responda a una inhibición de la actividad de la proteína quinasa que comprende la etapa de administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina sustancialmente pura de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida o la sal de la misma de la presente divulgación.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los patrones de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) para las formas A y B de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

La Figura 2 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) para la forma A de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3 muestra el espectro infrarrojo de transformada de Fourier (FT-IR) para la forma A de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se registra en Nujol mull entre dos placas de KBr utilizando un instrumento Bruker IFS-55.

La Figura 4 muestra el espectro Raman de transformada de Fourier (FT-RAMAN) para la forma A de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se registra utilizando un instrumento Bruker RFS-100.

La Figura 5 muestra la termogravimetría y la curva de análisis térmico diferencial para la forma A de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida de acuerdo con la presente invención.

5 La Figura 6 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma A' de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

La Figura 7 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma A'' de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

10 La Figura 8 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida de acuerdo con la presente invención.

La Figura 9 muestra el espectro FT-IR para la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se registra en Nujol mull entre dos placas de KBr utilizando un instrumento Bruker IFS-55.

15 La Figura 10 muestra el espectro FT-RAMAN para la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se registra utilizando un instrumento Bruker RFS-100.

La Figura 11 muestra la termogravimetría y la curva de análisis térmico diferencial para la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida de acuerdo con la presente invención.

20 La Figura 12 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma B' de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

La Figura 13 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma S<sub>B</sub> de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

25 La Figura 14 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma S<sub>B</sub>' de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

La Figura 15 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

30 La Figura 16 muestra el espectro FT-IR para la forma C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se registra en Nujol mull entre dos placas de KBr utilizando un instrumento Bruker IFS-55.

La Figura 17 muestra el espectro FT-RAMAN para la forma C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se registra utilizando un instrumento Bruker RFS-100.

35 La Figura 18 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

La Figura 19 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma S<sub>C</sub> de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

40 La Figura 20 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para una mezcla de la forma D y la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

La Figura 21 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma S<sub>E</sub> de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

45 La Figura 22 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) para la forma amorfa de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

La Figura 23 muestra el espectro FT-IR para la forma amorfa de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se registra en Nujol mull, entre dos placas de KBr, utilizando un instrumento Bruker IFS-55.

5 La Figura 24 muestra el espectro FT-RAMAN para la forma amorfa de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se registra utilizando un instrumento Bruker RFS-100.

La Figura 25 muestra los patrones de difracción en polvo de rayos-X para las formas A y B de la sal de sulfato de la 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

#### Descripción detallada de la invención

10 Puede obtenerse la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, el clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, y el sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida en diversas formas cristalinas. Estas "forma o formas cristalinas" (o "modificación o modificaciones cristalinas" o "forma o formas polimórficas" o "polimorfo o polimorfos", como se utilizarán los términos o

15 de una manera intercambiable en el presente documento), difieren con respecto a la estabilidad termodinámica, los parámetros físicos, la estructura de rayos-X, y los procesos de preparación. Aunque el polimorfismo clásicamente se refiere a la capacidad de un compuesto para cristalizarse en más de una especie de cristal distinta (que tiene una estructura química idéntica pero propiedades fisicoquímicas muy diferentes), el término "pseudo-polimorfismo" típicamente se aplica a las formas cristalinas de solvato e hidrato. Sin embargo, para los propósitos de esta divulgación, tanto los polimorfos como los pseudo-polimorfos, es decir, las formas de hidrato y solvato, se incluyen en el alcance de las "formas cristalinas". Además, "amorfo" se refiere a un estado sólido desordenado. Nótese que diferentes muestras de una forma cristalina particular comparten los mismos picos mayores del patrón de difracción en polvo de rayos-X, pero puede haber variación del polvo con respecto a los picos menores. Además, el término "aproximadamente" con respecto a los valores máximos del patrón en polvo de rayos-X (en °) significa generalmente

20 dentro de 0,3°, más preferentemente dentro de 0,2°, y lo más preferentemente dentro de 0,1° del valor dado; alternativamente, el término "aproximadamente" significa (en este y todos los contextos) dentro de un estándar de error de la media aceptado, cuando es considerado por un experto ordinario en la materia. Como se utilizan en la presente, los términos "aislada" y/o "sustancialmente pura" significan que más del 50 % de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida cristalina o la sal de la misma está

25 presente en una de las formas descritas en el presente documento y preferentemente está presente al menos el 70 %, más preferentemente al menos el 80 %, y lo más preferentemente al menos el 90 por ciento de una de las formas cristalinas descritas en el presente documento.

35 La presente divulgación describe una forma cristalina A sustancialmente pura de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. La forma A de la base libre es ligeramente higroscópica (máxima absorción de agua de menos del 2 % a 25 °C con una h.r. de hasta el 80 %) y tiene más bien una baja solubilidad en una solución reguladora acuosa, es decir, 2 mg/l a un pH de 6,8 y >200 mg/l a un pH de 1,0; el comportamiento higroscópico es reversible. Las propiedades térmicas básicas de la forma A se estudiaron mediante análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de exploración diferencial (DSC), y son como sigue:

40 Tabla 1. Propiedades térmicas de la forma A de la base libre

Punto de fusión (establecimiento)	-232 °C
Temperatura de descomposición	>300 °C
Pérdida al secarse	<0,10 % (TA-200 °C)

45 El patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma A de la base libre muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 9,2°, 13,1°, 13,9°, 16,7°, 17,9°, 18,4°, 19,8°, 24,1°, y 25,8° (grados 2θ). El término "aproximadamente" se aplica a cada máximo listado para esta y todas las demás formas mencionadas en esta divulgación. También se desvela una forma cristalina A sustancialmente pura de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza mediante el XRPD de la Figura 1.

50 También se describe una forma cristalina B sustancialmente pura de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. La forma B de la base libre no es higroscópica (máxima absorción de agua de menos del 0,2 % a 25 °C con una h.r. de hasta el 80 %) y tiene una

solubilidad más bien baja en una solución tamponadora acuosa, es decir, 0,2 mg/l a pH 6,8, 2,8 mg/l a pH 2,8, y 839 mg/l a pH 1,0; el comportamiento higroscópico es reversible. Las propiedades térmicas básicas de la forma B se estudiaron mediante análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido y son como sigue:

Tabla 2. Propiedades térmicas de la forma B de la base libre

Punto de fusión (establecimiento)	-245 °C
Temperatura de descomposición	>300 °C
Pérdida al secarse	<0,12 % (RT-200 °C)

5

El patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma B de la base libre muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 4,3°, 6,8°, 7,2°, 13,5°, 14,5°, 17,4°, 19,6°, y 26,7° (grados 2 $\theta$ ). También se describe una forma cristalina B sustancialmente pura de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza por el patrón de XRPD de la Figura 1.

10

Además, también se ha demostrado que diferentes formas salinas aisladas de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida exhiben polimorfismo, es decir, tenderán a cristalizarse bajo diferentes formas cristalinas. Por ejemplo, cada una de las sales de clorhidrato y sulfato exhibe varias formas cristalinas distintas. Como se usa en el presente documento, "sal" se refiere a un compuesto preparado mediante la reacción de un fármaco de ácido o base orgánicos con un ácido o base minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables; los minerales o los ácidos o bases orgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados son como se listan en las Tablas 1 a 8 de Handbook of Pharmaceutical Salts, P. H. Stahl y C. G. Wermuth (editores), VHCA, Zurich, páginas 334-345 (2002). La Patente de EE.UU. Pendiente N.º 60/701.406 (N.º de Caso dado por el Abogado: 4-34385), presentada de una manera concurrente con la presente, se refiere a sales y a los métodos mediante los cuales se pueden elaborar las sales de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, respectivamente. Las formas A, A', A'', B, B', S<sub>B</sub>, S<sub>B</sub>', C, C', S<sub>C</sub>, D, y S<sub>E</sub> para la sal de clorhidrato pueden caracterizarse por los patrones de XRPD mostrados en las Figuras 2, 6-8, 12-15, y 18-21, respectivamente. Las formas A y B para la sal de sulfato pueden caracterizarse por los patrones de XRPD mostrados en la Figura 25. En consecuencia, las realizaciones adicionales de la presente divulgación se dirigen a cada una de estas formas cristalinas sustancialmente puras de las sales indicadas de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

15

20

25

La forma A de la sal de clorhidrato es un dihidrato que tiene una cristalinidad relativamente pobre. En presencia de vapor de metanol, la forma A se convierte en forma B (descrita más adelante). Una exploración de la calorimetría diferencial de barrido de la forma A indica que la deshidratación de la forma A (típicamente por encima de 77 °C) es compleja; un evento endotérmico final a aproximadamente 210 °C corresponde con una fusión como se muestra mediante DSC, TGA, y XRPD. El XRPD a diferentes temperaturas muestra una forma intermedia entre aproximadamente 105 °C y 135 °C (la forma A' descrita adicionalmente más adelante), que es la forma de monohidrato correspondiente, y una forma anhídrica (la forma A'' descrita adicionalmente más adelante) que se obtuvo a partir de aproximadamente 135 °C y más; después de calentar hasta aproximadamente 205 °C, la forma A'' retiene su forma después del sostenimiento a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 30 minutos.

30

35

El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma A de la sal de clorhidrato muestra todos los máximos seleccionados de aproximadamente 8,5°, 11,0°, 11,5°, 17,2°, 18,8°, 19,2°, 20,8°, 22,1°, y 26,0° (grados 2 $\theta$ ). Una realización particularmente preferida de la presente invención se refiere a una forma cristalina A sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza mediante el XRPD de la Figura 2. El espectro FT-IR de la forma A de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida es como se muestra en la Figura 3. Las bandas IR principales son de aproximadamente: 3342, 2925, 2854, 1682, 1619, 1541, 1448, 1421, 1399, 1378, 1316, 1299, 1255, 1226, 1159, 1147, 1099, 1089, 930, 868, 798, 749, 708, y 693 cm<sup>-1</sup>. En una realización preferida de la presente invención, una forma cristalina A sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se caracteriza por un espectro FT-IR que tiene al menos una, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todas las bandas IR mencionadas anteriormente. El espectro FT-RAMAN de la forma A de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida es como se muestra en la Figura 4. Las bandas RAMAN principales son de aproximadamente: 3059, 2933, 1684, 1617, 1594, 1562, 1493, 1452, 1423, 1401, 1384, 1300, 1260, 1115, 1039, 1023, 997, 970, 807, 684, 627, 407, 318, 258, 227, 117, y 86 cm<sup>-1</sup>. En una realización preferida de la presente invención, una forma cristalina A sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se caracteriza por un

40

45

50

espectro FT-RAMAN que tiene al menos una, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todas las bandas RAMAN mencionadas anteriormente. La termogravimetría y la curva de análisis térmico diferencial (TG-DTA) para la forma A de la sal de clorhidrato se muestran en la Figura 5.

- 5 Las formas cristalinas adicionales relacionadas con la forma A de la sal de clorhidrato incluyen la forma A' y la forma A'', las cuales representan un monohidrato de la forma A y una forma anhidra de la forma A, respectivamente. La forma A' se convierte en unos cuantos minutos en condiciones ambientales hasta la forma A. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma A' (monohidrato) de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los
- 10 máximos seleccionados de aproximadamente 4,3°, 8,6°, 11,6°, 12,1°, 17,1°, 20,6°, 24,5°, 25,3°, 25,8°, 27,3°, y 31,6° (grados 2 $\theta$ ). Una realización particularmente preferida de la presente divulgación se dirige a una forma cristalina A' sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza por el XRPD de la Figura 6. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma A'' (anhidra) de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos,
- 15 dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 4,5°, 8,8°, 11,5°, 11,9°, 13,0°, 14,4°, 14,8°, 15,3°, 16,9°, 17,6°, 19,2°, 19,5°, 19,9°, 21,3°, 24,6°, 25,4°, 26,4°, 27,9°, y 31,5° (grados 2 $\theta$ ). Una realización particularmente preferida de la presente divulgación se dirige a una forma cristalina A'' sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza por el XRPD de la Figura 7.
- 20 La forma cristalina B de la sal de clorhidrato es un monohidrato que tiene un contenido de humedad teórico del 3,1 % y muestra una cristalinidad y estabilidad física superiores con respecto a la forma A de la sal de clorhidrato. En presencia de etanol, la forma B se convierte en la forma A. Una exploración de calorimetría diferencial de barrido de la forma B muestra una primera endoterma a aproximadamente 100 °C-120 °C que corresponde a la deshidratación, es decir, la transición hasta una forma cristalina anhidra B'; la DSC también muestra una segunda endoterma a
- 25 aproximadamente 190 °C que corresponde a la fusión. El XRPD a diversas temperaturas muestra la forma anhidra B' entre aproximadamente 145 °C y 195 °C; después de la fusión a aproximadamente 195 °C, la forma B' llega a ser amorfa después de sostenerse a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 30 minutos. La forma B' se convierte en unos cuantos minutos en condiciones ambientales en la forma B.

- El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma B de la sal de clorhidrato muestra todos los máximos seleccionados de aproximadamente 7,2°, 9,2°, 11,4°, 12,0°, 12,3°, 14,6°, 14,8°, 15,7°, 17,6°, 19,2°, 19,5°, 20,5°, 22,0°, 23,4°, 23,9°, 25,0°, 25,5°, 25,9°, 27,0° (grados 2 $\theta$ ). Una realización particularmente preferida de la presente invención se dirige a una forma cristalina B sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza por XRPD de la Figura 8. El espectro FT-IR de la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-
- 30 metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida es como se muestra en la Figura 9. Las bandas IR principales son de aproximadamente: 3211, 3058, 2925, 2854, 1676, 1614, 1587, 1454, 1411, 1378, 1343, 1304, 1279, 1263, 1230, 1197, 1181, 1120, 1089, 1046, 1033, 1005, 905, 892, 874, 801, 755, 706, y 695 cm<sup>-1</sup>. En una realización preferida de la presente invención, una forma cristalina B sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se caracteriza por un espectro FT-IR que tiene al menos una, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todas las bandas IR indicadas anteriormente. El espectro FT-RAMAN de la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida es como se muestra en la Figura 10. Las bandas RAMAN principales son de aproximadamente:
- 35 3078, 3026, 2975, 2930, 1672, 1610, 1602, 1593, 1541, 1476, 1451, 1400, 1385, 1332, 1303, 1263, 1251, 1210, 1089, 1046, 1033, 851, 802, 755, 660, 483, 456, 395, 355, 317, 217, 243, 198, 160, 148, y 114 cm<sup>-1</sup>. En una realización preferida de la presente invención, una forma cristalina B sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se caracteriza por un espectro FT-RAMAN que tiene al menos una, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todas las bandas RAMAN mencionadas anteriormente.
- 50 La termogravimetría y la curva del análisis térmico diferencial (TG-DTA) para la forma B de la sal de clorhidrato se muestran en la Figura 11.

- El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma B' (anhidra) de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 7,2°, 9,2°, 11,5°, 12,0°, 13,9°, 14,3°, 15,4°, 17,6°, 18,6°, 20,3°, 21,7°, 22,5°, 23,2°, 24,7°, 24,9°, 25,2°, 26,0°, 26,6°, 27,5°, 28,2°, 29,2°, y 30,0° (grados 2 $\theta$ ). Una realización particularmente preferida de la presente divulgación se refiere a una forma cristalina B' sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, como se caracteriza mediante el XRPD de la Figura 12. Expuesta a la humedad, la forma B' anhidra se convierte de regreso hasta el monohidrato. Sobre todo, la forma B se favorece en disolventes con un bajo contenido de humedad (<5 %), y la forma A e favorece en disolventes con un alto contenido de humedad. La forma B de la sal de clorhidrato puede producirse a partir de metanol; sin embargo, parece que se cristaliza primero como un solvato
- 55
- 60

de metanol (la forma S<sub>B</sub> descrita adicionalmente más adelante), que luego se convierte rápidamente en la forma B de monohidrato cuando se expone al aire. El solvato de metanol, sin embargo, no se convierte hasta la forma B si se seca al vacío; el secado con aire es suficiente para la conversión hasta la forma B.

5 Una realización adicional de la presente divulgación se refiere a la forma S<sub>B</sub> de la sal de clorhidrato, que es un solvato de dimetanol correspondiente a la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida; esta forma puede aislarse solamente si se protege de las condiciones ambientales, es decir, de la humedad ambiental, que provoca la conversión hasta la sal de clorhidrato de monohidrato de la forma B. El XRPD para la forma S<sub>B</sub> de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 7,5°, 9,3°, 11,5°, 14,8°, 19,4°, 21,9°, 23,0°, 23,8°, 24,9°, 25,6°, 25,9°, 26,3°, y 26,7° (grados 2 $\theta$ ). Una realización particularmente preferida de la presente invención se dirige a una forma cristalina S<sub>B</sub> sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza por XRPD de la Figura 13. Otra forma cristalina relacionada es la forma S<sub>B</sub>' que se cree que es un solvato de mono-metanol correspondiente a la forma B. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma S<sub>B</sub>' de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 7,5°, 9,3°, 11,6°, 12,4°, 13,4°, 13,8°, 14,9°, 19,7°, 20,2°, 22,0°, 23,0°, 23,9°, 24,2°, 25,1°, 26,0°, 26,8°, 29,3°, y 30,7° (grados 2 $\theta$ ). Una realización particularmente preferida de la presente divulgación se refiere a una forma cristalina S<sub>B</sub>' sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, como se caracteriza por el XRPD de la Figura 14.

La forma C de la sal de clorhidrato es otro monohidrato. En presencia de vapor de metanol, la forma C se convierte en la forma B. Una exploración de DSC de la forma C muestra una primera endoterma a aproximadamente 100 °C-120 °C, que corresponde a la deshidratación, es decir, la transición a una forma cristalina anhidra C'; la DSC también muestra una segunda endoterma a aproximadamente 180 °C que corresponde a la fusión. El XRPD a diferentes temperaturas muestra la forma anhidra C' entre aproximadamente 155 °C-195 °C; después de la fusión a aproximadamente 195 °C, la forma C' llega a ser amorfa después del sostenimiento a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 30 minutos.

El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma C de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 6,6°, 7,0°, 8,9°, 11,2°, 11,8°, 13,3°, 14,0°, 17,3°, 18,4°, 20,0°, 22,1°, y 23,0° (grados 2 $\theta$ ). Una realización particularmente preferida de la presente divulgación se refiere a una forma cristalina C sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza por el XRPD de la Figura 15. El espectro FT-IR de la forma C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida es como se muestra en la Figura 16. Las bandas IR principales son de aproximadamente: 3332, 2925, 2854, 1670, 1615, 1588, 1556, 1455, 1414, 1312, 1293, 1260, 1234, 1179, 1126, 1087, 1087, 1050, 1032, 886, 797, 758, y 696 cm<sup>-1</sup>. En una realización preferida de la presente divulgación, una forma cristalina C sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se caracteriza por un espectro FT-IR que tiene al menos una, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todas las bandas IR mencionadas anteriormente. El espectro FT-RAMAN de la forma C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida es como se muestra en la Figura 17. Las bandas RAMAN principales son de aproximadamente: 3075, 2932, 1670, 1610, 1592, 1494, 1452, 1398, 1383, 1309, 1294, 1259, 1210, 1087, 1047, 1033, 1022, 852, 799, 639, 271, 244, 162, 100, y 85 cm<sup>-1</sup>. En una realización preferida de la presente invención, una forma cristalina C sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se caracteriza por un espectro FT-RAMAN que tiene al menos una, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todas las bandas RAMAN mencionadas anteriormente.

La deshidratación de la forma C da lugar a una forma cristalina anhidra C'. La forma C' se convierte en unos cuantos minutos en condiciones ambientales en una mezcla de las formas B y C. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma C' de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 6,7°, 6,9°, 9,1°, 11,4°, 12,0°, 13,8°, 14,2°, 24,8°, y 25,8° (grados 2 $\theta$ ). Una realización particularmente preferida de la presente divulgación se dirige a una forma cristalina C' sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza por el XRPD de la Figura 18.

Una realización adicional de la presente divulgación se dirige a la forma S<sub>C</sub> de la sal de clorhidrato, que es un solvato de metanol que corresponde a la forma C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. La forma C parece cristalizarse primero como un solvato

de metanol (forma S<sub>C</sub>) que luego se convierte rápidamente en la forma monohidrato C cuando se expone al aire. Sin embargo, el solvato de metanol no se convierte en la forma C si se seca al vacío; el secado con aire es suficiente para la conversión en la forma C. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma S<sub>C</sub> de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 6,5°, 7,3°, 9,1°, 10,8°, 12,1°, 13,0°, 14,5°, 14,9°, 18,9°, 19,4°, 24,2°, 25,0°, 25,4°, 26,2°, 27,4°, y 28,4° (grados 2θ). Una realización particularmente preferida de la presente invención se refiere a una forma cristalina S<sub>C</sub> sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza por el XRPD de la Figura 19.

Otra forma cristalina de la sal de clorhidrato es la forma D. La forma cristalina D se ha obtenido hasta ahora en mezcla con la forma B de la sal de clorhidrato. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma D de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de 5,7°, 8,4°, y 9,8° (grados 2θ); el patrón de difracción en polvo de rayos-X también comparte los máximos de la forma B mencionados anteriormente, debido a la presencia de la forma B en mezcla con la forma D. Una realización preferida de la presente divulgación se refiere a una forma cristalina D de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se muestra en la Figura 20. Una realización más preferida comprende una forma cristalina D sustancialmente pura de la sal de clorhidrato.

Todavía otra forma cristalina de la sal de clorhidrato es la forma S<sub>E</sub>, la cual es un solvato de dimetil-formamida de la sal de clorhidrato. La forma S<sub>E</sub> puede obtenerse mediante el tratamiento ya sea de la forma C o bien de la forma amorfa de la sal de clorhidrato con vapor de dimetil-formamida, por ejemplo, a 25 °C. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma S<sub>E</sub> de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 3,4°, 4,5°, 5,1°, 5,8°, 7,2°, 9,3°, 10,1°, 12,9°, 13,3°, 13,8°, 14,8°, 15,7°, 17,4°, 19,6°, 20,8°, 21,3°, 22,5°, 24,4°, 25,5°, 26,0°, 27,4°, y 27,9° (grados 2θ). Una realización particularmente preferida de la presente divulgación se refiere a una forma cristalina S<sub>E</sub> sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza por el XRPD de la Figura 21.

Además de todas las formas cristalinas anteriormente mencionadas (es decir, polimorfos, pseudo-polimorfos) de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, la sal de clorhidrato también existe en una forma amorfa. La forma amorfa se convierte espontáneamente en la sal de clorhidrato de la forma A después de su almacenamiento a diferentes humedades relativas. En presencia de vapor de metanol, la forma amorfa se convierte en la forma B. Un XRPD representativo de la forma anhidra de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se muestra en la Figura 22. El espectro FT-IR de la forma amorfa de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida es como se muestra en la Figura 23. Las bandas IR principales son de aproximadamente: 1671, 1615, 1556, 1479, 1447, 1416, 1379, 1354, 1308, 1263, 1225, 1173, 1130, 1025, 1090, 802, 753, 707, y 695 cm<sup>-1</sup>. En una realización preferida de la presente divulgación, una forma amorfa sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se caracteriza por un espectro FT-IR que tiene al menos una, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todas las bandas IR mencionadas anteriormente. El espectro FT-RAMAN de la forma amorfa de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida es como se muestra en la Figura 24. Las bandas RAMAN principales son de aproximadamente: 3059, 2931, 1672, 1614, 1591, 1485, 1445, 1400, 1383, 1298, 1261, 1206, 1091, 1041, 1024, 999, 969, 807, 755, 710, 614, 315, y 109 cm<sup>-1</sup>. En una realización preferida de la presente divulgación, una forma amorfa sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se caracteriza por un espectro FT-RAMAN que tiene al menos una, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todas las bandas RAMAN mencionadas anteriormente.

La forma A de la sal de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida también se describe en el presente documento. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma A de la sal de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida muestra al menos uno, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 6,3°, 7,7°, 9,5°, 10,7°, 17,9°, y 18,9° (grados 2θ). También se describe una forma cristalina A sustancialmente pura de la sal de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida como se caracteriza por el XRPD de la Figura 25.

La forma B de la sal de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida también se describe en el presente documento. El patrón de difracción en polvo de rayos-X

para la forma B de la sal de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida muestra al menos, más preferentemente al menos dos, todavía más preferentemente al menos cuatro, y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de aproximadamente 7,3°, 17,7°, 19,0°, 20,2°, y 20,8° (grados 2 $\theta$ ). También se describe una forma cristalina B sustancialmente pura de la sal de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, como se caracteriza por el XRPD de la Figura 25.

Además de las formas cristalinas anteriormente mencionadas de la sal de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, la sal de sulfato también existe en una forma amorfa. También se describe una forma amorfa sustancialmente pura de la sal de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

Pueden usarse diferentes métodos para lograr las formas cristalinas de cada una de las bases libres (formas A y B), la sal de clorhidrato (formas A, A', A'', B, B', S<sub>B</sub>, S<sub>B</sub>', C, C', S<sub>C</sub>, D, y S<sub>E</sub>), y la sal de sulfato (formas A y B) de la 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. Tales métodos son como se exponen anteriormente y como se exponen en los Ejemplos que se presentan más adelante, e incluyen cristalización a temperatura ambiente, cristalización a partir de soluciones saturadas calientes, y precipitación mediante la adición de disolvente.

Otra realización de la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina sustancialmente pura de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida de acuerdo con una de las realizaciones anteriores de la presente invención; y

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

En una realización preferida, la forma cristalina sustancialmente pura es la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. Preferentemente, más del 50 %, más preferentemente al menos el 70 %, todavía más preferentemente al menos el 80 %, y lo más preferentemente al menos el 90 % de la forma cristalina presente en la composición es una de las formas seleccionadas.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende que significa la cantidad de la forma cristalina de la invención que, cuando se administra a un sujeto que lo necesite, es suficiente para efectuar el tratamiento para las condiciones de enfermedad aliviadas por la inhibición de la actividad de la proteína quinasa. La cantidad de un compuesto dado de la divulgación que será terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como la condición de la enfermedad y la gravedad de la misma, la identidad del sujeto que lo necesite, etc., cuya cantidad puede determinarse rutinariamente por los expertos en la materia.

El al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse fácilmente por un experto ordinario en la materia y se determinará por el modo de administración deseado. Los ejemplos ilustrativos de los modos de administración adecuados incluyen oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tomar cualquier forma farmacéutica reconocible por el experto como adecuada. Las formas farmacéuticas adecuadas incluyen las formulaciones sólidas, semi-sólidas, líquidas o liofilizadas, tales como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, suspensiones, liposomas y aerosoles.

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la proteína quinasa, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina sustancialmente pura de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida de acuerdo con una de las realizaciones anteriores de la presente divulgación. En una realización preferida, la forma cristalina sustancialmente pura es la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. Preferentemente, más del 50 %, más preferentemente al menos el 70 %, todavía más preferentemente al menos el 80 % y lo más preferentemente al menos el 90 % de la forma cristalina administrada es de una de las formas de la invención. Como se menciona anteriormente, los modos de administración ilustrativos incluyen oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. La administración de la forma cristalina puede llevarse a cabo mediante la administración de una composición farmacéutica de esta divulgación o por cualquier otro medio eficaz.

Ahora se demostrarán realizaciones específicas de la invención haciendo referencia a los siguientes Ejemplos.

**Ejemplo de Referencia 1**

5 Aproximadamente 100 mg de la forma B de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se equilibran con 2 ml de siete disolventes diferentes (metanol, etanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, tetrahidrofurano y acetonitrilo) durante al menos 48 horas a temperatura ambiente. No se dio transición de formas.

**Ejemplo 2**

10 Aproximadamente 50 mg de la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se equilibran con 1 ml de un disolvente listado durante al menos 20 horas en un baño de agua a 25 °C + 0,5 °C (Tabla 3) y a 50 °C + 0,5 °C (Tabla 4). Después las soluciones se filtran y se secan durante 10 minutos al aire. La parte sólida se investiga después por XRPD. Si se observan diferencias, se realizan investigaciones adicionales (DSC, TGA, infrarrojo (IR), microscopio electrónico de barrido (MEB)). La solubilidad aproximada en el disolvente se determina después de la evaporación del disolvente al vacío mediante gravimetría.

Tabla 3. Equilibrado con disolventes a 25 °C

Disolvente	Solubilidad (mg/g)	Forma
Acetona	0,2	B
Acetonitrilo	0,3	B
Etanol (96 %)	3,9	B
Acetato de etilo	0,3	B
Metanol	16,3	B
Propan-2-ol	1,5	B
Tolueno	1,3	B
Tetrahidrofurano	5,8	B
Tetrahidrofurano-agua, 1:1	12,2	A
Acetonitrilo-agua, 1:1	10,3	A
Agua	0,2	B

15

Tabla 4. Equilibrado con disolventes a 50°C

Disolvente	Solubilidad (mg/g)	Forma
Acetona	1,0	B
Acetonitrilo	2,1	B
Etanol (96 %)	22,4	B
Etanol	26,5	B
Acetato de etilo	3,0	B
Propan-2-ol	4,8	B
Tolueno	5,6	B
Etanol-agua, 1:1	17,2	B
Metanol	>27,5	solvato (como torta húmeda-se seca a B)
DMSO	>27,5	-- (demasiado soluble)

**Ejemplo 3**

20 Se equilibraron mezclas de las formas A y B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida en diversos disolventes.

Tabla 5. Equilibrado de las mezclas A-B

Disolvente	Forma	Comentarios
Etanol (95 %)	B	Después de 72 horas
Metanol al 2 % en agua	B	24 horas a 40 °C
Metanol al 0,25 % en agua	B/?	24 horas a 40 °C, los picos extras no forman el A - puede ser polimorfo de base libre
Metanol al 2 % en agua	B	40 horas a 5 °C
Metanol al 0,25 % en agua	B	40 horas a 5 °C
Metanol al 10 % en agua	A/B	Enriquecimiento significativo en A después de 12 horas
Metanol al 2 % en agua	B	Rápida evaporación del filtrado desde las 24 horas a 40 °C
Tetrahidrofurano al 15 % en agua	A	
? = Pico extra (no está claro si es una forma nueva o la base libre).		

#### Ejemplo 4

- 5 El residuo (sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida) del Ejemplo 2 puede examinarse para determinar su forma cristalina después de la evaporación a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Evaporación a temperatura ambiente

Disolvente	Forma
Acetona	Amorfa
Acetonitrilo	Amorfa
Etanol (96 %)	A y B
Acetato de etilo	B
Metanol	B
Propan-2-ol	B
Tolueno	B
Tetrahidrofurano	Amorfa
Tetrahidrofurano-agua (50:50)	A
Acetonitrilo-agua (50:50)	A
Etanol-agua (50:50)	A
Metanol-agua (50:50)	A

#### Ejemplo 5

- 10 Aproximadamente 300 miligramos de la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se disuelven en la cantidad mínima del disolvente a 60 °C. No deben ser visibles cristales restantes. Luego las soluciones se enfrían en un baño de hielo y se agitan. Los precipitados se recolectan sobre un filtro, se secan, y se investigan mediante XRPD.

Tabla 7. Cristalización a partir de soluciones saturadas calientes

Disolvente	T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> (°C)	Forma	Notas
Metanol-agua (15 %)	50-10	B	Picos cambiados debido a la hidratación
Metanol	40-5	B	
Metanol-agua (2 %)	40-10	B	Enfriamiento aplastante
Tetrahidrofurano	50-10	Sin resultados	
Tetrahidrofurano	50-10	Sin resultados	agua al 1 %

Disolvente	T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> (°C)	Forma	Notas
Etanol	50-10	Sin resultados	Sin cristalización
Etanol	50-10	A y B	Después de agregar agua al 2 % y semillas del B
Etanol (95 %)	50-10	A	
Etanol (ácido succínico)	50-10	A	Se utilizó etanol al 100 %
Etanol (ácido malónico)	50-10	B	Se utilizó etanol al 100 %
Alcohol isopropílico	50-10	A	Cristalinidad pobre
Tetrahidrofurano-agua (15 %)	50-10	A	
Tetrahidrofurano-agua (15 %)	50-10	A	Semillas de B

### Ejemplo 6

5 Se ensayan dos combinaciones de disolventes diferentes. La forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se disuelve en un medio en donde la solubilidad es alta y se añade un disolvente en el que la sal es altamente insoluble. Los precipitados se recolectan sobre un filtro, se secan, y se investigan mediante XRPD.

Tabla 8. Precipitación mediante la adición de disolvente

Disolvente	Disolvente añadido	Forma
Tetrahidrofurano-agua	Acetato de etilo	A
Metanol-agua	Acetonitrilo	A

### Ejemplo 7

10 300 miligramos de la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se comprimen durante 5 minutos a 10 toneladas con una prensa hidráulica (diámetro de comprimidos = 13 mm). No hubo cambio de la modificación cristalina (mediante XRPD) después de la compresión durante 5 minutos a temperatura ambiente. Sin embargo, los picos de XRPD son mucho más amplios indicando menos cristalinidad.

### 15 Ejemplo 8

Se añade gota a gota disolvente de granulación a la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, hasta que se humedece suficientemente el sólido. El material se pone en vórtice entre cada adición. Después se seca el material al vacío hasta <2 % o menos y se evalúa para determinar la forma y el grado de cristalinidad mediante XRPD o DSC.

20

Tabla 9.

Disolvente de Granulación	Resultados de XRPD
Agua	Sin cambios
Etanol	Sin cambios

### Ejemplo 9

25 El clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida amorfo se cristalizó en acetonitrilo para formar una mezcla de la forma A de la sal de clorhidrato y la forma A de la base libre. El clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida amorfo se cristalizó en isopropanol para formar una mezcla de la forma A de la sal de clorhidrato y una pequeña cantidad de la forma A de la base libre.

**Ejemplo 10**

5 Aproximadamente 50-60 mg de la forma A de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se suspendieron en 0,75 ml de un disolvente listado. La cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico se añadió posteriormente a la suspensión, que se volvió menos viscosa después de la adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. Los sólidos (sales) se recolectaron mediante filtración y se analizaron por XRPD y RMN.

Tabla 10.

Disolvente	Resultados	
	Cristalinidad*	RMN <sup>1</sup> H
Metanol	Buena; forma B	Ningún pico de solvente
Etanol	Buena; formas A y B	Ningún pico de solvente
2-propanol	Buena; forma A	Ningún pico de solvente
Acetona	Excelente; forma A	No se realizó
Acetato de etilo	Buena; formas A y B	No se realizó
Tetrahidrofurano	Excelente; forma A	No se realizó
Acetonitrilo	Excelente; formas A y B	No se realizó

\*Excelente = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades están por encima de 70 recuentos.  
Buena = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades están dentro de 30 a 70 recuentos.

**Ejemplo de Referencia 11**

10 Aproximadamente 50-60 mg de la forma A de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se suspendieron en 0,75 ml de un disolvente listado. La cantidad estequiométrica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se añadió posteriormente a la suspensión, que se volvió menos viscosa después de la adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. Los sólidos (sales) se recolectaron mediante filtración, y se analizaron mediante XRPD, y en algunos casos también mediante RMN.

15

Tabla 11.

Disolvente	Resultados	
	Cristalinidad*	RMN <sup>1</sup> H
Metanol	Buena; formas A y B	Ningún pico de solvente
Etanol	Buena; forma B	Ningún pico de solvente
2-propanol	Mala	No se realizó
Acetona	Mala	No se realizó
Acetato de etilo	Mala	No se realizó
Tetrahidrofurano	Mala	No se realizó
Acetonitrilo	Mala	No se realizó

\*Excelente = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades están dentro de 30 a 70 recuentos.  
Buena = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades están por debajo de 30 recuentos.

**Ejemplo 12**

20 De aproximadamente 300 a 310 mg de la forma B de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se suspendieron en 9 ml de 2-propanol. La cantidad estequiométrica de HCl se añadió posteriormente a la suspensión. Después de la adición, la suspensión se volvió amarilla, después grisácea. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. Después de 4 horas de sostenimiento, la suspensión era tipo pasta, difícil de verter y filtrar. El sólido se recolectó mediante filtración, y se analizó mediante XRPD y RMN. El XRPD mostró una buena cristalinidad y la forma A de la sal de clorhidrato, mientras que la RMN <sup>1</sup>H mostró ambos desplazamientos cambiados y ningún pico de disolvente.

25

**Ejemplo de Referencia 13**

5 Aproximadamente 300 mg de la forma B de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se suspendieron en 30 mililitros de metanol. La suspensión se calentó a la temperatura de reflujo de 64 °C; la pasta acuosa se hizo transparente a reflujo. La cantidad estequiométrica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se añadió posteriormente a la suspensión disuelta en metanol. La solución se agitó a reflujo durante 5 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente; el sólido se precipitó después del sostenimiento. El sólido se recolectó mediante filtración, y se analizó mediante XRPD. El XRPD mostró la forma B de la sal de sulfato.

**Ejemplo 14**

10 Aproximadamente 100 mg de la forma B de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se suspendieron en 15 mililitros de metanol. La cantidad estequiométrica del ácido listado se añadió a la suspensión. La solución se agitó a 50 °C durante aproximadamente 5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos (sales) se recolectaron y se analizaron mediante XRPD y RMN.

15 Tabla 12.

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad	RMN <sup>1</sup> H
HCl	La pasta se hizo transparente mientras se calentaba y así permaneció. Se utilizó un flujo de N <sub>2</sub> para evaporar algo del disolvente.	Buena; forma B	Desplazamientos cambiados; sin pico de solvente
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	La pasta se hizo transparente después del calentamiento. Llegó a ser una pasta durante el enfriamiento.	Buena; formas A y B	Desplazamientos cambiados; <2 % de metanol

**Ejemplo 15**

20 Aproximadamente 100 mg de la forma B de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se suspendieron en 15 mililitros de metanol. La cantidad listada del ácido listado se añadió posteriormente a la suspensión. La solución se agitó a temperatura ambiente (HCl) o a 50 °C (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) durante aproximadamente 5 horas. Los sólidos (sales) se obtuvieron evaporando el disolvente a sequedad, utilizando un flujo lento de N<sub>2</sub> y se analizaron mediante XRPD y RMN.

Tabla 13.

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad	RMN <sup>1</sup> H
1 equivalente de HCl	La pasta se hizo transparente mientras se calentaba y así permaneció.	Buena; forma B de la sal de HCl	Desplazamientos cambiados; sin pico de solvente
0,5 equivalentes de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	La pasta se hizo transparente mientras se calentaba y así permaneció.	Buena; forma A de la sal de sulfato y forma de base libre B	Desplazamientos cambiados; pequeño pico de solvente
1 equivalente de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	La pasta se hizo transparente después de la adición de ácido y así permaneció.	Buena; forma A de la sal de sulfato	Desplazamientos cambiados; sin pico de solvente

**Ejemplo 16**

25 Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas, de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, un termómetro, capacidad de calentamiento/enfriamiento, y un embudo de adición, se cargó en secuencia con la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida (10 g), metanol (250 ml), y ácido clorhídrico al 37 % (1,85 gramos) en una purga de nitrógeno. La mezcla se calentó a 42-50 °C y se agitó durante 15 minutos adicionales. La solución resultante se filtró a través de un cojín de polipropileno, mientras que se mantenía la temperatura del lote por encima de 40 °C. La solución transparente se transfirió en una atmósfera de nitrógeno a otro matraz de fondo redondo de cuatro bocas, de 1 litro, equipado con un agitador

30

mecánico, un termómetro, y capacidad de calentamiento/enfriamiento. El lote se agitó y se enfrió a 30 °C durante un período de 30 minutos. Se añadieron semillas (20 mg) a esta temperatura y el lote se enfrió a 23 °C durante un período de 45 minutos. El lote se agitó durante 3 horas adicionales para obtener una suspensión blanca espesa. La suspensión se enfrió a -10 °C durante un período de 1,5 horas, y se agitó durante 30 minutos adicionales. Cualquier sólido se recolectó mediante filtración, y se enjuagó con metanol frío (-10 °C) (20 ml). El sólido se secó a 50-55 °C/10-20 torr durante 8 a 16 horas, para obtener la forma B de la sal monohidrato de monoclóhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida (9,8 g) como un sólido blanco.

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

### Ejemplo de Referencia 17

Por separado aproximadamente 100 miligramos de forma A y forma B de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se equilibraron con 2 ml de trece disolventes diferentes (acetona, acetonitrilo, dietil-éter, etanol absoluto, acetato de etilo, metanol, propan-2-ol, tolueno, tetrahidrofurano, agua, tetrahidrofurano/agua (1:1), etanol/agua (1:1), y metanol/agua (1:1)) durante un día en un baño de agua a 25 °C. Después las soluciones se filtraron y se secaron durante 10 minutos al aire. La parte sólida se investigó mediante XRPD. No se presentaron transiciones de forma, con la excepción de una prueba de la forma B en agua; en un caso, resultó una mezcla de las formas de base libre A y B, pero no se pudieron reproducir estos resultados.

Además, aproximadamente 100 mg de una mezcla de la forma A y la forma B de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se equilibraron con 2 ml de siete disolventes diferentes (etanol absoluto, metanol, tetrahidrofurano, agua, tetrahidrofurano/agua (1:1), etanol/agua (1:1), y metanol/agua (1:1)) durante un día en un baño de agua a 25 °C. Después las soluciones se filtraron y se secaron durante 10 minutos al aire. La parte sólida se investigó mediante difracción en polvo de rayos-X. No se ocurrieron transiciones de forma.

### Ejemplo de Referencia 18

Se determinó la solubilidad para cada una de la forma A, la forma B, y una mezcla de la base libre de la forma A y B, a partir de una solución saturada a 25 °C. Los resultados se listan en la siguiente Tabla 14.

Tabla 14.

Solvente	Forma A (mg/ml)	Forma B (mg/ml)	Forma A/Forma B (1:1) (mg/ml)
Agua	0,00	0,00	0,00
Tetrahidrofurano/agua (1:1)	1,78	1,95	1,93
Etanol/agua (1:1)	0,06	0,07	0,07
Metanol/agua (1:1)	0,01	0,01	0,01

Como puede verse, la forma A de la base libre tiene una solubilidad más baja a 25 °C, comparándose con la forma B de la base libre en diferentes mezclas de disolventes. La solubilidad fue demasiado baja para llevar a cabo una comparación apropiada en agua.

### Ejemplo 19

12 g del clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se disuelven en 192 ml de metanol y 21 ml de agua a 52 °C. La solución se calienta a 64-66 °C en 10 minutos, y se deja reposar durante 45 minutos. Luego la solución se enfría en 3 horas a 0 °C. La solución se cristaliza espontáneamente antes de 0 °C; por consiguiente, se detuvo la rampa de enfriamiento a 20 °C, y se dejó reposar con agitación durante 2 días. La suspensión se enfría a 0 °C en 2 horas antes de la filtración al vacío para obtener la forma A de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

**Ejemplo 20**

- Se prepara la forma B del clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida mediante la suspensión de la base libre en metanol a temperatura ambiente o a 50 °C. Se añaden 1,06 equivalentes de ácido clorhídrico acuoso al 37 %, y la mezcla se calienta a reflujo (64 °C) para dar una solución que se aclara mediante filtración. La solución aclarada se enfría entonces a 42 °C, y se siembra con semillas al 0,1 % por base. Las semillas se suspenden en una mezcla del 99 % de metanol y el 1 % de agua. La suspensión se agita a 42 °C durante 2,5 horas, y después se enfría a -10 °C de acuerdo con un perfil de enfriamiento lento. A 20 °C, se interrumpe el enfriamiento durante 4 horas, con el objeto de dejar que un solvato de metanol potencialmente formado se transforme hasta el monohidrato deseado.
- La suspensión se filtra y se lava con dos porciones de una mezcla de metanol/agua (99 % de metanol/1 % de agua). La torta del filtro se seca en un horno a 70 °C al vacío por debajo de 1 kPa (10 mbar) durante la noche. Se encuentra que el contenido de agua después de la filtración está debajo del valor teórico del 3,05 % para una escala de 50 g y por encima. Con el fin de asegurar el contenido de agua correcto, se añade una segunda etapa de secado, en donde se evapora el agua en un recipiente agitado, y se transporta hasta la secadora mediante una bomba de vacío. Las condiciones en la secadora se cambian hasta 60 °C y 3 kPa (30 mbar) con el objeto de garantizar condiciones adecuadas para el contenido de agua deseado. El agua se añade hasta que se alcanza la capacidad de saturación. Con el método descrito, se obtuvo un contenido de agua del 3,5 al 3,6 % con dos experimentos de secadora de paletas a escala de laboratorio (1 l).

**Ejemplo 21**

- 1.2 mg del clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se colocan en 120 mg de metanol y 12 mg de agua. Se obtiene una solución transparente a temperatura ambiente. Se añaden 12 g adicionales del clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida y la suspensión se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión de siembra se coloca durante 10 segundos en un baño de agua de ultrasonidos.
- El clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida (12 g) se suspende en 192 ml de metanol y 14,87 ml de agua. La solución se calienta a 64-66 °C en 10 minutos, y se mantiene durante 5 minutos a 66 °C. Luego la solución se enfría a 42 °C en 15 minutos, y entonces se siembra. La suspensión se mantiene durante 2,5 horas a 42 °C, y se enfría a 20 °C en 7 horas, y luego se enfría en de 6 horas a -10 °C. La suspensión se mantiene durante 79 horas antes de la filtración al vacío. El sólido se lava dos veces con una mezcla fría de metanol/agua, 66 ml/5,26 ml (-10 °C), y se seca al vacío a 70 °C durante 20 horas, para obtener la forma C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

**Ejemplo 22**

- El clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida (14 gramos) se disuelve en 1.000 g de metanol en un baño de agua caliente. La solución se seca por pulverización en un mini-pulverizador Buchi a aproximadamente 65 °C, para formar la sal de clorhidrato amorfa de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

**Ejemplo 23**

- 4,0 gramos de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se disuelven en 60 ml de metanol a 50 °C. Se añaden 1,05 equivalentes (688,7 µl) de ácido clorhídrico como una solución en 2 ml de metanol. La solución se deja reposar durante 60 minutos a 50 °C. La solución se enfría a 42 °C, y se mantiene a esta temperatura durante 15 minutos. Se añade una suspensión de 4 mg del clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida en metanol (40 mg)/agua (0,4 mg) homogeneizada durante 10 segundos en un baño de ultrasonidos. La suspensión se deja reposar durante 2,5 horas a 42 °C, y luego se enfría en 7 horas a 20 °C. La suspensión permanece a 20 °C durante 56 horas. La suspensión no se filtra antes del análisis. Se obtiene la forma de solvato de dimetanol S<sub>B</sub> de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

**Ejemplo 24**

- 36,0 g del clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se disuelven en una mezcla de disolventes de 576 ml de metanol y 44,61 ml de agua a 52 °C. La solución se calienta a 64-66 °C en 15 minutos, y se mantiene durante 15 minutos a 66 °C. Luego la solución se enfría a 42 °C en 15 minutos, y la solución se siembra. La suspensión se mantiene durante 2,5 horas a 42 °C, se

enfria en 7 horas a 20 °C, y se mantiene a esta temperatura durante 11 horas. Se obtiene la forma de solvato de metanol Sc de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

- 5 La solución de siembra se obtuvo a partir de 3,6 mg del clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida disueltos en una solución de metanol/agua (360 mg/36 mg). A la solución, se añaden 36 mg adicionales de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. La suspensión se mantiene durante 1 hora a temperatura ambiente, y la suspensión se coloca en un baño de ultrasonidos durante 10 segundos.

#### Ejemplo 25

- 10 Por separado, aproximadamente 100 mg de la forma A, la forma B, y la forma C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se equilibraron con 2 ml de 10 disolventes diferentes (etanol, metanol, agua, etanol/agua (99:1), metanol/agua (99:1), metanol/agua (99,3:0,7), metanol/HCl 0,1 N, dietil-éter, hexano, tetrahidrofurano) durante un día en un baño de agua a 25 °C. Luego las soluciones se filtraron, y la parte sólida se investigó mediante XRPD.
- 15 En metanol, la forma A hizo una transición hasta la forma B, y en metanol/agua (99:1), la forma A hizo una transición hasta la forma C con una pequeña cantidad de la forma B; en metanol/agua (99,3:0,7), y en metanol/HCl 0,1N, la forma A hizo una transición hasta la forma B con una pequeña cantidad de la fórmula C. No se presentaron transiciones de forma para la forma B. En metanol, la forma C hizo una transición hasta la forma B, y en agua, la forma C hizo una transición hasta la forma A.
- 20 Se hicieron estudios de equilibrio similares a 50 °C durante un día para las formas A y C, y durante dos días para la forma B. En metanol, la forma A hizo una transición hasta una mezcla de las formas B y C, y en cada uno de metanol/agua (99:1), metanol/agua (99,3:0,7) y metanol/HCl 0,1N, la forma A hizo una transición hasta la forma C. La forma B hizo una transición hasta una mezcla de las formas A y B en etanol. En metanol, la forma C hizo una transición hasta la forma B, y en agua, la forma C hizo una transición hasta la forma A; también en etanol/agua
- 25 (99:1), la forma C hizo una transición hasta una mezcla de las tres formas, y en tetrahidrofurano hasta una mezcla de las formas B y C.

#### Ejemplo 26

- 30 Aproximadamente 100 mg de la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se disuelven en aproximadamente 2 ml de un disolvente listado más adelante a 60 °C. La solución se enfria a -10 °C. La suspensión se filtra, y el sólido se analiza.

Tabla 15.

Disolvente	Modificación obtenida por XRPD		
	2 horas	12 horas	24 horas
Metanol	/	B	B
Metanol/agua (99,5/0,5)	/	B	B
Metanol/agua (99,3/0,7)	/	B	B
Metanol/agua (99,0/1,0)	/	B	B
Metanol/agua (95,0/5)	B	B	B
/ = No se observó cristalización.			

#### Ejemplo 27

- 35 Aproximadamente 100 mg de la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se disuelven en aproximadamente 2 ml de un disolvente listado más adelante a 60 °C. La solución se enfria a 60 °C. La solución se enfria a 20 °C. La solución se centrifuga pero el sólido no se seca antes del análisis.

Tabla 16.

Disolvente	Modificación obtenida por XRPD		
	2 horas	12 horas	24 horas
Metanol	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub>
Metanol/agua (99,5/0,5)	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub>
Metanol/agua (99,3/0,7)	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub>
Metanol/agua (99,0/1,0)	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub> + S <sub>C</sub>
Metanol/agua (95,0/5)	/	S <sub>C</sub>	S <sub>C</sub>
/ = No se observó cristalización.			

**Ejemplo 28**

- 5 Aproximadamente 100 mg de la forma B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se disuelven en aproximadamente 2 ml de un disolvente listado más adelante a 60 °C. La solución se enfría a 45 °C. La suspensión se centrifuga, pero el sólido no se seca antes del análisis.

Tabla 17.

Disolvente	Modificación obtenida por XRPD		
	2 horas	12 horas	24 horas
Metanol	/	/	S <sub>B</sub>
Metanol/agua (99,5/0,5)	/	/	S <sub>B</sub> + S <sub>C</sub>
Metanol/agua (99,3/0,7)	/	/	S <sub>B</sub> parcial + S <sub>C</sub>
Metanol/agua (99,0/1,0)	/	/	S <sub>C</sub>
Metanol/agua (95,0/5)	/	/	S <sub>C</sub>
/ = No se observó cristalización.			

**Ejemplo 29**

- 10 Se determinó la solubilidad de la forma A, de la forma B, y de la forma C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida por técnicas gravimétricas a diferentes temperaturas en diferentes disolventes. Los resultados se exponen a continuación en las Tablas 18-20.

Tabla 18. Solubilidad a diferentes temperaturas después de 24 horas

T (°C)	Disolvente	Forma A		Forma B		Forma C	
		Solubilidad (mg/ml)	XRPD	Solubilidad (mg/ml)	XRPD	Solubilidad (mg/ml)	XRPD
25	Agua	0,35	A	1,28	B	1,47	C + A
	HCl 0,1 N	1,32	A	2,36	B	2,35	A
	HCl 0,01 N	0,43	A	0,69	B	1,37	A
	HCl 0,001 N	0,92	A	0,70	B	1,29	C + A
	HCl 0,0001 N	0,45	A	0,47	B	1,67	C + A
	Metanol	13,79	B	14,37	B	18,20	B
	50	Agua	1,03	A	1,40	B	1,31
	HCl 0,1 N	2,46	A	6,62	B + A	8,30	A +
	HCl 0,01 N	0,85	A	1,44	B	1,69	A
	HCl 0,001 N	0,79	A	1,34	B	6,72	A
	HCl 0,0001 N	0,90	A	1,32	B	3,51	A
	Metanol	52,47	C + B	52,11	B	55,26	B

Tabla 19. Solubilidad a diferentes temperaturas en metanol/agua 99,5/0,5) (volumen/volumen)

T (°C)	Tiempo	Forma A		Forma B		Forma C	
		Solubilidad (mg/ml)	XRPD	Solubilidad (mg/ml)	XRPD	Solubilidad (mg/ml)	XRPD
-10	10 minutos	24,01	A	7,62	B	11,91	C
	1 hora	26,37	A	5,63	B	7,99	C
	24 horas	4,96	B	4,00	B	6,12	A (B cuando se duplica)
20	10 minutos	33,69	A + B	12,90	B	24,34	C
	1 hora	19,30	A + B	13,78	B	17,70	C + B
	24 horas	12,19	B	12,21	B	12,09	B
45	10 minutos	52,23	A + B	33,29	B	39,86	C
	1 hora	62,49	C + B	39,39	B	46,15	C
	24 horas	41,86	C + B	40,40	B	45,59	C + B

Tabla 20. Solubilidad a diferentes temperaturas en metanol/agua (95/5) (volumen/volumen)

T (°C)	Tiempo	Forma A		Forma B		Forma C	
		Solubilidad (mg/ml)	XRPD	Solubilidad (mg/ml)	XRPD	Solubilidad (mg/ml)	XRPD
-10	10 minutos	12,33	A	9,42	B	9,73	C
	1 hora	14,40	A	6,65	B	7,74	C
	24 horas	4,74	B	4,85	B	11,00	C
20	10 minutos	25,69	A	13,64	B	18,88	C
	1 hora	28,18	A	13,43	B	13,03	C
	24 horas	13,07	B	13,01	B	11,76	C
45	10 minutos	46,08	A	34,49	B	37,68	C
	1 hora	61,15	A + B + C	38,18	B	31,15	C
	24 horas	36,80	C	41,70	B	32,26	C

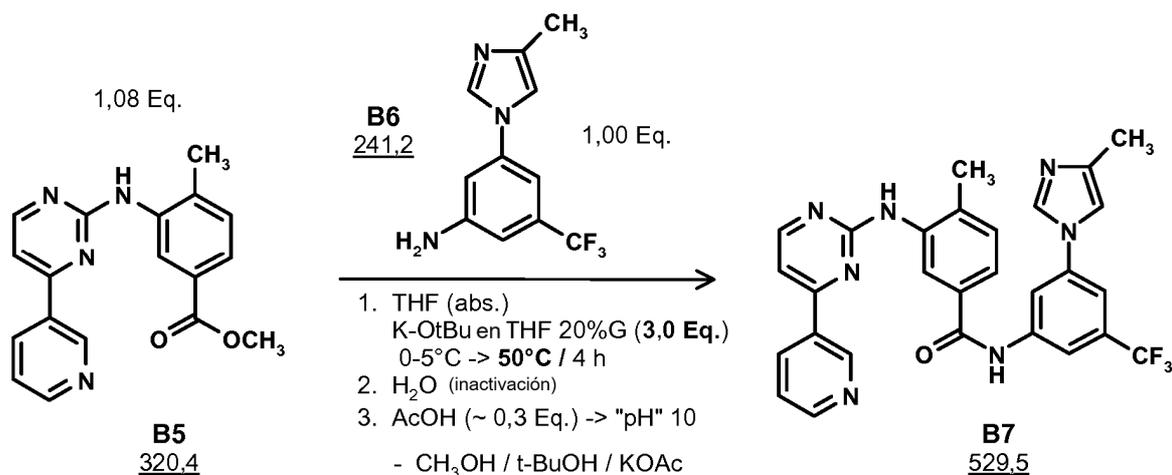
5

Como puede verse a partir de las tablas anteriores, la solubilidad a 25 °C y a 50 °C después de 24 horas del clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida en medios acuosos, tales como agua, a pH 1, 2, 3, y 4 (dilución con HCl) sigue la tendencia: forma C > forma B > forma A. En presencia de una gran cantidad de metanol, entonces la solubilidad después de 10 minutos sigue la tendencia: forma A > forma C > forma B.

10

### Ejemplo de Referencia 30

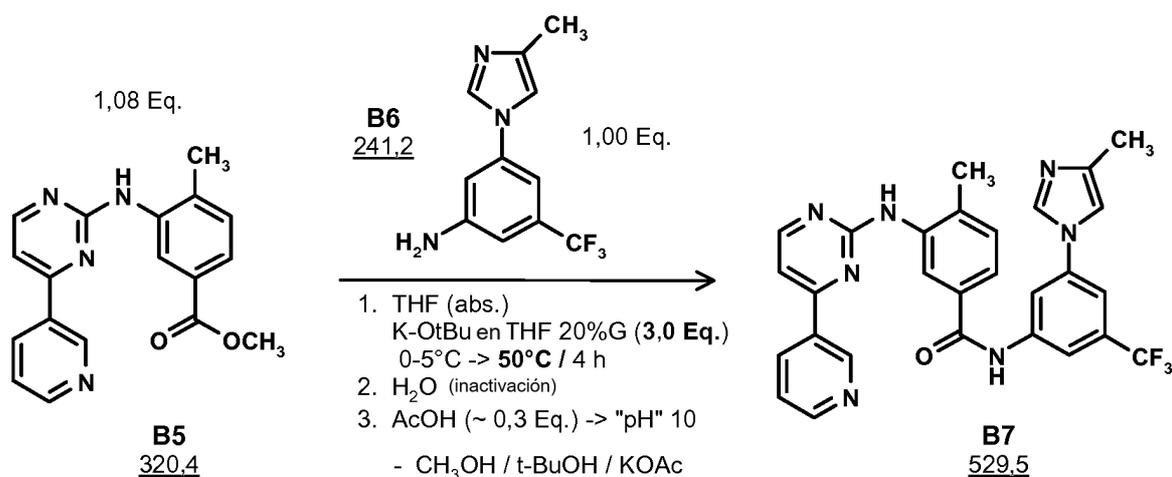
La forma A de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se hace de acuerdo con el siguiente esquema:



14,5 g (60,0 mmol) del B6 y 20,8 g (64,8 mmol) del B5 se disuelven en 120 ml de tetrahydrofurano absoluto a temperatura ambiente bajo condiciones inertes y sin agua. La suspensión se enfría a una temperatura interna de 0 °C a 5 °C, y se añaden 101,0 g (180 mmol) de una solución de terbutóxido de potasio al 20 por ciento en tetrahydrofurano dentro de 1 hora, manteniendo la temperatura interna de 0 °C a 5 °C. La mezcla de reacción se calienta gradualmente a una temperatura interna de 50 °C dentro de 1 hora, y luego se agita a esta temperatura durante otra hora. La mezcla de reacción (suspensión amarilla) se apaga a una temperatura interna de 50 °C mediante la adición de 50 ml de agua. Se detiene la agitación, y se deja que se separe el sistema de dos fases. La fase acuosa (inferior) se remueve. Se añaden cristales de siembra (0,2 g) de la forma A a la fase orgánica restante, y la suspensión delgada se agita durante 1 hora a 50 °C, durante cuyo tiempo se inicia la cristalización. Se añade aproximadamente 1,0 ml de ácido acético a la fase orgánica hasta que se alcance un pH de aproximadamente 10. El disolvente (260 ml) se destila a 80-100 °C (temperatura externa) bajo una presión normal, y simultáneamente se añaden 260 ml de etanol al 94 %, manteniendo el volumen constante, es decir, el intercambio de disolvente desde tetrahydrofurano hasta etanol. La suspensión se enfría a una temperatura interna de 0 °C a 5 °C dentro de 1 hora, y se continúa la agitación durante otra hora. Se recolecta la forma A de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida (sólido cristalino) mediante filtración, y se lava con 150 ml de etanol frío al 94 %. Luego el producto se seca a 50 °C al vacío.

### Ejemplo 31

La forma B de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida se hace de acuerdo con el siguiente esquema:



14,5 g (60,0 mmol) del B6 y 20,8 g (64,8 mmol) del B5 se disuelven en 120 ml de tetrahydrofurano absoluto a temperatura ambiente bajo condiciones inertes y sin agua. La suspensión se enfría a una temperatura interna de 0 °C a 5 °C, y se añaden 101,0 g (180 mmol) de una solución de terbutóxido de potasio al 20 % en tetrahydrofurano dentro de 1 hora, manteniendo la temperatura interna de 0 °C a 5 °C. La mezcla de reacción se calienta gradualmente a una temperatura interna de 50 °C dentro de 1 hora, y luego se agita a esta temperatura durante otra hora. La mezcla de reacción (suspensión amarilla) se apaga a una temperatura interna de 50 °C mediante la adición

- de 50 ml de agua. Se detiene la agitación, y se deja que se separe el sistema de dos fases. La fase acuosa (inferior) se retira. Se añade aproximadamente 1,0 ml de ácido acético a la fase orgánica hasta que se alcance un pH de aproximadamente 10. Se añaden cristales de siembra (0,2 g) de la forma B a la solución orgánica. El disolvente (260 ml) se destila a 80-100 °C (temperatura externa) bajo una presión normal, y simultáneamente se añaden 260 ml de etanol al 94 %, manteniendo el volumen constante, es decir, el intercambio de disolvente desde tetrahidrofurano hasta etanol. La suspensión se enfría a una temperatura interna de 0 °C a 5 °C dentro de 1 hora, y se continúa la agitación durante otra hora. Se recolecta la forma B de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida (sólido cristalino) mediante filtración, y se lava con 150 ml de etanol frío al 94 por ciento. Luego se seca el producto a 50 °C al vacío.
- 5
- 10 Características químicas, fisicoquímicas y mórficas
- Se evaluaron las características químicas, fisicoquímicas, y mórficas tanto de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida (forma B) como la sal de clorhidrato de monohidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida (forma B) como se describe a continuación.
- 15 Determinación de la Solubilidad Aproximada: Se cargó una cantidad ponderada (20-50 mg) de muestra en 2 ml del disolvente. Se dejó que la pasta acuosa obtenida se equilibrara durante 24 horas a temperatura ambiente, y luego se filtró. La concentración de DS en el filtrado saturado se midió mediante UV o mediante HPLC.
- 20 Índice de Disolución Intrínseca (IDR): Se llevaron a cabo mediciones del índice de disolución a 37 °C, utilizando el método de disco giratorio (Instrumento VanKell). Se utilizó una sola velocidad de rotación de 200 rpm. Para el IDR en HCl 0,1 N, se utilizó un volumen de 800 ml, y para el IDR en agua, se utilizó un volumen de 200 ml. La solución se bombeó continuamente a través de una celda de medición ultravioleta, y se recicló hacia el recipiente de disolución.

Tabla 21. Características químicas y fisicoquímicas

Parámetro	Forma salina			
	Forma de base libre B		Monohidrato de clorhidrato (forma B)	
Análisis elemental	Calculado	Encontrado	Calculado	Encontrado
% C	63,46	63,58	57,58	57,66
% H	4,15	3,97	4,29	4,25
% F	10,76	10,22	9,77	9,83
% N	18,51	18,57	16,80	16,58
% O	3,02	3,56	5,48	5,68
% Cl	N/A	N/A	6,08	6,00
Pureza en DSC (% molar) (10 °C/minuto)	98,65		N/A debido a la descomposición antes de la fusión	
Pureza en HPLC (% área)	100,00		100,00	
Punto de fusión en DSC (°C) (10 °C/minuto)	249,0		N/A debido a la descomposición antes de la fusión	
Entalpía de fusión (J/g)	153,9		N/A debido a la descomposición antes de la fusión	
pH de la solución o de la suspensión al 1 % en agua	7,99		2,53	
Solubilidad (aproximadamente a 25 °C, mg/ml)				
HCl 0,1 N	0,60		0,94	
HCl 0,01 N	0,0014		0,08	
Regulador de fosfato, pH de 6,8	0,0002		Debajo de la detección	
Agua	Debajo de la detección		0,17	
Etanol	0,63		3,69	
Isopropanol	0,33		1,93	
Termogravimetría (% de pérdida de peso) (10 °C/minuto)	0,026 (TA a 200 °C)		0,91 (TA a 80 °C)	

Parámetro	Forma salina	
	Forma de base libre B	Monohidrato de clorhidrato (forma B)
Disolventes residuales (%)	0,2	0,0
Índice de disolución intrínseca (mg min <sup>-1</sup> cm <sup>-2</sup> )		
pH 1 (HCl 0,1 N)	0,17	0,17
Agua	0,0013	0,0024

Se emprendieron estudios de termogravimetría para cada una de las formas A, B, y C de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 22.

5

Tabla 22.

Forma	Pérdida al secarse		Estequiometría	Interpretación
A	5,69 %	5,69 (200 °C)	2 (teoría 5,9%)	Dihidrato
B	4,02 %	1,00 (30 °C-100 °C)	/	Agua residual
		3,02 (100 °C-220 °C)	1 (teoría 3,1 %)	Monohidrato
C	3,50 %	0,51 (30 °C-80 °C)	/	Agua residual
		2,99 (80 °C-220 °C)	1 (teoría 3,1%)	Monohidrato

También se determinó el índice de disolución intrínseca para cada una de la forma A, forma B, forma C, y la forma amorfa de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, en diferentes disolventes. Las mediciones se llevaron a cabo en un instrumento VanKel utilizando un fotómetro Cary 100. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 23.

10

Tabla 23.

Medio de disolución	Valor de índice de disolución intrínseca (mg/min/cm <sup>2</sup> )			
	Forma A	Forma B	Forma C	Amorfa
HCl 0,1 N	0,6778/1,2467	0,1003	0,2323/0,3213	0,2508
HCl 0,01 N	0,0178	0,0224	0,0247	/
HCl 0,001 N	0,0089	0,0045	0,0057	/
HCl 0,0001 N	0,0003	0,0010	0,0004	/
pH 2 (tampón citrato)	0,0076	/	0,0099	0,0250
Agua	0,0004	0,0001	0,000	/

También se emprendieron estudios de estabilidad adicionales para todas de la forma A, forma B, forma C, y la forma amorfa de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. No se observaron transiciones de forma para las formas A, B, y C después del almacenamiento en diferentes humedades relativas; la forma de la sal de clorhidrato se cristaliza espontáneamente hasta la forma A. Además, cada una de las formas tiene una buena estabilidad química durante un mes a 50 °C, durante un mes a 80 °C, y durante un mes a 80 °C y con una humedad relativa del 75 %, aunque tanto la forma C como la forma amorfa mostraron una mezcla con la forma A en la última condición.

15

Se emprendieron investigaciones cristalográficas para la forma B y la forma S<sub>B</sub> de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. Se obtuvieron cristales individuales adecuados mediante evaporación lenta de disolvente en metanol a temperatura ambiente. Los resultados se exponen en la siguiente Tabla 24.

20

Tabla 24.

	<b>Forma B</b>	<b>Forma S<sub>B</sub></b>
Sistema de cristal	Orto-rómbica	Orto-rómbica
Grupo de espacio	$P 2_1 2_1 2_1$	$P 2_1 2_1 2_1$
a, Å	7,6316(4)	7,596(6)
b, Å	15,322(2)	16,048(9)
c, Å	24,140(3)	23,73(2)
V, Å <sup>3</sup>	2822,6(5)	2893(4)
D <sub>calc</sub> , g cm <sup>-3</sup>	1,369	1,447
Z	4	4
Radiación, Å	1,5406	1,5406
Intervalo $\Theta$ , °	5,00-60,00	3,32-58,92
Número de variables refinadas	37	404
Número de reflexiones refinadas	511	4147
GOF/R <sub>Bragg</sub>	3,8	1,020
R <sub>1</sub> final [ $I > 2\sigma(I)$ ]/R <sub>P</sub>	0,1168	0,0572
wR <sub>1</sub> final [ $I > 2\sigma(I)$ ]/R <sub>WP</sub>	0,1368	0,1147

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una forma cristalina A la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, en la que la forma A es un dihidrato y en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene todos los máximos seleccionados de 8,5°, 11,0°, 11,5°, 17,2°, 18,8°, 19,2°, 20,8°, 22,1° y 26,0° (grados 2θ).
- 10 2. Una forma cristalina B de la sal de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, en la que la forma B es un monohidrato y en la que dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene todos los máximos seleccionados de 7,2°, 9,2°, 11,4°, 12,0°, 12,3°, 14,6°, 14,8°, 15,7°, 17,6°, 19,2°, 19,5°, 20,5°, 22,0°, 23,4°, 23,9°, 25,0°, 25,5°, 25,9°, 27,0° (grados 2θ).
3. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida de acuerdo con la reivindicación 1 o 2; y
- (b) al menos un portador, diluyente, vehículo, o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A de la sal de clorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1; y
- (b) al menos un portador, diluyente, vehículo, o excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma B de la sal de clorhidrato de acuerdo con la reivindicación 2; y
- 20 (b) al menos un portador, diluyente, vehículo, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

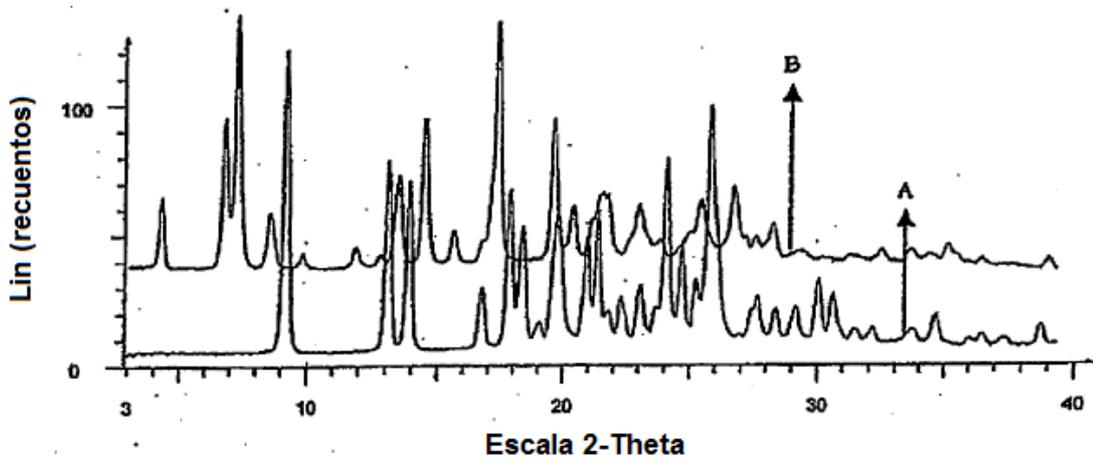


Figura 1

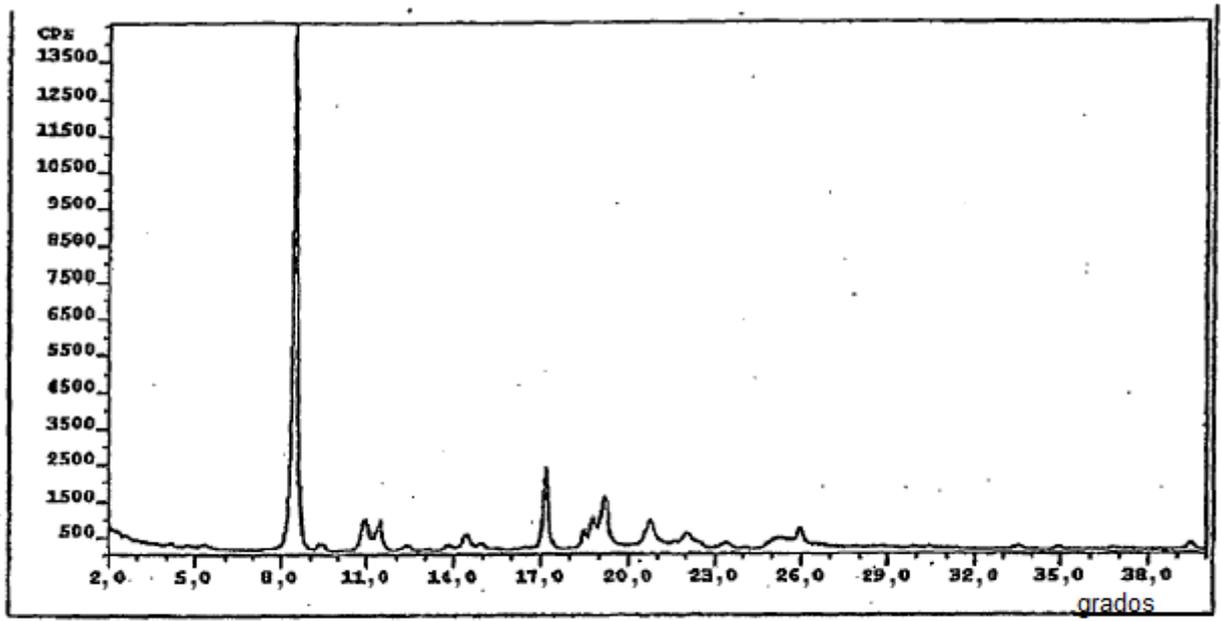
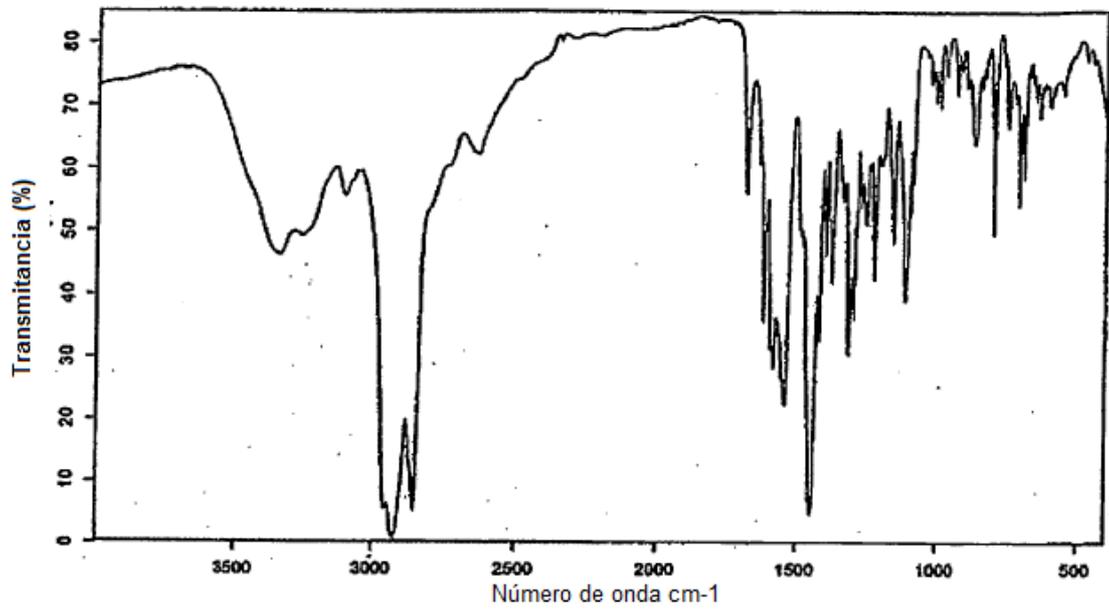


Figura 2



**Figura 3**



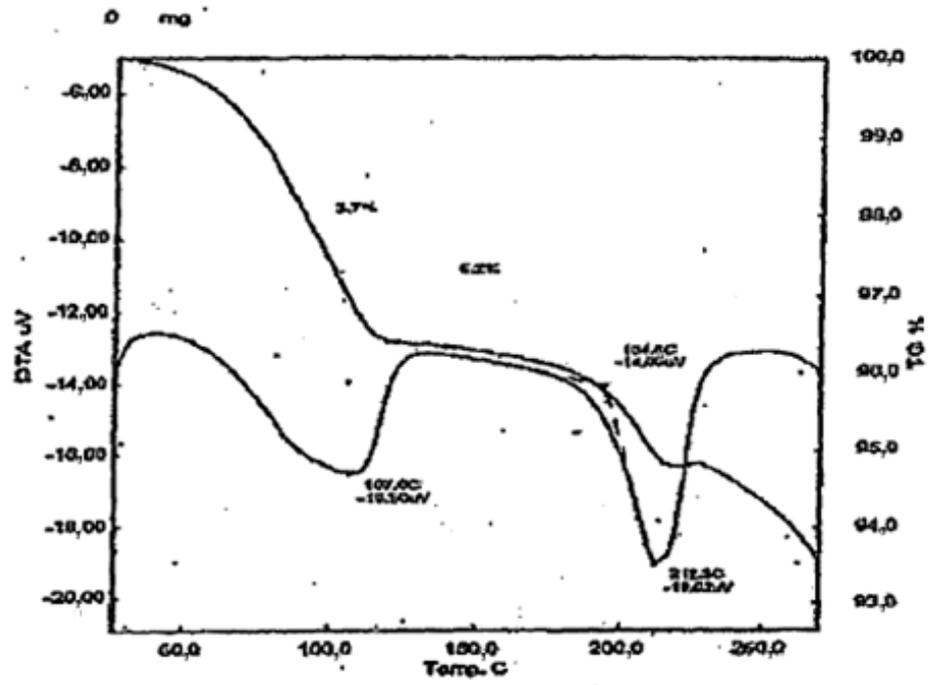


Figura 5

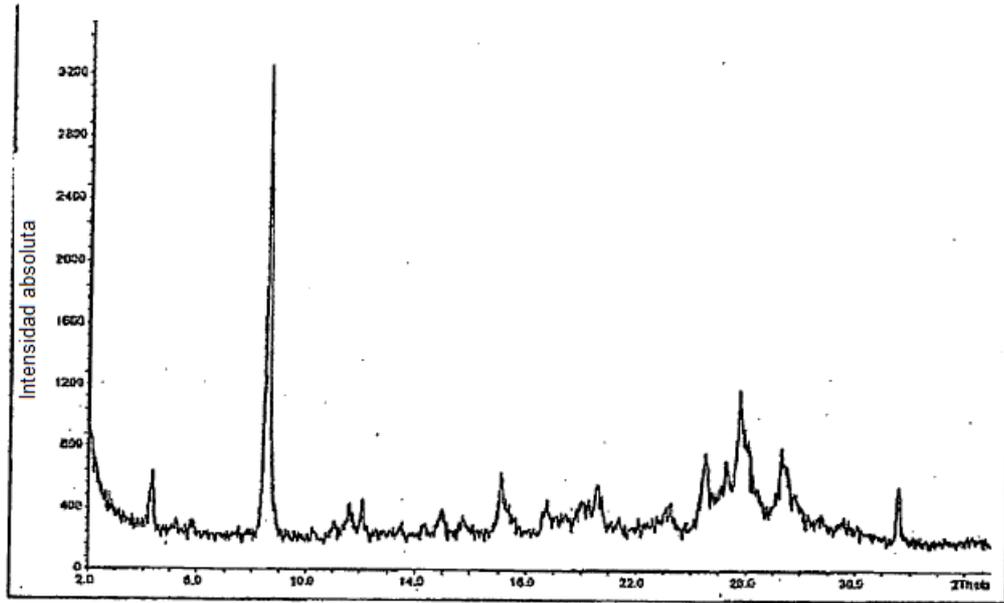


Figura 6

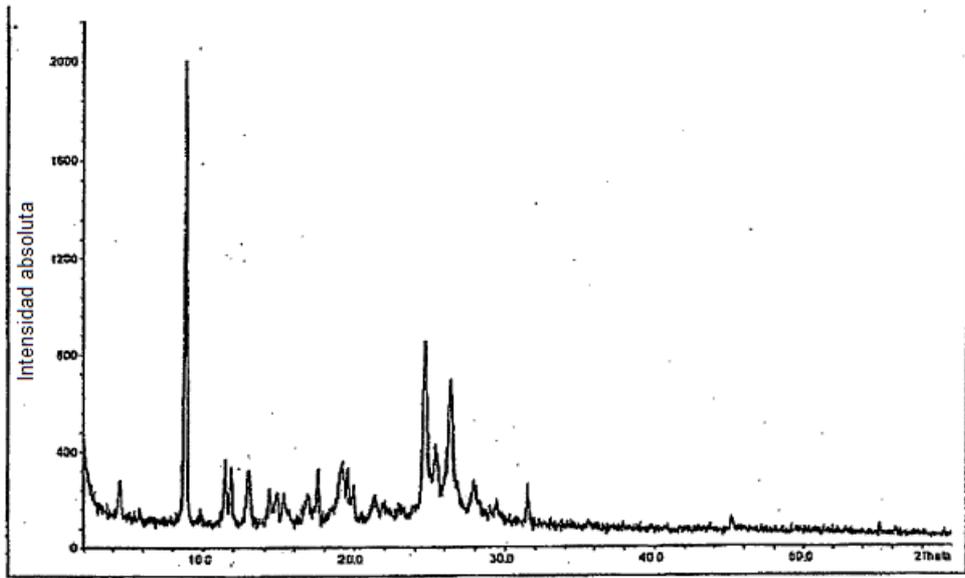


Figura 7

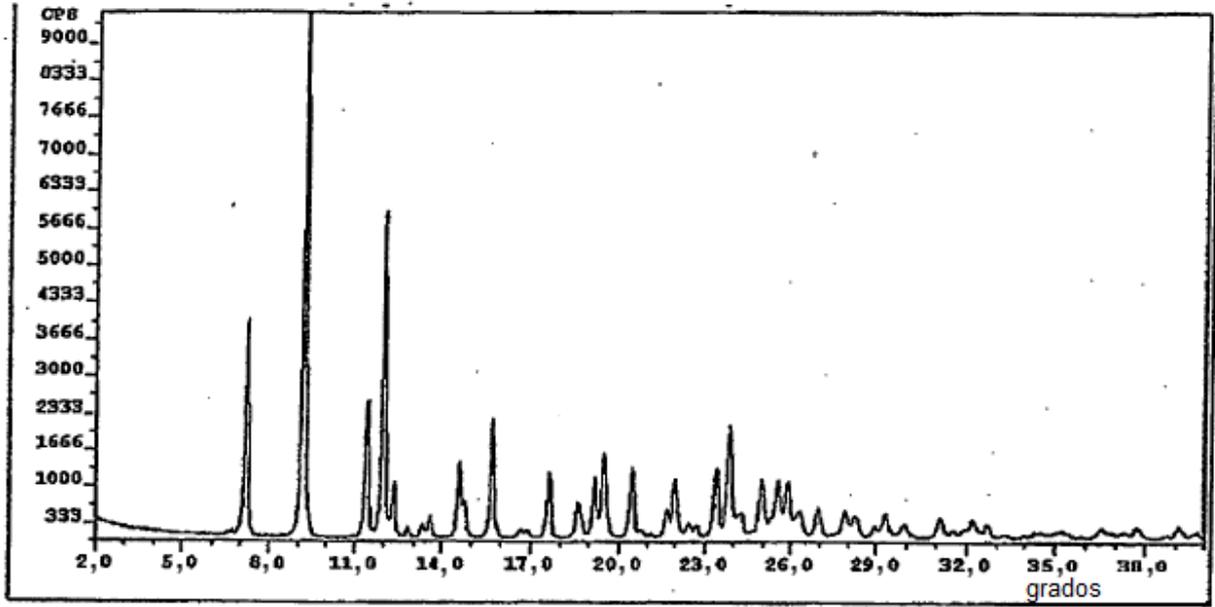
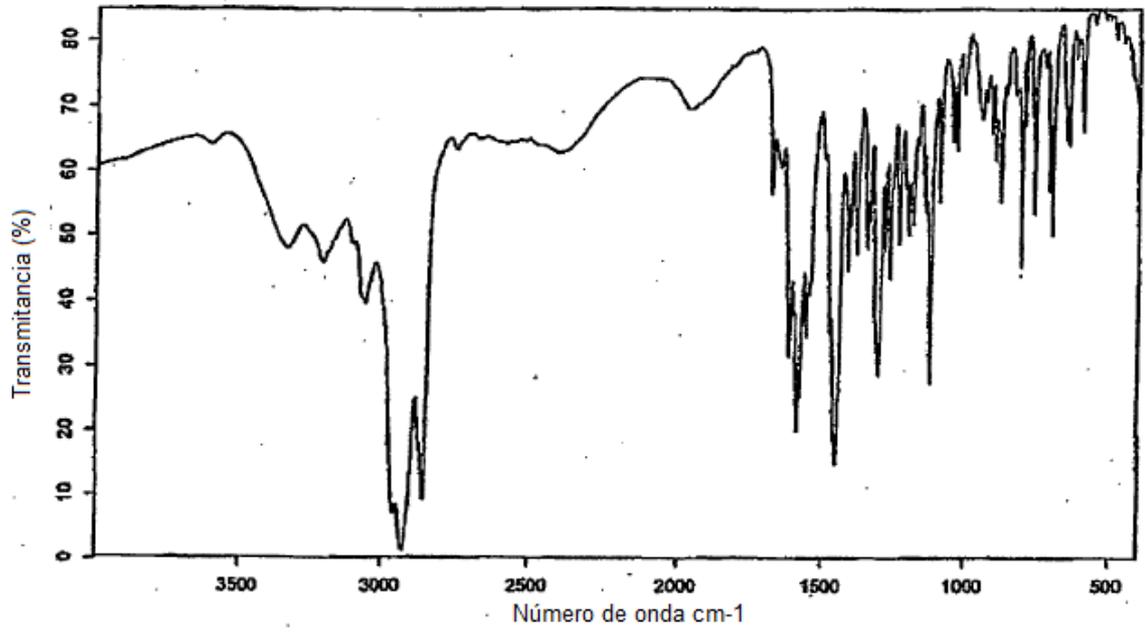


Figura 8



**Figura 9**

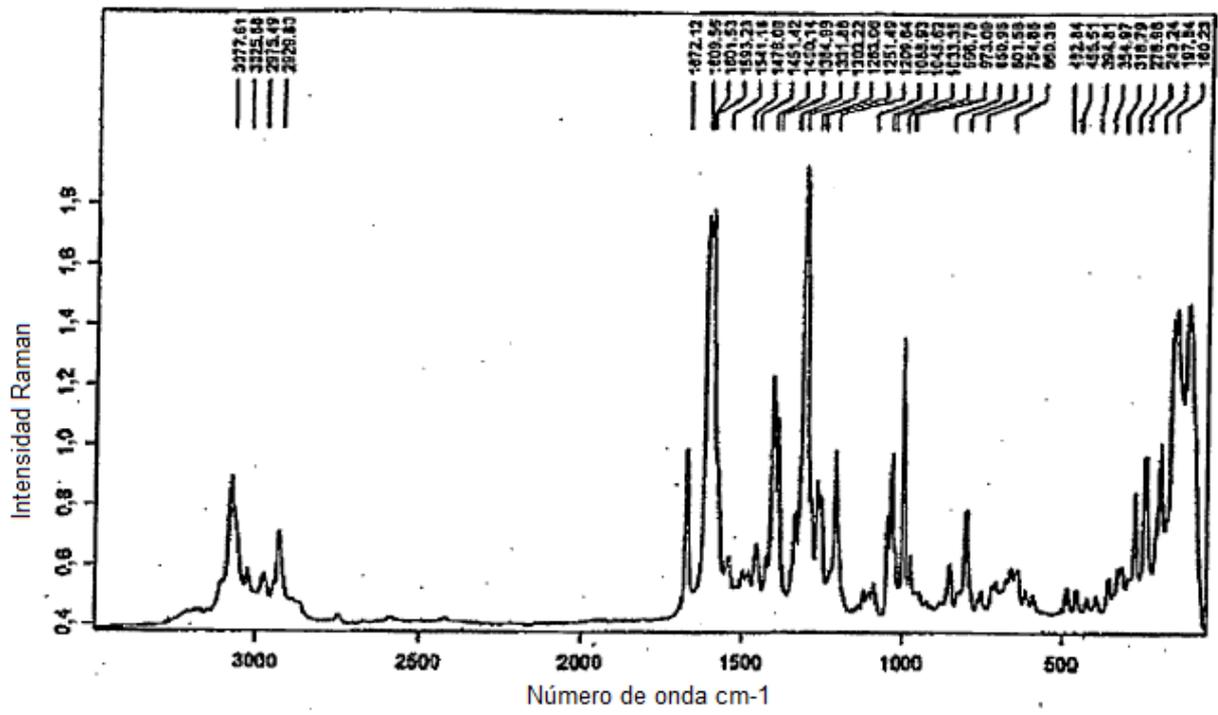


Figura 10

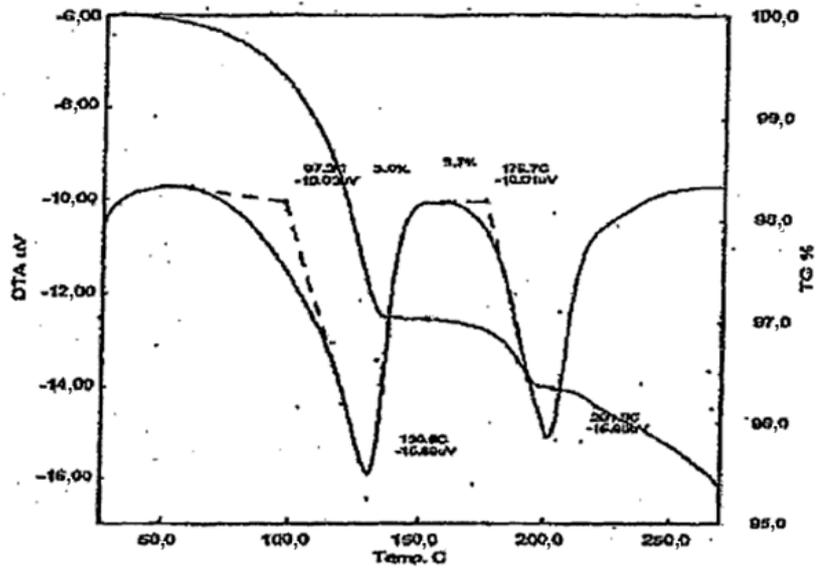


Figura 11

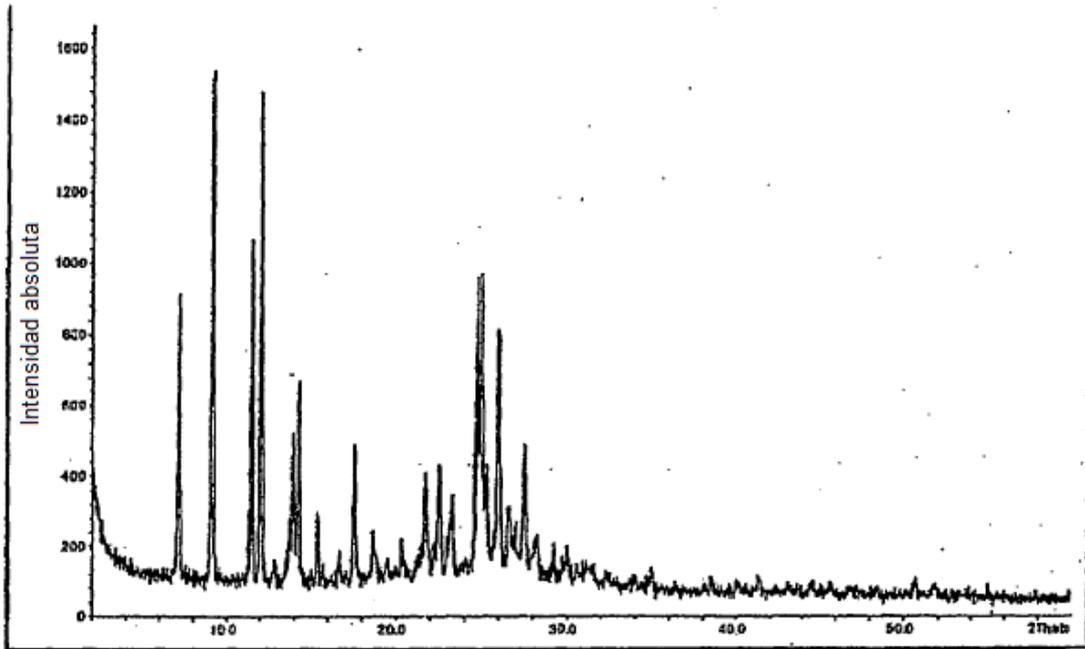


Figura 12

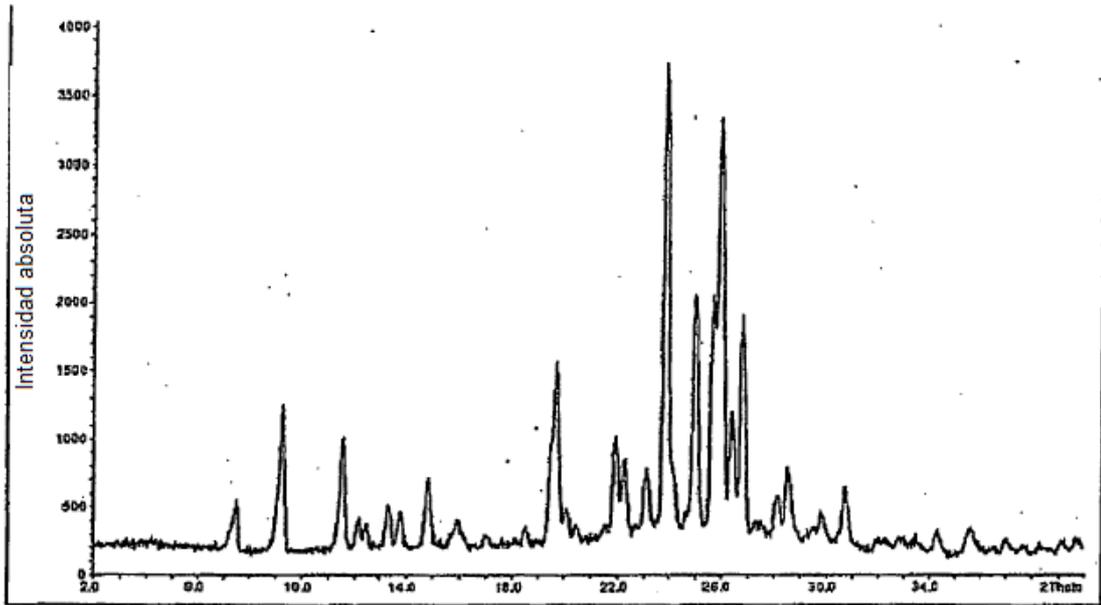


Figura 13

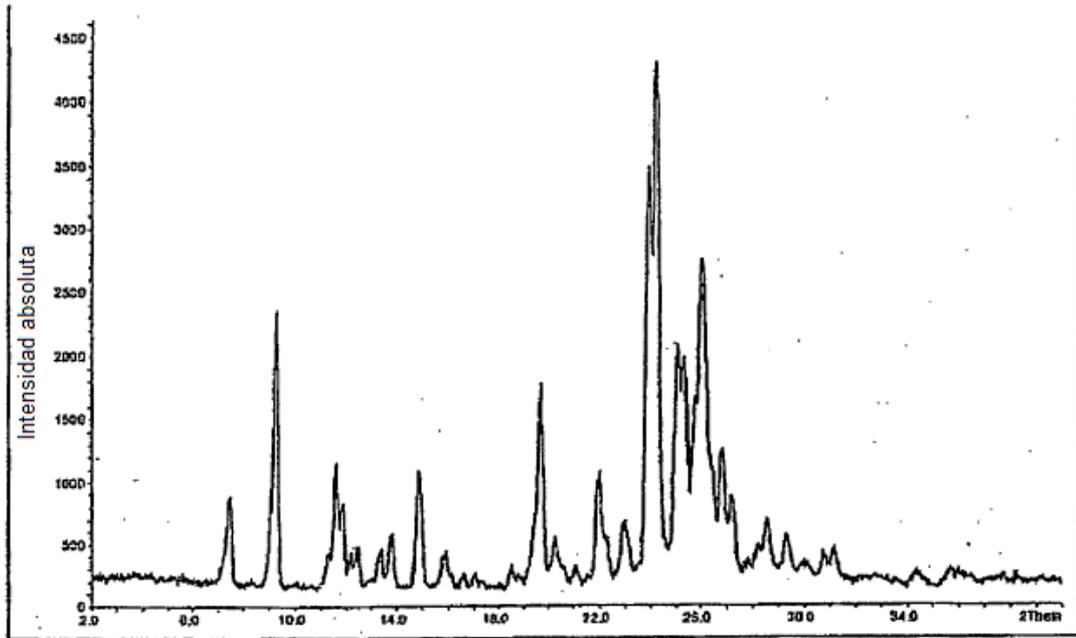


Figura 14

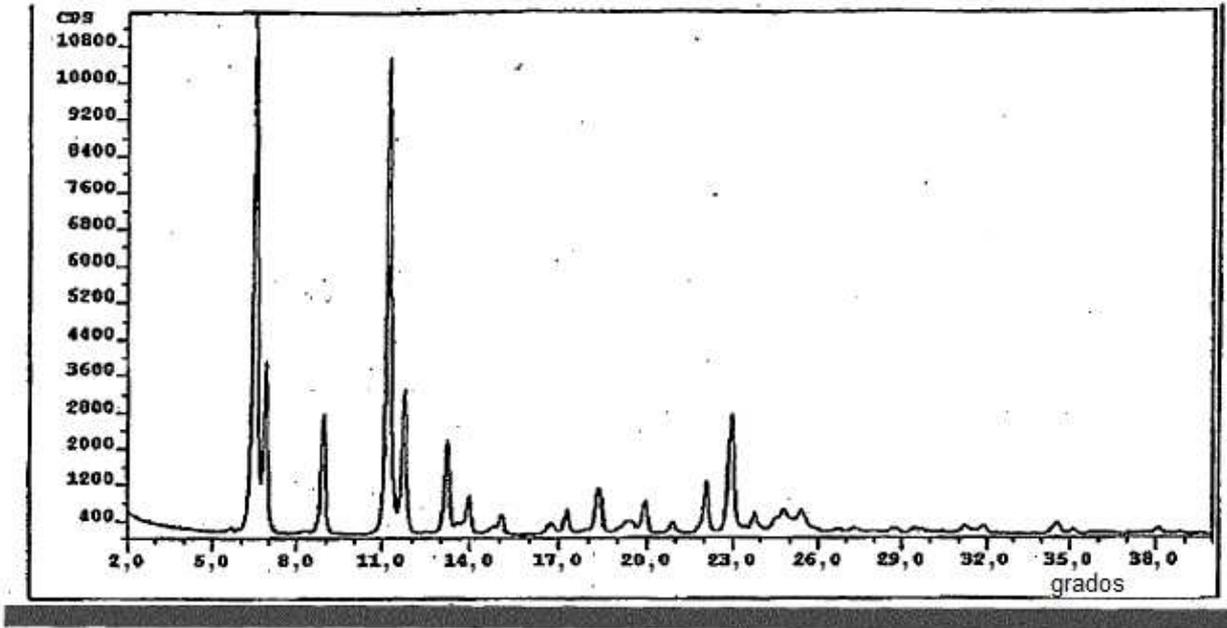


Figura 15

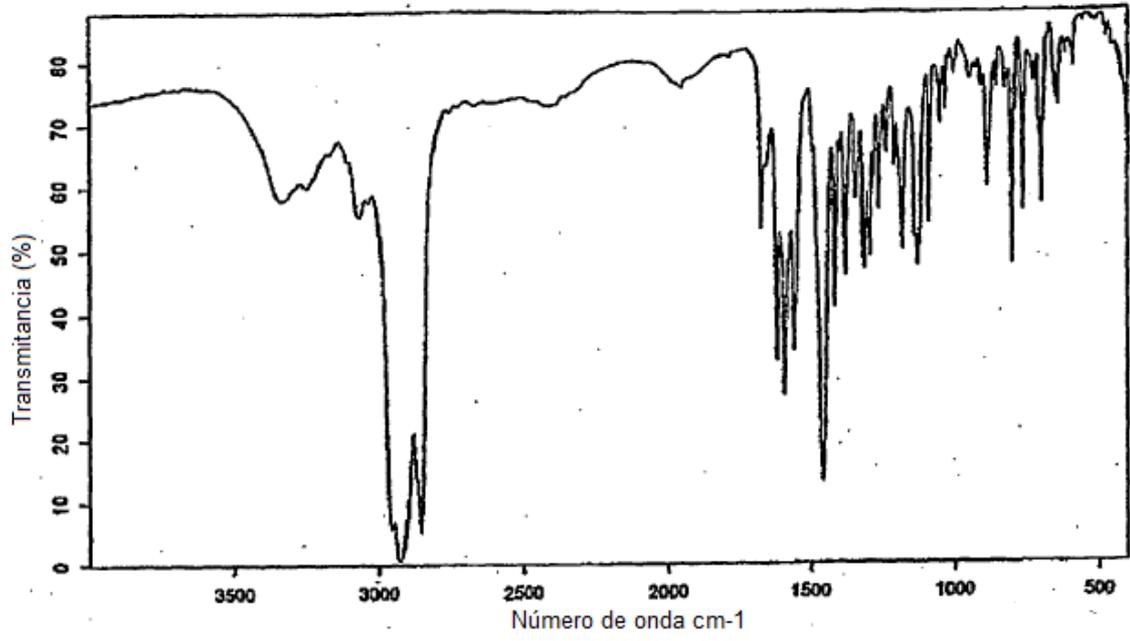


Figura 16

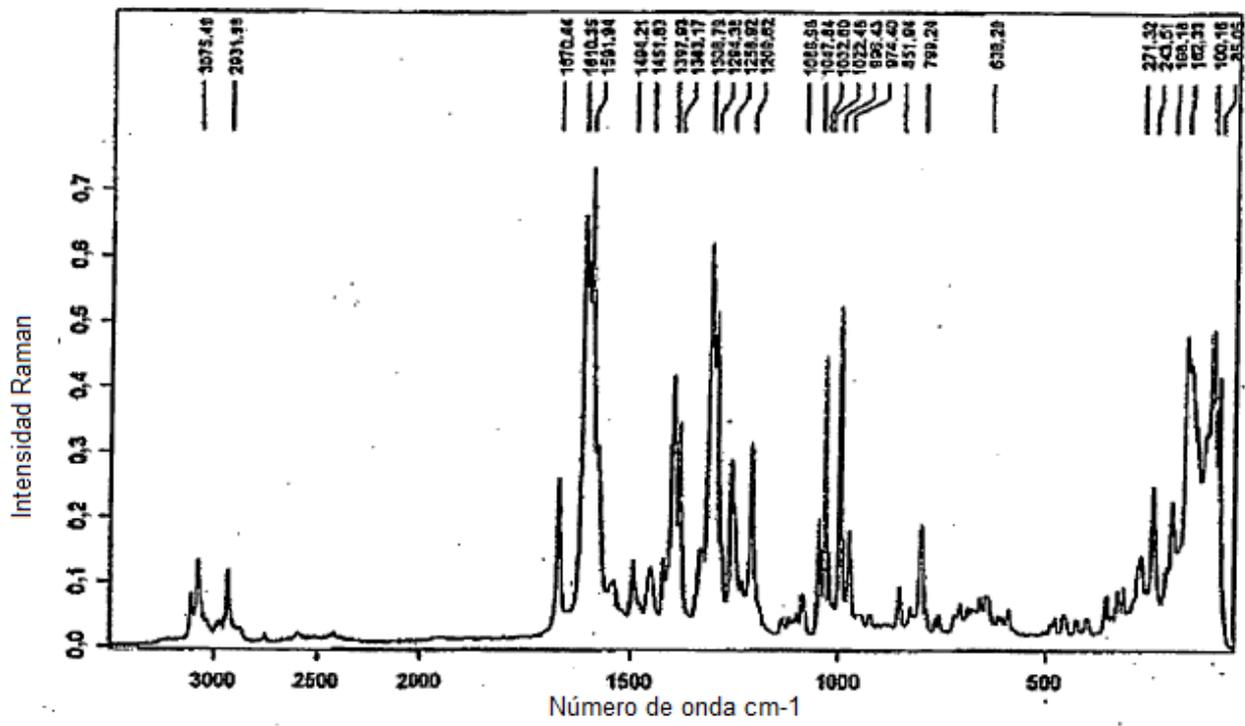


Figura 17

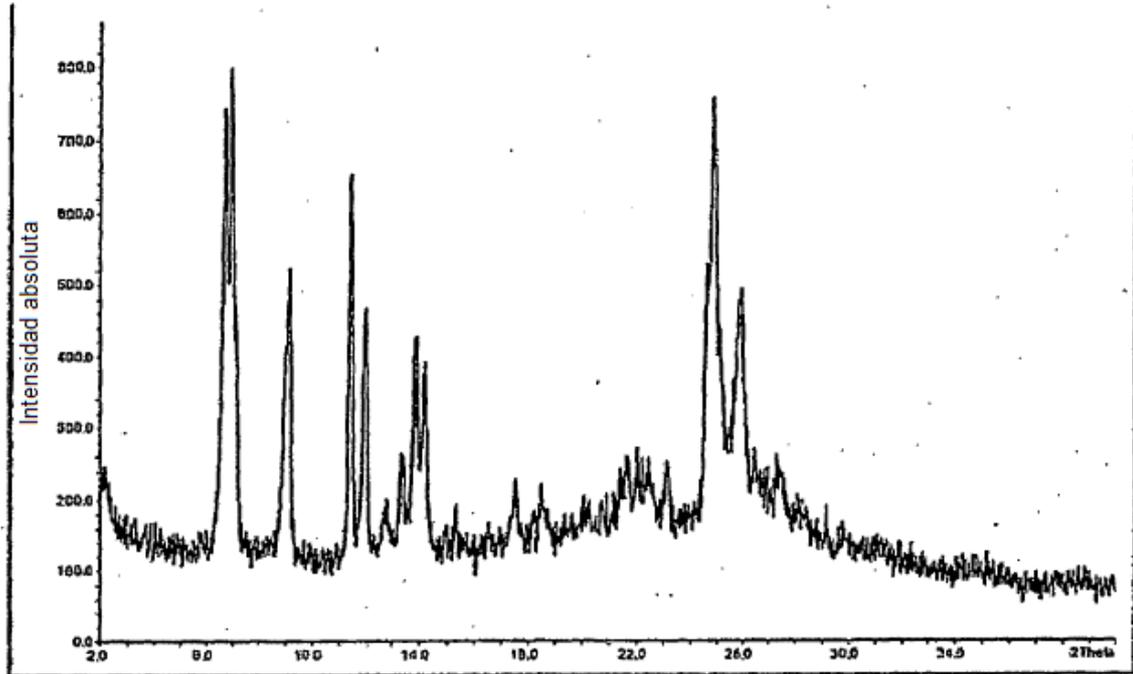


Figura 18

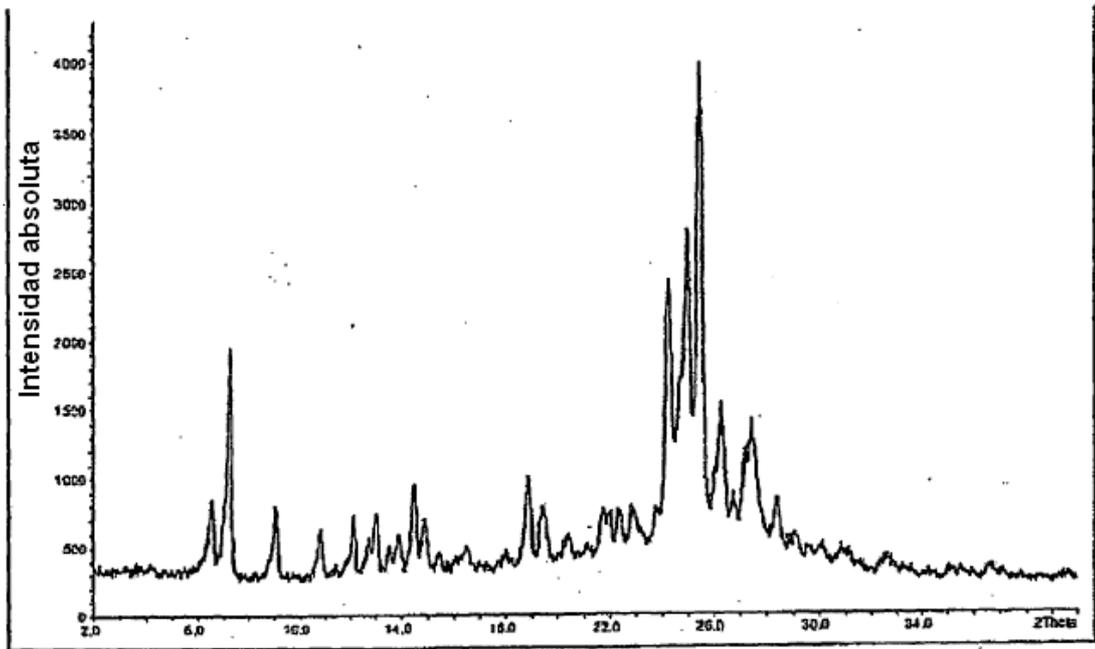


Figura 19

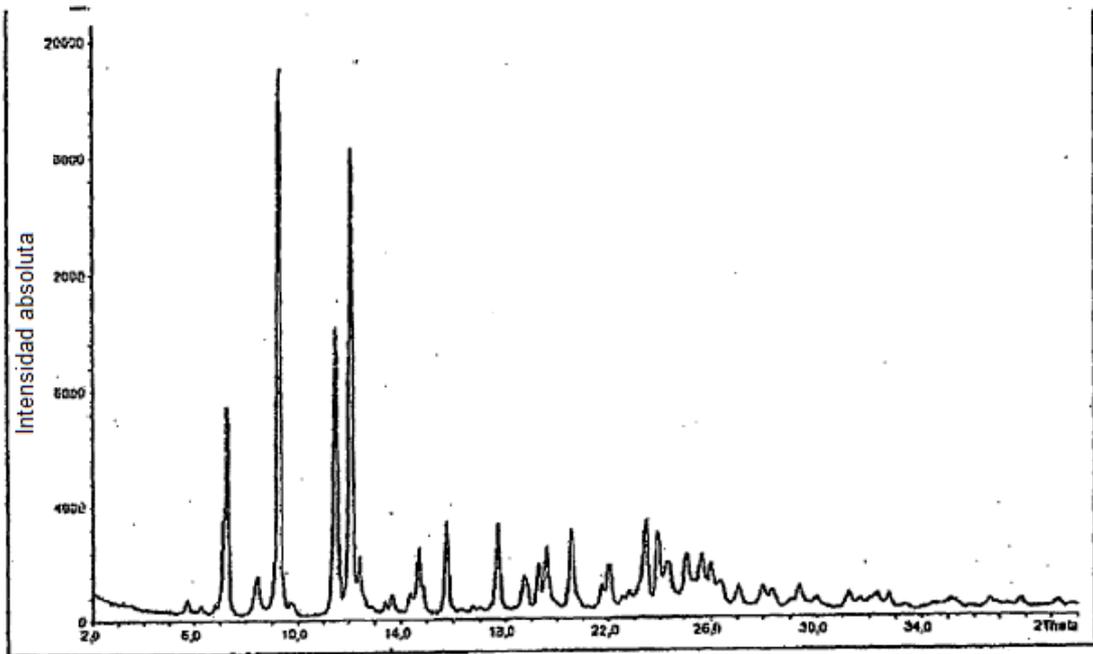


Figura 20

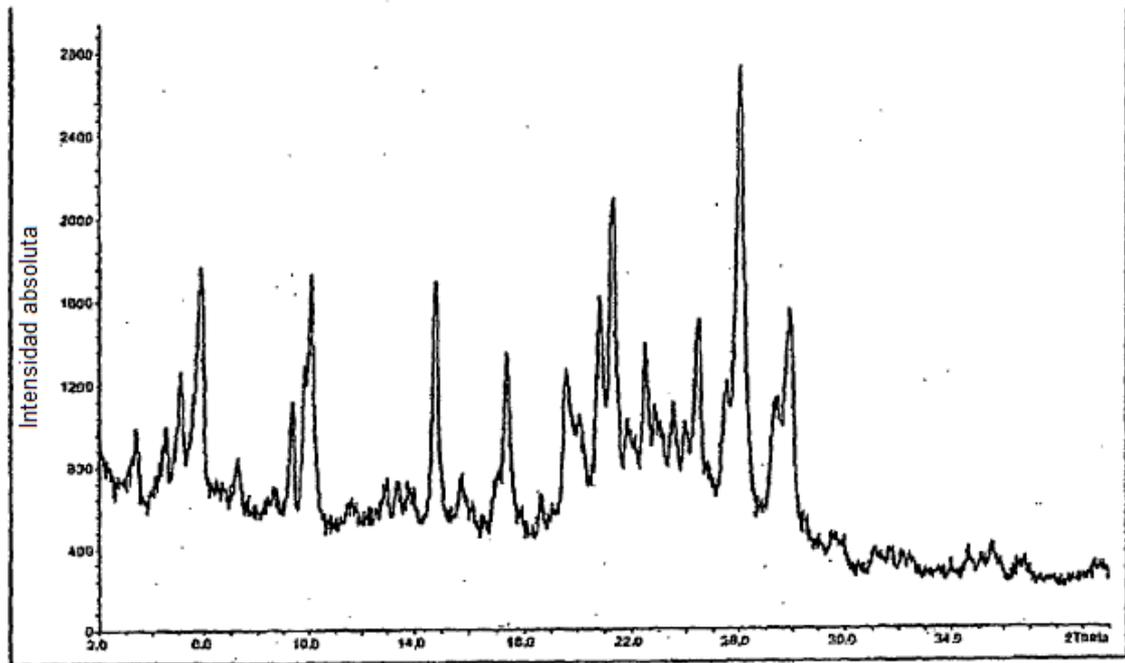


Figura 21

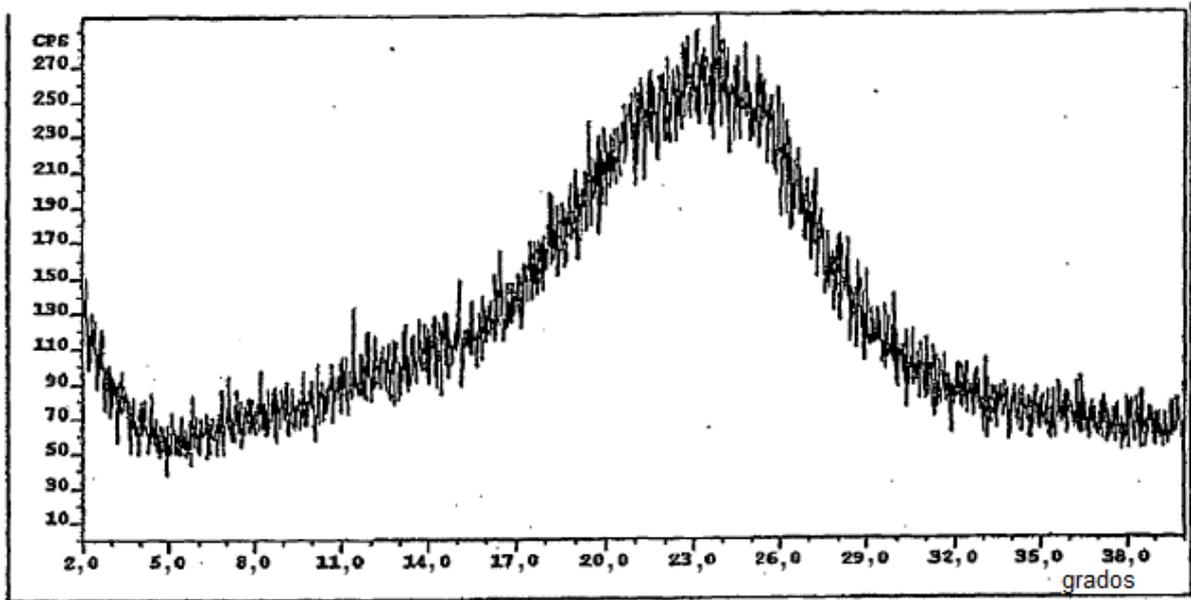


Figura 22

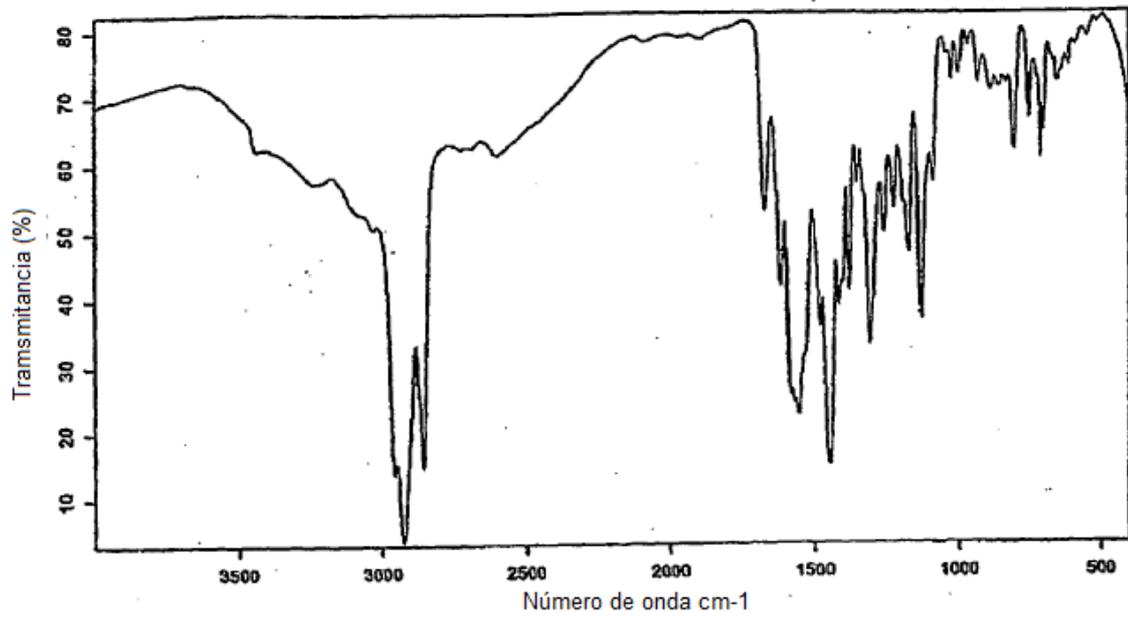


Figura 23

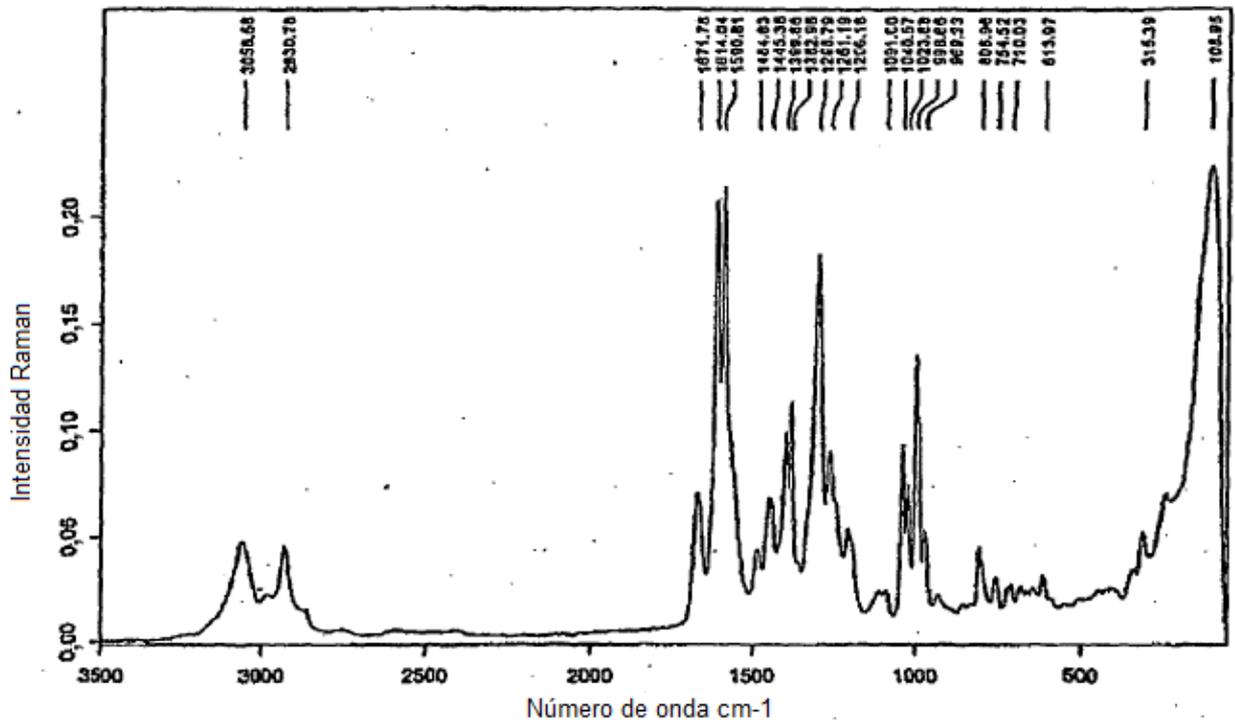


Figura 24

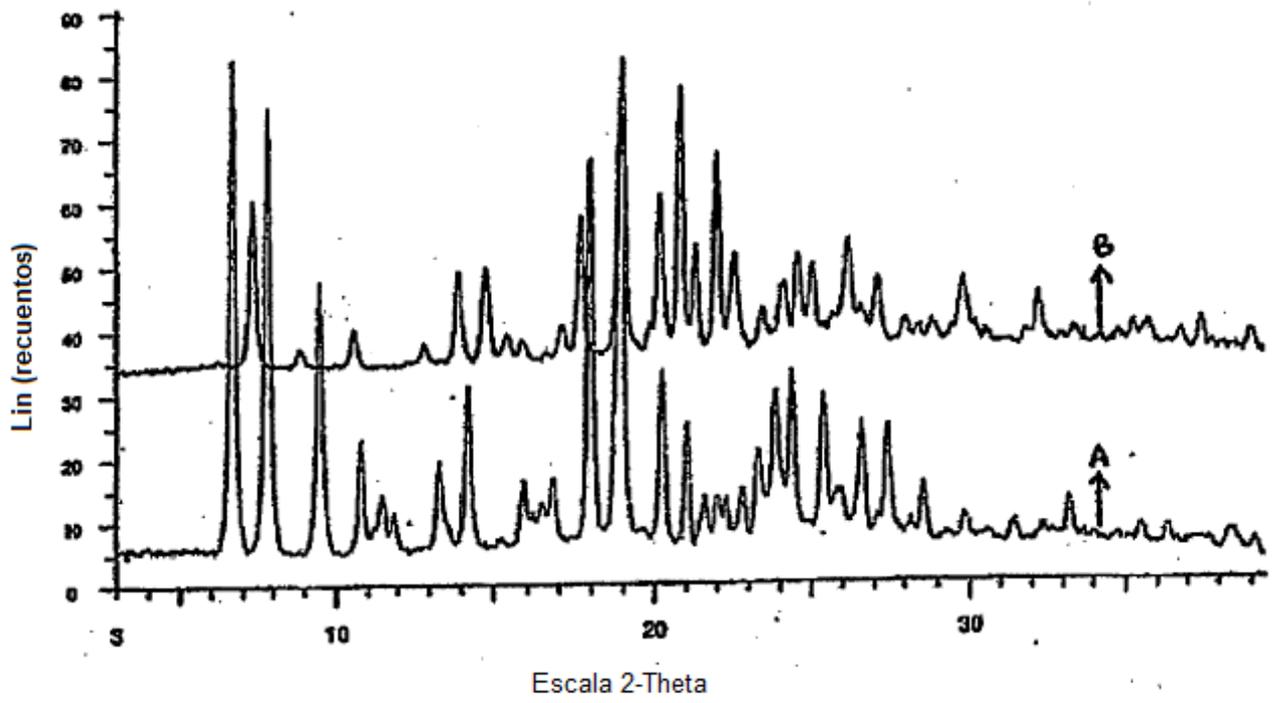


Figura 25