

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 648 288**

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 12160493 (8)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2535337**

54) Título: **Formas cristalinas 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 y su forma amorfa**

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:

29.12.2017

73) Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH y

NOVARTIS PHARMA GMBH (50.0%)

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

ES 2 648 288 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 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 y su forma amorfa.

Antecedentes de la invención

5 Campo de la invención

Esta invención, se refiere a formas cristalinas o polimorfos 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, como se describe en las reivindicaciones así como a composiciones farmacéuticas que las comprenden. También se divulgan métodos para fabricar las mismas y métodos de tratamiento con su uso.

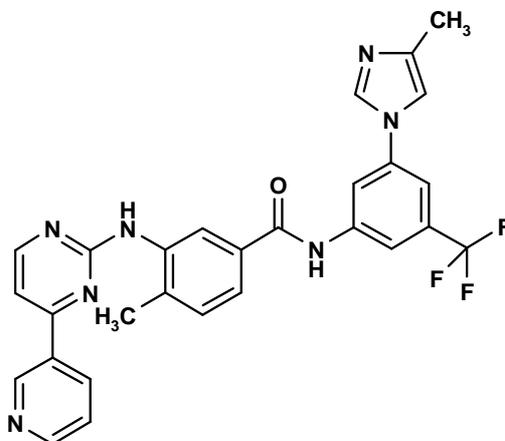
10 Técnica antecedente relacionada

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 de anaquel, la solubilidad, las propiedades de formulación, y las propiedades de procesamiento de un fármaco. En adición, la acción de un fármaco puede ser afectada por el polimorfismo de la molécula del fármaco. Diferentes polimorfos tienen diferentes velocidades de absorción en el cuerpo, conduciendo a una actividad biológica más baja o más alta que la deseada. En los casos extremos, un polimorfo indeseado puede mostrar inclusive toxicidad. La presentación de una forma polimórfica desconocida durante la fabricación puede tener un enorme impacto.

El entendimiento y el control del polimorfismo, entonces, da una ventaja decisiva en la aparición de nuevos fármacos en el mercado. Primero y más importante, la predicción de cualesquiera posibles polimorfos para un producto de fármaco se puede utilizar 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 cuáles 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 de anaquel. 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.

El compuesto 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 la Fórmula:



35 se describe en la Publicación Internacional Número WO 2004/005281 A1, por ejemplo, en el Ejemplo 92. Se atribuyen valiosas propiedades farmacológicas a este compuesto; por consiguiente, se puede utilizar, por ejemplo, como un inhibidor de cinasa de proteína útil en la terapia de enfermedades que respondan a la inhibición de la actividad de la cinasa de proteína. 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.

La Publicación Internacional Número WO 2004/005281 A1 no proporciona información acerca de las posibles modificaciones de cristal 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. El compuesto se recristaliza a partir de una mezcla de tetrahydrofurano y acetato de etilo, pero la Publicación Internacional Número WO 2004/005281 A1 no da indicación alguna de que la recristalización 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 la 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 solventes, la duración de la cristalización, etc. La WO 2005/039586 divulga la actividad de nilotinib en diversas proteínas quinasas. Weisberg et al, Cancer Cell, XX, Vol 7, N° 2, 2005, páginas 129-141 discute 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 and Golemovic et al, 2005 11(13), 4941-4947) discuten la actividad in vitro de nilotinib en líneas celulares resistentes al imatinib.

Resumen de la Invención

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

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

También se describen 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 aquí; y

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

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de proteína, el cual comprende el paso de administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, 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, de la presente divulgación.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 muestra los patrones de difracción en polvo de rayos-X (XRPDs) 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 la 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 3 muestra el espectro infrarrojo de transformación Fourier (FT-IR) para la forma A de la sal de clorhidrato 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, 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 transformación Fourier (FT-RAMAN) para la forma A de la sal de clorhidrato 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, como se registra utilizando un instrumento Bruker RFS-100.
- 5 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.
- La Figura 6 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma A' de la sal de clorhidrato 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.
- 10 La Figura 7 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma A'' de la sal de clorhidrato 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.
- La Figura 8 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma B de la sal de clorhidrato 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.
- 15 La Figura 9 muestra el espectro FT-IR para la forma B de la sal de clorhidrato 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, como se registra en Nujol mull entre dos placas de KBr utilizando un instrumento Bruker IFS-55.
- La Figura 10 muestra el espectro FT-RAMAN para la forma B de la sal de clorhidrato 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, como se registra utilizando un instrumento Bruker RFS-100.
- 20 La Figura 11 muestra la termogravimetría y la curva de análisis térmico diferencial para la forma B de la sal de clorhidrato 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.
- La Figura 12 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma B' de la sal de clorhidrato 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.
- 25 La Figura 13 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma S_B de la sal de clorhidrato 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.
- La Figura 14 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma S_B' de la sal de clorhidrato 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.
- La Figura 15 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma C de la sal de clorhidrato 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.
- 30 La Figura 16 muestra el espectro FT-IR para la forma C de la sal de clorhidrato 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, 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 la 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 la 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_C de la sal de clorhidrato 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.
- 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 la 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_E de la sal de clorhidrato 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.
- 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 la 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 23 muestra el espectro FT-IR para la forma amorfa de la sal de clorhidrato 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, como se registra en Nujol mull, entre dos placas de KBr, utilizando un instrumento Bruker IFS-55.

La Figura 24 muestra el espectro FT-RAMAN para la forma amorfa de la sal de clorhidrato 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, 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 (o sulfato) 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, de acuerdo con la presente invención.

Descripción Detallada de la Invención

Se pueden obtener la base libre 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, el clorhidrato 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, y el sulfato 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 (también denominado sulfato), en diferentes formas cristalinas. Estas "formas cristalinas" (o "modificaciones cristalinas" o "formas polimórficas" o "polimorfos", como se utilizarán los términos de una manera intercambiable en la presente), 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 verdaderos como los pseudo-polimorfos, es decir, las formas de hidrato y solvato, se incluyen en el alcance de las "formas cristalinas". En adición, "amorfo" se refiere a un estado sólido desordenado. Se debe observar 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. En adición, el término "aproximadamente" con respecto a los valores máximos del patrón en polvo de rayos-X (en °) significa en general dentro de 0.3°, más preferiblemente dentro de 0.2°, y de una manera muy preferible dentro de 0.1° del valor dado; de una manera alternativa, 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 la 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida cristalina o la sal de la misma está presente en una de las formas descritas en la presente, y de preferencia está presente al menos el 70 %, más preferiblemente al menos el 80 %, y de una manera muy preferible al menos el 90 % de una de las formas cristalinas descritas en la presente.

La presente divulgación describe una forma cristalina A sustancialmente pura de la base libre 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. La forma A de la base libre es ligeramente higroscópica (máxima absorción de agua de menos del 2 % a 25°C con una humedad relativa de hasta el 80 %), y tiene más bien una baja solubilidad en una solución reguladora acuosa, es decir, 2 miligramos/litro a un pH de 6.8, y >200 miligramos/litro a un pH de 1.0; el comportamiento higroscópico es reversible. Las propiedades térmicas básicas de la forma A fueron estudiadas mediante análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de exploración diferencial (DSC), y son como sigue:

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% (RT-200°C)

El patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma A de la base libre muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente

5 todos los máximos seleccionados a partir de aproximadamente 9.2°, 13.1°, 13.9°, 16.7°, 17.9°, 18.4°, 19.8°, 24.1°, y 25.8° (grados 2 θ). El término "aproximadamente" se aplica a cada máximo enlistado para esta y todas las demás formas mencionadas en esta divulgación. También se divulga una forma cristalina A sustancialmente pura de la base libre 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, como se caracteriza mediante el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 1.

10 También se describe una forma cristalina B sustancialmente pura de la base libre 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. La forma B de la base libre no es higroscópica (máxima absorción de agua de menos del 0.2 % a 25°C con una humedad relativa de hasta el 80 %), y tiene una solubilidad más bien baja en una solución reguladora acuosa, es decir, 0.2 miligramos/litro a un pH de 6.8, 2.8 miligramos/litro a un pH de 2.8, y 839 miligramos/litro a un pH de 1.0; el comportamiento higroscópico es reversible. Las propiedades térmicas básicas de la forma B fueron estudiadas mediante análisis termogravimétrico y calorimetría de exploración diferencial, 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)

15 El patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma B de la base libre muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir de aproximadamente 4.3°, 6.8°, 7.2°, 13.5°, 14.5°, 17.4°, 19.6°, y 26.7° (grados 2 θ). También se describe una forma cristalina B sustancialmente pura de la base libre 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 1.

20 En adición, también se ha demostrado que diferentes formas de sal aisladas 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 exhiben polimorfismo, es decir, tenderán a cristalizarse bajo diferentes formas cristalinas. Por ejemplo, cada una de las sales de clorhidrato y sulfato (sulfato) exhibe varias formas cristalinas distintas. Como se utiliza en la presente, "sal" se refiere a un compuesto preparado mediante la reacción de un fármaco de ácido o base orgánico, con un ácido o base mineral u orgánico farmacéuticamente aceptable; los minerales o los ácidos o bases orgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados son como se enlistan 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 los Estados Unidos de Norteamérica Pendiente Número 60/701,406 (Número 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 la 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_B, S_B', C, C', S_C, D, y S_E para la sal de clorhidrato, se pueden caracterizar por los patrones de difracción en polvo de rayos-X mostrados en las Figuras 2, 6-8, 12-15, y 18-21, respectivamente. Las formas A y B para la sal de sulfato (sulfato) se pueden caracterizar por los patrones de difracción en polvo de rayos-X mostrados en la Figura 25. De conformidad con lo anterior, las realizaciones adicionales de la presente divulgación se refieren a cada una de estas formas cristalinas sustancialmente puras de las sales mencionadas 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.

30 La forma A de la sal de clorhidrato es un dihidrato, que tiene una cristalinidad relativamente pobre. En la presencia de vapor de metanol, la forma A se convierte hasta la forma B (descrita más adelante). Una exploración de la calorimetría de exploración diferencial de la forma A indica que la deshidratación de la forma A (típicamente arriba de 77°C) es compleja; un evento endotérmico final a aproximadamente 210°C corresponde a una fusión como se muestra mediante DSC, TGA, y XRPD. El patrón de difracción en polvo de rayos-X 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 anhidra (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.

El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma A de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, y todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir de aproximadamente 8.5°, 11.0°, 11.5°, 17.2°, 18.8°, 19.2°, 20.8°, 22.1°, y 26.0° (grados 2 θ). Se describe una forma cristalina A sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se caracteriza mediante el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 2. El espectro FT-IR de la forma A de la sal de clorhidrato 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 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⁻¹. Una forma cristalina A sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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 se caracteriza por un espectro FT-IR que tiene al menos una, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todas las bandas IR mencionadas anteriormente. El espectro FT-RAMAN de la forma A de la sal de clorhidrato 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 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⁻¹. Una forma cristalina A sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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 se caracteriza por un espectro FT-RAMAN que tiene al menos una, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente 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.

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 dentro de unos cuantos minutos, bajo 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 preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir 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 θ). La presente divulgación se refiere a una forma cristalina A' sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X 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 preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir 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 θ). La presente divulgación se refiere a una forma cristalina A'' sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 7.

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 la presencia de etanol, la forma B se convierte hasta la forma A. Una exploración de calorimetría de exploración diferencial 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 calorimetría de exploración diferencial también muestra una segunda endoterma a aproximadamente 190°C, que corresponde a la fusión. El patrón de difracción en polvo de rayos-X a diferentes 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 dentro de unos cuantos minutos, bajo condiciones ambientales, hasta la forma B.

El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma B de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir 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 θ). La presente divulgación proporciona a una forma cristalina B sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 8. El espectro FT-IR de la forma B de la sal de clorhidrato 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 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⁻¹. Una forma

5 cristalina B sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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 se caracteriza por un espectro FT-IR que tiene al menos una, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todas las bandas IR mencionadas anteriormente. El espectro FT-RAMAN de la forma B de la sal de clorhidrato 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 como se muestra en la Figura 10. Las bandas RAMAN principales son de aproximadamente: 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^{-1} . Una forma cristalina B sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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 se caracteriza por un espectro FT-RAMAN que tiene al menos una, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todas las bandas RAMAN mencionadas anteriormente. 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.

15 El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma B' (anhidra) de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir 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 θ). La presente divulgación proporciona una forma cristalina B' sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se caracteriza mediante el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 12. Expuesta a la humedad, la forma B' anhidra se convierte de regreso hasta el monohidrato. Sobre todo, la forma B es favorecida en solventes con un bajo contenido de humedad (<5 %), y la forma A es favorecida en solventes con un alto contenido de humedad. La forma B de la sal de clorhidrato se puede producir a partir de metanol; sin embargo, parece que se cristaliza primero como un solvato de metanol (la forma S_B descrita adicionalmente más adelante), que luego se convierte rápidamente hasta 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.

30 También se describe la forma S_B de la sal de clorhidrato, que es un solvato de dimetanol correspondiente a la forma B de la sal de clorhidrato 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; esta forma se puede aislar 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 patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma S_B de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir 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 θ). También se describe una forma cristalina S_B sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 13. Otra forma cristalina relacionada es la forma S_B', 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_B' de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir 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 θ). También se describe una forma cristalina S_B' sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 14.

50 La forma C de la sal de clorhidrato es otro monohidrato. En la presencia de vapor de metanol, la forma C se convierte hasta la forma B. Una exploración de calorimetría de exploración diferencial de la forma C muestra una primera endoterma a aproximadamente 100°C-120°C, que corresponde a la deshidratación, es decir, la transición hasta una forma cristalina anhidra C'; la calorimetría de exploración diferencial también muestra una segunda endoterma a aproximadamente 180°C, que corresponde a la fusión. El patrón de difracción en polvo de rayos-X a diferentes temperaturas muestra la forma anhidra C' entre aproximadamente 155°C y 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.

60 El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma C de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir 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 θ). Una realización particularmente preferida de la presente divulgación se refiere a una forma cristalina C sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se

caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 15. El espectro FT-IR de la forma C de la sal de clorhidrato 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 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^{-1} . También se describe una forma cristalina C sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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 se caracteriza por un espectro FT-IR que tiene al menos una, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todas las bandas IR mencionadas anteriormente. El espectro FT-RAMAN de la forma C de la sal de clorhidrato 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 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^{-1} . También se describe una forma cristalina C sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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 se caracteriza por un espectro FT-RAMAN que tiene al menos una, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todas las bandas RAMAN mencionadas anteriormente.

La deshidratación de la forma C conduce a una forma cristalina anhidra C'. La forma C' se convierte, dentro de unos cuantos minutos, bajo condiciones ambientales, hasta 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 preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir de aproximadamente 6.7°, 6.9°, 9.1°, 11.4°, 12.0°, 13.8°, 14.2°, 24.8°, y 25.8° (grados 2 θ). También se describe una forma cristalina C' sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 18.

También se describe la forma Sc de la sal de clorhidrato, que es un solvato de metanol que corresponde a la forma C de la sal de clorhidrato 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. La forma C parece cristalizarse primero como un solvato de metanol (forma Sc), que luego se convierte rápidamente hasta la forma de monohidrato C cuando se expone al aire. Sin embargo, el solvato de metanol no se convierte hasta la forma C si se seca al vacío; el secado con aire es suficiente para la conversión hasta la forma C. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma Sc de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir 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 2 θ). También se describe una forma cristalina Sc sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X 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 preferiblemente al menos dos, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir de 5.7°, 8.4°, y 9.8° (grados 2 θ); 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. También se describe una forma cristalina D de la sal de clorhidrato 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, 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_E, la cual es un solvato de dimetil-formamida de la sal de clorhidrato. La forma S_E se puede obtener 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_E de la sal de clorhidrato muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir 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 2 θ). También se describe una forma cristalina S_E sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 21.

En adición a todas las formas cristalinas anteriormente mencionadas (es decir, polimorfos, pseudo-polimorfos) de la sal de clorhidrato 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, la sal de clorhidrato también existe en una forma amorfa. La forma amorfa se convierte de una manera espontánea hasta la sal de clorhidrato de la forma A después de su almacenamiento

en diferentes humedades relativas. En la presencia de vapor de metanol, la forma amorfa se convierte hasta la forma B. Un patrón de difracción en polvo de rayos-X representativo de la forma anhidra de la sal de clorhidrato 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 se muestra en la Figura 22. El espectro FT-IR de la forma amorfa de la sal de clorhidrato 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 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^{-1} . También se describe una forma amorfa sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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 se caracteriza por un espectro FT-IR que tiene al menos una, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todas las bandas IR mencionadas anteriormente. El espectro FT-RAMAN de la forma amorfa de la sal de clorhidrato 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 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^{-1} . También se describe una forma amorfa sustancialmente pura de la sal de clorhidrato 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 se caracteriza por un espectro FT-RAMAN que tiene al menos una, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todas las bandas RAMAN mencionadas anteriormente.

La forma A de la sal de sulfato (también denominada sulfato) 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 una realización de esta invención. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma A de la sal de sulfato 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 muestra al menos uno, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir de aproximadamente 6.3°, 7.7°, 9.5°, 10.7°, 17.9°, y 18.9° (grados 2 θ). Una realización particularmente preferida de la presente invención se refiere a una forma cristalina A sustancialmente pura de la sal de sulfato 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 25.

La forma B de la sal de sulfato (también denominada sulfato) 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 otra realización de esta invención. El patrón de difracción en polvo de rayos-X para la forma B de la sal de sulfato (sulfato) 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 muestra al menos, más preferiblemente al menos dos, todavía de una manera más preferible al menos cuatro, y muy preferiblemente todos los máximos seleccionados a partir de aproximadamente 7.3°, 17.7°, 19.0°, 20.2°, y 20.8° (grados 2 θ). Una realización particularmente preferida de la presente invención se refiere a una forma cristalina B sustancialmente pura de la sal de sulfato 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, como se caracteriza por el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Figura 25.

En adición a las formas cristalinas anteriormente mencionadas de la sal de sulfato (sulfato) 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, la sal de sulfato también existe en una forma amorfa. Una realización preferida de la presente invención comprende una forma amorfa sustancialmente pura de la sal de sulfato 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.

Se pueden emplear diferentes métodos para lograr las formas cristalinas de cada una de la base libre (formas A y B), la sal de clorhidrato (formas A, A', A'', B, B', S_B, S_B', C, C', S_C, D, y S_E), y la sal de sulfato (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. Estos métodos son como se estipulan anteriormente, y como se estipulan 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 solvente.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina sustancialmente pura de la sal de sulfato (o 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 o una sal de la misma, de acuerdo con una de las realizaciones anteriores de la presente invención; y

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

La forma cristalina sustancialmente pura es, por ejemplo, la forma B de la sal de clorhidrato 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. De preferencia, más del 50 %, más preferiblemente al menos el 70 %, todavía de una manera más preferible al menos el 80 %, y muy preferiblemente al menos el 90 % de la forma cristalina presente en la composición, es una de las formas seleccionadas.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende significar 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 cinasa de proteína. La cantidad de un compuesto dado de la divulgación que será terapéuticamente efectiva variará dependiendo de factores tales como la condición de la enfermedad y la severidad de la misma, la identidad del sujeto que lo necesite, etc., cuya cantidad puede ser determinada rutinariamente por los expertos ordinarios en este campo.

El al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser fácilmente seleccionado por un experto ordinario en la materia, y será determinado 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 esta 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 tabletas, 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 cinasa de proteína, el cual comprende el paso de administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina sustancialmente pura 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 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 la 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida. De preferencia, más del 50 %, más preferiblemente al menos el 70 %, todavía de una manera más preferible al menos el 80 %, y muy preferiblemente 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 se puede llevar a cabo mediante la administración de una composición farmacéutica de esta divulgación, o por cualquier otro medio efectivo.

Ejemplo 1- Referencia

Aproximadamente 100 miligramos 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 mililitros de varios solventes diferentes (metanol, etanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, tetrahidrofurano, y acetonitrilo) durante al menos 48 horas a temperatura ambiente. No se presenta transición de forma alguna.

Ejemplo de referencia 2

Aproximadamente 50 miligramos de la forma B de la sal de clorhidrato 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 se equilibran con 1 mililitro de un solvente enlistado 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). Luego las soluciones se filtran y se secan durante 10 minutos al aire. La parte sólida se investiga entonces mediante difracción en polvo de rayos-X. Si se observan diferencias, se llevan a cabo investigaciones adicionales (DSC, TGA, infrarrojo (IR), microscopio de electrones de exploración (SEM)). La solubilidad aproximada en el solvente se determina después de la evaporación del solvente al vacío mediante gravimetría.

Tabla 3. Equilibrio con solventes a 25°C.

Solvente	Solubilidad (mg/g)	Forma
Acetona	0.2	B
Acetonitrilo	0.3	B

Solvente	Solubilidad (mg/g)	Forma
Etanol (al 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

Tabla 4. Equilibrio con solventes a 50°C.

Solvente	Solubilidad (mg/g)	Forma
Acetona	1.0	B
Acetonitrilo	2.1	B
Etanol (al 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 hasta el B)
DMSO	>27.5	-- (demasiado soluble)

Ejemplo de referencia 3

Se equilibraron mezclas de las formas A y B de la sal de clorhidrato 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 en diferentes solventes.

Tabla 5. Equilibrio de las mezclas A-B.

Solvente	Forma	Comentarios
Etanol (al 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).		

5

Ejemplo de referencia 4

El residuo (sal de clorhidrato 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) del Ejemplo 2 se puede examinar para determinar su forma cristalina después de la evaporación a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 6.

10

Tabla 6. Evaporación a temperatura ambiente.

Solvente	Forma
Acetona	Amorfa
Acetonitrilo	Amorfa
Etanol (al 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 de referencia 5

5 Aproximadamente 300 miligramos de la forma B de la sal de clorhidrato 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 se disuelven en la cantidad mínima del solvente 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 difracción en polvo de rayos-X.

Tabla 7. Cristalización a partir de soluciones saturadas calientes.

Solvente	T ₁ /T ₂ (°C)	Forma	Notas
Metanol-agua (al 15 %)	50-10	B	Picos cambiados debido a la hidratación
Metanol	40-5	B	
Metanol-agua (al 2 %)	40-10	B	Enfriamiento aplastante
Tetrahidrofurano	50-10	Sin resultados	
Tetrahidrofurano	50-10	Sin resultados	agua al 1 %
Etanol	50-10	Sin resultados	Sin cristalización
Etanol	50-10	A y B	Después de agregar agua al 2 % y semillas del B
Etanol (al 95 %)	50-10	A	
Etanol (ácido succínico)	50-10	A	Se utilizó etanol al 100 %

Solvente	T ₁ /T ₂ (°C)	Forma	Notas
Etanol (ácido malónico)	50-10	B	Se utilizó etanol al 100 %
Alcohol isopropílico	50-10	A	Pobre cristalinidad
Tetrahidrofurano-agua (al 15 %)	50-10	A	
Tetrahidrofurano-agua (al 15 %)	50-10	A	Semillas del B

Ejemplo 6

5 Se prueban dos combinaciones de solventes diferentes. La forma B de la sal de clorhidrato 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 se disuelve en un medio en donde la solubilidad es alta, y se agrega un solvente en donde la sal es altamente insoluble. Los precipitados se recolectan sobre un filtro, se secan, y se investigan mediante difracción en polvo de rayos-X.

Tabla 8. Precipitación mediante la adición de solvente.

Solvente	Solvente Agregado	Forma
Tetrahidrofurano-agua	Acetato de etilo	A
Metanol-agua	Acetonitrilo	A

Ejemplo de referencia 7

10 300 miligramos de la forma B de la sal de clorhidrato 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 se comprimen durante 5 minutos a 10 toneladas con una prensa hidráulica (diámetro de tabletas = 13 milímetros). No hubo cambio alguno de la modificación cristalina (mediante difracción en polvo de rayos-X) después de la compresión durante 5 minutos a temperatura ambiente. Sin embargo, los picos del patrón de difracción en polvo de rayos-X son mucho más amplios, indicando menos cristalinidad.

15

Ejemplo de referencia 8

20 Se agrega por goteo solvente de granulación a la forma B de la sal de clorhidrato 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, hasta que se humedece el sólido suficientemente. El material se pone en vórtice entre cada adición. Luego se seca el material al vacío hasta <2 % o menos, y se evalúa para determinar la forma y el grado de cristalinidad mediante difracción en polvo de rayos-X o calorimetría de exploración diferencial.

Tabla 9

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

Ejemplo de referencia 9

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.

- 5 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 de referencia 10

- 10 Aproximadamente 50-60 miligramos de la forma A de la base libre 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 se suspendieron en 0.75 mililitros de un solvente enlistado. Subsiguientemente se agregó a la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico, que llegó a ser menos viscoso después de la adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente mediante aproximadamente 5 horas. Los sólidos (sales) se recolectaron mediante filtración, y se analizaron mediante difracción en polvo de rayos-X y resonancia magnética nuclear.

15

Tabla 10

Solvente	Resultados	
	Cristalinidad*	¹ H-RMN
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 arriba de 70 conteos.		
Buena = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades están dentro de 30 a 70 conteos.		

Ejemplo de referencia 11

- 5 Aproximadamente 50-60 miligramos de la forma A de la base libre 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 se suspendieron en 0.75 mililitros de un solvente enlistado. Subsiguiente se agregó a la suspensión la cantidad estequiométrica de H₂SO₄, que llegó a ser menos viscoso 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 difracción en polvo de rayos-X, y en algunos casos también mediante resonancia magnética nuclear.

10

Tabla 11

Solvente	Resultados	
	Cristalinidad*	¹ H-RMN
Metanol	Buena; formas A y B	Ningún pico de solvente
Etanol	Buena; forma B	Ningún pico de solvente
2-propanol	Pobre	No se realizó
Acetona	Pobre	No se realizó

Acetato de etilo	Pobre	No se realizó
Tetrahidrofurano	Pobre	No se realizó
Acetonitrilo	Pobre	No se realizó
<p>*Buena = cuando los picos principales son agudos y sus intensidades están arriba de 30 a 70 conteos.</p> <p>Pobre = cuando los picos principales son amplios y sus intensidades están dentro de 30 conteos.</p>		

Ejemplo de referencia 12

De aproximadamente 300 a 310 miligramos de la forma B de la base libre 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 se suspendieron en 9 mililitros de 2-propanol. Subsiguientemente se agregó a la suspensión la cantidad estequiométrica de HCl. Después de la adición, la pasta acuosa se hizo amarilla, y luego grisácea. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. Después de 4 horas de sostenimiento, la pasta acuosa tenía tipo de pasta difícil de verter y filtrar. El sólido se recolectó mediante filtración, y se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X y resonancia magnética nuclear. El patrón de difracción en polvo de rayos-X mostró una buena cristalinidad y la forma A de la sal de clorhidrato, mientras que la ¹H-RMN mostró tanto cambios como ningún pico de solvente.

Ejemplo de referencia 13

Aproximadamente 300 miligramos de la forma B de la base libre 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 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 bajo reflujo. Subsiguientemente se agregó a la suspensión la cantidad estequiométrica de H₂SO₄ disuelto en metanol. La solución se agitó bajo reflujo durante 5 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente; el sólido se precipitó después del sostenimiento. El sólido se recolectó mediante filtración, y se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X. El patrón de difracción en polvo de rayos-X mostró la forma B de la sal de sulfato.

Ejemplo 14

Aproximadamente 100 miligramos de la forma B de la base libre 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 se suspendieron en 15 mililitros de metanol. Subsiguientemente se agregó a la suspensión la cantidad estequiométrica del ácido enlistado. La solución se agitó a 50°C durante aproximadamente 5 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos (sales) se recolectaron y se analizaron mediante difracción en polvo de rayos-X y resonancia magnética nuclear.

Tabla 12

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad	¹ H-RMN
HCl	La pasta se hizo transparente mientras se calentaba y así permaneció. Se utilizó un flujo de N ₂ para evaporar algo del solvente.	Buena; forma B	Desplazamientos cambiados; sin pico de solvente

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad	¹ H-RMN
H ₂ SO ₄	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

5 Aproximadamente 100 miligramos de la forma B de la base libre 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 se suspendieron en 15 mililitros de metanol. Subsiguientemente se agregó a la suspensión la cantidad enlistada del ácido enlistado. La solución se agitó a temperatura ambiente (HCl) o a 50°C (H₂SO₄) durante aproximadamente 5 horas. Los sólidos (sales) se obtuvieron mediante la evaporación del solvente a sequedad, utilizando un flujo lento de N₂, y se analizaron mediante difracción en polvo de rayos-X y resonancia magnética nuclear.

Tabla 13

Ácido	Comentarios	Resultados	
		Cristalinidad	¹ H-RMN
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 ₂ SO ₄	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 ₂ SO ₄	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

10

Ejemplo de referencia 16

Un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos, 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 la 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida (10 gramos), metanol (250 mililitros), y ácido clorhídrico al 37 % (1.85 gramos) bajo 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 arriba de 40°C. La solución transparente se transfirió bajo una atmósfera de nitrógeno a otro matraz de fondo redondo de cuatro cuellos, de 1 litro, equipado con un agitador 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 agregaron semillas (20 miligramos) 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 mililitros). El sólido se secó a 50-55°C/10-20 torr durante 8 a 16 horas, para obtener la forma B de la sal de monohidrato de

15

20

25

monoclorhidrato 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 (9.8 gramos) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), 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 la forma A y la forma B de la base libre 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 se equilibraron con 2 mililitros de trece solventes 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. Luego 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 presentaron transiciones de forma, con la excepción de un ensayo 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.

En adición, aproximadamente 100 miligramos de una mezcla de la forma A y la forma B de la base libre 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 se equilibraron con 2 mililitros de siete solventes 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. Luego 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 presentaron 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 enlistan 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 se puede ver, 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 solventes. La solubilidad fue demasiado baja para llevar a cabo una comparación apropiada en agua.

Ejemplo de referencia 19

12 gramos 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 mililitros de metanol y 21 mililitros 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 la 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

Ejemplo de referencia 20

Se prepara la forma B del clorhidrato 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 mediante la suspensión de la base libre en metanol a temperatura ambiente o a 50°C. Se agregan 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 debajo de 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 gramos y mayor. Con el fin de asegurar el contenido de agua correcto, se agrega 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 30 mbar con el objeto de garantizar condiciones adecuadas para el contenido de agua deseado. El agua se agrega 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 litro).

Ejemplo de referencia 21

1.2 miligramos del clorhidrato 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 se colocan en 120 miligramos de metanol y 12 miligramos de agua. Se obtiene una solución transparente a temperatura ambiente. Se agregan 12 gramos adicionales del clorhidrato 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, 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 ultrasónico.

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 gramos) se suspende en 192 mililitros de metanol y 14.87 mililitros 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 dentro 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 mililitros/5.26 mililitros (-10°C), y se seca al vacío a 70°C durante 20 horas, para obtener la forma C de la sal de clorhidrato 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.

Ejemplo de referencia 22

El clorhidrato 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 (14 gramos) se disuelve en 1,000 gramos 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 la 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida.

Ejemplo de referencia 23

4.0 gramos de la base libre 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 se disuelven en 60 mililitros de metanol a 50°C. Se agregan 1.05 equivalentes (688.7 microlitros) de ácido clorhídrico como una solución en 2 mililitros 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 agrega una suspensión de 4 miligramos del clorhidrato 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 en metanol (40 miligramos)/agua (0.4 miligramos) homogeneizada durante 10 segundos en un baño ultrasónico. 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_B de la sal de clorhidrato 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.

Ejemplo de referencia 24

36.0 gramos del clorhidrato 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 se disuelven en una mezcla de solventes de 576 mililitros de metanol y 44.61 mililitros 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 enfría dentro de 7 horas a 20°C, y se mantiene a esta temperatura durante 11 horas. Se obtiene la forma de solvato de metanol S_C de la sal de clorhidrato 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.

La solución de siembra se obtuvo a partir de 3.6 miligramos 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 miligramos/36 miligramos). A la solución, se le agregan 36 miligramos adicionales 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. La suspensión se mantiene durante 1 hora a temperatura ambiente, y la suspensión se coloca en un baño ultrasónico durante 10 segundos.

Ejemplo de referencia 25

Por separado, aproximadamente 100 miligramos de la forma A, la forma B, y la forma C de la sal de clorhidrato 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, se equilibraron con 2 mililitros de diez solventes 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, tetrahydrofurano) durante un día en un baño de agua a 25°C. Luego las soluciones se filtraron, y la parte sólida se investigó mediante difracción en polvo de rayos-X.

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.

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 (99:1), la forma C hizo una transición hasta una mezcla de las tres formas, y en tetrahydrofurano hasta una mezcla de las formas B y C.

Ejemplo de referencia 26

Aproximadamente 100 miligramos de la forma B de la sal de clorhidrato 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 se disuelven en aproximadamente 2 mililitros de un solvente enlistado más adelante a 60°C. La solución se enfría a -10°C. La suspensión se filtra, y el sólido se analiza.

Tabla 15

Solvente	Modificación obtenida mediante 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 de referencia 27

- 5 Aproximadamente 100 miligramos de la forma B de la sal de clorhidrato 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 se disuelven en aproximadamente 2 mililitros de un solvente enlistado más adelante a 60°C. La solución se enfría a 60°C. La solución se enfría a 20°C. La solución se centrifuga, pero el sólido no se seca antes del análisis.

Tabla 16

Solvente	Modificación obtenida mediante XRPD		
	2 horas	12 horas	24 horas
Metanol	/	S _B	S _B
Metanol/agua (99.5/0.5)	/	S _B	S _B
Metanol/agua (99.3/0.7)	/	S _B	S _B
Metanol/agua (99.0/1.0)	/	S _B	S _B + S _C
Metanol/agua (95.0/5)	/	S _C	S _C
/ = No se observó cristalización.			

Ejemplo de referencia 28

- 10 Aproximadamente 100 miligramos de la forma B de la sal de clorhidrato 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 se disuelven en aproximadamente 2 mililitros de un solvente enlistado 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

Solvente	Modificación obtenida mediante XRPD		
	2 horas	12 horas	24 horas
Metanol	/	/	S _B
Metanol/agua (99.5/0.5)	/	/	S _B + S _C
Metanol/agua (99.3/0.7)	/	/	S _B parcial + S _C

Metanol/agua (99.0/1.0)	/	/	Sc
Metanol/agua (95.0/5)	/	/	Sc
/ = No se observó cristalización.			

Ejemplo de referencia 29

5 Se determinó la solubilidad de la forma A, de la forma B, y de la forma C de la sal de clorhidrato 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 mediante técnicas gravimétricas a diferentes temperaturas en diferentes solventes. Los resultados se estipulan en seguida, en las Tablas 18 a 20.

Tabla 18. Solubilidad a diferentes temperaturas después de 24 horas.

T (°C)	Solvente	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	A
	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

ES 2 648 288 T3

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).

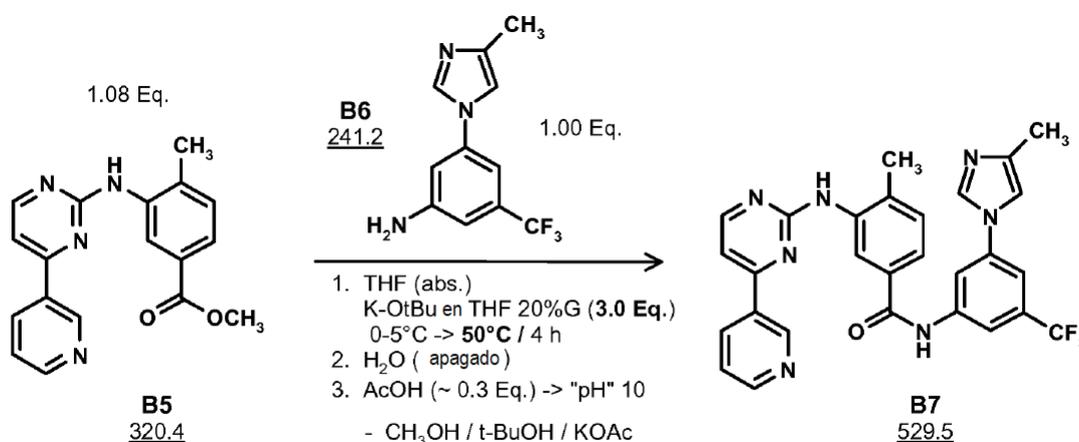
T (°C)	Tiempo	Forma A		Forma B		Forma C	
		Solubilidad (mg/ml)	XRPD	Solubilidad (mg/ml)	XRPD	Solubilidad (mg/ml)	XRPD
-10	10 minutos	12.33	A	9.42	B	9.73	C
	1 hora	14.40	A	6.65	B	7.74	C
	24 horas	4.74	B	4.85	B	11.00	C
20	10 minutos	25.69	A	13.64	B	18.88	C
	1 hora	28.18	A	13.43	B	13.03	C
	24 horas	13.07	B	13.01	B	11.76	C

T (°C)	Tiempo	Forma A		Forma B		Forma C	
		Solubilidad (mg/ml)	XRPD	Solubilidad (mg/ml)	XRPD	Solubilidad (mg/ml)	XRPD
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 se puede ver a partir de las tablas anteriores, la solubilidad a 25°C y a 50°C después de 24 horas del clorhidrato 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 en medios acuosos, tales como agua, a un pH de 1, 2, 3, y 4 (dilución con HCl) sigue la tendencia: forma C > forma B > forma A. En la presencia de una gran cantidad de metanol, entonces la solubilidad después de 10 minutos sigue la tendencia: forma A > forma C > forma B.

Ejemplo de referencia 30

La forma A de la base libre 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 se hace de acuerdo con el siguiente esquema:



10

14.5 gramos (60.0 milimoles) del B6 y 20.8 gramos (64.8 milimoles) del B5 se disuelven en 120 mililitros de tetrahidrofurano 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 agregan 101.0 gramos (180 milimoles) de una solución de terbutóxido de potasio al 20 % en tetrahidrofurano 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 mililitros de agua. Se detiene la agitación, y se deja que se separe el sistema de dos fases. La fase acuosa (inferior) se remueve. Se agregan cristales de siembra (0.2 gramos) 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 agrega aproximadamente 1.0 mililitro de ácido acético a la fase orgánica hasta que se alcance un pH de aproximadamente 10. El solvente (260 mililitros) se destila a 80-100°C (temperatura externa) bajo una presión normal, y simultáneamente se agregan 260 mililitros de etanol al 94 %, manteniendo el volumen constante, es decir, el intercambio de solvente 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 A de la base libre 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 (sólido cristalino)

15

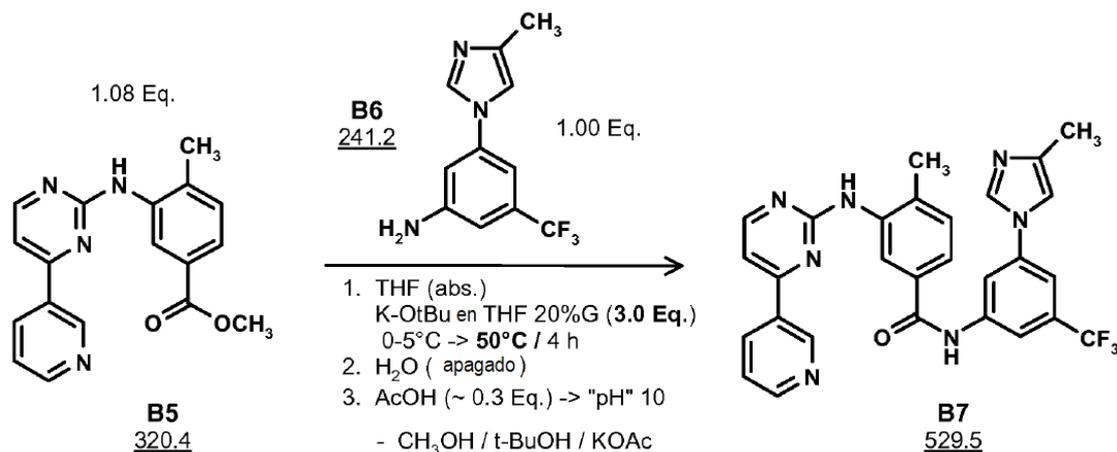
20

25

mediante filtración, y se lava con 150 mililitros de etanol frío al 94 %. Luego el producto se seca a 50°C al vacío.

Ejemplo de referencia 31

5 La forma B de la base libre 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 se hace de acuerdo con el siguiente esquema:



14.5 gramos (60.0 milimoles) del B6 y 20.8 gramos (64.8 milimoles) del B5 se disuelven en 120 mililitros de tetrahidrofurano 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 agregan 101.0 gramos (180 milimoles) de una solución de terbutóxido de potasio al 20 % en tetrahidrofurano 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 mililitros de agua. Se detiene la agitación, y se deja que se separe el sistema de dos fases. La fase acuosa (inferior) se remueve. Se agrega aproximadamente 1.0 mililitro de ácido acético a la fase orgánica hasta que se alcance un pH de aproximadamente 10. Se agregan cristales de siembra (0.2 gramos) de la forma B a la solución orgánica. El solvente (260 mililitros) se destila a 80-100°C (temperatura externa) bajo una presión normal, y simultáneamente se agregan 260 mililitros de etanol al 94 %, manteniendo el volumen constante, es decir, el intercambio de solvente 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 la 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 mililitros de etanol frío al 94 %. Luego se seca el producto a 50°C al vacío.

Características químicas, fisicoquímicas, y mórficas

25 Se evaluaron las características químicas, fisicoquímicas, y mórficas de tanto la base libre 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 (forma B) como la sal de clorhidrato de monohidrato 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 (forma B) como se describe en seguida.

30 Determinación de la Solubilidad Aproximada: Se cargó una cantidad ponderada (de 20 a 50 miligramos) de muestra en 2 mililitros del solvente. 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.

35 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 revoluciones por minuto. Para el IDR en HCl 0.1N, se utilizó un volumen de 800 mililitros, y para el IDR en agua, se utilizó un volumen de 200 mililitros. La solución se bombeó continuamente a través de una celda de medición ultravioleta, y se recicló hacia el recipiente de disolución.

ES 2 648 288 T3

Tabla 21. Características químicas y fisicoquímicas.

Parámetro	Forma de sal			
	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	

Parámetro	Forma de sal			
	Forma de base libre B		Monohidrato de clorhidrato (forma B)	
Análisis elemental	Calculado	Encontrado	Calculado	Encontrado
Termogravimetría (% de pérdida de peso) (10°C/minuto)	0.026 (RT a 200°C)		0.91 (RT a 80°C)	
Solventes residuales (%)	0.2		0.0	
Índice de disolución intrínseca (mg min ⁻¹ cm ⁻²)				
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 la 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 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 diferentes solventes. Las mediciones se llevaron a cabo en un instrumento VanKel utilizando un fotómetro Cary 100. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 23.

Tabla 23

Medio de disolución	Valor de índice de disolución intrínseca (mg/min/cm ²)			
	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 (regulador de citrato)	0.0076	/	0.0099	0.0250
Agua	0.0004	0.0001	0.000	/

5

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 la 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. En adición, 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 bajo la última condición.

10

Se emprendieron investigaciones cristalográficas para la forma B y la forma S_B de la sal de clorhidrato 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. Se obtuvieron cristales individuales adecuados mediante evaporación lenta de solvente en metanol a temperatura ambiente. Los resultados se estipulan en la siguiente Tabla 24.

15

Tabla 24

	Forma B	Forma S _B
Sistema de cristal	Orto-rómbica	Orto-rómbica
Grupo de espacio	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	7.6316(4)	7.596(6)
b, Å	15.322(2)	16.048(9)

	Forma B	Forma S _B
c, Å	24.140(3)	23.73(2)
V, Å ³	2822.6(5)	2893(4)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.369	1.447
Z	4	4
Radiación, Å	1.5406	1.5406
Intervalo Θ , °	5.00-60.00	3.32-58.92
Número de variables refinadas	37	404
Número de reflexiones refinadas	511	4147
GOF/R _{Bragg}	3.8	1.020
R ₁ final [$I > 2\sigma(I)$]/R _P	0.1168	0.0572
wR ₁ final [$I > 2\sigma(I)$]/R _{WP}	0.1368	0.1147

5 Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a sus realizaciones específicas, se puede ver que se pueden hacer muchos cambios, modificaciones, y variaciones sin apartarse del concepto inventivo dado a conocer en la presente. De conformidad con lo anterior, se pretende abarcar todos los cambios, modificaciones, y variaciones que caigan dentro del espíritu y amplio alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las solicitudes de patentes, patentes y otras publicaciones citadas en este documento se incorporan por referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina 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 en donde dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene al menos un máximo seleccionado a partir de 6.3°, 7.7°, 9.5°, 10.7°, 17.9° y 18.9° (grados 2θ).
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene al menos cuatro máximos mencionados en la reivindicación 1.
3. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene todos los máximos mencionados en la reivindicación 1.
- 10 4. Una forma cristalina B de la sal sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida, donde dicha forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene al menos un máximo seleccionado de 7.3°, 17.7°, 19.0°, 20.2° y 20.8° (grados 2θ).
- 15 5. La forma cristalina de la reivindicación 4, en donde la forma se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene al menos cuatro máximos mencionados en la reivindicación 4.
6. La forma cristalina de la reivindicación 4, en donde la forma se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene todos los máximos mencionados en la reivindicación 4.
- 20 7. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de sal de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidina-2-il-amino)-benzamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) una cantidad terapéuticamente activa de una forma cristalina de sal de sulfato de 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-benzamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y
- 25 (b) al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

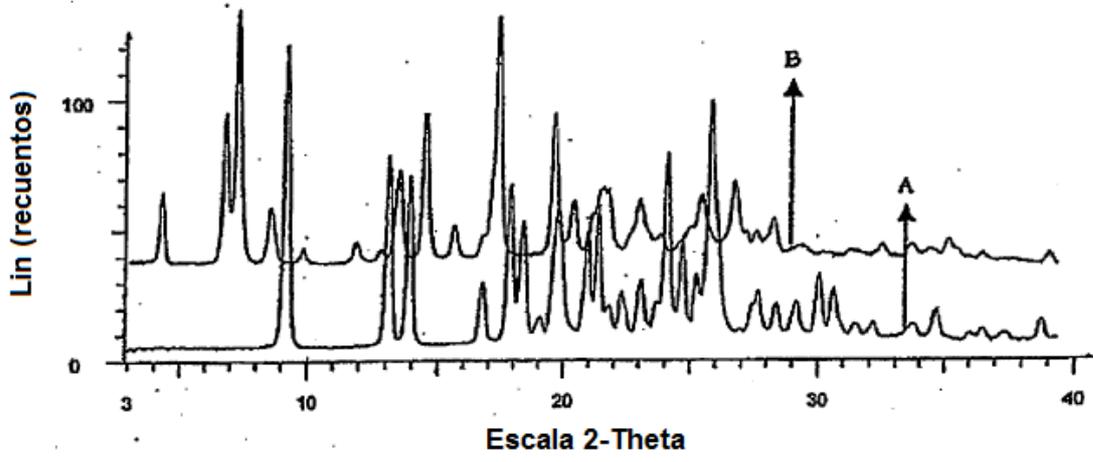


Figura 1

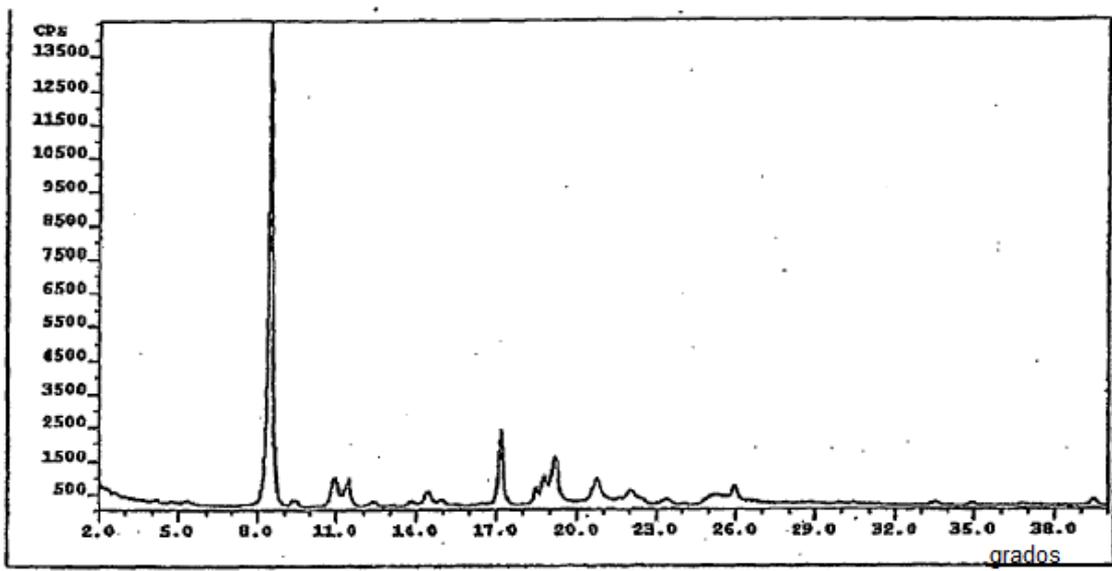


Figura 2

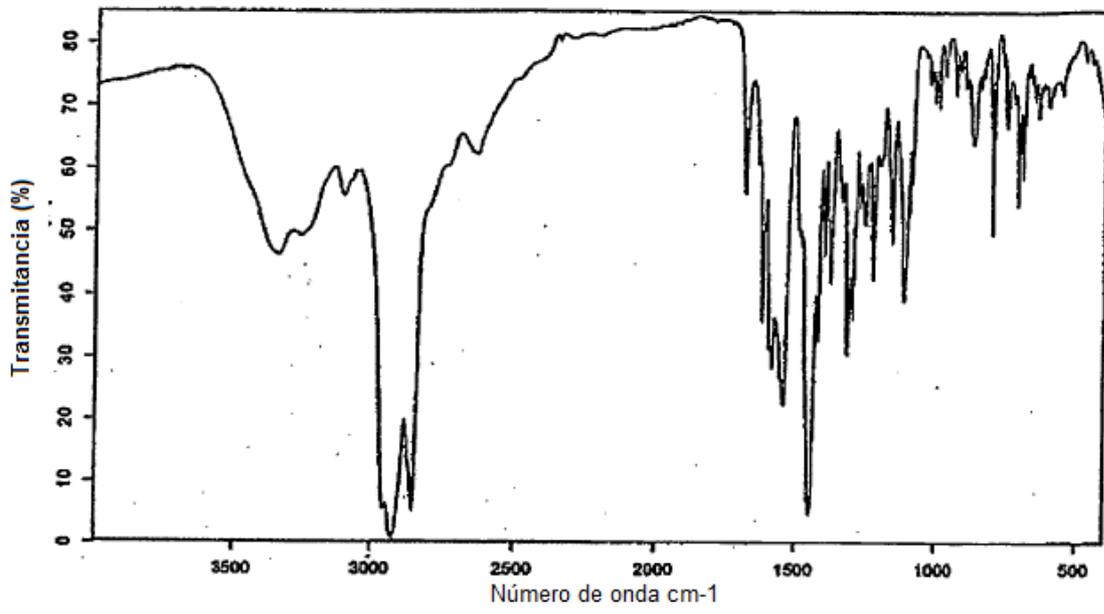


Figura 3

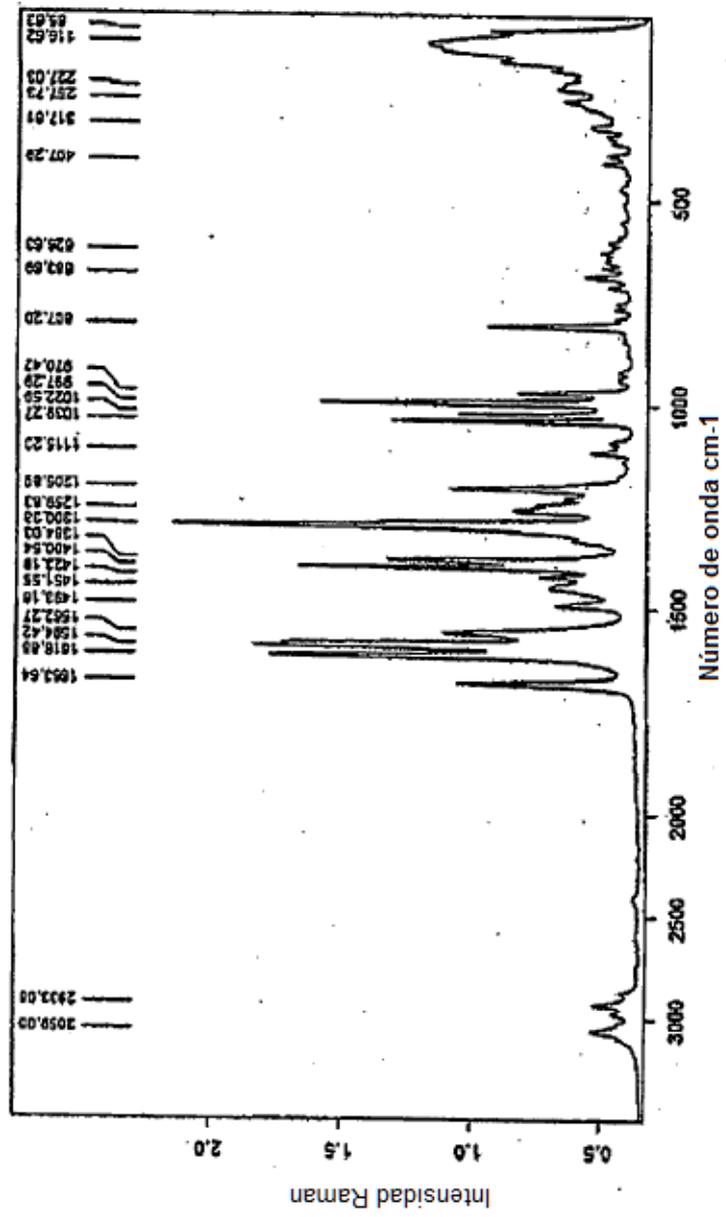


Figura 4

Fig. 5

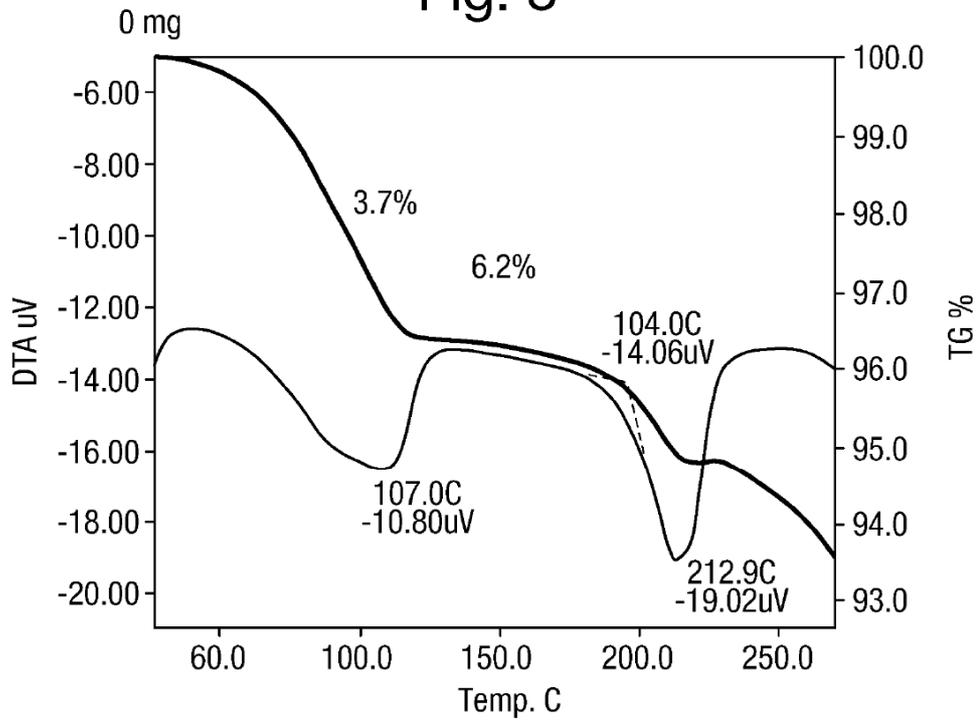


Fig. 6

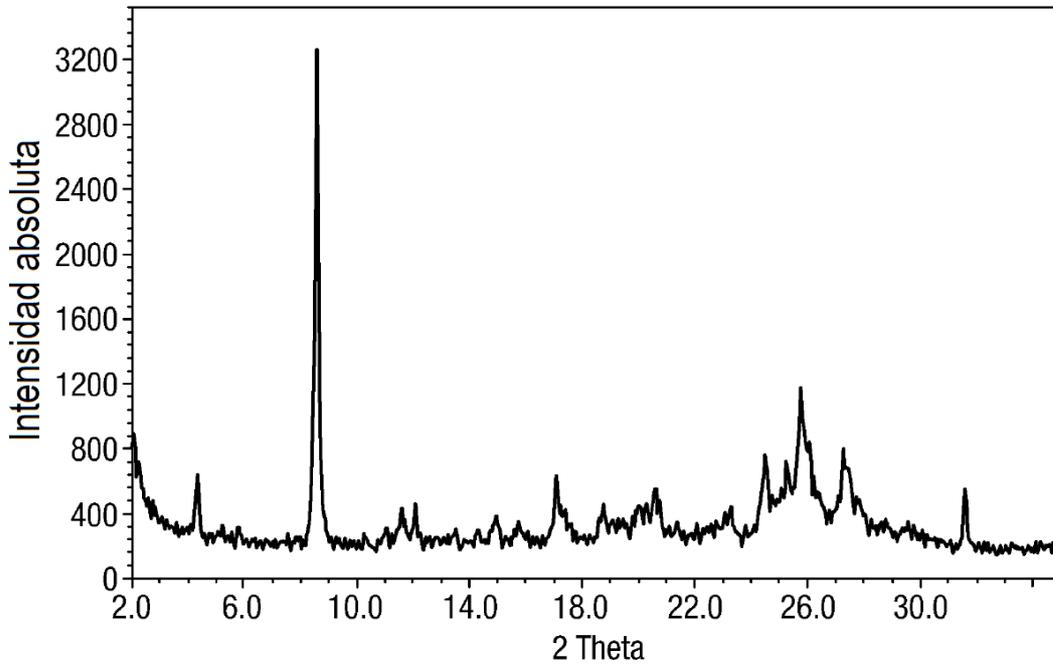


Fig. 7

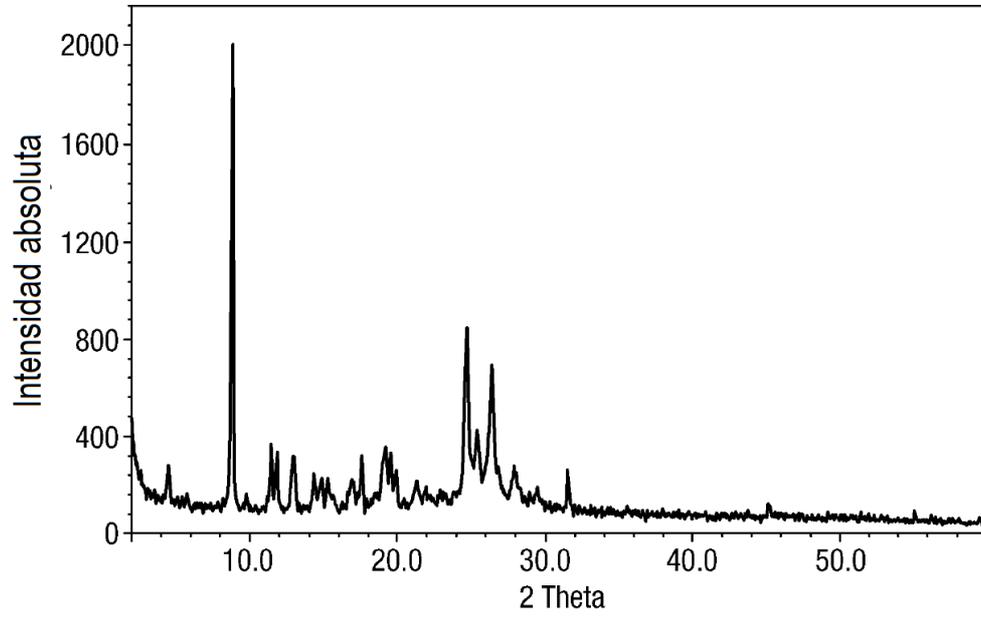
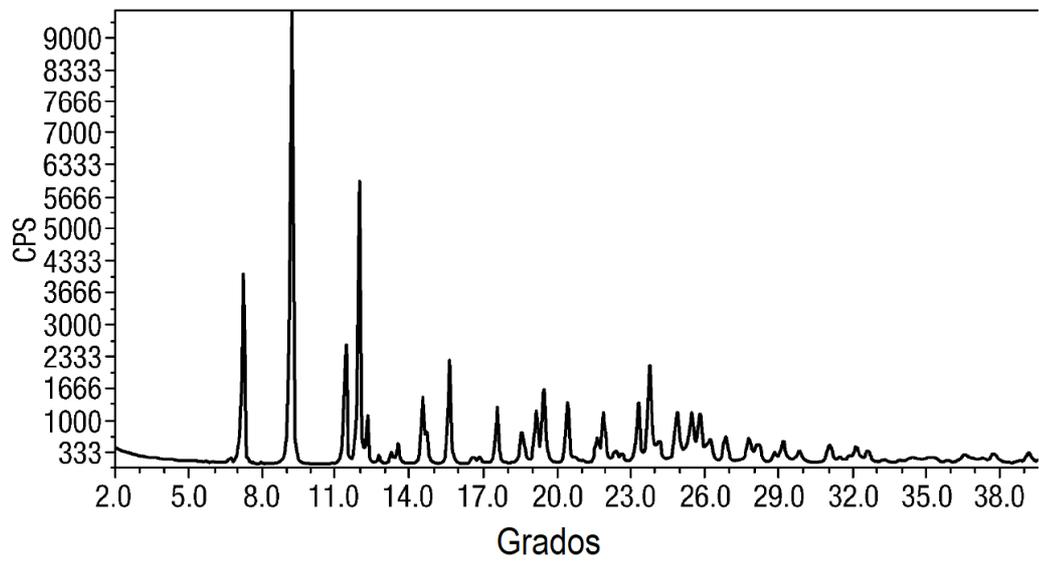


Fig. 8



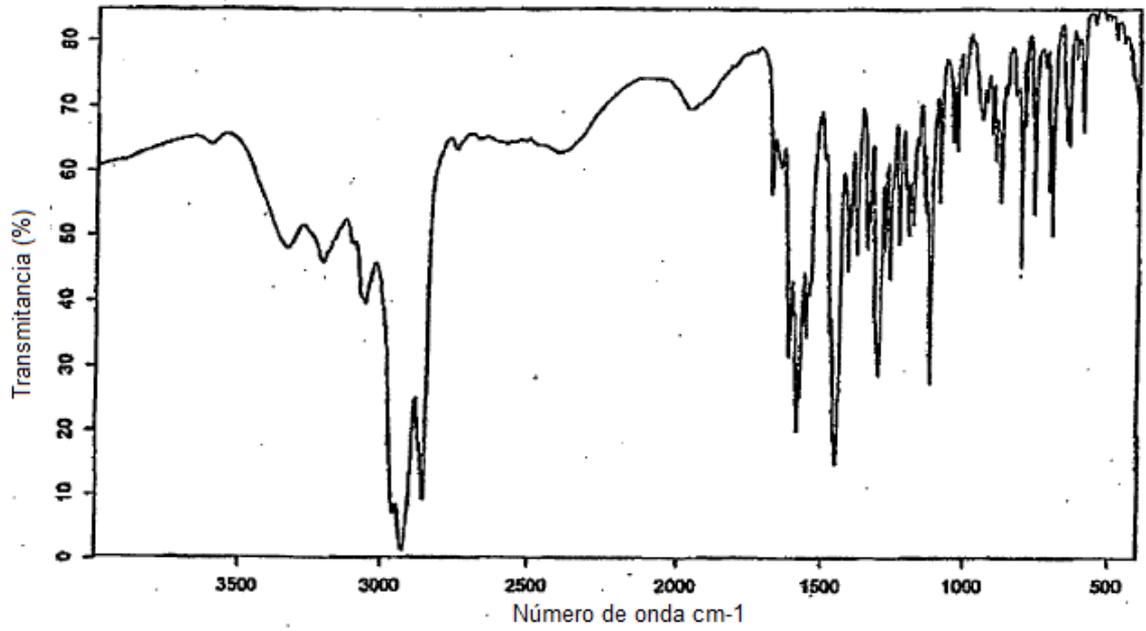


Figura 9

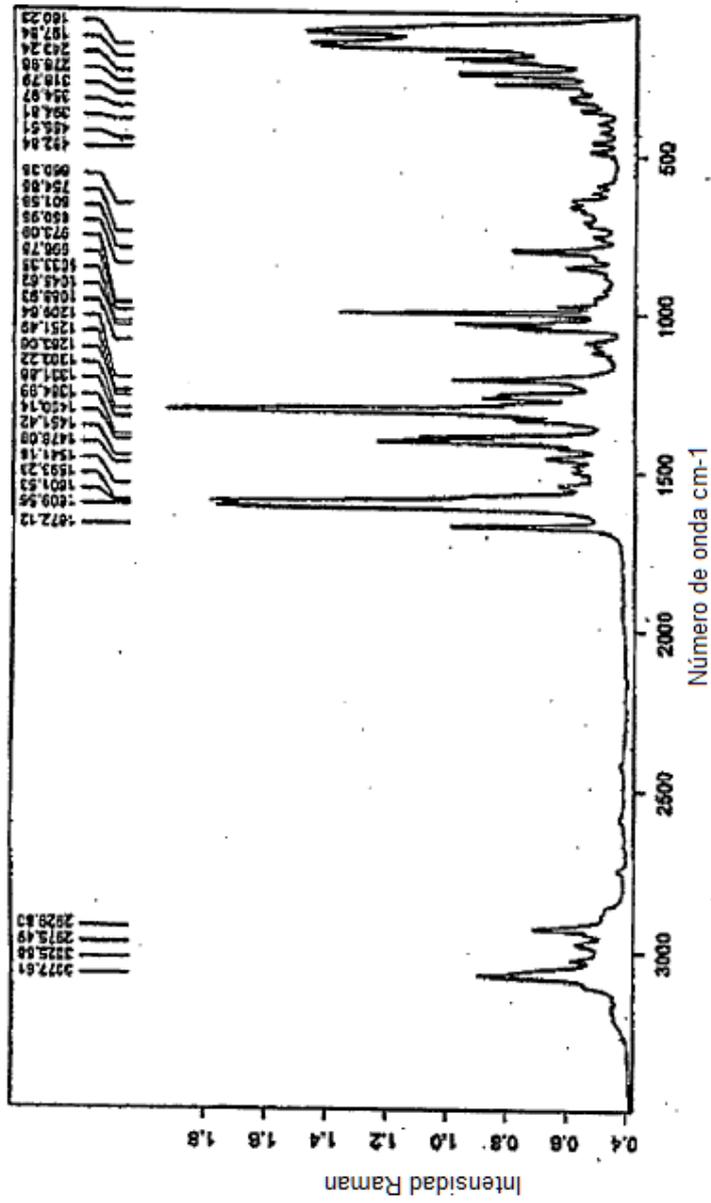


Figura 10

Fig. 11

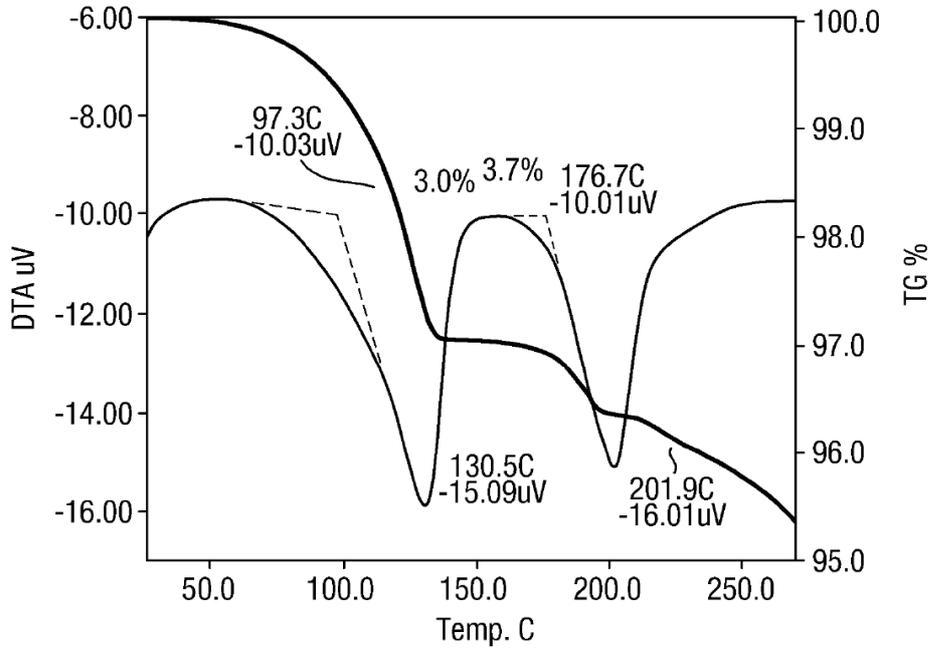
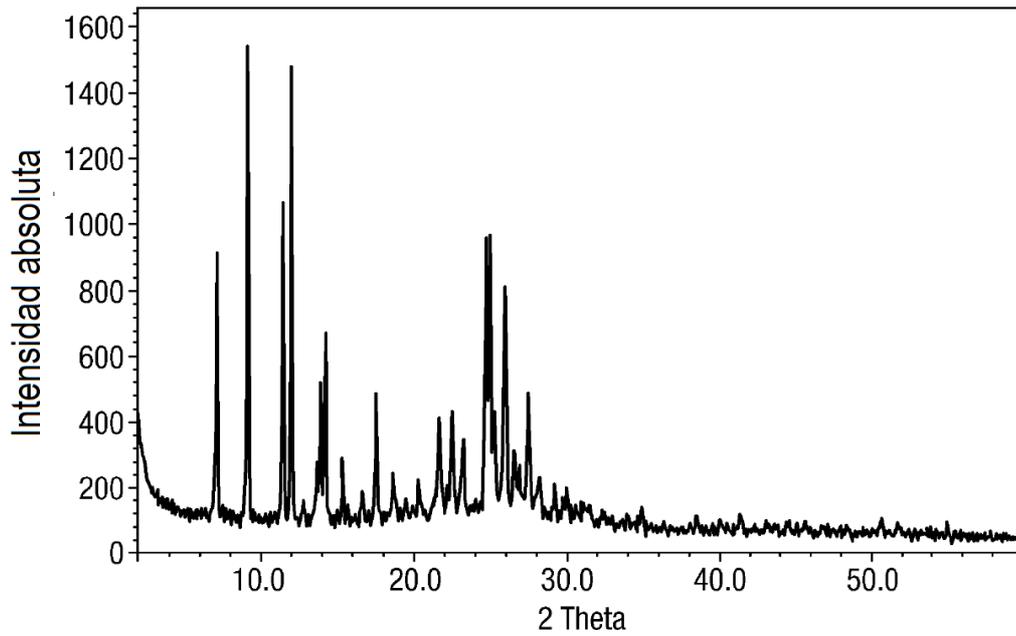


Fig. 12



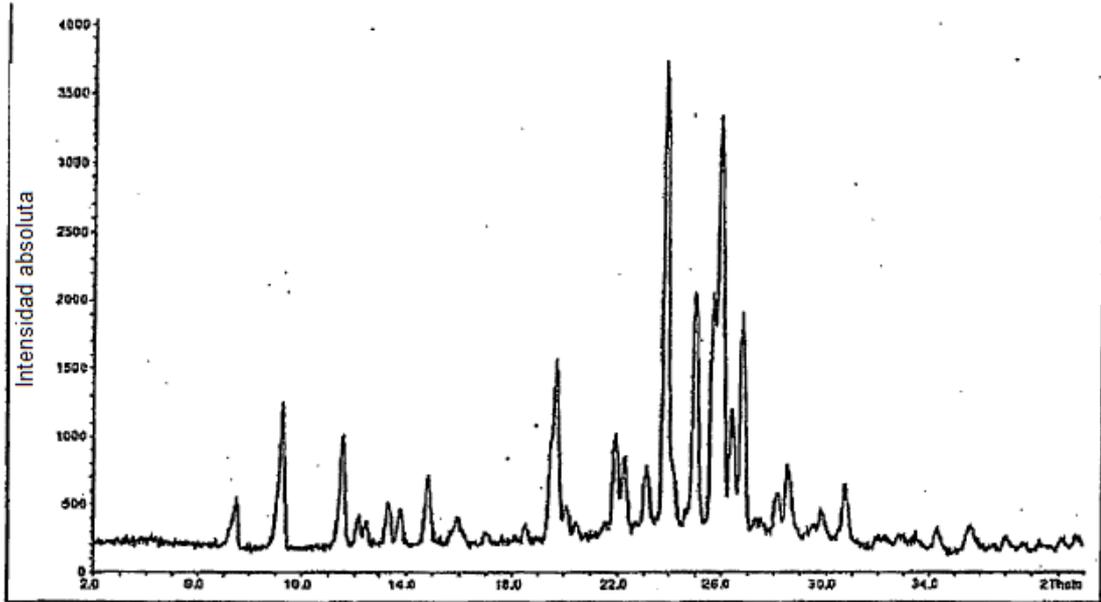


Figura 13

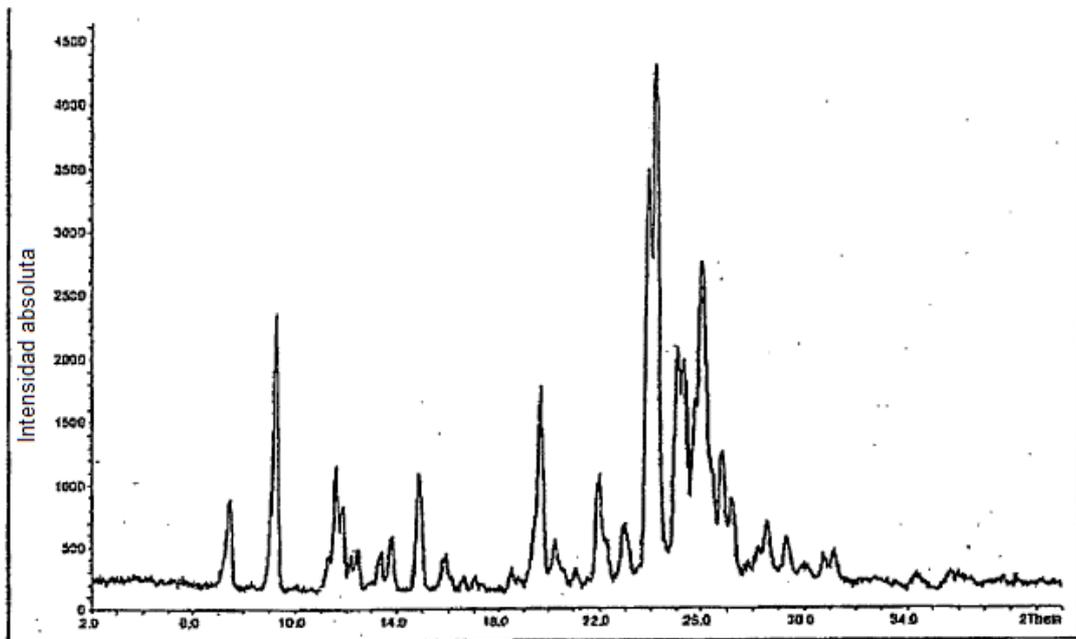


Figura 14

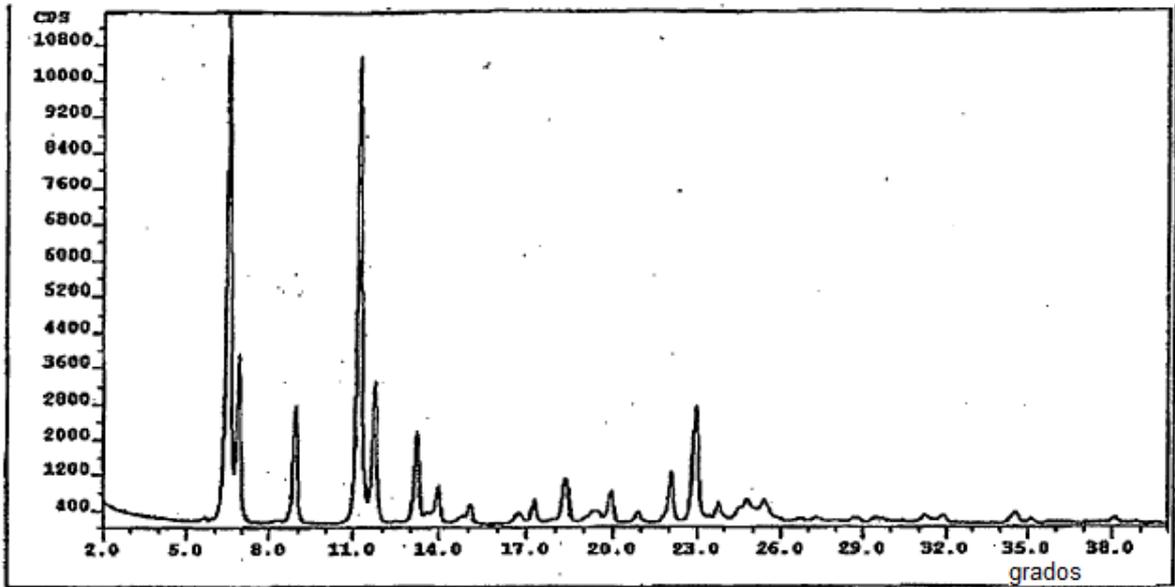


Figura 15

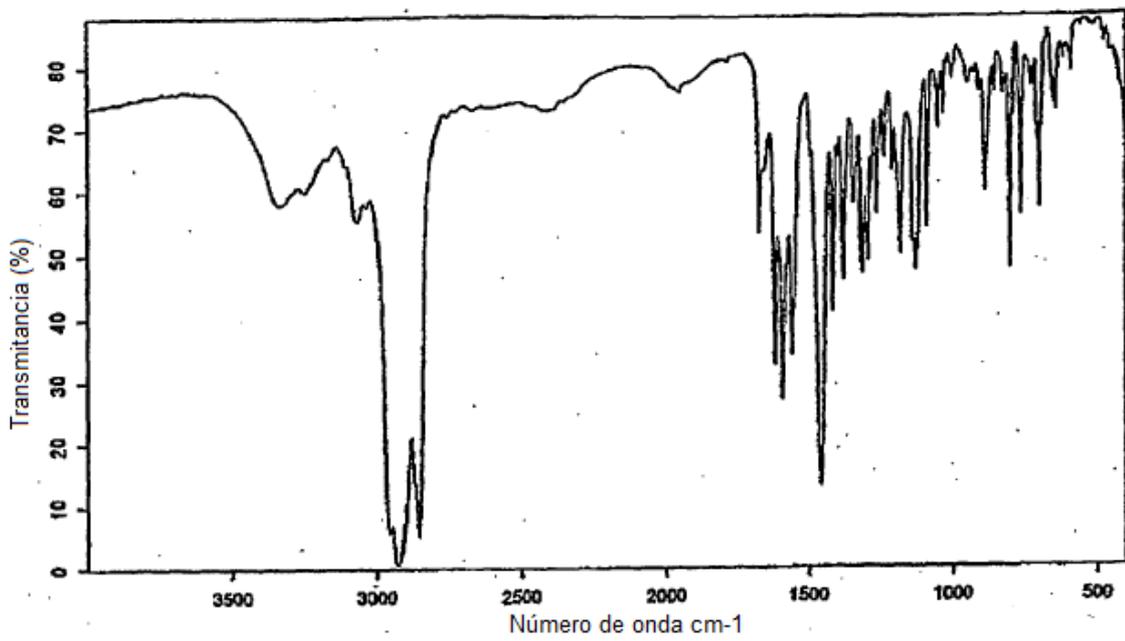


Figura 16

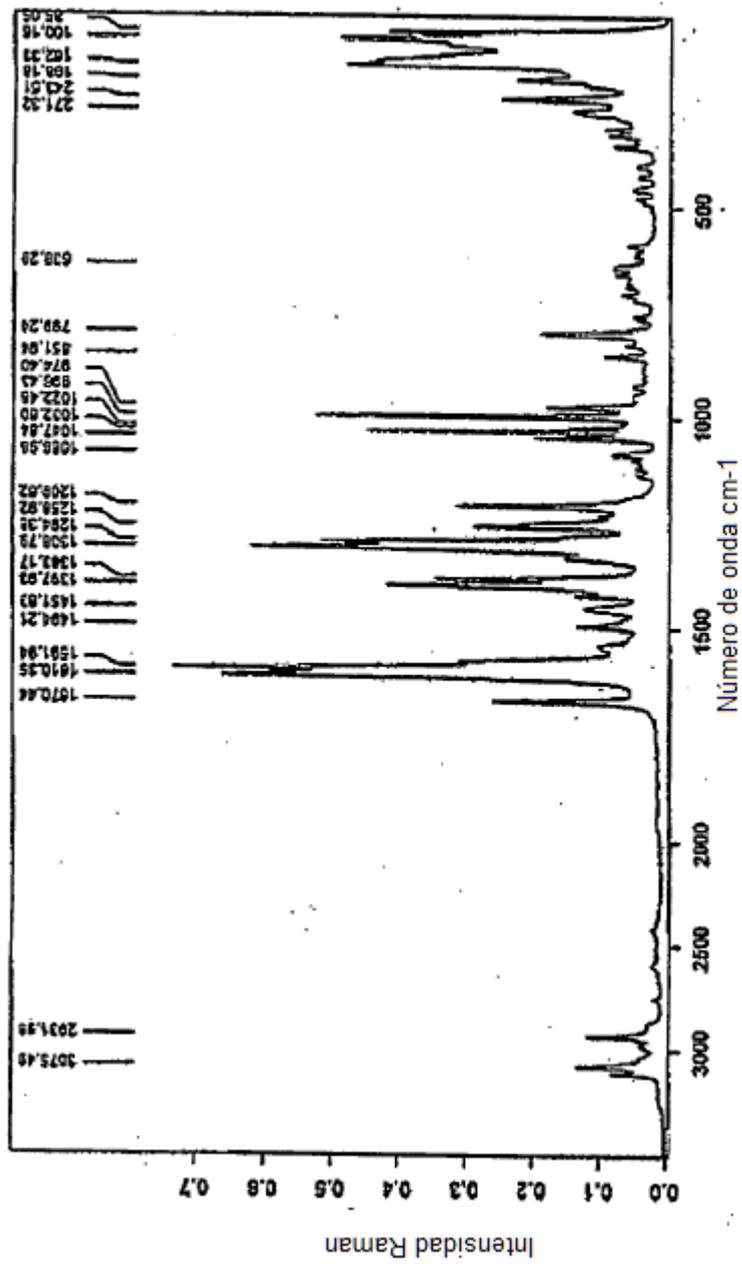


Figura 17

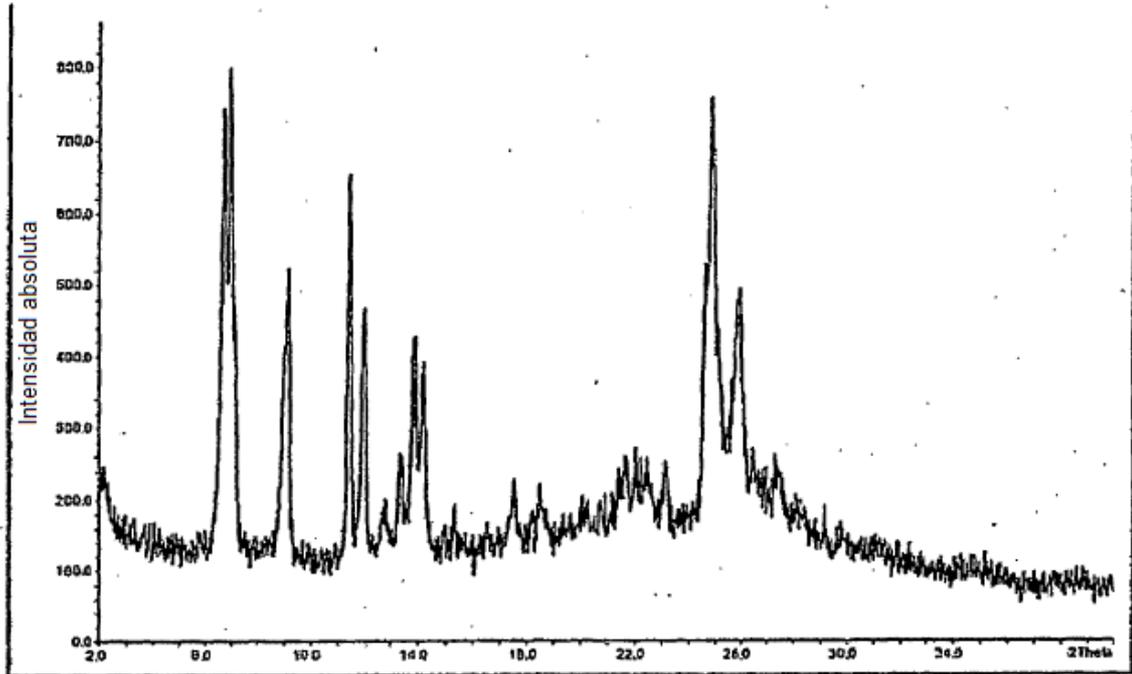


Figura 18

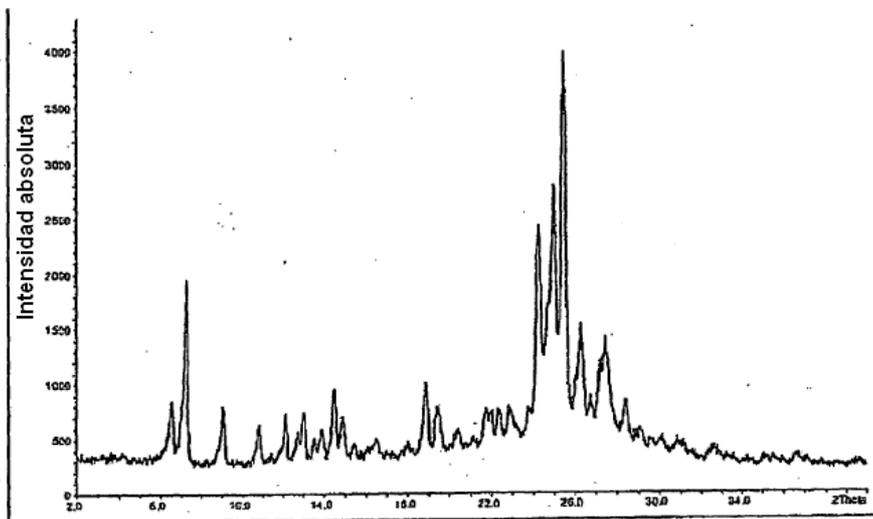


Figura 19

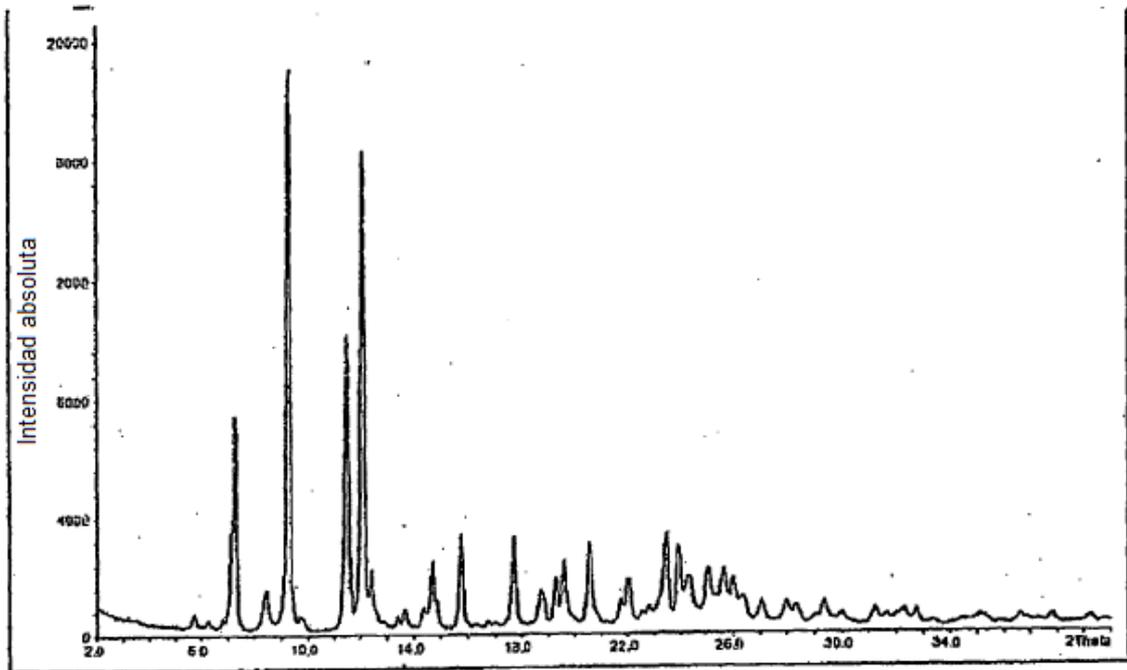


Figura 20

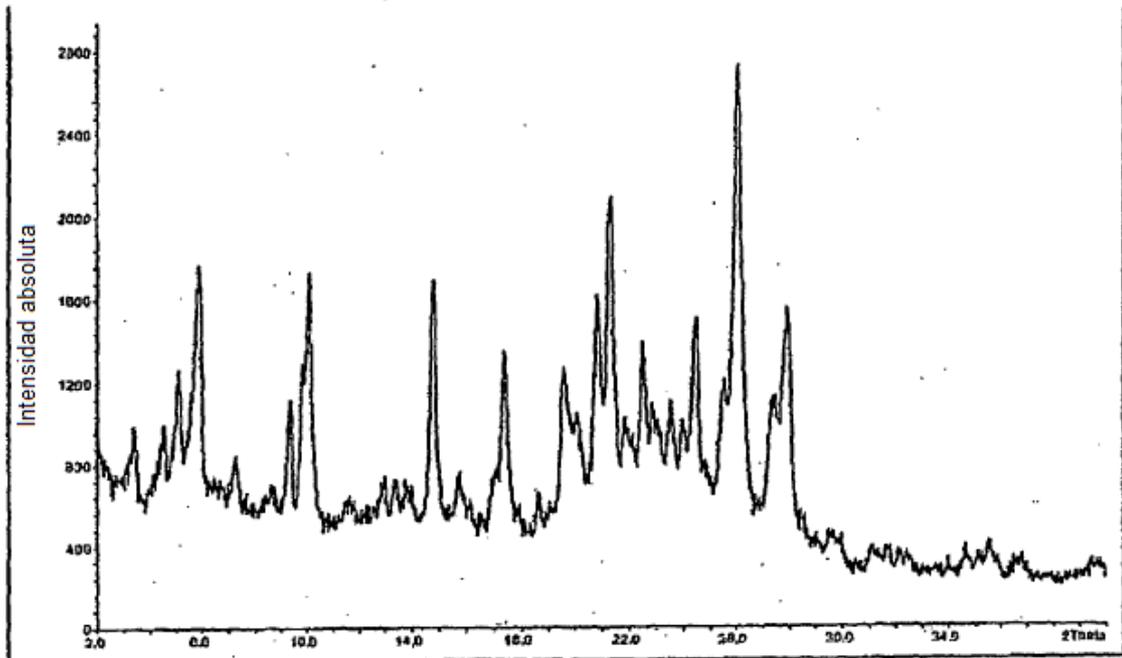


Figura 21

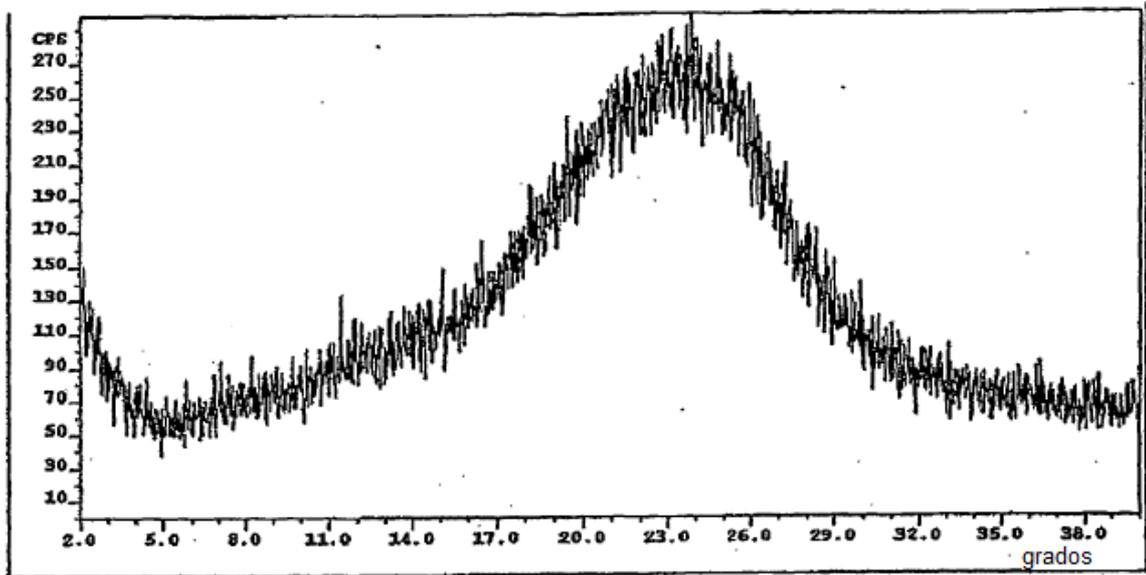


Figura 22

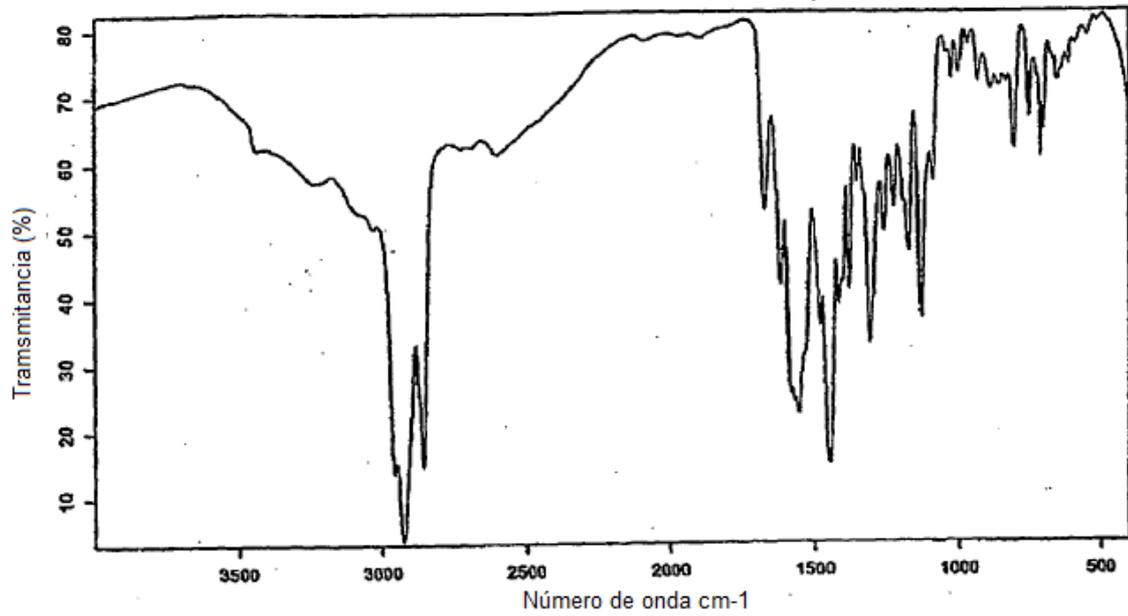


Figura 23

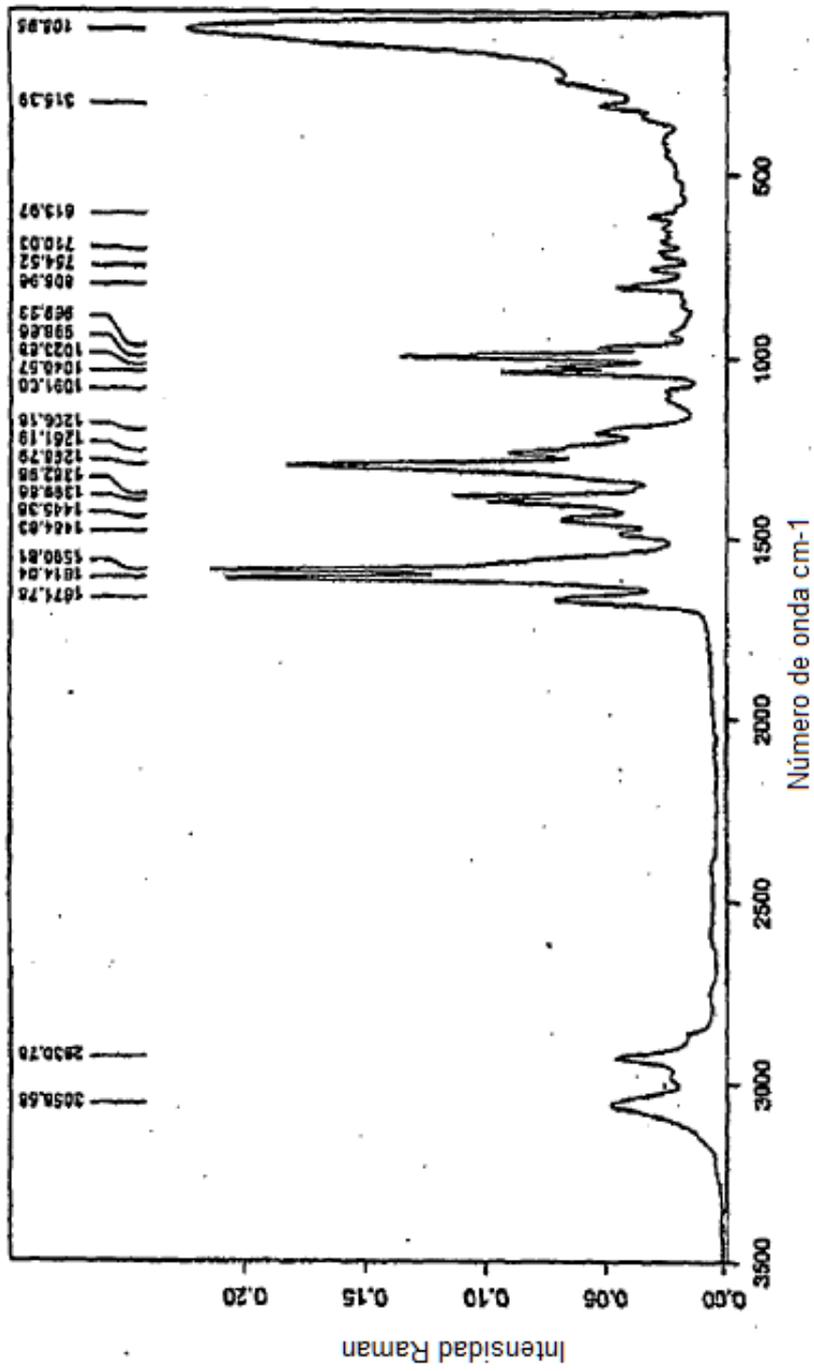


Figura 24

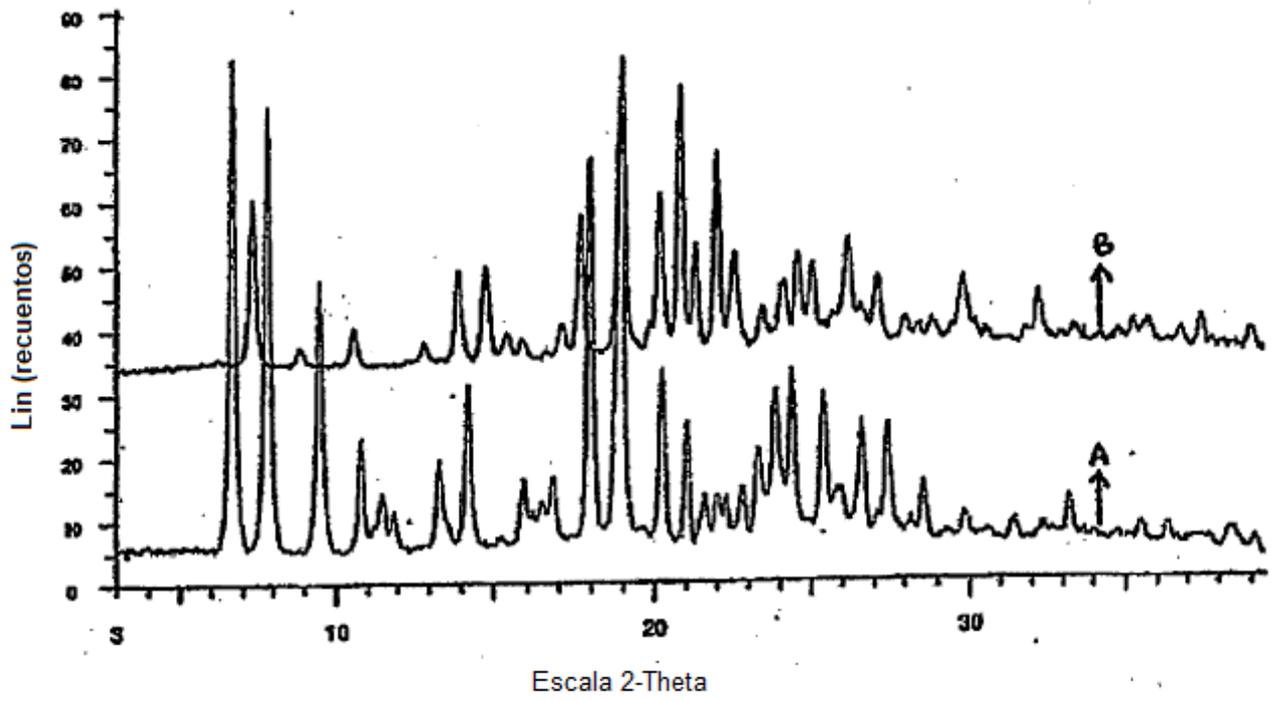


Figura 25