(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 634 291**

(51) Int. CI.:

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 10150322 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2186808**

(54) Título: **Sales de 4-metil-n-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida**

(30) Prioridad:

20.07.2005 US 701406 P
12.09.2005 US 716213 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2017

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH

(72) Inventor/es:

MANLEY, PAUL;
SHIEH, WEN-CHUNG;
SUTTON, PAUL ALLEN;
KARPINSKI, PLOTR 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

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

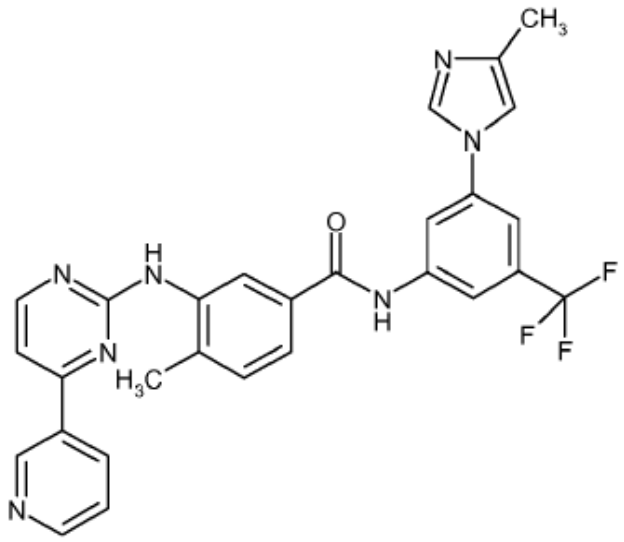
Sales de 4-metil-n-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida

Campo de la invención

Esta invención como se define en las reivindicaciones se refiere a ciertas sales de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida, así como a métodos para fabricar las mismas composiciones farmacéuticas que las comprenden. También se describen procedimientos de tratamiento usando las mismas.

Antecedentes de la técnica relacionada

El compuesto 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida de la fórmula



se describe en el documento WO 2004/005281 A1. Se atribuyen a este compuesto propiedades farmacológicas valiosas; de este modo, se puede usar, por ejemplo, como un inhibidor de proteína quinasa útil en terapia para enfermedades que responden a la inhibición de la actividad de proteína quinasa. El documento WO 2004/005281 A1 no describe ninguna sales o hidratos de sales o solvatos de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a las sales de monofosfato y metanosulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las sales monofosfato y metanosulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

La presente invención se refiere además a un método para preparar las sales cristalinas de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida reivindicadas que comprende la etapa de: reacción de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fosfórico y ácido metanosulfónico en un solvente.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida; y

(b) al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable en el que la sal es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

La presente invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de proteína quinasa.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para las formas A y B de la sal clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

La figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la sal monofosfato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

La figura 3 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo para la sal difosfato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

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

La figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la sal metanosulfonato (mesilato) de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

La figura 6 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la sal etanosulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

La figura 7 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la sal de bencenosulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

La figura 8 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la sal de p-toluenosulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a ciertas sales de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida; las realizaciones preferidas de estas sales se describen a continuación. Generalmente, como se usa en este documento, "sal" se refiere a un compuesto preparado por la reacción de un fármaco de base o ácido orgánico con un ácido o base orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable; como se usa en este documento, "sal" incluye hidratos y solvatos de sales preparados de acuerdo con esta invención. Ejemplos de ácidos o bases minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables son como los listados en las tablas 1-8 en Handbook of Pharmaceutical Salts, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), VHCA, Zurich, pp. 334-345 (2002). Como se usa en este documento, "polimorfo" se refiere a una "modificación cristalina" o “forma polimórfica” o "forma cristalina" diferente, que difiere de otra con respecto al patrón de difracción de rayos X en polvo, propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas y estabilidad termodinámica. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos Copendiente No. 60/701,405 (Attorney Docket No. 4-34384), presentada simultáneamente con la presente, se refiere a las diversas formas polimórficas de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y sales de los mismos.

La presente divulgación se refiere a la sal clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida. La sal clorhidrato (forma B, monohidrato) se produce reproduciblemente a partir de metanol cuando se usa un ácido clorhídrico equivalente. Es higroscópico (cuando se probó por primera vez, la absorción de humedad fue hasta 2% a 60% de humedad relativa y hasta 2.7% a 95% de humedad relativa, aunque las pruebas posteriores han mostrado una absorción de humedad aún mayor). Es muy poco soluble en agua y ligeramente soluble en HCl 0.1 N, etanol y 2-propanol. Cuando se ensayan con análisis termogravimétrico (TGA), se producen dos etapas de pérdida de peso. La primera etapa (inicio a aproximadamente 80ºC) representa la deshidratación, y la pérdida de peso de la segunda etapa (a aproximadamente 173ºC) representa la pérdida de HCl (descomposición). Su estructura cristalina varía de bueno a excelente, se convierte en amorfo en la molienda y puede soportar la compresión. La sal clorhidrato es estable a temperatura ambiente en pruebas de equilibro estándar. Se aislaron también otras formas polimórficas de la sal clorhidrato, esto es, las formas A, A’, A", B’, S_B, S_B’, C, C’, S_C, D, y S_E. El patrón de XRPD para las formas A y B de la sal clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se muestran en la figura 1.

La presente invención proporciona la sal monofosfato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida. La sal mono-H_3PO_4 se produce reproduciblemente a partir de metanol cuando se usa un ácido fosfórico equivalente. La pérdida de peso (temperatura ambiente a 200ºC) es aproximadamente 0.29%, y la muestra se funde a aproximadamente 208ºC y se descompone a aproximadamente 212ºC. Su estructura cristalina es excelente. El patrón de XRPD para la sal monofosfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-ilamino)-benzamida se muestra en la figura 2.

También se describe la sal difosfato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida. La sal di-H_3PO_4 se puede producir a partir de metanol cuando se usan dos equivalentes de ácido fosfórico. La pérdida de peso (temperatura ambiente a 200ºC) es aproximadamente 0.2%, y la muestra se descompone a aproximadamente 210ºC. El patrón de XRPD para la sal difosfato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se muestra en la figura 3.

También se describe la sal de sulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida. La sal H_2SO_4 (forma B) se produce reproduciblemente a partir de metanol cuando se usa un ácido sulfúrico equivalente. La pérdida de peso (temperatura ambiente a 200ºC) es de aproximadamente 0.15%, y la muestra se funde con descomposición a aproximadamente 206ºC. Su estructura cristalina varía de pobre a buena. Se aislaron otra forma (forma A) y una forma amorfa. Los patrones de XRPD para las formas A y B de la sal de sulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se muestran en la figura 4.

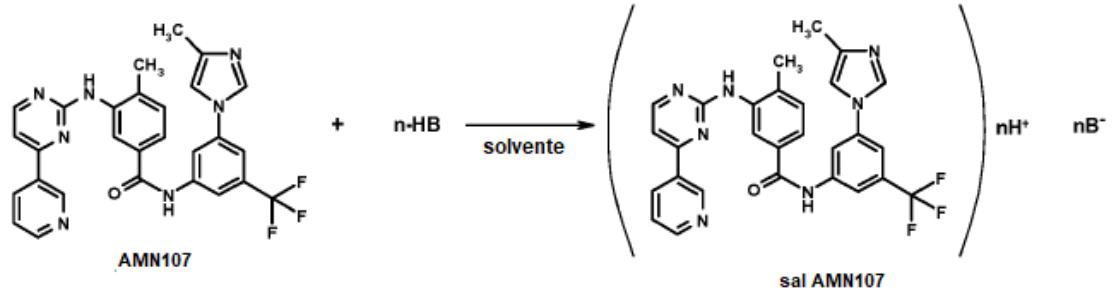
La presente invención también proporciona la sal metanosulfonato (mesilato) de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida. Esta sal se produce reproduciblemente a partir de acetato de etilo cuando se usa un ácido metanosulfónico equivalente. La pérdida de peso (temperatura ambiente a 150ºC) es aproximadamente 0.44%, y la muestra se funde a aproximadamente 160ºC y se descompone a aproximadamente 260ºC. Su estructura cristalina es pobre. El patrón de XRPD para la sal metanosulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se muestra en la figura 5.

También se describe la sal de etanosulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida. Esta sal se produce reproduciblemente a partir de acetato de etilo cuando se usa un ácido etano sulfónico equivalente. La pérdida de peso (temperatura ambiente a 150ºC) es aproximadamente 0.74%, y la muestra se funde a aproximadamente 259ºC y se descompone a aproximadamente 220ºC. Su estructura cristalina es pobre. El patrón de XRPD para la sal etano sulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se muestra en la figura 6.

También se describe la sal de benceno sulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida. Esta sal se produce reproduciblemente a partir de acetato de etilo cuando se usa un ácido bencenosulfónico equivalente. La pérdida de peso (temperatura ambiente a 250ºC) es aproximadamente 0.63%, y la muestra se funde con descomposición a aproximadamente 260ºC. Su estructura cristalina varía de pobre a buena. El patrón de XRPD para la sal de benceno sulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin- 2-ilamino)-benzamida se muestra en la figura 7.

También se describe la sal de p-toluenosulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]- 3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida. Esta sal se produce reproduciblemente a partir de acetato de etilo cuando se usa un ácido p-toluenosulfónico equivalente. La pérdida de peso (temperatura ambiente a 150ºC) es aproximadamente 0.26%, y la muestra se funde a aproximadamente 187ºC y se descompone a aproximadamente 256ºC. Su estructura cristalina varía de buena a excelente. El patrón de XRPD para la sal de p-tolueno sulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se muestra en la figura 8.

La presente divulgación describe un método para preparar una variedad de sales cristalinas de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida de acuerdo con el siguiente esquema:



Más específicamente, las sales de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se preparan haciendo reaccionar la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida con un ácido de fórmula HB en un solvente. Dicha reacción se lleva a cabo por lo general en dos etapas, aunque se prevé combinar simplemente tanto la base libre como el ácido en el solvente al mismo tiempo.

En una primera etapa, la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se disuelve o suspende en una cantidad apropiada de solvente a una temperatura apropiada. Los solventes apropiados para uso en la presente invención incluyen, sin limitación, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y combinaciones de los mismos. Está dentro de la habilidad de un experto en el arte determinar las cantidades apropiadas de base que se van a utilizar, así como las temperaturas de reacción apropiadas.

En una segunda etapa del presente método, la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se trata con un ácido apropiado de fórmula HB. Dado los valores de pKa para la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida de 5.1 y 3.9, los ácidos formadores de sal con un pKa de ≤3,1 tienen el potencial de formar sales cristalinas estables con el mismo. Los ácidos apropiados incluyen, sin limitación, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido sulfónico y ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido malónico, ácido maleico y ácido tartárico.

En etapas opcionales del presente método, la sal 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]- 3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se aísla por filtración o algún otro medio adecuado y la sal aislada se seca para eliminar el solvente residual. En una realización preferida de este método, la sal clorhidrato se obtiene en primer lugar como un solvato de metanol que debe ser expuesto a la humedad con el fin de convertir a la sal clorhidrato monohidrato.

También se describe un método para preparar 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida monoclorhidrato monohidrato que comprende las etapas de:

(a) combinar la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y el ácido clorhídrico en metanol bajo una atmósfera de nitrógeno;

(b) calentar la mezcla de reacción a una temperatura que varía desde aproximadamente 42-50°C;

(c) agitar la mezcla de reacción;

(d) filtrar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura por encima de 40ºC para obtener una solución clara;

(e) enfriar la solución clara a aproximadamente 30ºC mientras se agita bajo atmósfera de nitrógeno;

(f) siembra de la solución;

(g) enfriar la solución sembrada a aproximadamente 23ºC;

(h) agitar la solución para obtener una suspensión;

(i) enfriar la suspensión a aproximadamente -10ºC;

(j) agitar la suspensión;

(k) filtrar los sólidos;

(l) enjuagar los sólidos con metanol frío; y

(m) secar los sólidos a aproximadamente 50-55ºC y 10-20 torr para obtener sal monoclorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida monohidrato.

Por ejemplo, la agitación se realiza durante aproximadamente 15 minutos en la etapa (c), el enfriamiento se realiza durante un periodo de aproximadamente 30 minutos en la etapa (e), el enfriamiento se realiza durante un periodo de aproximadamente 45 minutos en la etapa (g), la agitación se realiza durante aproximadamente 3 horas en la etapa (h), el enfriamiento se realiza durante un periodo de aproximadamente 1.5 horas en la etapa (i), la agitación se realiza durante aproximadamente 30 minutos en la etapa (j), el metanol frío de la etapa (1) tiene una temperatura de aproximadamente -10ºC, y/o el secado se realiza durante un periodo de aproximadamente 8-16 horas.

Una realización adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida; y

(b) al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la sal es como se define en las reivindicaciones.

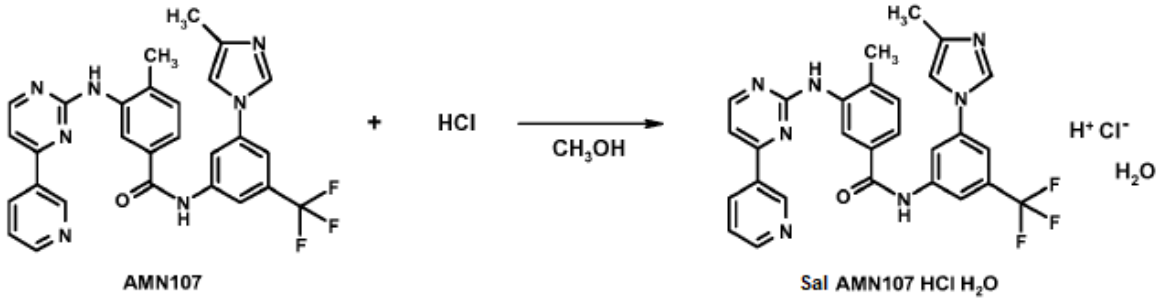
Una "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende significar la cantidad de la sal de la invención que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de condiciones de enfermedad aliviadas por la inhibición de la actividad de proteína quinasa. La cantidad de un compuesto dado de la invención que será terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como la condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad del sujeto que lo necesite, etc., cantidad que puede ser determinada rutinariamente por los técnicos de una habilidad ordinaria en la técnica.

El al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser fácilmente seleccionado por un experto en el arte y será determinado por el modo de administración deseado. Ejemplos ilustrativos de modos de administración apropiados incluyen oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden adoptar cualquier forma farmacéutica reconocible para el experto en el arte como apropiada. Las formas farmacéuticas apropiadas incluyen formulaciones sólidas, semisólidas, líquidas o liofilizadas, tales como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, suspensiones, liposomas y aerosoles.

La presente divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de la proteína quinasa que comprende la etapa de administrar a un sujeto con necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida. Como se ha indicado anteriormente, los modos ilustrativos de administración incluyen oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. La administración de la forma cristalina se puede conseguir mediante la administración de una composición farmacéutica de la invención o mediante cualquier otro medio eficaz.

A continuación, se demostrarán realizaciones específicas de la invención haciendo referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo de referencia 1. Preparación de sal monoclorhidrato monohidrato

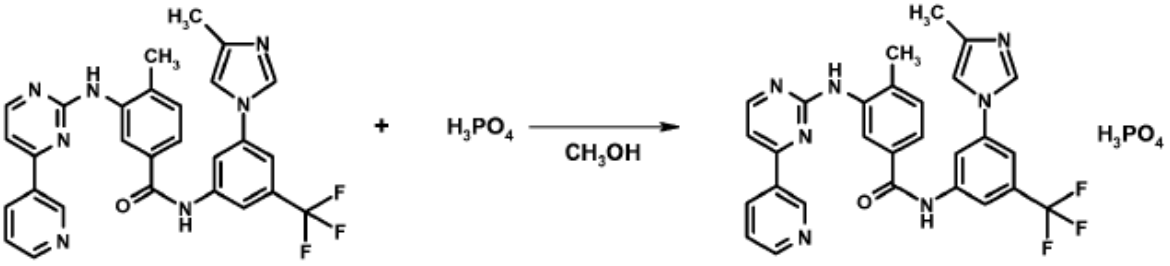


AMN107 Sal AMN107 HCl H_2O

Un matraz de fondo redondo de 1 L, de 4 bocas, equipado con agitador mecánico, un termómetro, capacidad de calentamiento/enfriamiento, y un embudo de adición se cargó en secuencia con base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (10 g), metanol (250 mL), y ácido clorhídrico al 37% (1.85 g) en purga de nitrógeno. La mezcla se calentó a 42-50°C y se agitó durante unos 15 minutos adicionales. La solución resultante se filtró a través de una almohadilla de polipropileno, manteniendo la temperatura del lote por encima de 40ºC. La solución clara se transfirió bajo atmósfera de nitrógeno a un matraz de fondo redondo de 1 L de 4 bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro y capacidad de calentamiento/enfriamiento. El lote se agitó y enfrió a 30ºC, durante un periodo de 30 minutos. Se adicionaron semillas (20 mg) a esta temperatura y el lote se enfrió a 23ºC, durante un período de 45 minutos. El lote se agitó durante 3 horas más para obtener una suspensión blanca gruesa. La suspensión se enfrió a -10ºC, durante un período de 1,5 horas y se agitó durante unos 30 minutos adicionales. Se recogió cualquier sólido por filtración y se aclaró con metanol frío (-10ºC) (20 mL). El sólido se secó a 50-55ºC/10-20 torr, durante 8-16 horas para obtener sal monoclorhidrato 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida monohidrato (9.8 g) como un sólido de color blanco.

^{1}H RMN 300 MHz, DMSO-d_6), 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); patrón de difracción de rayos X que muestra máximos en 2θ = 7.4°, 9.4°, 11.6°, 12.1 °, 15.8°, 19.3°, 19.6°, 22.1°, 24.1°, 25.7°.

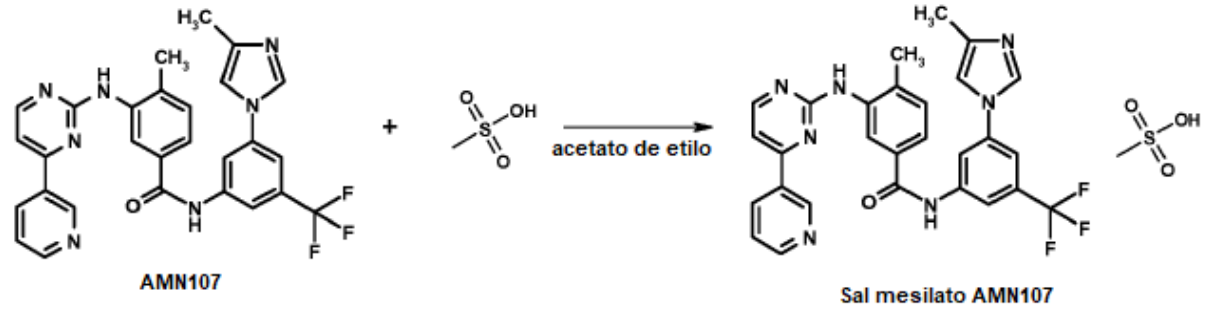
Ejemplo 2. Preparación de sal monofosfato



AMN107 Sal AMN107 H_3PO_4

A un matraz de fondo redondo de 1L equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un condensador, se le cargaron 4 g de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y 500 mL de metanol. La lechada se agitó y calentó a 64°C y se mantuvo a esta temperatura, durante -30 minutos. A la solución clara resultante, se adicionaron 7.5 mL de solución 1 M del ácido fosforoso (en metanol). La mezcla se agitó a 64°C, durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente por enfriamiento natural (velocidad de enfriamiento ~0.5°C/min) y se mantuvo a temperatura ambiente, durante 3-4 horas. El sólido se recolectó por filtración y se secó a 50-55°C/10-20 torr, durante 8-16 horas para obtener sal monofosfato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (3.25 g) como un sólido de color blanco. Punto de fusión = ~208°C (dec.); patrón de difracción de rayos X que muestra máximos en 2θ = 6.1°, 7.5°, 9.1°, 15.8°, 17.5°, 18.3°, 21.8°, 23.1°, 24.9°, 26.6°.

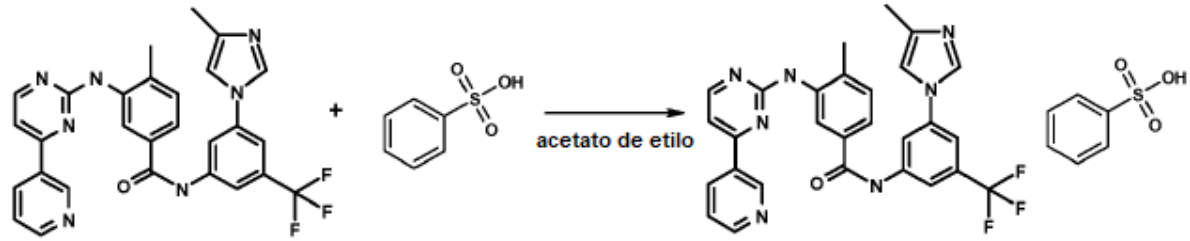
Ejemplo 3. Preparación de sal de metanosulfonato



AMN107 Sal mesilato AMN107

A un reactor de 75 mL equipado con una sonda de temperatura y un condensador, 307 mg de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y 30 mL de acetato de etilo se cargaron. La lechada se agitó y calentó a 76°C. A la solución, se le adicionó 580 µL de solución 1 M de ácido metanosulfónico (en acetato de etilo). La mezcla se agitó a 76°C, durante seis horas, se enfrió a 25°C a una velocidad de 0.5°C/minuto y se mantuvo a 25°C durante la noche. El sólido se recolectó por filtración y se secó a 50-55°C/10-20 torr, durante 8-16 horas para obtener sal mesilato 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (~250 mg) como un sólido amarillento. El patrón de difracción de rayos X que muestra máximos en 2θ = 7.7°, 10.1°, 20.3°, 26.2°.

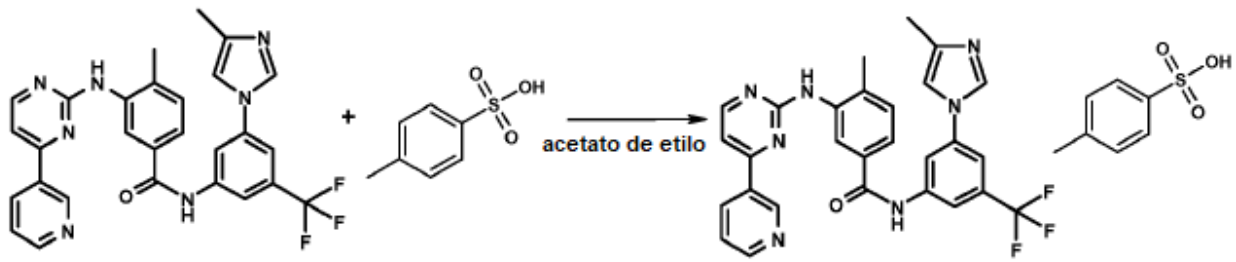
Ejemplo 4. Preparación de referencia de sal de bencilsulfonato



AMN107 Sal bencilsulfonato AMN107

A un matraz de fondo redondo de 1L equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un condensador, se le cargaron 4 g de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y 500 mL de acetato de etilo. La lechada se agitó y calentó a 76°C (reflujo) y se mantuvo a esta temperatura, durante 40 minutos. A la solución clara resultante, se le adicionaron 7.5 mL de solución 1 M de ácido bencenosulfónico (en acetato de etilo). La mezcla se agitó a 76°C, durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente por enfriamiento natural (velocidad de enfriamiento ~0.5°C/min) y se mantuvo a temperatura ambiente, durante ~1 hora. El sólido se recolectó por filtración y se secó a 50-55°C/10-20 torr, durante 8-16 horas para obtener 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida sal mono bencilsulfonato como un sólido amarillento. Punto de fusión = ~260°C; patrón de difracción de rayos X que muestra máximos en 2θ = 6.5°, 7.8°, 9.4°, 10.4°, 13.7°, 17.0°, 17.5°, 17.9°, 18.8°, 21.2°.

Ejemplo de referencia 5. Preparación de sal p-tolueno sulfonato



AMN107 Sal p-tolisulfonato AMN107

A un reactor de 75 mL equipado con una sonda de temperatura y un condensador, se le cargaron 305.6 mg de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y 30 mL de acetato de etilo. La lechada se agitó y calentó a 76°C. A la solución, se le adicionaron 580 µL de solución 1 M del ácido p-tolueno sulfónico (en acetato de etilo). La mezcla se agitó a 76°C, durante seis horas, se enfrió a 25°C a una velocidad de 0.5°C/minuto y se mantuvo a 25°C durante la noche. El sólido se recolectó por filtración y se secó a 50-55°C/10-20 torr, durante 8-16 horas para obtener la sal p-tolueno sulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (~250 mg) como un sólido de color blanco. Punto de fusión t= ~187°C; patrón de difracción de rayos X que muestra máximos en 2θ = 7.3°, 15.4°, 16.1°, 17.5°, 18.3°, 19.0°, 19.7°, 22.5°.

Ejemplo de referencia 6. Sal clorhidrato

Se cargaron la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida y aproximadamente 400 mL de metanol en un matraz. Mientras se agita, se adicionaron gota a gota 744.4 mg de solución de HCl al 37%. La lechada se vuelve clara. La solución se agita durante 30 minutos. La solución se concentra a 100 mL. A continuación, la solución se agitó durante 2 horas; se obtiene una lechada. La lechada se filtra y se seca con vacío casero durante la noche a 50°C. La forma polimórfica B se obtiene con un rendimiento de aproximadamente 72.6%.

Ejemplo 7

Aproximadamente 50-60 mg de la forma A de base libre 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-ilpirimidin- 2-ilamino)-benzamida se suspendió en 0.75 mL de un solvente enumerado. La cantidad estequiométrica de un ácido indicado se adicionó posteriormente a la suspensión. Para ácidos inorgánicos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante aproximadamente 5 horas, y para ácidos sulfónicos, se agitó a 50°C durante la noche. Los sólidos se recogieron por filtración y se analizaron por XRPD y RMN.

Tabla 1. Formación de sal clorhidrato (referencia)

Solvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	^{1}H-RMN
Metanol	La lechada se hace más fina después de la adición de HCl.	Buena; forma B	Sin pico de solvente
Etanol	La lechada se hace más fina después de la adición de HCl.	Buena; formas A & B	Sin pico de solvente
2-Propanol	La lechada se hace más fina después de la adición de HCl.	Buena; forma A	Sin pico de solvente
Acetona	La lechada se hace más fina después de la adición de HCl.	Excelente; forma A	---
Acetato de etilo	La lechada se hace más fina después de la adición de HCl.	Buena; formas A & B	---
Tetrahidrofurano	La lechada se hace más fina después de la adición de HCl.	Excelente; forma A	---
Acetonitrilo	La lechada se hace más fina después de la adición de HCl.	Excelente; formas A & B	---
* excelente = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades por encima de 70 recuentos buena = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades dentro de 30-70 recuentos			

Tabla 2. Formación de sal de sulfonato (referencia)

Solvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	^{1}H-RMN
Metanol	La lechada se hace más fina después de la adición de H_2SO_4.	Buena; formas A & B	Sin pico de solvente
Etanol	La lechada se hace más fina después de la adición de H_2SO_4.	Buena; forma B	Sin pico de solvente
2-Propanol	La lechada se hace más fina después de la adición de H_2SO_4.	Pobre	---
Acetona	La lechada se hace más fina después de la adición de H_2SO_4.	Pobre	---
Acetato de etilo	La lechada se hace más fina después de la adición de H_2SO_4.	Pobre	---
Tetrahidrofurano	La lechada se hace más fina después de la adición de H_2SO_4.	Pobre	---
Acetonitrilo	La lechada se hace más fina después de la adición de H_2SO_4.	Pobre	---
* buena = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades dentro de 30-70 recuentos pobre = cuando los picos principales son amplios y sus intensidades por debajo de 30 recuentos; puede ser una sal amorfa y base libre forma A			

Tabla 3. Formación de sal de metanosulfonato

Solvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	^{1}H-RMN
Acetona	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C.	Pobre	1) 1.3% (p) acetona 2) ácido:base = 1.2:1.0
Tetrahidrofurano	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C.	Amorfa	---
*pobre = cuando los picos principales son amplios y sus intensidades por debajo de 30 recuentos.			

Tabla 4. Formación de sal de etano sulfonato (referencia)

Solvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	^{1}H-RMN
Acetona	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C.	Buena	1) 0.9% (p) acetona 2) ácido:base = 1.4:1.0
Tetrahidrofurano	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C.	Pobre	---
* buena = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades dentro de 30-70 recuentos pobre = cuando los picos principales son amplios y sus intensidades por debajo de 30 recuentos.			

La sal de etano sulfonato a partir de acetona tiene un patrón de difracción de rayos X que muestra máximos en 2θ = 6.6°, 7.9°, 9.5°, 14.2°, 17.8°.

Tabla 5. Formación de sal de benceno sulfonato (referencia)

Solvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	^{1}H-RMN
Tetrahidrofurano	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C.	Pobre	1) 1.2% (p) de THF 2) ácido:base = 1.4:1.0
Acetona	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C.	Pobre	---
* pobre = cuando los picos principales son amplios y sus intensidades por debajo de 30 recuentos.			

Tabla 6. Formación de sal p-tolueno sulfonato (referencia)

Solvente	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	^{1}H-RMN
Tetrahidrofurano	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C. Se obtuvo un sólido de color blanco por filtración.	Buena	1) 4.6% (p) de THF 2) ácido:base = 1.2:1.0
Acetona	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C. Se obtuvo un sólido de color blanco por filtración.	Buena	---
* buena = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades dentro de 30-70 recuentos			

Ejemplo 8

Aproximadamente 300-310 mg de la forma B de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida se suspendió en 9 mL de 2-propanol para HCl y 15 mL de acetona para los ácidos sulfónicos. La cantidad estequiométrica del ácido indicado se adicionó posteriormente a la suspensión. Para HCl, la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 5 horas, y para ácidos sulfónicos, se agitó a 50°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se recogió por filtración y se analizó por XRPD y RMN.

Tabla 7.

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	^{1}H-RMN
HCl (referencia)	Después de la adición de HCl, la lechada se volvió de color amarillo, luego blanco crema. Después de 4 horas de espera, la lechada era como pasta, difícil del verter y filtrar.	1) buena 2) forma A	1) desplazamientos cambiados 2) sin pico de solvente
Ácido metanosulfónico	La lechada se volvió más delgada y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C.	Pobre	1) desplazamientos cambiados 2) 0.67% (p) de acetona
Ácido etanosulfónico (referencia)	La lechada se volvió más delgada y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C.	Pobre	1) desplazamientos cambiados 2) sin pico de solvente
Ácido p-toluenosulfónico (referencia)	La lechada se volvió más delgada y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C. Se obtuvo un sólido de color blanco por filtración.	Buena	1) desplazamientos cambiados 2) sin pico de solvente

Ejemplo 9

Aproximadamente 100 mg de la forma B de base libre 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-ilamino)-benzamida se suspendió en 15 mL de metanol para los ácidos inorgánicos y en 15 mL de THF para los ácidos sulfónicos indicados a continuación. La cantidad estequiométrica del ácido enumerado se adicionó posteriormente a la suspensión, excepto para H_3PO_4, para la que se adicionaron dos equivalentes. La solución se agitó a 50°C, durante aproximadamente 5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración si se formó la lechada; de lo contrario, se aplicó un flujo lento de N_2 para evaporar algún solvente para producir una lechada más gruesa para la filtración. Los sólidos se analizaron por XRPD y RMN.

Tabla 8.

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	^{1}H-RMN
HCl (referencia)	La lechada se volvió clara mientras se calentaba y permaneció así. Se utilizó flujo lento de N_2 para evaporar algún solvente.	1) buena 2) forma B	1) desplazamientos cambiados 2) sin pico de solvente

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	^{1}H-RMN
H_2SO_4 (referencia)	La lechada se vuelve clara después del calentamiento. Se vuelve lechada durante el enfriamiento.	1) buena 2) forma A + B	1) desplazamientos cambiados 2) <2% de metanol
H_3PO_4 (difosfato) (referencia)	La lechada se vuelve más gruesa después de la adición de ácido.	1) excelente 2) diferente de la base libre y mono-sal	1) sin cambio de desplazamiento 2) sin pico de solvente
Ácido metanosulfónico	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C.	Pobre	1) desplazamientos cambiados 2) sin pico de solvente
Ácido bencenosulfónico (referencia)	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C.	Buena	1) desplazamientos cambiados 2) sin pico de solvente
Ácido p-toluenosulfónico (referencia)	La lechada se hizo más fina y se volvió amarilla después de la adición de ácido. No se vuelve clara a 50°C. Se obtuvo un sólido de color blanco por filtración.	Excelente	1) desplazamientos cambiados 2) sin pico de solvente

El análisis elemental se utilizó para comprobar la formación de sal para la sal difosfato. Los resultados son los siguientes:

Tabla 9. (referencia)

	C	H	N	P
Teórico	45.91	3.83	13.39	8.47
H_3PO_4 anterior	45.86	3.81	13.32	9.01

Ejemplo 10

Aproximadamente 100 mg de la forma B de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-ilamino)-benzamida se suspendió en 15 mL de metanol para HCl y H_2SO_4 y en 15 mL de acetato de etilo para ácido metanosulfónico. La cantidad enumerada del ácido enumerado se adicionó posteriormente a la suspensión. La solución se agitó a temperatura ambiente (HCl) o 50°C (H_2SO_4 y ácido metanosulfónico). Se obtuvieron los sólidos evaporando el solvente a sequedad utilizando un flujo lento de N_2 y se analizaron por XRPD y RMN.

Tabla 10.

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad*	^{1}H-RMN
1 equivalente de HCl (referencia)	La lechada se volvió clara mientras se calentaba y permaneció así.	1) buena 2) forma B	1) desplazamientos cambiados 2) sin pico de solvente
2 equivalentes de HCl (referencia)	La lechada se volvió clara mientras se calentaba y permaneció así.	Amorfa	---
0.5 equivalentes de H_2SO_4 (referencia)	La lechada se volvió clara mientras se calentaba y permaneció así	1) buena 2) forma A & base libre forma B	1) desplazamientos cambiados 2) pequeño pico de solvente
1 equivalente de H_2SO_4 (referencia)	La lechada se volvió clara después de la adición de ácido y permaneció así.	1) buena 2) forma A	1) desplazamientos cambiados 2) sin pico de solvente
1 equivalente de ácido metanosulfónico	La lechada se volvió clara después de la adición de ácido y permaneció así después de 4 horas de espera.	Pobre	1) ácido:base = 1.3:1.0 2) sin pico de solvente
2 equivalentes de ácido metanosulfónico	La lechada se volvió clara después de la adición de ácido y permaneció así después de 4 horas de espera.	Pobre	1) ácido:base = 1.9:1.0 2) sin pico de solvente

Ejemplo 11

Aproximadamente 300 mg de la forma B de base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-ilamino)-benzamida se suspendió en 30 mL de metanol para los ácidos inorgánicos y en 30 mL acetato de etilo para los ácidos sulfónicos. La suspensión se calentó a temperatura de reflujo de -64°C, para metanol y 76°C, para acetato de etilo. La cantidad estequiométrica del ácido enumerado, disuelta en el correspondiente solvente, se adicionó posteriormente a la solución. La solución se agitó bajo reflujo, durante 5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recolectó por filtración y se analizó por XRPD.

Tabla 11.

Ácido	Comentarios	Forma
H_2SO_4 (referencia)	La lechada se volvió clara bajo reflujo. Se precipitó el sólido después de la espera.	1) sulfato 2) forma B
H_3PO_4	La lechada se volvió clara bajo reflujo. Se precipitó el sólido después de la espera.	Monofosfato

Ácido	Comentarios	Forma
Ácido metanosulfónico	La solución permaneció en lechada bajo reflujo. Se volvió más delgada y se volvió amarilla después de la adición de ácido.	Metano sulfonato
Ácido benceno sulfónico (referencia)	La solución permaneció en lechada bajo reflujo. Se volvió más delgada y se volvió amarilla después de la adición de ácido.	Benceno sulfonato
Ácido p-tolueno sulfónico (referencia)	La solución permaneció en lechada bajo reflujo. Se volvió clara después de la adición de ácido.	p-Tolueno sulfonato

Comportamiento Térmico

La LOD y la temperatura de descomposición de las sales de la invención se determinaron mediante TGA, y se determinó el punto de fusión por DSC.

Tabla 12.

Sal	LOD	Temperatura de descomposición (°C)*	Punto de fusión (°C)
Clorhidrato (forma B) (referencia)	2.60% (TA-150°C) 4.87% (150-250°C)		
Monofosfato	0.29% (TA-200°C)	212	-208
Sulfato (forma B) (referencia)	0.15% (TA-200°C)	201	1) 126.5 2) 206.2
Metano sulfonato	0.44% (TA-150°C)	260	160.1
Etano sulfonato (referencia)	0.74% (TA-150°C)	220	1) 259.2 2) 261.3
Benceno sulfonato (referencia)	0.63% (TA-250°C)	260	>258.7
p-Tolueno sulfonato (referencia)	0.26% (TA-150°C)	256	1) 187 2) 232
* La temperatura de descomposición se determinó por el inicio de la primera derivada de la pérdida de peso de la muestra v. temperatura de los datos de TGA			

Higroscopicidad

La higroscopicidad de las sales de la invención se determinó mediante TGA después de un día a temperatura ambiente y 93% de humedad relativa.

Tabla 13.

Sal	% de ganancia de humedad
Clorhidrato (forma B) (referencia)	0.20
Monofosfato	1.33
Sulfato (forma B) (referencia)	0.22
Metano sulfonato	0.22
Etano sulfonato (referencia)	1.11
Benceno sulfonato (referencia)	0.11
p-Tolueno sulfonato (referencia)	1.02
Forma B base libre de control (referencia)	0.08

Se debe observar que, tras pruebas adicionales, los resultados de higroscopicidad han variado. Al menos con respecto a la sal clorhidrato, la humedad se pierde demasiado rápidamente en la prueba para capturar el valor verdadero; que también puede ser cierto para las otras sales.

Solubilidad

La solubilidad de las sales de la invención se determinó en soluciones reguladoras de pH 6.8, pH 3.0 y pH 1.0 suspendiendo 1-5 mg de cada sal en 10 mL de solución acuosa correspondiente. Las muestras se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante al menos 20 horas para pH 6.8 y 3.0 o aproximadamente 5 horas para pH 1.0. El sobrenadante se filtró y se usó para la determinación de la solubilidad por espectroscopia UV-VIS. El residuo sólido se analizó por XRPD.

Tabla 14.

Soluto	Solubilidad a pH 6.8 (µg/mL)	Solubilidad a pH 3.0 (µg/mL)	Solubilidad a pH 1.0 (µg/mL)
Sal clorhidrato (forma B) (referencia)	0.3	0.9	1040
Sal monofosfato	----	----	1160
Sal sulfato (forma B) (referencia)	0.1	6.5	1380
Sal metano sulfonato	0.4	5.2	1330
Sal etano sulfonato (referencia)	0.4	2.8	----
Sal benceno sulfonato (referencia)	<3.0	----	1420
Sal p-tolueno sulfonato (referencia)	<8.0	<10.0	1340
Control base libre forma B (referencia)	0.2	2.8	839

Pruebas comparativas

La estabilidad tanto de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (forma B) como sal clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida monohidrato (forma B) se evaluaron como se describe a continuación.

Tabla 15.

Condiciones de la prueba	Forma de sal			
	Base libre (forma B) (referencia)		Hidrocloruro monohidrato (forma B) (referencia)	
	Productos de degradación Ensayo [% área]	Apariencia	Productos de degradación Ensayo [% área]	Apariencia
Sin estrés	0.00 100.99 [100.00]	----	0.00 99.10 [100.00]	----
Soluciones o suspensiones al 0.1%, 1 semana a 80°C				
pH 1 (pH medido: 1.26) PH 1; 1 semana @ 50°C	60.61 50.22 [45.31] 6.58 94.01 [93.44]	A* A*	62.06 46.68 [42.93] 6.86 94.14 [93.21]	A* A*
pH 2 (pH medido: 2.00)	5.20 96.00 [94.86]	B↓	8.41 91.77 [91.61]	B↓
pH 3 (pH medido: 2.94)	0.00 102.19 [100.00]	A↓	0.00 98.84 [100.00]	B↓
pH 5 (pH medido: 5.01)	0.00 100.80 [100.00]	A↓	0.00 100.02 [100.00]	A↓
pH 7 (pH medido: 6.02)	0.00 100.14 [100.00]	A↓	0.00 99.56 [100.00]	B↓
pH 9 (pH medido: 8.92)	0.00 99.19 [100.00]	A↓	0.00 101.19 [100.00]	B↓
pH 11 (pH medido: 10.86)	0.00 100.50 [100.00]	A↓	0.00 102.19 [100.00]	B↓
Agua (pH medido: 4.74) (pH medido para sal HCl: 4.22)	0.00 101.93 [100.00]	A↓	0.00 101.43 [100.00]	A↓
Etanol	0.04 99.85 [100.00]	A*	0.06 100.41 [100.00]	A*

Condiciones de la prueba	Forma de sal				
	Base libre (forma B) (referencia)		Hidrocloruro monohidrato (forma B) (referencia)		
	Productos de degradación Ensayo [% área]	Apariencia	Productos de degradación Ensayo [% área]		Apariencia
Acetonitrilo	0.00 100.16 [100.00]		A*	0.00 100.33 [100.00]	B↓
Metanol	1.06 98.04 [98.90]		A*	1.29 99.169 [98.72]	A*
Soluciones o suspensiones al 2%, 1 día a temperatura ambiente					
0.5% CMC	0.00 98.28 [100.00]		A↓	0.00 103.06 [100.00]	A↓
HPMC celulosa 4000 al 0.5%	0.00 98.27 [100.00]		A↓	0.00 100.44 [100.00]	A↓
Tween 80 al 0.8%	0.00 98.78 [100.00]		A↓	0.00 102.42 [100.00]	A↓
Soluciones en DMSO al 5%, 1 día a temperatura ambiente					
dilución 1:100 en solución reguladora pH 6.8	0.00 96.98 [100.00]		A↓	0.00 101.85 [100.00]	A↓
Estado sólido, 1 semana 80°C, contenedor apretado					
Granel (HPLC)	0.00 99.77 [100.00]		A	0.00 100.77 [100.00]	A
Granel (XRPD)	Sin cambio			Sin cambio	
30% en mezcla 1	0.00 100.11 [100.00]		A	0.00 101.23 [100.00]	A

Condiciones de la prueba	Forma de sal				
	Base libre (forma B) (referencia)			Hidrocloruro monohidrato (forma B) (referencia)	
	Productos de degradación Ensayo [% área]	Apariencia		Productos de degradación Ensayo [% área]	Apariencia
30% en mezcla 2	2.17 94.28 [97.75]		A	2.08 93.43 [97.82]	A
Estado sólido, 1 semana 80°C, 75% de humedad relativa					
Granel (HPLC)	0.00 99.97 [100.00]		A	0.00 100.71 [100.00]	A
Granel (XRPD)	Sin cambio			Sin cambio	
30% en mezcla 1	0.00 99.38 [100.00]		B	0.00 100.88 [100.00]	B
30% en mezcla 2	3.71 89.37 [96.02]		B	1.89 92.17 [97.99]	B
Luz de xenón (aproximadamente 1200 kLuxh)					
Granel (HPLC)	0.00 A 96.03 [100.00]			0.00 A 99.73 [100.00]	
Granel (XRPD)	Sin cambio			Sin cambio	
Corrosividad a granel					
2 día, 80% humedad relativa con probeta de acero	N/A			Sin cambio	

↓ suspensión * solución clara después de la prueba de estrés

A sin cambio de color B ligera decoloración

Mezcla 1: 30% de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (base libre o sal), 63% de lactosa 100 de malla/lactosa 200 de malla (50:50), 5% de crosprovidona, 1% de Aerosil 200, 1% de estearato de magnesio

Mezcla 2: 30% de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (base libre o sal), 34% de manitol 60, 34% de Avicel PH102, 1% de Aerosil 200, 1% de estearato de magnesio (% en peso de base libre o sal)

Tabla 16. Prueba de descomposición forzada

Condición de prueba	Apariencia	Productos de degradación	Ensayo [% área]
Sin estrés		0.00 (0)	99.22 [100.00]
Granel 3 días/100ºC	A	0.00 (0)	99.22 [100.00]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL agua 3 días/100°C	A*	0.75 (4)	97.04 [99.24]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL HCl 0.1 N 3 días/50°C	A* A*	11.64(7) 0.00(0)	89.15 [88.45] 100.04 [100.00]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL 0.1 N NaOH 3 días/50°C	A*	6.79(3)	94.64 [93.30]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL agua que contiene 200 ppm Fe^{3+}, Ni^{2+} y Cu^{2+} saturado con O_2 3 días/100°C	A*	1.66 (5)	96.89 [98.32]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL agua saturado con O_2 3 días/100°C	A*	0.58 (2)	99.37 [99.42]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL 10% H_2O_2 3 días/100°C	B*	0.34 (2)	98.85 [99.66]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL agua luz de xenón (1200 kLux)	B*	2.74 (5)	96.10 [97.23]

Las características químicas, fisicoquímicas y mórficas de tanto la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (forma B) como la sal clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida monohidrato (forma B) se evaluaron como se describe a continuación.

Determinación de la solubilidad aproximada: Se cargó una cantidad ponderada (20-50 mg) de muestra en 2 mL del solvente. La lechada obtenida se dejó equilibrar durante 24 horas a temperatura ambiente y luego se filtró. La concentración de DS en el filtrado saturado se midió mediante ya sea UV o HPLC.

Velocidad de disolución intrínseca (IDR): Las mediciones de velocidad de disolución se realizaron a 37ºC usando el método de disco giratorio (VanKell Instrument). Se utilizó una sola velocidad de rotación de 200 rpm. Para IDR en HCl 0.1 N, se utilizó un volumen de 800 mL y para IDR en agua, se utilizó un volumen de 200 mL. La solución se bombeó continuamente a través de una celda de medición UV y se recicló al recipiente de disolución.

Higroscopicidad: Las isotermas de sorción/desorción se recolectaron usando un dispositivo de sorción de vapor dinámico de Surface Measurements Systems (DVS-1). Las mediciones se llevaron a cabo a 25ºC.

Tabla 17. Características químicas y características físicoquímicas

Parámetro	Forma de sal			
	Base libre forma B (referencia)		Hidrocloruro monohidrato (forma B) (referencia)	
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

Parámetro	Forma de sal			
	Base libre forma B (referencia)		Hidrocloruro monohidrato (forma B) (referencia)	
Análisis elemental	Calculado	Encontrado	Calculado	Encontrado
%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 DSC (mol %) (10°C/minuto)	98.65		N/A debido a la descomposición antes de la fusión	
Pureza HPLC (% de área)	100.00		100.00	
Punto de fusión 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 solución o suspensión al 1% en agua	7.99		2.53	
Solubilidad (aproximadamente a 25ºC, mg/mL)				
HCl 0.1 N	0.60		0.94	
HCl 0.01 N	0.0014		0.08	
Solución reguladora de fosfato, pH 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 hasta 200°C)		0.91 (TA hasta 80°C)	
Solventes residuales (%)	0.2		0.0	
Velocidad de disolución intrínseca (mg $min^{-1}cm^{-2}$)				
pH 1 (0.1 N HCl)	0.17		0.17	
Agua	0.0013		0.0024	

REIVINDICACIONES

1. Una sal de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida, que es la sal monofosfato, o la sal metanosulfonato.

2. La sal de la reivindicación 1, en la que la sal es la sal monofosfato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

3. La sal de la reivindicación 2 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que muestra máximos a 2θ = 6.1°, 7.5°, 9.1°, 15.8°, 17.5°, 18.3°, 21.8°, 23.1°, 24.9°, 26.6°.

4. La sal de la reivindicación 1, en la que la sal es la sal metanosulfonato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida.

5. La sal de la reivindicación 4 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que muestra máximos a 2θ = 7.7°, 10.1°, 20.3°, 26.2°.

6. Un método de preparación de una sal de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-ilamino)-benzamida como se menciona en la reivindicación 1, que comprende la etapa de: reacción de la base libre de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fosfórico y ácido metanosulfónico en un solvente.

7. Una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

8. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5; y

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

9. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de proteína quinasa.

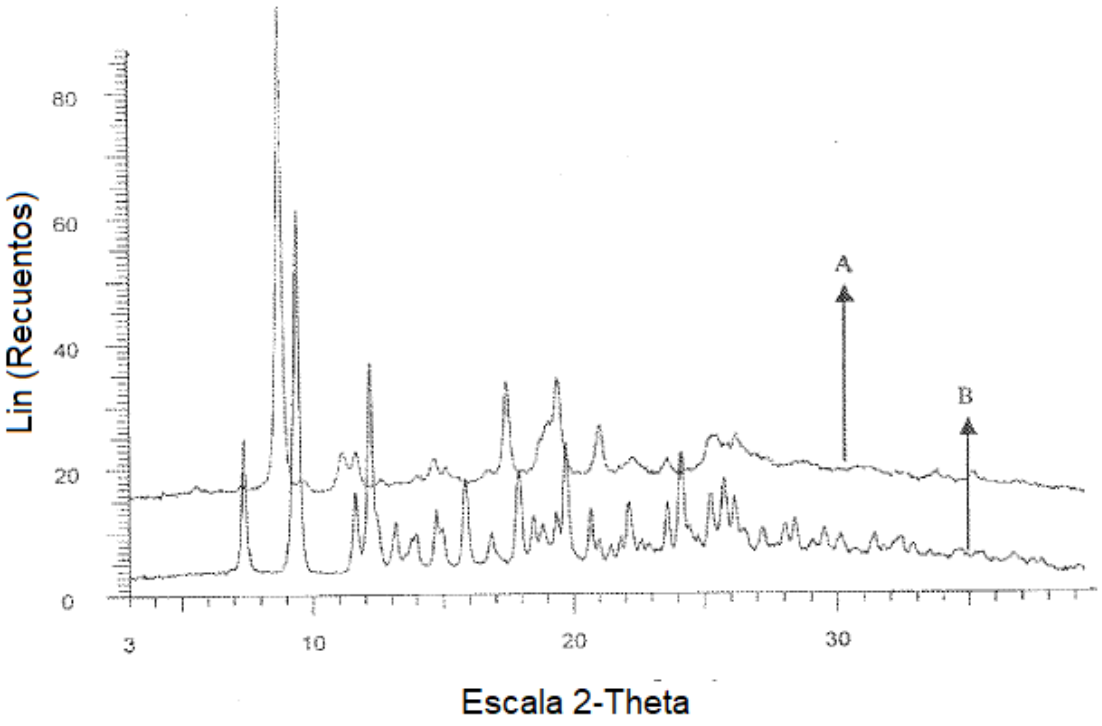


Figura 1

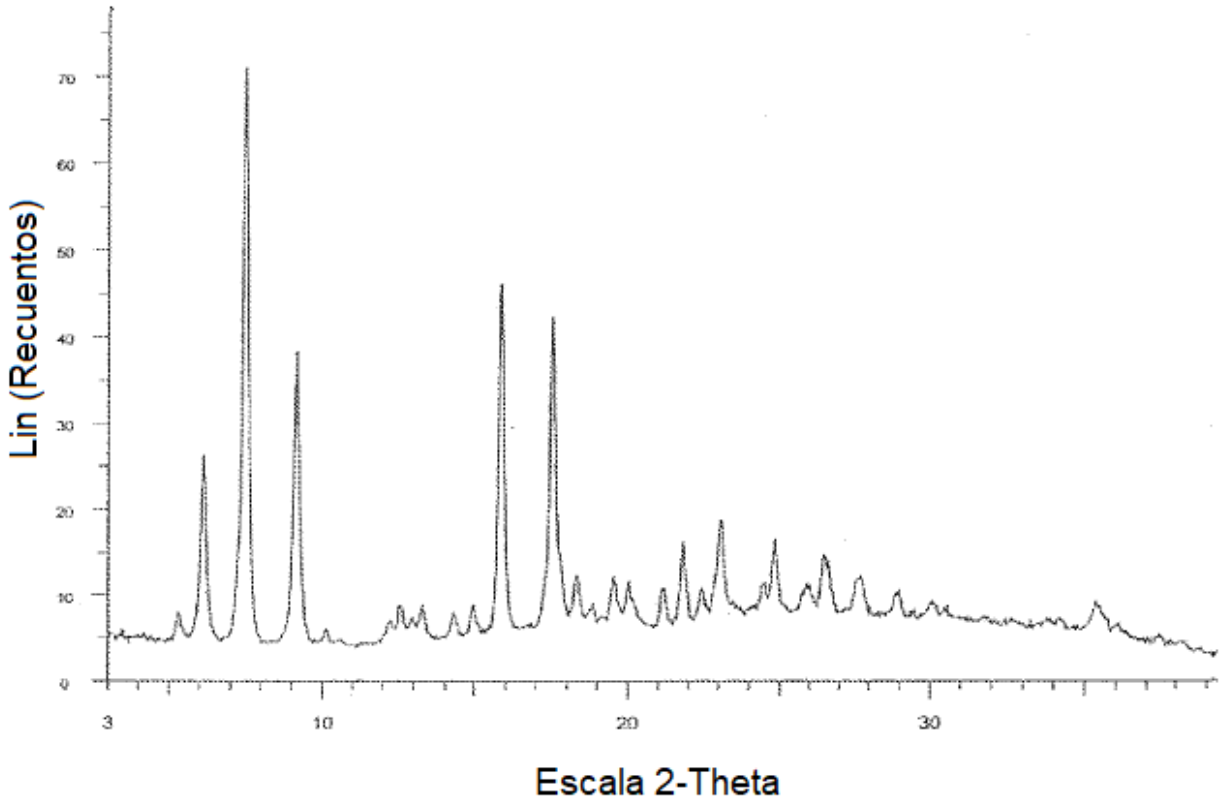


Figura 2

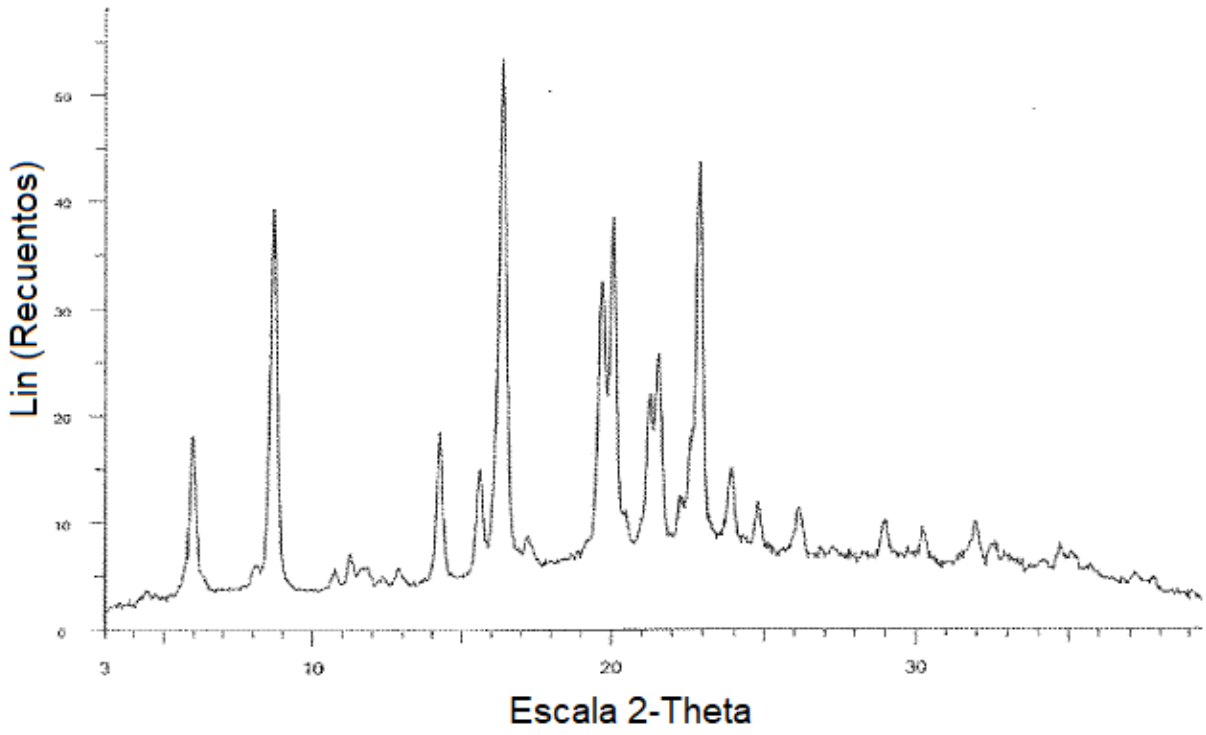


Figura 3

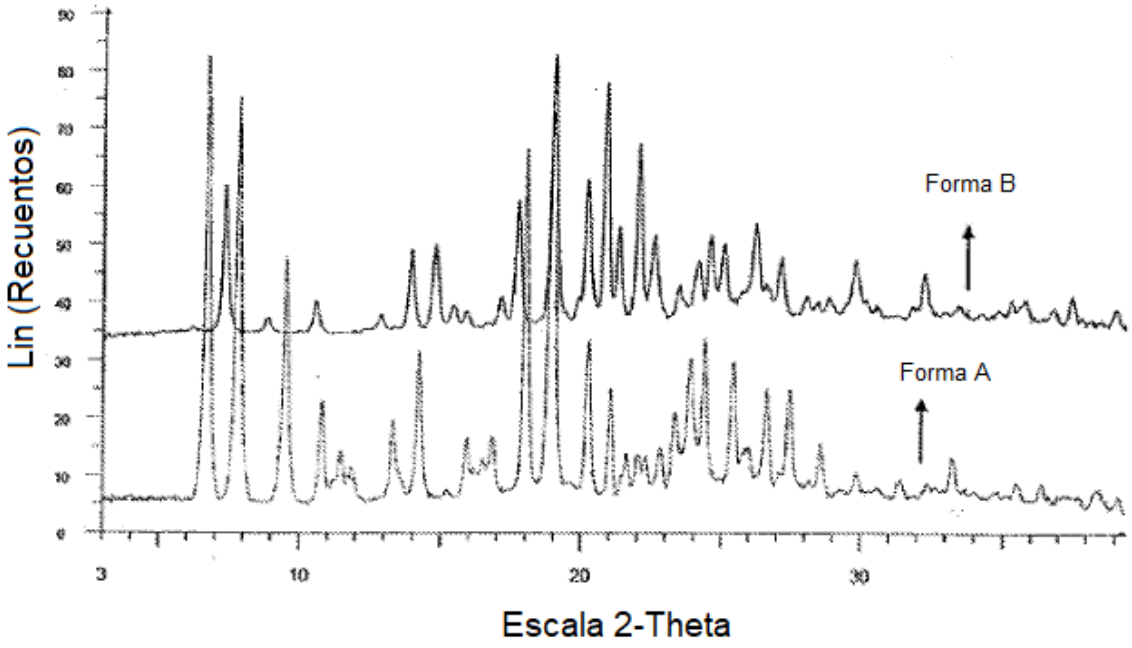


Figura 4

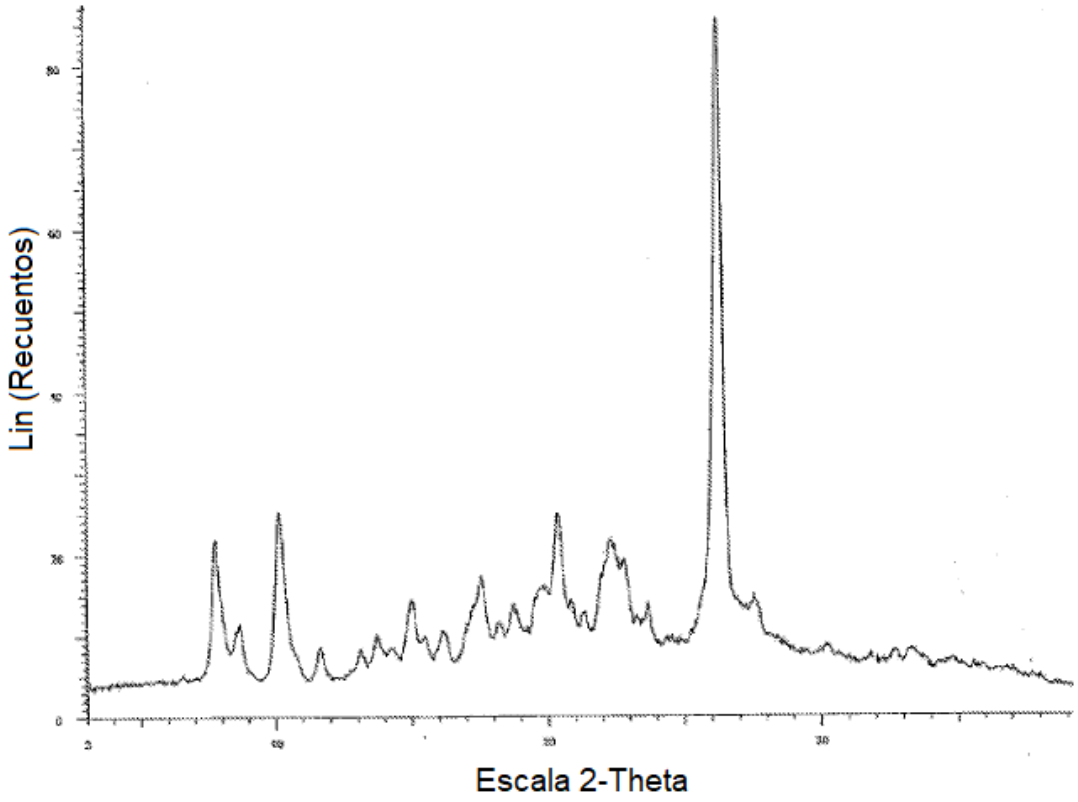


Figura 5

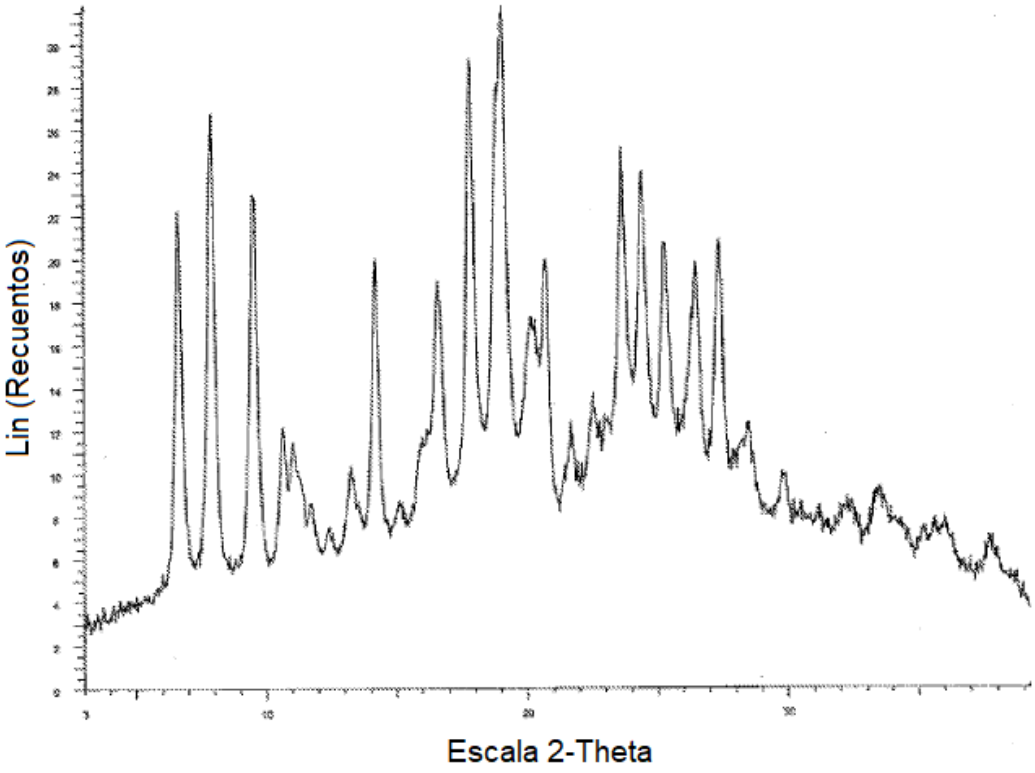


Figura 6

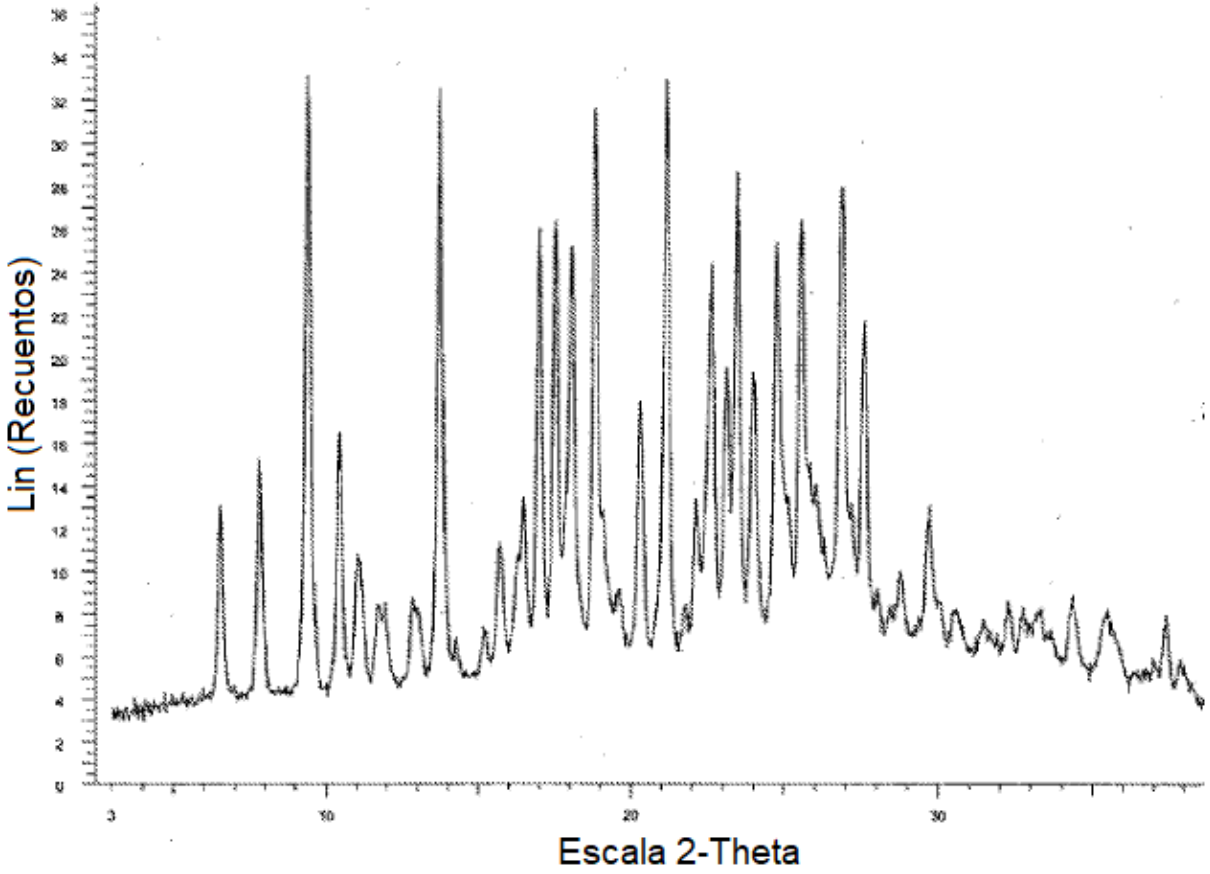


Figura 7

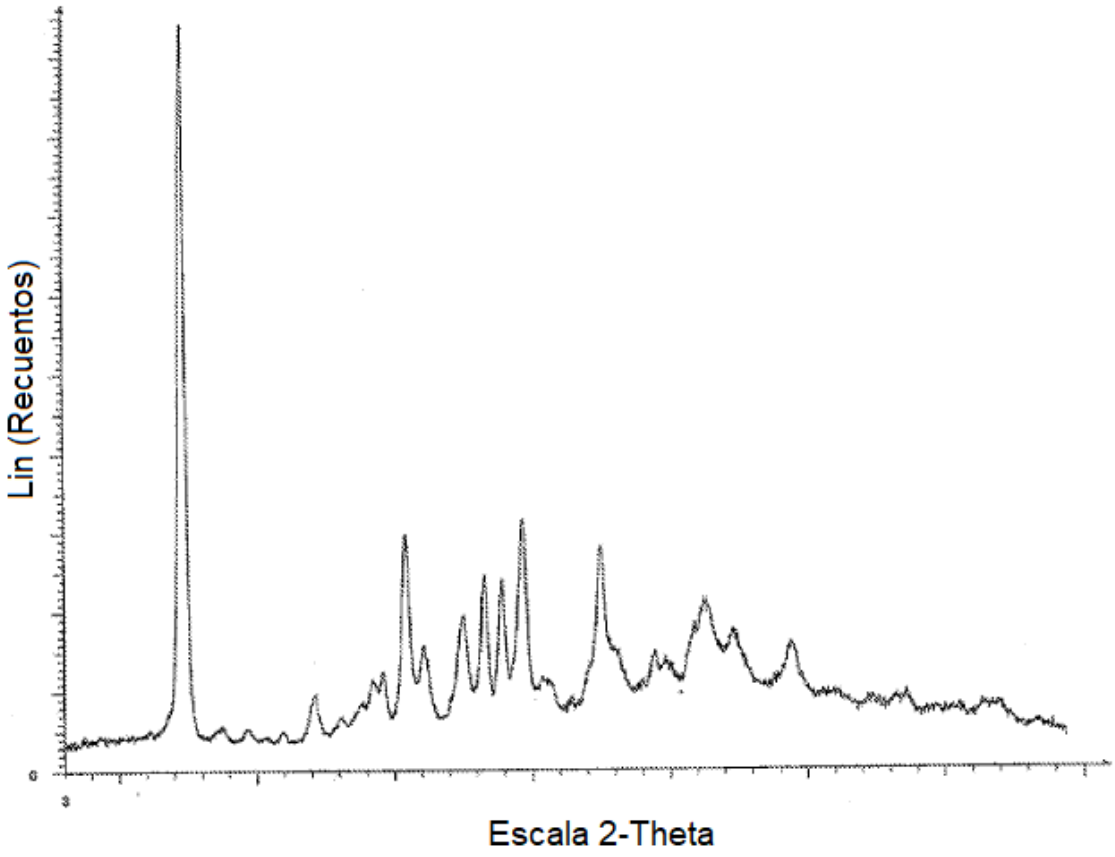


Figura 8