

5

10

15

Заявка № 200800201

Заявитель Новартис АГ, СН

20

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 4-МЕТИЛ-N-[3-(4-МЕТИЛИМИДАЗОЛ-1-ИЛ)-  
5-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНИЛ]-3-(4-ПИРИДИН-3-ИЛПИРИМИДИН-2-  
ИЛАМИНО)-БЕНЗАМИДА

По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке U.S. No 60/701405, поданной 20 июля 2005 г., все содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

25

Предпосылки создания изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

30

Настоящее изобретение относится к кристаллическим или полиморфным формам 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпириимидин-2-иламино)-бензамида, а также к способам их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям и к способам лечения с их применением.

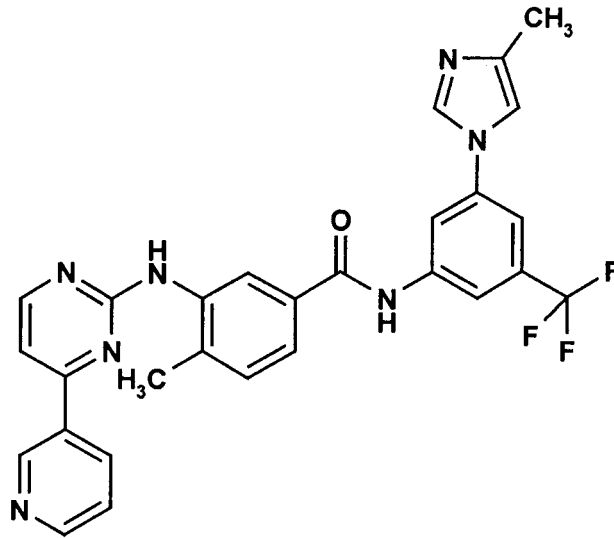
### Уровень техники

Полиморфизм означает существование более одной кристаллической структуры соединения. Эта способность химического соединения кристаллизоваться более, чем в одной кристаллической модификации может оказывать значительное влияние на срок годности, растворимость, характеристики при составлении композиций и характеристики переработки лекарственного средства. Кроме того, полиморфизм молекулы лекарственного средства может влиять на действие лекарственного средства. Разные полиморфные формы могут обладать разными скоростями поступления в организм, что приводит к большей или меньшей биологической активности. В предельных случаях нежелательные полиморфные формы даже могут быть токсичными. Образование неизвестной полиморфной формы во время приготовления может приводить к нежелательным последствиям.

Исследование и регулирование полиморфизма обеспечивает определенные преимущества при выведении новых лекарственных средств на рынок. Во-первых и в первую очередь, прогнозирование любой возможной полиморфной формы для лекарственного средства можно использовать для сведения к минимуму возможности загрязнения лекарственного средства другими полиморфными формами во время изготовления или хранения. В некоторых случаях невозможность удаления примесей может привести к угрожающим для жизни последствиям. Кристаллизация непредусмотренной полиморфной формы во время изготовления может привести к тому, что потребуются недели или даже месяцы простоя технологической линии, пока исследователи обнаружат и устранят причину образования новой кристаллической формы или проведут дополнительный цикл исследований, чтобы получить разрешение для применения новой формы.

Во-вторых, установление того, какие кристаллические структуры возможны, в ряде случаев позволяет исследователям добиться максимальных желательных характеристик соединения, таких как растворимость, характеристики при составлении композиций, характеристики переработки и срок годности. Изучение этих факторов на ранней стадии нового лекарственного средства может привести к более активному, более стабильному или более дешевому в производстве лекарственному средству.

Соединение 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамид формулы



описано WO 2004/005281 A1, например, в примере 92. Этим соединениям  
5 приписаны ценные фармакологические характеристики; в частности, их можно  
использовать, например, в качестве ингибиторов протеинкиназы, применимых  
для лечения заболеваний, которые реагируют на ингибирование активности  
протеинкиназы. Информация о возможных полиморфных формах 4-метил-N-[3-  
(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-  
10 иламино)-бензамида применима для разработки подходящей дозированной  
формы, поскольку невозможность использования одной полиморфной формы  
при клинических исследованиях и исследованиях стабильности может привести  
к тому, что использованные или исследованные дозированные формы окажутся  
разными при переходе от одной партии к другой. После выбора полиморфной  
15 формы важно, чтобы ее можно было получать воспроизводимым образом и  
чтобы в разработанной дозированной форме она в течение длительного времени  
оставалась неизменной. Также желательно разработать способ получения 4-  
метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-  
илпиримидин-2-иламино)-бензамида высокой чистоты, поскольку наличие  
20 примесей может привести к нежелательным токсикологическим эффектам.

В WO 2004/005281 A1 отсутствует информация о всех возможных  
кристаллических модификациях 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-  
трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.  
Соединение перекристаллизовывают из смеси тетрагидрофурана и этилацетата,

но в WO 2004/005281 A1 нет указаний на то, что следует применять использованную конкретную перекристаллизацию или на то, что конкретные условия можно изменить для изменения полученной кристаллической формы.

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что разные

5 кристаллические модификации (новые полиморфные формы 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида), охарактеризованные ниже, можно получить с использованием специально подобранных условий осуществления способа, например, путем выбора системы растворителей, длительности кристаллизации и т. п.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к в основном чистым кристаллическим формам свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

15 Настоящее изобретение также относится к в основном чистым кристаллическим формам гидрохлорида и сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим:

- 20 (a) терапевтически эффективное количество в основном чистой кристаллической формы свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида или его соли, предлагаемой в настоящем изобретении; и
- 25 (b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, растворитель или инертный наполнитель.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, которое реагирует на ингибирование активности протеинкиназы, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически

30 эффективного количества в основном чистой кристаллической формы свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида или его соли, предлагаемой в настоящем изобретении.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведены порошковые рентгенограммы (ПРРГ) форм А и В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 2 приведена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) формы А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 3 приведен инфракрасный Фурье-спектр (ФС-ИК) формы А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, снятый в ньютоле между двумя пластинками из KBr на приборе Bruker IFS-55.

На фиг. 4 приведен Фурье-спектр комбинационного рассеяния (ФС-КР) формы А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, снятый на приборе Bruker RFS-100.

На фиг. 5 приведены зависимости, полученные с помощью термогравиметрии и дифференциального термического анализа формы А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 6 приведена порошковая рентгенограмма формы А' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 7 приведена порошковая рентгенограмма формы А'' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 8 приведена порошковая рентгенограмма формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 9 приведен ФС-ИК спектр формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-

иламино)-бензамида, снятый в нуйоле между двумя пластинками из KBr на приборе Bruker IFS-55.

На фиг. 10 приведен Фурье-спектр комбинационного рассеяния формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, снятый на приборе Bruker RFS-100.

На фиг. 11 приведены зависимости, полученные с помощью термогравиметрии и дифференциального термического анализа формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 12 приведена порошковая рентгенограмма формы В' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 13 приведена порошковая рентгенограмма формы S<sub>B</sub> гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 14 приведена порошковая рентгенограмма формы S<sub>B</sub>' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 15 приведена порошковая рентгенограмма формы С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 16 приведен ФС-ИК спектр формы С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, снятый в нуйоле между двумя пластинками из KBr на приборе Bruker IFS-55.

На фиг. 17 приведен Фурье-спектр комбинационного рассеяния формы С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, снятый на приборе Bruker RFS-100.

На фиг. 18 приведена порошковая рентгенограмма формы С' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

5 На фиг. 19 приведена порошковая рентгенограмма формы S<sub>C</sub> гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

10 На фиг. 20 приведена порошковая рентгенограмма смеси формы D и формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 21 приведена порошковая рентгенограмма формы S<sub>E</sub> гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

15 На фиг. 22 приведена порошковая рентгенограмма (ПРПГ) аморфной формы гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

20 На фиг. 23 приведен ФС-ИК спектр аморфной формы гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, снятый в нуйоле между двумя пластинками из КВг на приборе Bruker IFS-55.

25 На фиг. 24 приведен Фурье-спектр комбинационного рассеяния аморфной формы гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, снятый на приборе Bruker RFS-100.

На фиг. 25 приведены порошковые рентгенограммы форм А и В сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемого в настоящем изобретении.

#### Подробное описание изобретения

30 Свободное основание 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, гидрохлорид 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида и сульфат 4-метил-N-[3-(4-

метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида можно получить в различных кристаллических формах. Эти "кристаллическая форма (формы)" (или "кристаллическая модификация (модификации)", или "полиморфная форма (формы)", как термины будут

5 использоваться в настоящем изобретении, как взаимозаменяемые) различаются по термодинамической стабильности, физическим параметрам, определенной с помощью рентгенографии структуре и методикам получения. Хотя полиморфизм в строгом смысле слова относится к способности соединения кристаллизоваться более, чем в одной особой кристаллической форме (которые обладают

10 одинаковым химическим строением, но разными физико-химическими характеристиками), термин псевдополиморфизм обычно используют для описания сольватов и гидратов кристаллических форм. Однако в настоящем изобретении как истинные полиморфные формы, так и псевдополиморфные формы, т. е. гидратные и сольватные формы включены в объем термина

15 "кристаллические формы". Кроме того, "аморфное" относится к неупорядоченному твердому состоянию. Следует отметить, что разные образцы определенной кристаллической формы будут обладать одинаковыми основными пиками ПРРГ, но их порошковые рентгенограммы могут обладать различающимися второстепенными пиками. Кроме того, термин "примерно"

20 применительно к положениям максимумов ПРРГ (в °) обычно означает, что они определены с точностью, составляющей 0,3°, более предпочтительно - 0,2°, и наиболее предпочтительно - 0,1° от приведенного значения; альтернативно, термин "примерно" означает (в данном и во всех контекстах), что значение приведено с принятой стандартной погрешностью среднего значения, принятой

25 для специалиста с общей подготовкой в данной области техники. При использовании в настоящем изобретении термины "выделенный" и/или "в основном чистый" означает, что более 50% кристаллического 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида или его соли находится в одной из форм, описанных в

30 настоящем изобретении, и предпочтительно, если содержится не менее 70%, более предпочтительно - не менее 80% и наиболее предпочтительно - не менее 90% одной из кристаллических форм, описанных в настоящем изобретении.



Первый вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме А 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида свободного основания. Форма А свободного основания является немного

5 гигроскопичной (максимальное поглощение воды составляет менее 2% при 25°C и ОВ (относительная влажность) до 80%) и обладает относительно низкой растворимостью в водном буферном растворе, т. е. 2 мг/л при рН 6,8 и >200 мг/л при рН 1,0; гигроскопичное поведение является обратимым. Основные термические характеристики формы А исследованы с помощью

10 термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и являются следующими:

Таблица 1. Термические характеристики свободного основания формы А

Температура плавления (начало)	~232°C
Температура разложения	>300°C
Потери при сушке	<0,10% (КТ*-200°C)

\*Комнатная температура

15 Порошковая рентгенограмма свободного основания формы А содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 9,2°, 13,1°, 13,9°, 16,7°, 17,9°, 18,4°, 19,8°, 24,1° и 25,8° (градусов 2θ). Термин "примерно"

20 относится ко всем приведенным максимумам этой и всех других форм, предлагаемых в настоящем изобретении. Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме А свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-

25 иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 1.

Второй вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-

30 иламино)-бензамида. Форма В свободного основания не является гигроскопичной (максимальное поглощение воды составляет менее 0,2% при

25°C и ОВ до 80%) и обладает относительно низкой растворимостью в водном буферном растворе, т. е. 0,2 мг/л при рН 6,8, 2,8 мг/л при рН 2,8 и 839 мг/л при рН 1,0; гигроскопичное поведение является обратимым. Основные термические характеристики формы В исследованы с помощью термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии и являются следующими:

Таблица 2. Термические характеристики свободного основания формы В

Температура плавления (начало)	~245°C
Температура разложения	>300°C
Потери при сушке	<0,12% (КТ-200°C)

Порошковая рентгенограмма свободного основания формы В содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 4,3°, 6,8°, 7,2°, 13,5°, 14,5°, 17,4°, 19,6° и 26,7° (градусов 2 $\theta$ ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 1.

Кроме того, также показано, что различные выделенные формы 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида обладают полиморфизмом, т. е. способны кристаллизоваться в разных кристаллических формах. Например, все гидрохлориды и сульфаты обладают несколькими определенными кристаллическими формами. При использовании в настоящем изобретении "соль" означает соединение, полученное по реакции лекарственного средства в виде органической кислоты или основания с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой или основанием; подходящие фармацевтически приемлемые неорганические и органические кислоты и основания перечислены в таблицах 1-8 в публикации *Handbook of Pharmaceutical Salts*, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), VHCA, Zurich, pp. 334-345 (2002). В одновременно находящейся на рассмотрении патентного ведомства заявке U.S.

№. 60/701406 (дело патентного поверенного №. 4-34385), поданной одновременно с настоящей заявкой, описаны соли и методики, с помощью которых можно получить соли 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, соответственно. Раскрытие указанной заявки во всей ее полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Формы А, А', А'', В, В', S<sub>B</sub>, S<sub>B</sub>', С, С', S<sub>C</sub>, D и S<sub>E</sub> гидрохлорида можно охарактеризовать с помощью ПРРГ, приведенных на фиг. 2, 6-8, 12-15 и 18-21, соответственно. Формы А и В сульфата можно охарактеризовать с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 25. Соответственно, дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к каждой из этих в основном чистых кристаллических форм указанных солей 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

Форма А гидрохлорида является дигидратом, который обладает относительно низкой степенью кристалличности. В присутствии паров метанола форма А превращается в форму В (описана ниже). Исследование с помощью ДСК формы А показывает, что дегидратация формы А (обычно выше 77°C) является сложной; последнее эндотермическое проявление примерно при 210°C соответствует плавлению, как это показывают ДСК, ТГА и ПРРГ. ПРРГ при разных температурах обнаруживает промежуточную форму в диапазоне примерно 105-135°C (форму А', дополнительно описанную ниже), которая является соответствующей формой моногидрата, и безводную форму (форму А'', дополнительно описанную ниже) получают при нагревании выше примерно 135°C; после нагревания примерно до 205°C форма А'' восстанавливает свою форму после выдерживания примерно при 40°C в течение примерно 30 мин.

Порошковая рентгенограмма формы А гидрохлорида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 8,5°, 11,0°, 11,5°, 17,2°, 18,8°, 19,2°, 20,8°, 22,1° и 26,0° (градусов 2 $\theta$ ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с

помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 2. ФС-ИК спектр формы А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида является таким, как приведенный на фиг. 3. Основные полосы в ИК-спектрах расположены примерно при: 3342, 2925, 2854, 1682, 1619, 1541, 1448, 1421, 1399, 1378, 1316, 1299, 1255, 1226, 1159, 1147, 1099, 1089, 930, 868, 798, 749, 708 и 693 см<sup>-1</sup>. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в основном чистая кристаллическая форма А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида характеризуется ФС-ИК спектром, содержащим не менее одной, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все полосы в ИК спектре, указанные выше. Фурье-спектр комбинационного рассеяния формы А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида является таким, как приведенный на фиг. 4. Основные полосы в спектрах комбинационного рассеяния расположены примерно при: 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 и 86 см<sup>-1</sup>. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в основном чистая кристаллическая форма А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида характеризуется Фурье-спектром комбинационного рассеяния, содержащим не менее одной, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все полосы в спектре комбинационного рассеяния, указанные выше. Зависимости, полученные с помощью термогравиметрии и дифференциального термического анализа (ТГ-ДТА) для формы А гидрохлорида, приведены на фиг. 5.

Дополнительные кристаллические формы, относящиеся к форме А гидрохлорида, включают форму А' и форму А'', которые представляют собой моногидрат формы А и безводную форму формы А соответственно. Форма А' при нормальных условиях за несколько минут превращается в форму А. Порошковая рентгенограмма формы А' (моногидрат) гидрохлорида содержит не

менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 4,3°, 8,6°, 11,6°, 12,1°, 17,1°, 20,6°, 24,5°, 25,3°, 25,8°, 27,3° и 31,6° (градусов 2 $\theta$ ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме А' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 6. Порошковая рентгенограмма формы А'' (безводной) гидрохлорида

10 содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 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° и 31,5° (градусов 2 $\theta$ ). Особенно предпочтительный вариант

15 осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме А'' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 7.

Кристаллическая форма В гидрохлорида представляет собой моногидрат,

20 который обладает теоретическим содержанием воды, равным 3,1%, и большей степенью кристалличности и физической стабильностью, чем форма А гидрохлорида. В присутствии этанола форма В превращается в форму А. Исследование с помощью ДСК формы В обнаруживает первую эндотерму, расположенную примерно при 100°C-120°C, которая соответствует

25 дегидратации, т. е. переходу в безводную кристаллическую форму В'; исследование с помощью ДСК также обнаруживает вторую эндотерму, расположенную примерно при 190°C, которая соответствует плавлению. ПРРГ при разных температурах обнаруживает безводную форму В' в диапазоне примерно 145°C-195°C; после плавления примерно при 195°C форма В'

30 становится аморфной после выдерживания примерно при 40°C в течение примерно 30 мин. Форма В' при нормальных условиях за несколько минут превращается в форму В.

Порошковая рентгенограмма формы В гидрохлорида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 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° (градусов 2 $\theta$ ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 8. ФС-ИК спектр формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида является таким, как приведенный на фиг. 9. Основные полосы в ИК-спектрах расположены примерно при: 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 и 695 см<sup>-1</sup>. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в основном чистая кристаллическая форма В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида характеризуется ФС-ИК спектром, содержащим не менее одной, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все полосы в ИК спектре, указанные выше. Фурье-спектр комбинационного рассеяния формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида является таким, как приведенный на фиг. 10. Основные полосы в спектрах комбинационного рассеяния расположены примерно при: 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, и 114 см<sup>-1</sup>. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в основном чистая кристаллическая форма В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида характеризуется Фурье-спектром комбинационного рассеяния, содержащим не менее одной, более предпочтительно - не менее двух, еще более

предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все полосы в спектре комбинационного рассеяния, указанные выше. Зависимости, полученные с помощью термогравиметрии и дифференциального термического анализа (ТГ-ДТА) для формы для формы В гидрохлорида, приведены на фиг. 11.

5 Порошковая рентгенограмма формы В' (безводной) гидрохлорида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 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°, 10 26,0°, 26,6°, 27,5°, 28,2°, 29,2° и 30,0° (градусов 2 $\theta$ ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме В' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на 15 фиг. 12. При воздействии влаги безводная форма В' превращается обратно в моногидрат. В целом форма В предпочтительна в растворителях, обладающих низкой влажностью (<5%), и форма А предпочтительна в растворителях, обладающих высокой влажностью. Форму В гидрохлорида можно приготовить в метаноле; однако представляется, что сначала она кристаллизуется в виде 20 сольвата с метанолом (форма S<sub>B</sub>, дополнительно описанная ниже), который затем быстро превращается в моногидрат формы В при воздействии воздуха. Однако сольват с метанолом не превращается в форму В при сушке в вакууме; сушка на воздухе достаточна для превращения в форму В.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения 25 относится к форме S<sub>B</sub> гидрохлорида, которая является сольватом, содержащим две молекулы метанола, соответствующим форме В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида; эту форму можно выделить только при защите от воздействия окружающей среды, т. е. влаги, которая приводит к превращению в 30 форму В моногидрата гидрохлорида. Порошковая рентгенограмма формы S<sub>B</sub> гидрохлорида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных

примерно при 7,5°, 9,3°, 11,5°, 14,8°, 19,4°, 21,9°, 23,0°, 23,8°, 24,9°, 25,6°, 25,9°, 26,3° и 26,7° (градусов 2θ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме S<sub>B</sub> гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 13. Другой родственной кристаллической формой является форма S<sub>B</sub>' , которая предположительно является моносолеватом с метанолом, соответствующим форме В. Порошковая рентгенограмма формы S<sub>B</sub>' гидрохлорида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 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° и 30,7° (градусов 2θ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме S<sub>B</sub>' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 14.

Форма С гидрохлорида является другим моногидратом. В присутствии паров метанола форма С превращается в форму В. Исследование с помощью ДСК формы С обнаруживает первую эндотерму, расположенную примерно при 100°C-120°C, которая соответствует дегидратации, т. е. переходу в безводную кристаллическую форму С'; исследование с помощью ДСК также обнаруживает вторую эндотерму, расположенную примерно при 180°C, которая соответствует плавлению. ПРРГ при разных температурах обнаруживает безводную форму С' в диапазоне примерно 155-195°C; после плавления примерно при 195°C, форма С' становится аморфной после выдерживания примерно при 40°C в течение примерно 30 мин.

Порошковая рентгенограмма формы С гидрохлорида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 6,6°, 7,0°, 8,9°, 11,2°, 11,8°, 13,3°, 14,0°, 17,3°, 18,4°, 20,0°, 22,1° и 23,0° (градусов 2θ). Особенно предпочтительный



вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 15. ФС-ИК спектр

5 формы С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида является таким, как приведенный на фиг. 16. Основные полосы в ИК-спектрах расположены примерно при: 3332, 2925, 2854, 1670, 1615, 1588, 1556, 1455, 1414, 1312, 1293, 1260, 1234, 1179, 1126, 1087, 1087, 1050, 1032, 886, 797, 758 и 696 см<sup>-1</sup>.

10 <sup>1</sup>. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в основном чистая кристаллическая форма С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида характеризуется ФС-ИК спектром, содержащим не менее одной, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не

15 менее четырех и наиболее предпочтительно - все полосы в ИК спектре, указанные выше. Фурье-спектр комбинационного рассеяния формы С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида является таким, как

20 приведенный на фиг. 17. Основные полосы в спектрах комбинационного рассеяния расположены примерно при: 3075, 2932, 1670, 1610, 1592, 1494, 1452, 1398, 1383, 1309, 1294, 1259, 1210, 1087, 1047, 1033, 1022, 852, 799, 639, 271, 244, 162, 100 и 85 см<sup>-1</sup>. В предпочтительном варианте осуществления

настоящего изобретения в основном чистая кристаллическая форма С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-

25 (4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида характеризуется Фурье-спектром комбинационного рассеяния, содержащим не менее одной, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все полосы в спектре комбинационного

рассеяния, указанные выше.

30 Дегидратация формы С приводит к безводной кристаллической форме С'. Форма С' при нормальных условиях за несколько минут превращается в смесь форм В и С. Порошковая рентгенограмма формы С' гидрохлорида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более

предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 6,7°, 6,9°, 9,1°, 11,4°, 12,0°, 13,8°, 14,2°, 24,8° и 25,8° (градусов 2θ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к

5 в основном чистой кристаллической форме С' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 18.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения

10 относится к форме S<sub>C</sub> гидрохлорида, которая является сольватом с метанолом, соответствующим форме С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида. Форма С, видимо, сначала кристаллизуется в виде сольвата с метанолом (форма S<sub>C</sub>), который затем быстро превращается в моногидрат формы С при

15 воздействию воздуха. Однако сольват с метанолом не превращается в форму С при сушке в вакууме; сушка на воздухе достаточна для превращения в форму С. Порошковая рентгенограмма формы S<sub>C</sub> гидрохлорида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее

20 четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 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° и 28,4° (градусов 2θ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к

25 в основном чистой кристаллической форме S<sub>C</sub> гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 19.

Другой кристаллической формой гидрохлорида является форма D. Кристаллическую форму D ранее получали в смеси с формой В гидрохлорида. Порошковая рентгенограмма формы D гидрохлорида содержит не менее одного,

30 более предпочтительно - не менее двух и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 5,7°, 8,4° и 9,8° (градусов 2θ); ПРРГ также содержит максимумы формы В, указанные выше, вследствие присутствия формы В в смеси с формой D. Предпочтительный

вариант осуществления настоящего изобретения относится к кристаллической форме D гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 20. Более

5 предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме D гидрохлорида.

Еще одной кристаллической формой гидрохлорида является форма S<sub>E</sub>, которая является сольватом гидрохлорида с диметилформамидом. Форму S<sub>E</sub> можно получить путем обработки формы С или аморфной формы гидрохлорида парами диметилформамида, например, при 25°C. Порошковая рентгенограмма формы S<sub>E</sub> гидрохлорида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 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° и 27,9° (градусов

15 2θ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме S<sub>E</sub> гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 21.

Кроме всех указанных выше кристаллических форм (т. е. полиморфных форм, псевдополиморфных форм) гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида гидрохлорид также существует в аморфной форме.

25 Аморфная форма самопроизвольно превращается в форму А гидрохлорида после хранения при различной относительной влажности. В присутствии паров метанола аморфная форма превращается в форму В. ПРРГ, типичная для безводной формы гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, приведена на фиг. 22. ФС-ИК спектр аморфной формы гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида является таким, как приведенный на фиг. 30 23. Основные полосы в ИК-спектрах расположены примерно при: 1671, 1615,

1556, 1479, 1447, 1416, 1379, 1354, 1308, 1263, 1225, 1173, 1130, 1025, 1090, 802, 753, 707 и 695  $\text{cm}^{-1}$ . В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в основном чистая аморфная форма гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида характеризуется ФС-ИК спектром, содержащим не менее одной, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все полосы в ИК спектре, указанные выше. Фурье-спектр комбинационного рассеяния аморфной формы гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида является таким, как приведенный на фиг. 24. Основные полосы в спектрах комбинационного рассеяния расположены примерно при: 3059, 2931, 1672, 1614, 1591, 1485, 1445, 1400, 1383, 1298, 1261, 1206, 1091, 1041, 1024, 999, 969, 807, 755, 710, 614, 315, и 109  $\text{cm}^{-1}$ . В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в основном чистая аморфная форма гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида характеризуется Фурье-спектром комбинационного рассеяния, содержащим не менее одной, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все полосы в спектре комбинационного рассеяния, указанные выше.

Форма А сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида является другим вариантом осуществления настоящего изобретения. Порошковая рентгенограмма формы А сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 6,3°, 7,7°, 9,5°, 10,7°, 17,9° и 18,9° (градусов 2 $\theta$ ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме А сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-

иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 25.

Форма В сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида является другим вариантом осуществления настоящего изобретения.

Порошковая рентгенограмма формы В сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида содержит не менее одного, более предпочтительно - не менее двух, еще более предпочтительно - не менее четырех и наиболее предпочтительно - все максимумы, выбранные из числа расположенных примерно при 7,3°, 17,7°, 19,0°, 20,2° и 20,8° (градусов 2 $\theta$ ). Особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в основном чистой кристаллической форме В сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, охарактеризованной с помощью ПРРГ, приведенной на фиг. 25.

Кроме указанных выше кристаллических форм сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида сульфат также существует в аморфной форме. В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к в основном чистой аморфной форме сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

Различные методики можно использовать для получения кристаллических форм каждого свободного основания (форм А и В), гидрохлорида (форм А, А', А'', В, В', S<sub>B</sub>, S<sub>B</sub>', С, С', S<sub>C</sub>, D и S<sub>E</sub>) и сульфата (форм А и В) 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида. Такими методиками являются представленные выше и представленные в приведенных ниже примерах и включают кристаллизацию при комнатной температуре, кристаллизацию из горячих насыщенных растворов и осаждение путем прибавление растворителя.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, включающей:

(а) терапевтически эффективное количество в основном чистой кристаллической формы свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-

трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида или его соли, предлагаемой в одном из предыдущих вариантов осуществления настоящего изобретения; и

5 (b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, растворитель или инертный наполнитель.

В предпочтительном варианте осуществления в основном чистая кристаллическая форма является формой В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида. Предпочтительно, если более 50%, более предпочтительно - не менее 70%, еще более предпочтительно - не менее 80% и наиболее предпочтительно - не менее 90% кристаллической формы, содержащейся в композиции, представляет собой одну из выбранных форм.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество кристаллической формы, предлагаемой в настоящем изобретении, которое при введении нуждающемуся в нем субъекту достаточно для лечения патологических состояний, протекание которых облегчается путем ингибирования активности протеинкиназы. Количество конкретного соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое будет терапевтически эффективным, меняется в зависимости от таких факторов, как патологическое состояние и его тяжесть, индивидуальность нуждающегося в нем субъекта и т. п. и это количество без труда могут определить специалисты с общей подготовкой в данной области техники.

По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, растворитель или инертный наполнитель может без труда определить специалист с общей подготовкой в данной области техники и оно будет зависеть от выбранного пути введения. Иллюстративные примеры подходящих путей введения включают пероральное, назальное, парентеральное, местное, чрескожное и ректальное. Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в любой фармацевтической форме, которую специалист в данной области техники считает подходящей. Подходящие фармацевтические включают твердые, полужидкие, жидкие и лиофилизированные препараты, такие как таблетки, порошки, капсулы, суппозитории, суспензии, липосомы и аэрозоли.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания, которое реагирует на ингибирование активности протеинкиназы, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества в основном чистой кристаллической формы 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, предлагаемой в одном из предыдущих вариантов осуществления настоящего изобретения. В предпочтительном варианте осуществления в основном чистая кристаллическая форма является формой В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида. Предпочтительно, если более 50%, более предпочтительно - не менее 70%, еще более предпочтительно - не менее 80% и наиболее предпочтительно - не менее 90% вводимой кристаллической формы представляет собой одну из форм, предлагаемых в настоящем изобретении. Как отмечено выше, Иллюстративные примеры путей введения включают пероральное, назальное, парентеральное, местное, чрескожное и ректальное. Введение кристаллической формы можно выполнять путем введения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или путем введения других эффективных средств.

Ниже с помощью примеров будут описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что эти примеры приведены только для иллюстрации настоящего изобретения и их не следует рассматривать в качестве каким-либо образом ограничивающих объем настоящего изобретения.

#### Пример 1

Примерно 100 мг формы В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида в течение не менее 48 ч при комнатной температуре приводят в равновесие с 2 мл семи разных растворителей (метанол, этанол, 2-пропанол, этилацетат, ацетон, тетрагидрофуран и ацетонитрил). Изменение формы не происходит.

Пример 2

Примерно 50 мг формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида приводят в равновесие с 1 мл указанных растворителей в течение не менее 20 ч на водяной бане при 25°C ± 0,5 (таблица 3) и 50°C ± 0,5 (таблица 4). Затем растворы фильтруют и сушат в течение 10 мин на воздухе. Затем твердую часть исследуют с помощью ПРРГ. В случае обнаружения различий проводят дополнительные исследования (ДСК, ТГА, инфракрасная (ИК) спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)). Приблизительную растворимость в растворителе определяют с помощью гравиметрии после выпаривания растворителя в вакууме.

Таблица 3. Приведение в равновесие с растворителями при 25°C

Растворитель	Растворимость (мг/г)	Форма
Ацетон	0,2	В
Ацетонитрил	0,3	В
Этанол (96%)	3,9	В
Этилацетат	0,3	В
Метанол	16,3	В
Пропан-2-ол	1,5	В
Толуол	1,3	В
Тetraгидрофуран	5,8	В
Тetraгидрофуран-вода 1:1	12,2	А
Ацетонитрил-вода 1:1	10,3	А
Вода	0,2	В

Таблица 4. Приведение в равновесие с растворителями при 50°C

Растворитель	Растворимость (мг/г)	Форма
Ацетон	1,0	В
Ацетонитрил	2,1	В
Этанол (96%)	22,4	В
Этанол	26,5	В
Этилацетат	3,0	В
Пропан-2-ол	4,8	В
Толуол	5,6	В
Этанол-вода 1:1	17,2	В
Метанол	>27,5	Сольват (в виде влажного осадка на фильтре при высыхании образует В)
ДМСО (диметилсульфоксид)	>27,5	-- (слишком хорошо растворима)



Пример 3

Смеси форм А и В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида приводят в равновесие с разными растворителями.

Таблица 5. Приведение в равновесие смесей А-В

Растворитель	Форма	Примечания
Этанол (95%)	В	Через 72 ч
Метанол - 2% воды	В	24 ч 40°C
Метанол - 0,25% воды	В/?	24 ч 40°C, дополнительные пики, не относящиеся к форме А – может быть свободным основанием полиморфной формы
Метанол - 2% воды	В	40 ч 5°C
Метанол - 0,25% воды	В	40 ч 5°C
Метанол - 10% воды	А/В	Значительное увеличение содержания А через 12 ч
Метанол - 2% воды	В	Быстрое выпаривание фильтрата через 24 ч 40°C
Тetraгидрофуран - 15% воды	А	

? = Дополнительный пик (неясно, отвечает ли он новой форме или свободному основанию)

10 Пример 4

Остаток (гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида), полученный в примере 2 можно исследовать и изучить его кристаллическую форму после выпаривания при комнатной температуре. Результаты приведены ниже в таблице 6.

Таблица 6. Выпаривание при комнатной температуре

Растворитель	Форма
Ацетон	Аморфная
Ацетонитрил	Аморфная
Этанол (96%)	А и В
Этилацетат	В
Метанол	В
Пропан-2-ол	В
Толуол	В
Тetraгидрофуран	Аморфная
Тetraгидрофуран-вода (50:50)	А

15

Растворитель	Форма
Ацетонитрил-вода (50:50)	А
Этанол-вода (50:50)	А
Метанол-вода (50:50)	А

Пример 5

Примерно 300 мг формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида растворяют в минимальном количестве растворителя при 60°C. Оставшиеся кристаллы не обнаружены. Затем растворы охлаждают в бане со льдом и перемешивают. Осадки собирают на фильтре, сушат и исследуют с помощью ПРРГ.

Таблица 7. Кристаллизация из горячих насыщенных растворов

Растворитель	T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> (°C)	Форма	Примечания
Метанол-вода (15%)	50-10	В	Смещение пиков вследствие гидратации
Метанол	40-5	В	
Метанол-вода (2%)	40-10	В	Резкое охлаждение
Тетрагидрофуран	50-10	Данных нет	
Тетрагидрофуран	50-10	Данных нет	1% воды
Этанол	50-10	Данных нет	Нет кристаллизации
Этанол	50-10	А и В	Затем прибавляют 2% воды и затравку В
Этанол (95%)	50-10	А	
Этанол (янтарная кислота)	50-10	А	Используют 100% этанол
Этанол (малоновая кислота)	50-10	В	Используют 100% этанол
Изопропиловый спирт	50-10	А	Низкая степень кристалличности
Тетрагидрофуран-вода (15%)	50-10	А	
Тетрагидрофуран-вода (15%)	50-10	А	Затравка В

10

Пример 6

Использую две комбинации растворителей. Форму В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-

илпиримидин-2-иламино)-бензамида растворяют в среде, в которой растворимость является высокой, и прибавляют растворитель, в котором соль очень плохо растворима. Осадки собирают на фильтре, сушат и исследуют с помощью ПРРГ.

5            Таблица 8. Осаждение путем прибавления растворителя

Растворитель	Прибавленный растворитель	Форма
Тетрагидрофуран-вода	Этилацетат	А
Метанол-вода	Ацетонитрил	А

Пример 7

300 мг Формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида прессируют в течение 5 мин при нагрузке 10 т с помощью гидравлического пресси (диаметр таблетки = 13 мм ). После прессиования в течение 5 мин при комнатной температуре изменение кристаллической модификации не происходит (по данным ПРРГ). Однако пики ПРРГ являются намного более широкими, что указывает на уменьшенную степень кристалличности.

15            Пример 8

Гранулирующий растворитель по каплям прибавляют к форме В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, пока твердое вещество не будет увлажнено в достаточной степени. После каждого прибавления вещество встряхивают. Затем вещество сушат в вакууме до влажности <2% или менее и с помощью ПРРГ или ДСК определяют форму и степень кристалличности.

Таблица 9.

Гранулирующий растворитель	Данные ПРРГ
Вода	Изменений нет.
Этанол	Изменений нет.

Пример 9

25            Аморфный гидрохлорид 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида кристаллизуют в ацетонитриле и получают смесь формы А гидрохлорида и формы А свободного основания. Аморфный 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида

гидрохлорид кристаллизуют в изопропаноле и получают смесь формы А гидрохлорида и небольшого количества формы А свободного основания.

Пример 10

5 Примерно 50-60 мг формы А свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида суспендируют в 0,75 мл указанных растворителей. Затем к суспензии прибавляют стехиометрическое количество хлористоводородной кислоты и после прибавления суспензия становится менее вязкой. Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение примерно 5 ч.

10 Твердое вещество (соли) собирают фильтрованием и анализируют с помощью ПРРГ и ЯМР.

Таблица 10.

Растворитель	Результаты	
	Степень кристалличности*	<sup>1</sup> H-ЯМР
Метанол	Хорошая; форма В	Нет пика растворителя
Этанол	Хорошая; формы А и В	Нет пика растворителя
2-пропанол	Хорошая; форма А	Нет пика растворителя
Ацетон	Очень хорошая; форма А	Не проводили
Этилацетат	Хорошая; формы А и В	Не проводили
Тetraгидрофуран	Очень хорошая; форма А	Не проводили
Ацетонитрил	Очень хорошая; форма А и В	Не проводили

\* очень хорошая = когда главные пики являются узкими и их интенсивности превышают 70 импульсов

15 хорошая = когда главные пики являются узкими и их интенсивности составляют 30-70 импульсов

Пример 11

20 Примерно 50-60 мг формы А свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида суспендируют в 0,75 мл указанных растворителей. Затем к суспензии прибавляют стехиометрическое количество H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и после прибавления суспензия становится менее вязкой. Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение примерно 5 ч. Твердое вещество

(соли) собирают фильтрованием и анализируют с помощью ПРРГ и в некоторых случаях также с помощью ЯМР.

Таблица 11.

Растворитель	Результаты	
	Степень кристалличности*	<sup>1</sup> H-ЯМР
Метанол	Хорошая; формы А и В	Нет пика растворителя
Этанол	Хорошая; форма В	Нет пика растворителя
2-пропанол	Плохая	Не проводили
Ацетон	Плохая	Не проводили
Этилацетат	Плохая	Не проводили
Тетрагидрофуран	Плохая	Не проводили
Ацетонитрил	Плохая	Не проводили

5 \* хорошая = когда главные пики являются узкими и их интенсивности составляют 30-70 импульсов

плохая = когда главные пики являются широкими и их интенсивности составляют 30 импульсов

Пример 12

10 Примерно 300 - 310 мг формы В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида суспендируют в 9 мл 2-пропанола. Затем к суспензии прибавляют стехиометрическое количество HCl. После прибавления взвесь становится желтой, затем почти белой. Смесь перемешивают при температуре

15 окружающей среды в течение примерно 5 ч. После выдерживания в течение 4 ч взвесь становится пастообразной и ее затруднительно выливать и фильтровать. Твердое вещество собирают фильтрованием и анализируют с помощью ПРРГ и ЯМР. ПРРГ свидетельствует о хорошей степени кристалличности и наличии

20 формы А гидрохлорида, а в <sup>1</sup>H-ЯМР наблюдаются сдвиги полос и отсутствует пик растворителя.

Пример 13

25 Примерно 300 мг формы В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида суспендируют в 30 мл метанола. Суспензию кипятят с обратным холодильником при температуре, равной 64°C; при кипячении с обратным холодильником взвесь становится прозрачной. Затем к суспензии

прибавляют стехиометрическое количество  $H_2SO_4$ , растворенной в метаноле. Раствор перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч и затем охлаждают до температуры окружающей среды; после выдерживания осаждается твердое вещество. Твердое вещество собирают фильтрованием и анализируют с помощью ПРРГ. ПРРГ обнаруживает форму В сульфата.

Пример 14

Примерно 100 мг формы В 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида свободного основания суспендируют в 15 мл метанола. Затем к суспензии прибавляют стехиометрическое количество указанной кислоты. Раствор перемешивают при  $50^\circ C$  в течение примерно 5 ч и затем охлаждают до температуры окружающей среды. Твердое вещество (соли) собирают и анализируют с помощью ПРРГ и ЯМР.

Таблица 12.

Кислота	Примечания	Результаты	
		Степень кристалличности	$^1H$ -ЯМР
HCl	При нагревании взвесь становится прозрачной и остается прозрачной. Медленный поток $N_2$ используют для выпаривания части растворителя.	Хорошая; форма В	Сдвиги полос; нет пика растворителя
$H_2SO_4$	После нагревания взвесь становится прозрачной. При охлаждении она мутнеет.	Хорошая; формы А и В	Сдвиги полос; <2% метанола

Пример 15

Примерно 100 мг формы В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида суспендируют в 15 мл метанола. Затем к суспензии прибавляют указанное количество указанной кислоты. Раствор перемешивают при температуре окружающей среды (HCl) или при  $50^\circ C$  ( $H_2SO_4$ ) в течение примерно 5 ч. Твердое вещество (соли) получают путем выпаривания

растворителя досуха с использованием медленного потока N<sub>2</sub> и анализируют с помощью ПРРГ и ЯМР.

Таблица 13.

Кислота	Примечания	Результаты	
		Степень кристалличности	1H-ЯМР
1 экв. HCl	При нагревании взвесь становится прозрачной и остается прозрачной.	Хорошая; форма В соли с HCl	Сдвиги полос; нет пика растворителя
0,5 экв. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	При нагревании взвесь становится прозрачной и остается прозрачной.	Хорошая; форма А сульфата и форма В свободного основания	Сдвиги полос; небольшой пик растворителя
1 экв. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	После прибавления кислоты взвесь становится прозрачной и остается прозрачной.	Хорошая; форма А сульфата	Сдвиги полос; нет пика растворителя

5           Пример 16

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 1 л, снабженную механической мешалкой, термометром, устройством нагревания/охлаждения и капельной воронкой при продувке током азота последовательно помещают свободное основание 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпириимидин-2-иламино)-бензамида (10 г), метанол (250 мл) и 37% хлористоводородную кислоту (1,85 г). Смесь нагревают до 42-50°C и перемешивают в течение еще 15 мин. Полученный раствор фильтруют через слой полипропилена, поддерживая температуру смеси выше 40°C. Прозрачный раствор в атмосфере азота переносят в другую 4-горлую круглодонную колбу объемом 1 л, снабженную механической мешалкой, термометром и устройством нагревания/охлаждения. Смесь перемешивают и охлаждают до 30°C в течение 30 мин. При этой температуре прибавляют затравку (20 мг) и смесь охлаждают при 23°C в течение 45 мин. Смесь перемешивают в течение еще 3 ч и получают густую белую суспензию. Суспензию охлаждают при -10°C в течение 1,5 ч и перемешивают в течение еще 30 мин. Твердое вещество собирают фильтрованием и промывают холодным (-10°C) метанолом (20 мл). Твердое вещество сушат при 50-55°C/10-20 торр в течение 8-16 ч и получают форму В моногидрата моногидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-

трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида (9,8 г) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР 300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ 10,9 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,56-7,44 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); на рентгенограмме содержатся максимумы при 2θ = 7,4°, 9,4°, 11,6°, 12,1°, 15,8°, 19,3°, 19,6°, 22,1°, 24,1°, 25,7°.

#### Пример 17

По отдельности в течение одного дня на водяной бане при 25°C примерно 10 100 мг формы А и формы В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида приводят в равновесие с 2 мл 13 разных растворителей (ацетон, ацетонитрил, диэтиловый эфир, абсолютный этанол, этилацетат, метанол, пропан-2-ол, толуол, тетрагидрофуран, вода, тетрагидрофуран/вода 15 (1:1), этанол/вода (1:1) и метанол/вода (1:1)). Затем растворы фильтруют и сушат в течение 10 мин на воздухе. Твердую часть исследуют с помощью ПРРГ. Переходы между формами не происходят за исключением одной пробной формы В в воде; в одном случае смесь образуется смесь форм А и В свободного основания, но эти результаты не воспроизводились.

20 Кроме того, примерно 100 мг смеси формы А и формы В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида в течение одного дня на водяной бане при 25°C приводят в равновесие с 2 мл семи разных растворителей (абсолютный этанол, метанол, тетрагидрофуран, вода, тетрагидрофуран/вода 25 (1:1), этанол/вода (1:1) и метанол/вода (1:1)). Затем растворы фильтруют и сушат в течение 10 мин на воздухе. Твердую часть исследуют с помощью ПРРГ. Изменение формы не происходит.

#### Пример 18

30 Растворимость формы А, формы В и смеси форм А и В свободного основания определяли с помощью насыщенных растворов при 25°C. Результаты приведены ниже в таблице 14.



Таблица 14.

Растворитель	Форма А (мг/мл)	Форма В (мг/мл)	Форма А/форма В (1:1) (мг/мл)
Вода	0,00	0,00	0,00
Тетрагидрофуран/вода (1:1)	1,78	1,95	1,93
Этанол/вода (1:1)	0,06	0,07	0,07
Метанол/вода (1:1)	0,01	0,01	0,01

Можно видеть, что форма А свободного основания при 25°C обладает меньшей растворимостью в разных смесях растворителей, чем форма В свободного основания. Растворимость в воде слишком мала, чтобы провести достоверное сопоставление.

Пример 19

12 г Гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида растворяют в 192 мл метанола и 21 мл воды при 52°C. Раствор нагревают при 64-66°C в течение 10 мин и выдерживают в течение 45 мин. Затем раствор охлаждают в течение 3 ч до 0°C. Раствор самопроизвольно кристаллизуется выше 0°C; поэтому охлаждение превращают при 20°C и выдерживают при перемешивании в течение 2 дней. Суспензию охлаждают до 0°C в течение 2 ч, затем фильтруют в вакууме и получают форму А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

Пример 20

Форму В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида получают суспендированием свободного основания в метаноле при комнатной температуре или при 50°C. Прибавляют 1,06 экв. 37% водного раствора хлористоводородной кислоты и смесь кипятят с обратным холодильником (64°C) и получают раствор, который очищают фильтрованием. Затем очищенный раствор охлаждают до 42°C и вносят затравку - 0,1% в пересчете на основание. Затравку суспендируют в смеси, содержащей 99% метанола и 1% воды. Суспензию перемешивают при 42°C в течение 2,5 ч и затем медленно охлаждают

до -10°C. При 20°C охлаждение прерывают на 4 ч, чтобы возможно образовавшийся сольват с метанолом превратился в искомый моногидрат.

Суспензию фильтруют и промывают двумя порциями смеси метанол/вода (99% метанола/1% воды). Осадок на фильтре в течение ночи сушат в сушильном шкафу при 70°C в вакууме ниже 10 мбар. Для образцов массой 50 г и более установлено, что содержание воды ниже теоретического значения, равного 3,05%. Для проверки точности содержания воды дополнительно проводят вторую стадию, на которой выпаривают в сосуде при перемешивании и подают в сушилку с помощью вакуумного насоса. Для обеспечения условий, соответствующих необходимому содержанию воды, в сушилке устанавливают следующие условия: 60°C и 30 мбар. Воду прибавляют до насыщения. С использованием лабораторной лопастной сушилки (1 л) по данным двух исследований содержание воды найдено равным 3,5-3,6%.

#### Пример 21

1,2 мг Гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида прибавляют к 120 мг метанола и 12 мг воды. При комнатной температуре получают прозрачный раствор. Прибавляют еще 12 г гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида и суспензию выдерживают в течение 1 ч при комнатной температуре. Суспензию с затравкой на 10 с помещают в ультразвуковую водную ванну.

Гидрохлорид 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида гидрохлорид (12 г) суспендируют в 192 мл метанола и 14,87 мл воды. Раствор нагревают при 64-66°C в течение 10 мин и выдерживают в течение 5 мин при 66°C. Затем раствор охлаждают до 42°C в течение 15 мин затем вносят затравку. Суспензию выдерживают в течение 2,5 ч при 42°C и охлаждают при 20°C в течение 7 ч и охлаждают при -10°C в течение 6 ч. Суспензию выдерживают в течение 79 ч, затем фильтруют в вакууме. Твердое вещество 2 раза промывают 2 холодной смесью метанол/вода 66 мл/5,26 мл (-10°C) и сушат в вакууме при 70°C в течение 20 ч и получают форму С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-

метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

Пример 22

5 Гидрохлорид 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида (14 г) на горячей водяной бане растворяют в 1,000 г метанола. Раствор подвергают распылительной сушке в малогабаритном распылительном устройстве Buchi примерно при 65°C и получают аморфный гидрохлорид 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

10 Пример 23

4,0 г Свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида при 50°C растворяют в 60 мл метанола. Прибавляют 1,05 экв. (688,7 мкл) хлористоводородной кислоты прибавляют в виде раствора в 2 мл метанола. 15 Раствор выдерживают в течение 60 мин при 50°C. Раствор охлаждают до 42°C и выдерживают при этой температуре в течение 15 мин. Прибавляют суспензию 4 мг гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида в смеси метанол (40 мг)/вода (0,4 мг), гомогенизированную в течение 10 с в ультразвуковой ванне. 20 Суспензию выдерживают в течение 2,5 ч при 42°C, затем охлаждают в течение 7 ч при 20°C. Суспензию выдерживают при 20°C в течение 56 ч. До проведения анализа суспензию не фильтруют. Получают содержащий 2 экв. метанола сольват формы S<sub>B</sub> гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

25 Пример 24

36,0 г 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида гидрохлорид растворяют в смеси растворителей, содержащей 576 мл метанола и 44,61 мл воды, при 52°C. Раствор нагревают при 64-66°C в течение 15 мин и выдерживают в течение 5 30 мин при 66°C. Затем раствор охлаждают при 42°C в течение 15 мин и в раствор вносят затравку. Суспензию выдерживают в течение 2,5 ч при 42°C, охлаждают в течение 7 ч при 20°C и выдерживают при этой температуре в течение 11 ч. Получают сольват формы S<sub>C</sub> гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-

ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида с метанолом.

5 Затравочный раствор получают из 3,6 мг гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, растворенного в растворе метанол/вода (360 мг/36 мг). К раствору прибавляют еще 36 мг 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

Суспензию выдерживают в течение 1 ч при комнатной температуре и суспензию помещают в ультразвуковую ванну на 10 с.

10 Пример 25

По отдельности в течение одного дня на водяной бане при 25°C примерно 100 мг формы А, формы В и формы С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида приводят в равновесие с 2 мл 10 разных растворителей 15 (этанол, метанол, вода, этанол/вода (99:1), метанол/вода (99:1), метанол/вода (99,3:0,7), метанол/НСl 0,1 н., диэтиловый эфир, гексан, тетрагидрофуран). Затем растворы фильтруют и твердую часть исследуют с помощью ПРРГ.

В метаноле форма А превращается в форму В и в смеси метанол/вода (99:1) форма А превращается в форму С с небольшим количеством формы В; в смеси 20 метанол/вода (99,3:0,7) и в смеси метанол/НСl 0,1 н. форма А превращается в форму В с небольшим количеством формы С. Форма В не подвергается превращениям. В метаноле форма С превращается в форму В и в воде форма С превращается в форму А.

25 Аналогичные исследования равновесия проведены при 50°C в течение 1 дня для форм А и С и в течение 2 дней для формы В. В метаноле форма А превращается в смесь форм В и С и в смесях метанол/вода (99:1), метанол/вода (99,3:0,7) и метанол/НСl 0,1 н. форма А превращается в форму С. В этаноле форма В превращается в смесь форм А и В. В метаноле форма С превращается в форму В и в воде форма С превращается в форму А; также в смеси этанол/вода 30 (99:1) форма С превращается в смесь всех трех форм и в тетрагидрофуране в смесь форм В и С.

Пример 26

Примерно 100 мг формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида растворяют примерно в 2 мл указанных ниже растворителей при 60°C. Раствор охлаждают до -10°C. Суспензию фильтруют и исследуют твердое вещество.

Таблица 15.

Растворитель	Модификация, обнаруженная с помощью ПРРГ		
	2 ч	12 ч	24 ч
Метанол	/	B	B
Метанол/вода (99,5/0,5)	/	B	B
Метанол/вода (99,3/0,7)	/	B	B
Метанол/вода (99,0/1,0)	/	B	B
Метанол/вода (95,0/5)	B	B	B

/ = кристаллизация не наблюдается

10 Пример 27

Примерно 100 мг формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида растворяют примерно в 2 мл указанных ниже растворителей при 60°C. Раствор охлаждают до 20°C. Суспензию центрифугируют, но до проведения анализа твердое вещество не сушат.

Таблица 16.

Растворитель	Модификация, обнаруженная с помощью ПРРГ		
	2 ч	12 ч	24 ч
Метанол	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub>
Метанол/вода (99,5/0,5)	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub>
Метанол/вода (99,3/0,7)	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub>
Метанол/вода (99,0/1,0)	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub> + S <sub>C</sub>
Метанол/вода (95,0/5)	/	S <sub>C</sub>	S <sub>C</sub>

/ = кристаллизация не наблюдается

Пример 28

20 Примерно 100 мг формы В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида растворяют примерно в 2 мл указанных ниже растворителей при

60°C. Раствор охлаждают до 45°C. Суспензию центрифугируют, но до проведения анализа твердое вещество не сушат.

Таблица 17.

Растворитель	Модификация, обнаруженная с помощью ПРРГ		
	2 ч	12 ч	24 ч
Метанол	/	/	S <sub>B</sub>
Метанол/вода (99,5/0,5)	/	/	S <sub>B</sub> + S <sub>C</sub>
Метанол/вода (99,3/0,7)	/	/	S <sub>B</sub> (частично) + S <sub>C</sub>
Метанол/вода (99,0/1,0)	/	/	S <sub>C</sub>
Метанол/вода (95,0/5)	/	/	S <sub>C</sub>

5 / = кристаллизация не наблюдается

Пример 29

10 Растворимость формы А, формы В и формы С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида определяют с помощью гравиметрии при разных температурах в разных растворителях. Результаты приведены ниже в таблицах 18-20.

Таблица 18. Растворимость при разных температурах через 24 Ч

Т (°С)	Растворитель	Форма А		Форма В		Форма С	
		Растворимость (мг/мл)	ПРРГ	Растворимость (мг/мл)	ПРРГ	Растворимость (мг/мл)	ПРРГ
25	Вода	0,35	А	1,28	В	1,47	С + А
	0,1 н. НСl	1,32	А	2,36	В	2,35	А
	0,01 н. НСl	0,43	А	0,69	В	1,37	А
	0,001 н. НСl	0,92	А	0,70	В	1,29	С + А
	0,0001 н. НСl	0,45	А	0,47	В	1,67	С + А
	Метанол	13,79	В	14,37	В	18,20	В
50	Вода	1,03	А	1,40	В	1,31	А
	0,1 н. НСl	2,46	А	6,62	В + А	8,30	А +
	0,01 н. НСl	0,85	А	1,44	В	1,69	А
	0,001 н. НСl	0,79	А	1,34	В	6,72	А

Т (°С)	Раствори- тель	Форма А		Форма В		Форма С	
		Раство- римость (мг/мл)	ПРРГ	Раство- римость (мг/мл)	ПРРГ	Раство- римость (мг/мл)	ПРРГ
	0,0001 н. НСІ	0,90	А	1,32	В	3,51	А
	Метанол	52,47	С + В	52,11	В	55,26	В

Таблица 19. Растворимость при разных температурах в смеси метанол/вода (99,5/0,5) об./об.

Т (°С)	Время	Форма А		Форма В		Форма С	
		Раство- римость (мг/мл)	ПРРГ	Раство- римость (мг/мл)	ПРРГ	Раство- римость (мг/мл)	ПРРГ
-10	10 мин	24,01	А	7,62	В	11,91	С
	1 ч	26,37	А	5,63	В	7,99	С
	24 ч	4,96	В	4,00	В	6,12	А (В при удвоении)
20	10 мин	33,69	А + В	12,90	В	24,34	С
	1 ч	19,30	А + В	13,78	В	17,70	С + В
	24 ч	12,19	В	12,21	В	12,09	В
45	10 мин	52,23	А + В	33,29	В	39,86	С
	1 ч	62,49	С + В	39,39	В	46,15	С
	24 ч	41,86	С + В	40,40	В	45,59	С + В

5      Таблица 20. Растворимость при разных температурах в смеси метанол/вода (95/5) об./об.

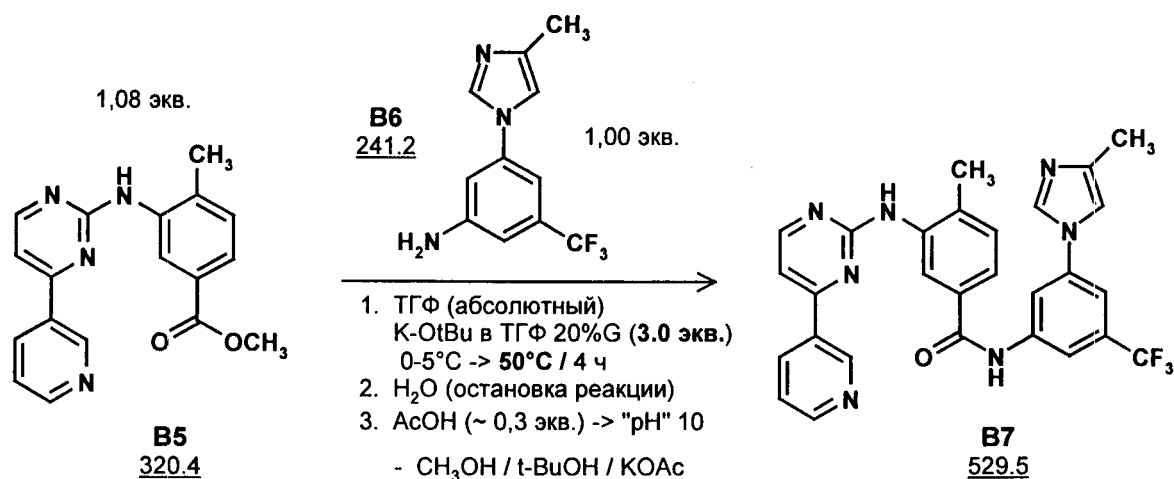
Т(°С)	Время	Форма А		Форма В		Форма С	
		Раство- римость (мг/мл)	ПРРГ	Раство- римость (мг/мл)	ПРРГ	Раство- римость (мг/мл)	ПРРГ
-10	10 мин	12,33	А	9,42	В	9,73	С
	1 ч	14,40	А	6,65	В	7,74	С
	24 ч	4,74	В	4,85	В	11,00	С
20	10 мин	25,69	А	13,64	В	18,88	С
	1 ч	28,18	А	13,43	В	13,03	С
	24 ч	13,07	В	13,01	В	11,76	С
45	10 мин	46,08	А	34,49	В	37,68	С
	1 ч	61,15	А + В + С	38,18	В	31,15	С
	24 ч	36,80	С	41,70	В	32,26	С

Как можно видеть из приведенных выше таблиц, растворимость гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида при 25°C и 50°C через 24 ч в водной среде, такой как вода, pH 1, 2, 3 и 4 (разбавление с помощью HCl)

5 описывается следующей закономерностью: форма С > форма В > форма А. В присутствии большого количества метанола растворимость через 10 мин описывается следующей закономерностью: форма А > форма С > форма В.

### Пример 30

10 Форму А свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида получают по следующей схеме:



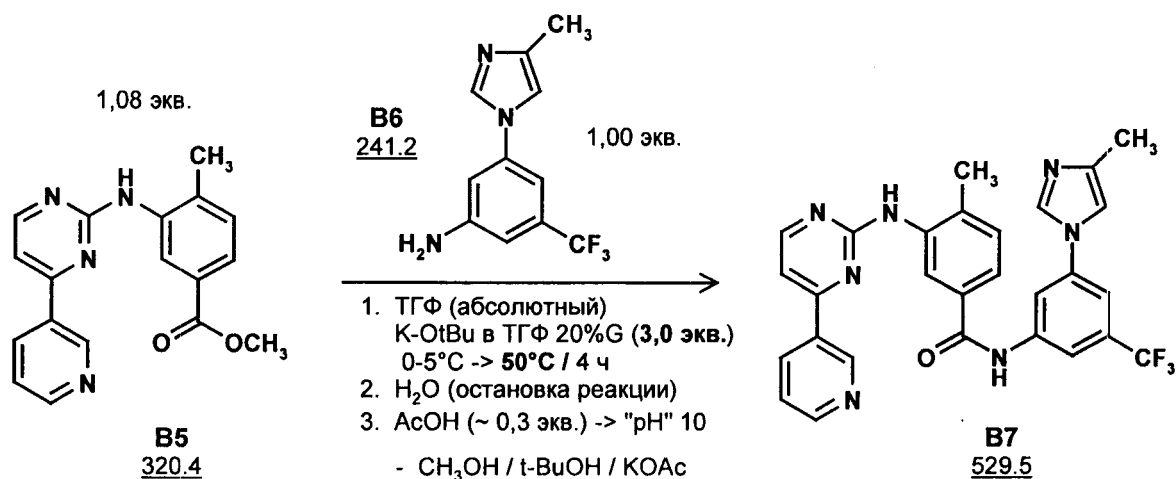
14,5 г (60,0 ммоль) B6 и 20,8 г (64,8 ммоль) B5 растворяют в 120 мл абсолютного тетрагидрофурана при комнатной температуре в инертной и не содержащей воду среде. Суспензию охлаждают до ВТ (внутренняя температура), равной 0-5°C, и 101,0 г (180 ммоль) 20% раствора трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране прибавляют в течение 1 ч, поддерживая внутреннюю температуру равной 0-5°C. Реакционную смесь постепенно нагревают до ВТ, равной 50°C, в течение 1 ч и затем перемешивают при этой температуре в течение еще 1 ч. Реакцию в смеси (желтая суспензия) останавливают при ВТ, равной 50°C, путем прибавления 50 мл воды. Перемешивание прекращают и двухфазной системе дают разделиться. Водную (нижнюю) фазу удаляют. К оставшейся органической фазе прибавляют затравочные кристаллы (0,2 г) формы А и мелкодисперсную суспензию перемешивают в течение 1 ч при 50°C и в это время начинается кристаллизация. К органической фазе прибавляют



примерно 1,0 мл уксусной кислоты до установления pH ~10. Растворитель (260 мл) отгоняют при 80-100°C (внутренняя температура) при нормальном давлении и одновременно прибавляют 260 мл 94% этанола, поддерживая объем постоянным, т. е. заменяя растворитель тетрагидрофуран на этанол. Суспензию охлаждают до ВТ, равной 0-5°C, в течение 1 ч и перемешивание продолжают в течение еще 1 ч. Форму А свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида (кристаллическое твердое вещество) собирают фильтрованием и промывают с помощью 150 мл холодного 94% этанола. Затем продукт сушат при 50°C в вакууме.

### Пример 31

Форму В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида получают по следующей схеме:



14,5 г (60,0 ммоль) B6 и 20,8 г (64,8 ммоль) B5 растворяют в 120 мл абсолютного тетрагидрофуран при комнатной температуре в инертной и не содержащей воду среде. Суспензию охлаждают до ВТ, равной 0-5°C, и 101,0 г (180 ммоль) 20% раствора трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране прибавляют в течение 1 ч, поддерживая внутреннюю температуру равной 0-5°C.

Реакционную смесь постепенно нагревают до ВТ, равной 50°C, в течение 1 ч и затем перемешивают при этой температуре в течение еще 1 ч. Реакцию в смеси (желтая суспензия) останавливают при ВТ, равной 50°C, путем прибавления 50 мл воды. Перемешивание прекращают и двухфазной системе дают разделиться. Водную (нижнюю) фазу удаляют. К органической фазе прибавляют примерно 1,0

мл уксусной кислоты до установления pH ~10. К органическому раствору прибавляют затравочные кристаллы (0,2 г) формы В. Растворитель (260 мл) отгоняют при 80-100°C (внутренняя температура) при нормальном давлении и одновременно прибавляют 260 мл 94% этанола, поддерживая объем постоянным, т. е. растворителя заменяя растворитель тетрагидрофуран на этанол. Суспензию охлаждают до ВТ, равной 0-5°C, в течение 1 ч и перемешивание продолжают в течение еще 1 ч. Форму В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида (кристаллическое твердое вещество) собирают  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
фильтрованием и промывают с помощью 150 мл холодного 94% этанола. Затем продукт сушат при 50°C в вакууме.

Химические, физико-химические и морфологические характеристики

Химические, физико-химические и морфологические характеристики свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида (форма В) и моногидрата гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида (форма В) определены так, как описано ниже.

Определение приближенной растворимости: Отвешенное количество (20-50 мг) образца помещают в 2 мл растворителя. Полученную взвесь приводят в равновесие в течение 24 ч при комнатной температуре и затем фильтруют. Концентрацию растворенного твердого вещества в насыщенном фильтрате определяют с помощью УФ-спектрометрии или ВЭЖХ.

Характеристическую скорость растворения (ХСР): Определение скорости растворения проводят при 37°C по методике вращающегося диска (прибор VanKell). Используют одну постоянную скорость вращения, равную 200 оборотов/мин. Для определения ХСР в 0,1 н. HCl используют объем, равный 800 мл, и для определения ХСР в воде используют объем, равный 200 мл. Раствор непрерывно прокачивают через кювету УФ-спектрометра и возвращают в сосуд для растворения.

Таблица 21. Химические и физико-химические характеристики

Характеристика	Форма соли			
	Форма В свободного основания		Моногидрат гидрохлорида (форма В)	
Элементный анализ	Рассчитано	Найдено	Рассчитано	Найдено
%С	63,46	63,58	57,58	57,66
%Н	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	НД*	НД	6,08	6,00
Чистота по данным ДСК (мол.%) (10°С/мин)	98,65		НД вследствие разложения, происходящего до плавления	
Чистота по данным ВЭЖХ** (площадь, %)	100,00		100,00	
Температура плавления (°С) по данным ДСК (10°С/мин)	249,0		НД вследствие разложения, происходящего до плавления	
Энтальпия плавления (Дж/г)	153,9		НД вследствие разложения, происходящего до плавления	
рН 1% раствора или суспензии в воде	7,99		2,53	
Растворимость (примерно при 25°С, мг/мл)				
0,1 н. HCl	0,60		0,94	
0,01 н. HCl	0,0014		0,08	
Фосфатный буфер, рН 6,8	0,0002		Меньше предела обнаружения	
Вода	Меньше предела обнаружения		0,17	
Этанол	0,63		3,69	
Изопропанол	0,33		1,93	
Термогравиметрия (потеря массы, %) (10°С/мин)	0,026 (от КТ до 200°С)		0,91 (от КТ до 80°С)	
Остаточные растворители(%)	0,2		0,0	
Характеристическая скорость растворения (мг.мин <sup>-1</sup> см <sup>-2</sup> )				
рН 1 (0,1 н. HCl)	0,17		0,17	
Вода	0,0013		0,0024	

\*НД - данных нет

**\*\*Высокоэффективная жидкостная хроматография**

Термогравиметрические исследования проводят для форм А, В и С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида. Результаты приведены ниже в таблице 22.

Таблица 22.

Форма	Потери при сушке		Стехиометрия	Интерпретация
А	5,69%	5,69 (200°C)	2 (теоретическое значение - 5,9%)	Дигидрат
В	4,02%	1,00 (30°C-100°C)	/	Остаточная вода
		3,02 (100°C-220°C)	1 (теоретическое значение - 3,1%)	Моногидрат
С	3,50%	0,51 (30°C-80°C)	/	Остаточная вода
		2,99 (80°C-220°C)	1 (теоретическое значение - 3,1%)	Моногидрат

Характеристическую скорость растворения также определяют для формы А, формы В, формы С и аморфной формы гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида в разных растворителях. Исследования проводят на приборе VanKel с использованием фотометра Cary 100. Результаты приведены ниже в таблице 23.

Таблица 23.

Растворяющая среда	Характеристическая скорость растворения (мг/мин/см <sup>2</sup> )			
	Форма А	Форма В	Форма С	Аморфная
НСl 0,1 н.	0,6778/1,2467	0,1003	0,2323/0,3213	0,2508
НСl 0,01 н.	0,0178	0,0224	0,0247	/
НСl 0,001 н.	0,0089	0,0045	0,0057	/
НСl 0,0001 н.	0,0003	0,0010	0,0004	/
pH 2 (цитратный буфер)	0,0076	/	0,0099	0,0250
Вода	0,0004	0,0001	0,000	/

Дополнительные исследования стабильности также проведены для формы А, формы В, формы С и аморфной формы гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-

метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида. После хранения при разной влажности не обнаружены превращения форм А, В и С; аморфная форма гидрохлорида самопроизвольно кристаллизуется в форму А. Кроме того, все формы обладают хорошей

5 химической стабильностью в течение 1 месяца при 50°C, в течение 1 месяца при 80°C и в течение 1 месяца при 80°C и относительной влажности, равной 75%, хотя при последних условиях форма С и аморфная форма представляют собой смесь с формой А.

10 Кристаллографические исследования проведены для формы В и формы S<sub>B</sub> гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида. Подходящие монокристаллы получают путем медленного выпаривания растворителя из раствора в метаноле при комнатной температуре. Результаты приведены ниже в таблице 24.

Таблица 24.

	Форма В	Форма S <sub>B</sub>
Кристаллографическая система	Орторомбическая	Орторомбическая
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> , Å	7,6316(4)	7,596(6)
<i>b</i> , Å	15,322(2)	16,048(9)
<i>c</i> , Å	24,140(3)	23,73(2)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	2822,6(5)	2893(4)
<i>D</i> <sub>расчитанная</sub> , г.см <sup>-3</sup>	1,369	1,447
<i>Z</i>	4	4
Излучение, Å	1,5406	1,5406
Диапазон $\Theta$ , °	5,00-60,00	3,32-58,92
Количество уточненных переменных	37	404
Количество уточненных погасаний	511	4147
GOF/ <i>R</i> <sub>Bragg</sub>	3,8	1,020
Конечное значение <i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]/ <i>R</i> <sub>p</sub>	0,1168	0,0572
Конечное значение w <i>R</i> <sub>1</sub> [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]/ <i>R</i> <sub>wp</sub>	0,1368	0,1147

15

Хотя настоящее изобретение описано выше со ссылкой на конкретные варианты его осуществления, понятно, что без отклонения от основных положений настоящего изобретения, раскрытых в настоящем описании, в него

можно внести различные изменения, модификации и поправки. В соответствии с этим подразумевается, что оно включает все такие изменения, модификации и поправки, которые соответствуют сущности и объему прилагаемой формулы изобретения в широком смысле. Все заявки на патенты, патенты и другие публикации, цитированные в настоящей заявке, во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. В основном чистая кристаллическая форма А свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 9,2°, 13,1°, 13,9°, 16,7°, 17,9°, 18,4°, 19,8°, 24,1° и 25,8° (градусов 2 $\theta$ ).
2. В основном чистая кристаллическая форма по п. 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 1.
3. В основном чистая кристаллическая форма В свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 4,3°, 6,8°, 7,2°, 13,5°, 14,5°, 17,4°, 19,6° и 26,7° (градусов 2 $\theta$ ).
4. В основном чистая кристаллическая форма по п. 3, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 1.
5. В основном чистая кристаллическая форма А гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.
6. В основном чистая кристаллическая форма по п. 5, где форма А является дигидратом.
7. В основном чистая кристаллическая форма по п. 6, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 8,5°, 11,0°, 11,5°, 17,2°, 18,8°, 19,2°, 20,8°, 22,1°, и 26,0° (градусов 2 $\theta$ ).

8. В основном чистая кристаллическая форма по п. 5, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 2.

5 9. В основном чистая кристаллическая форма А' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

10 10. В основном чистая кристаллическая форма по п. 9, где форма А' является моногидратом.

15 11. В основном чистая кристаллическая форма по п. 9, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 4,3°, 8,6°, 11,6°, 12,1°, 17,1°, 20,6°, 24,5°, 25,3°, 25,8°, 27,3° и 31,6° (градусов 2θ).

12. В основном чистая кристаллическая форма по п. 9, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 6.

20 13. В основном чистая кристаллическая форма А'' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

25 14. В основном чистая кристаллическая форма по п. 13, где форма А'' является безводной.

30 15. В основном чистая кристаллическая форма по п. 13, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 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° и 31,5° (градусов 2θ).



16. В основном чистая кристаллическая форма по п. 13, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 7.

5 17. В основном чистая кристаллическая форма В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

18. В основном чистая кристаллическая форма по п. 17, где форма В является моногидратом.

10

19. В основном чистая кристаллическая форма по п. 17, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 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°, 15 25,0°, 25,5°, 25,9°, 27,0° (градусов 2θ).

20. В основном чистая кристаллическая форма по п. 17, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 8.

20

21. В основном чистая кристаллическая форма В' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

25

22. В основном чистая кристаллическая форма по п. 21, где форма В' является безводной.

30

23. В основном чистая кристаллическая форма по п. 21, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 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° и 30,0° (градусов 2θ).

24. В основном чистая кристаллическая форма по п. 21, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 12.

5 25. В основном чистая кристаллическая форма  $S_B$  гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

26. В основном чистая кристаллическая форма по п. 25, где форма  $S_B$  является сольватом, содержащим две молекулы метанола.

10

27. В основном чистая кристаллическая форма по п. 25, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при  $7,5^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $11,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $19,4^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,0^\circ$ ,  $23,8^\circ$ ,  $24,9^\circ$ ,  $25,6^\circ$ ,  $25,9^\circ$ ,  $26,3^\circ$  и  $26,7^\circ$  (градусов  $2\theta$ ).

15

28. В основном чистая кристаллическая форма по п. 25, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 13.

20

29. В основном чистая кристаллическая форма  $S_B'$  гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

25

30. В основном чистая кристаллическая форма по п. 29, где форма  $S_B'$  является сольватом, содержащим одну молекулу метанола.

31. В основном чистая кристаллическая форма по п. 29, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при  $7,5^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $12,4^\circ$ ,  $13,4^\circ$ ,  $13,8^\circ$ ,  $14,9^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,2^\circ$ ,  $22,0^\circ$ ,  $23,0^\circ$ ,  $23,9^\circ$ ,  $24,2^\circ$ ,  $25,1^\circ$ ,  $26,0^\circ$ ,  $26,8^\circ$ ,  $29,3^\circ$  и  $30,7^\circ$  (градусов  $2\theta$ ).

30

32. В основном чистая кристаллическая форма по п. 29, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 14.

5 33. В основном чистая кристаллическая форма С гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

34. В основном чистая кристаллическая форма по п. 33, где форма С является моногидратом.

10

35. В основном чистая кристаллическая форма по п. 33, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 6,6°, 7,0°, 8,9°, 11,2°, 11,8°, 13,3°, 14,0°, 17,3°, 18,4°, 20,0°, 22,1° и 23,0° (градусов 2θ).

15

36. В основном чистая кристаллическая форма по п. 33, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 15.

20 37. В основном чистая кристаллическая форма С' гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

38. В основном чистая кристаллическая форма по п. 37, где форма С' является безводной.

25

39. В основном чистая кристаллическая форма по п. 37, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 6,7°, 6,9°, 9,1°, 11,4°, 12,0°, 13,8°, 14,2°, 24,8° и 25,8° (градусов 2θ).

30

40. В основном чистая кристаллическая форма по п. 37, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 18.

41. В основном чистая кристаллическая форма  $S_C$  гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

5 42. В основном чистая кристаллическая форма по п. 41, где форма  $S_C$  является сольватом с метанолом.

10 43. В основном чистая кристаллическая форма по п. 41, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при  $6,5^\circ$ ,  $7,3^\circ$ ,  $9,1^\circ$ ,  $10,8^\circ$ ,  $12,1^\circ$ ,  $13,0^\circ$ ,  $14,5^\circ$ ,  $14,9^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $19,4^\circ$ ,  $24,2^\circ$ ,  $25,0^\circ$ ,  $25,4^\circ$ ,  $26,2^\circ$ ,  $27,4^\circ$  и  $28,4^\circ$  (градусов  $2\theta$ ).

15 44. В основном чистая кристаллическая форма по п. 41, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 19.

20 45. Кристаллическая форма D гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

46. Кристаллическая форма по п. 45, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при  $5,7^\circ$ ,  $8,4^\circ$  и  $9,8^\circ$  (градусов  $2\theta$ ).

25 47. Кристаллическая форма по п. 45, которая является такой, как показано на порошковой рентгенограмме, приведенной на фиг. 20.

30 48. В основном чистая кристаллическая форма  $S_E$  гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

49. В основном чистая кристаллическая форма по п. 48, где форма  $S_E$  является сольватом с диметилформамидом.

50. В основном чистая кристаллическая форма по п. 48, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 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° и 27,9° (градусов 2θ).

51. В основном чистая кристаллическая форма по п. 48, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 21.

52. В основном чистая аморфная форма гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

53. В основном чистая кристаллическая форма А сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

54. В основном чистая кристаллическая форма по п. 53, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 6,3°, 7,7°, 9,5°, 10,7°, 17,9° и 18,9° (градусов 2θ).

55. В основном чистая кристаллическая форма по п. 53, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 25.

56. В основном чистая кристаллическая форма В сульфата 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

57. В основном чистая кристаллическая форма по п. 56, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей по меньшей мере

один максимум, выбранный из числа расположенных примерно при 7,3°, 17,7°, 19,0°, 20,2° и 20,8° (градусов 2θ).

58. В основном чистая кристаллическая форма по п. 56, которая  
5 характеризуется порошковой рентгенограммой, приведенной на фиг. 25.

59. Фармацевтическая композиция, включающая:

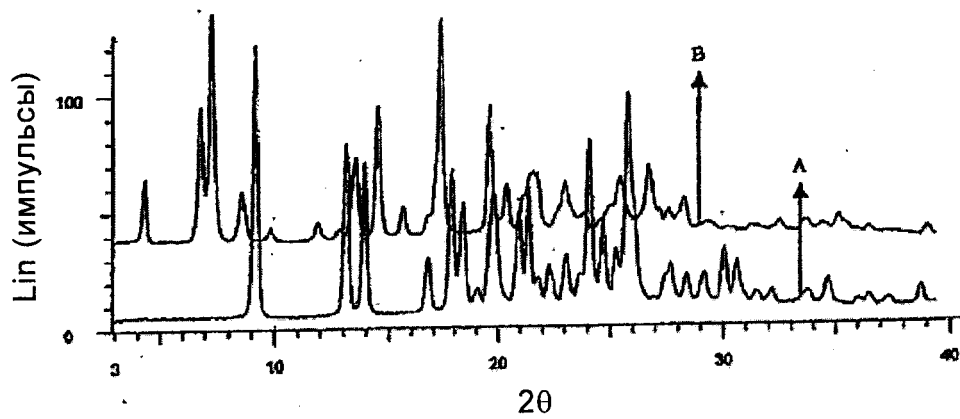
(а) терапевтически эффективное количество в основном чистой кристаллической  
10 формы свободного основания 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-  
трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида или  
его соли; и

(b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель,  
растворитель или инертный наполнитель.

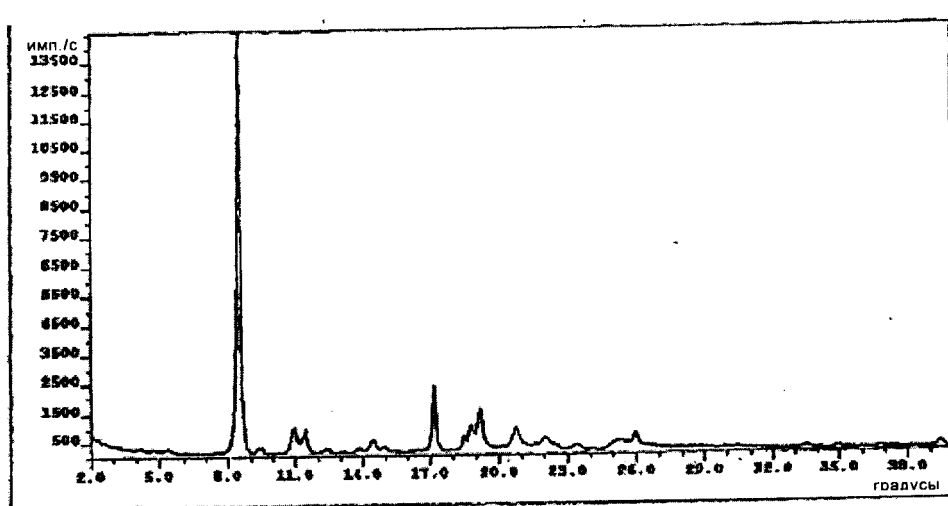
15 60. Фармацевтическая композиция по п. 59, в которой в основном чистая  
кристаллическая форма является формой В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-  
метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-  
иламино)-бензамида.

20 61. Способ лечения заболевания, которое реагирует на ингибирование  
активности протеинкиназы, включающий стадию введения субъекту,  
нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества в  
основном чистой кристаллической формы свободного основания 4-метил-N-[3-  
(4-метилимидазол-1-ил)-5-трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-  
25 иламино)-бензамида или его соли.

62. Способ по п. 61, в котором в основном чистая кристаллическая форма  
является формой В гидрохлорида 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-  
трифторметилфенил]-3-(4-пиридин-3-илпиримидин-2-иламино)-бензамида.

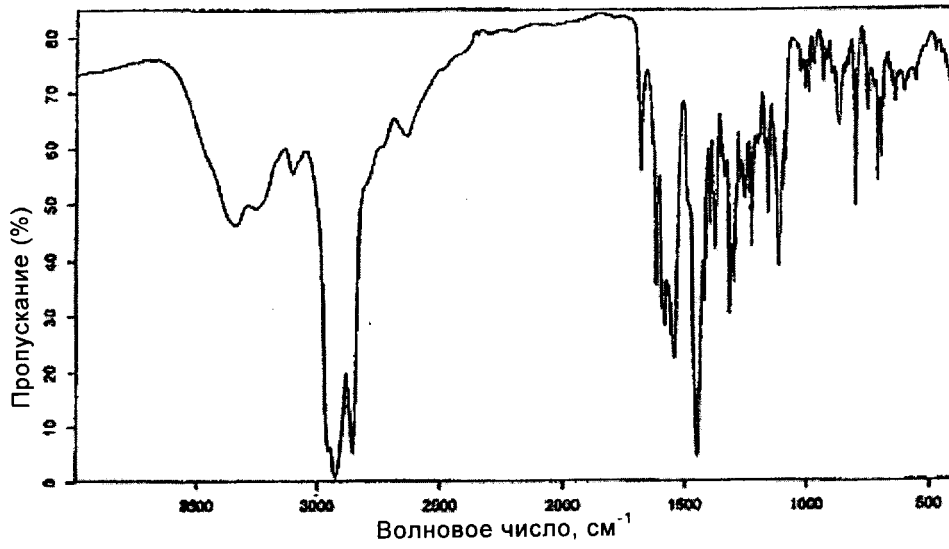


Фиг. 1

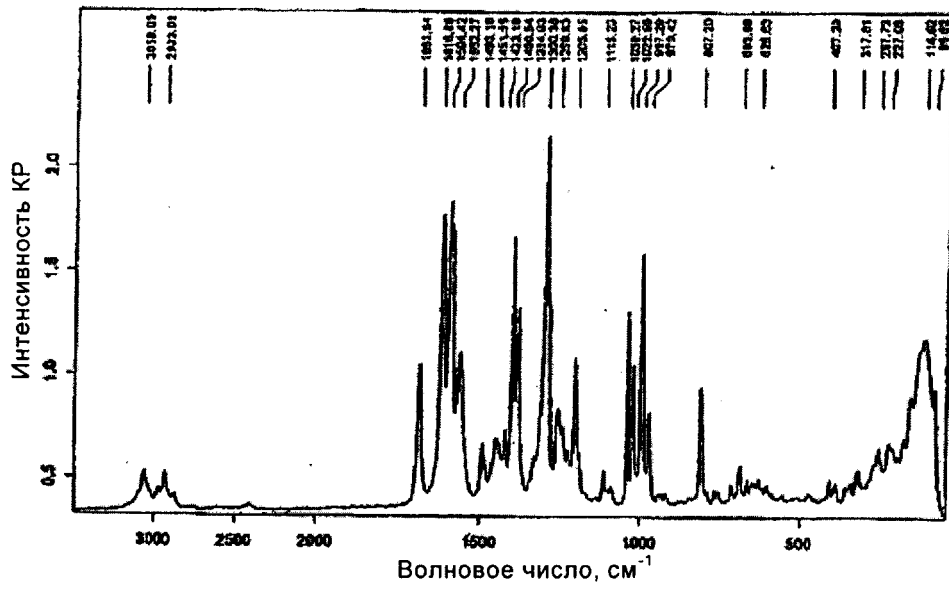


Фиг. 2

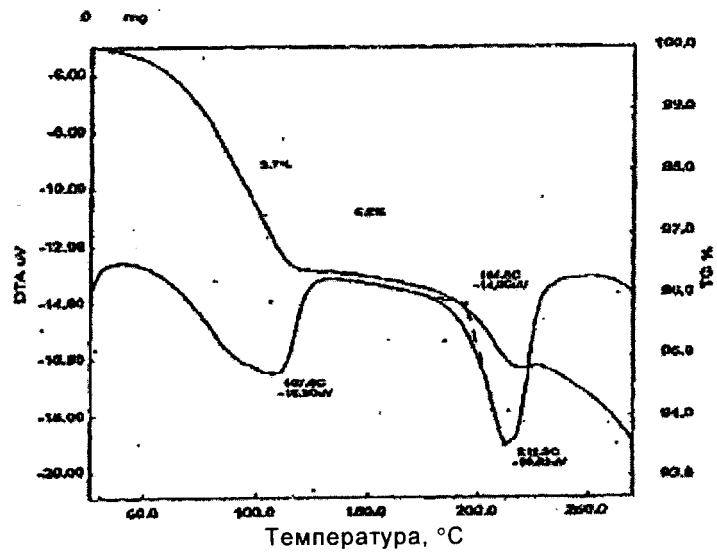




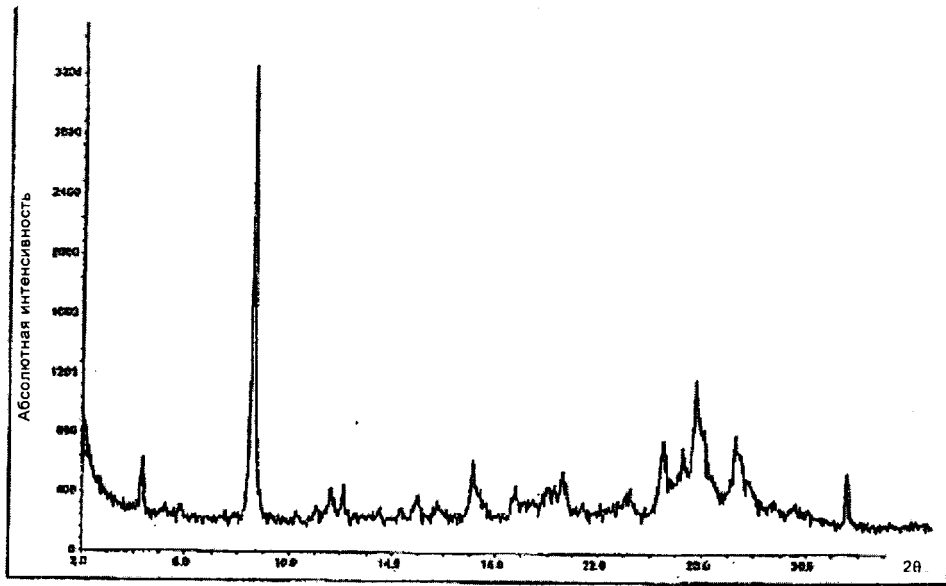
Фиг. 3



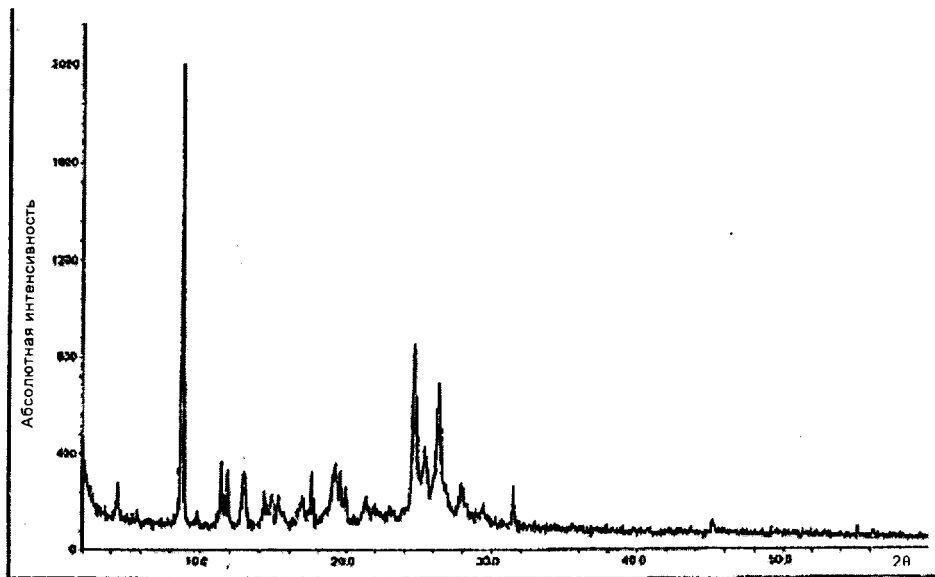
Фиг. 4



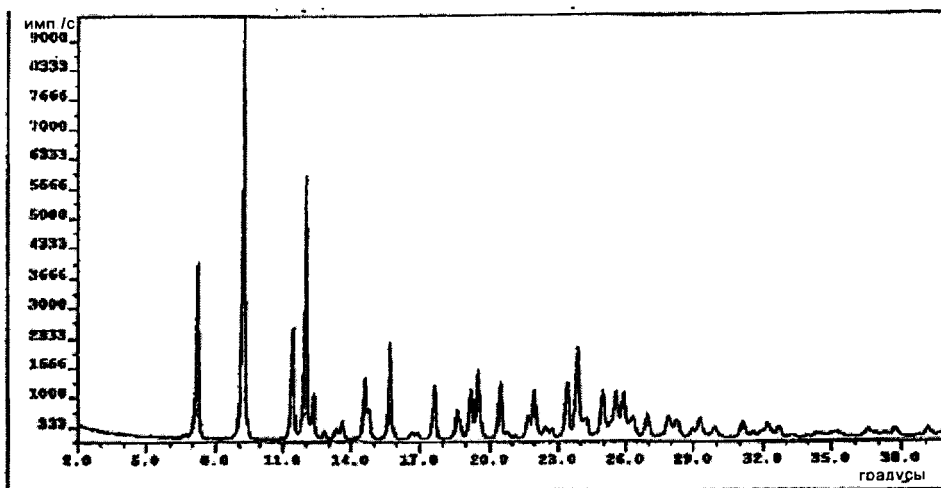
Фиг. 5



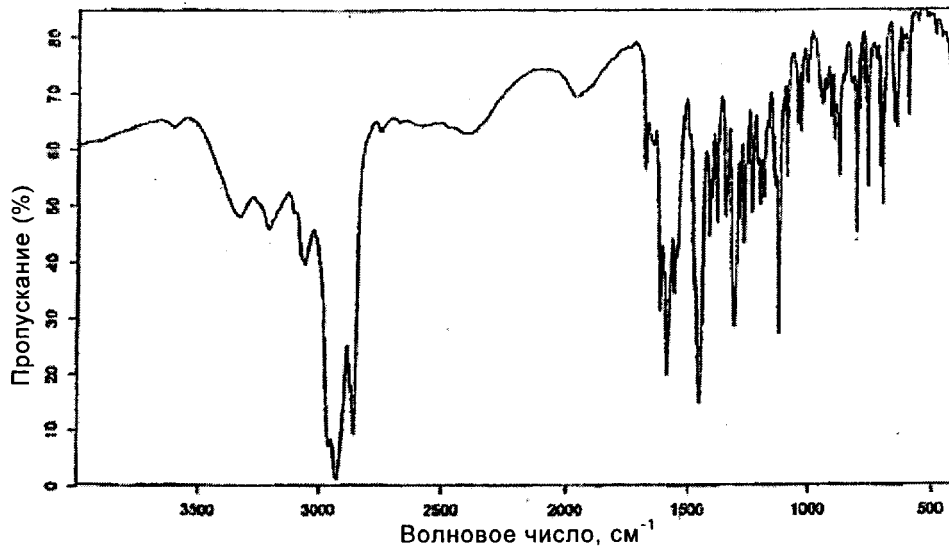
Фиг. 6



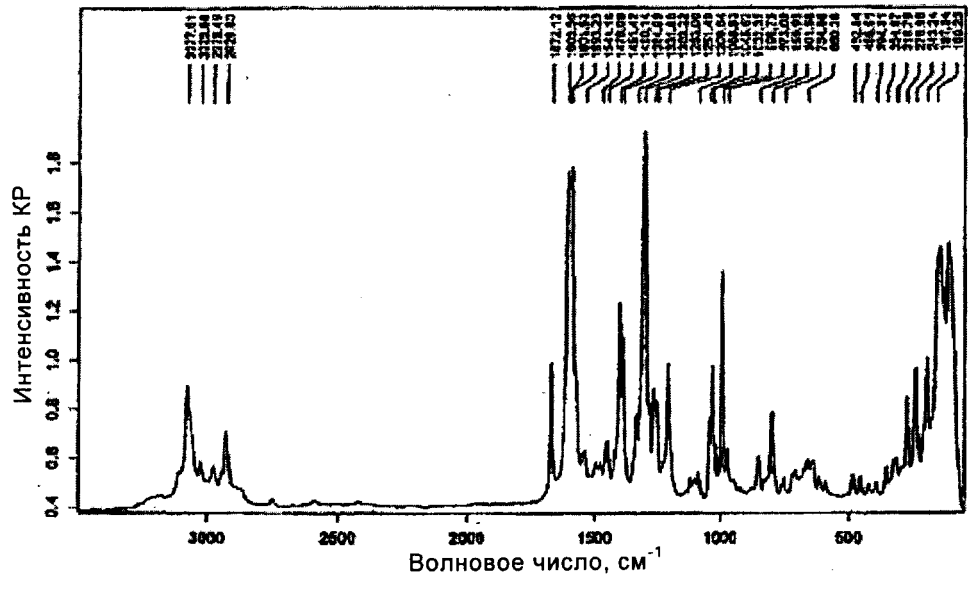
Фиг. 7



Фиг. 8

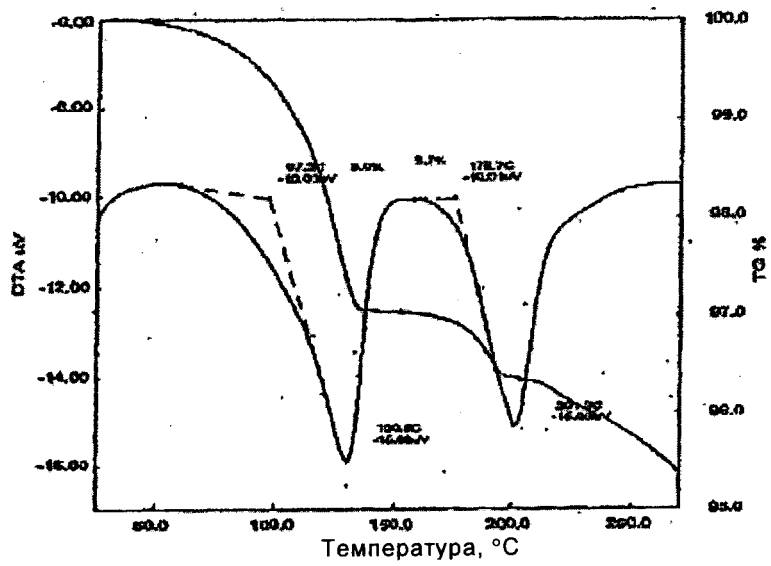


Фиг. 9

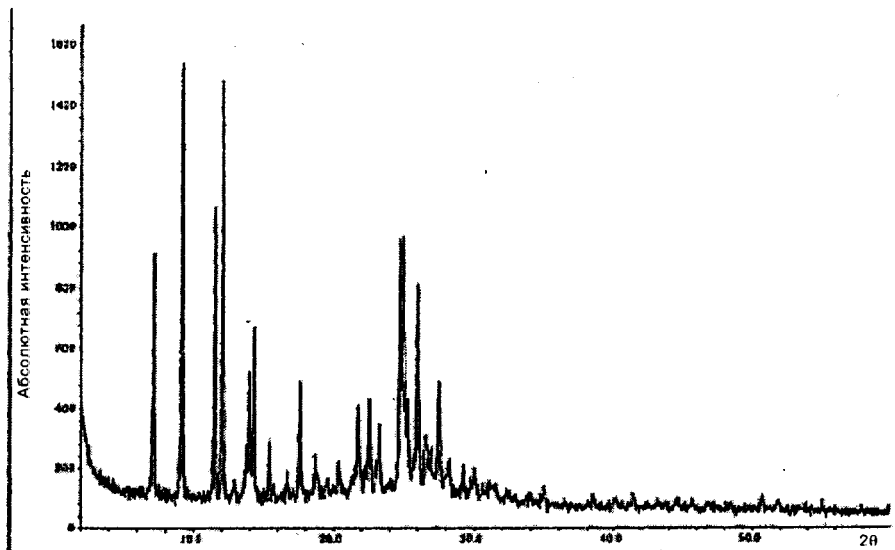


Фиг. 10

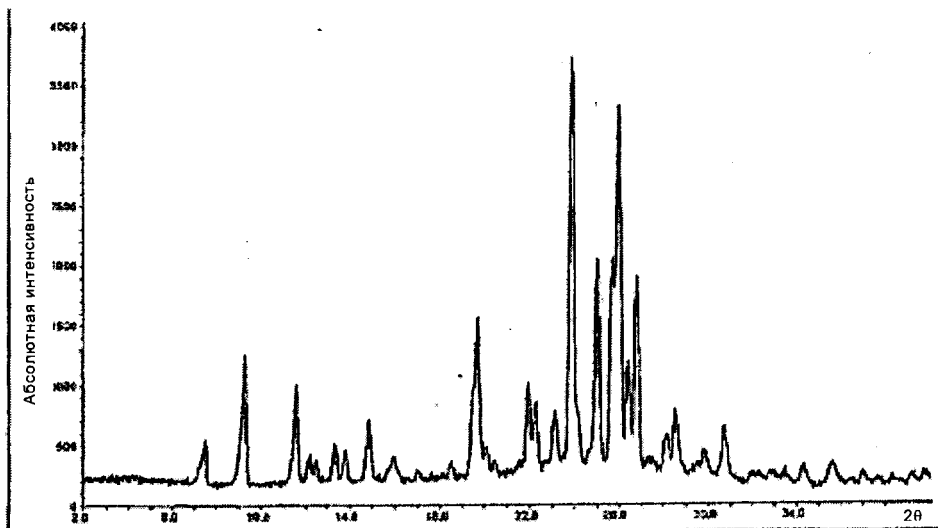




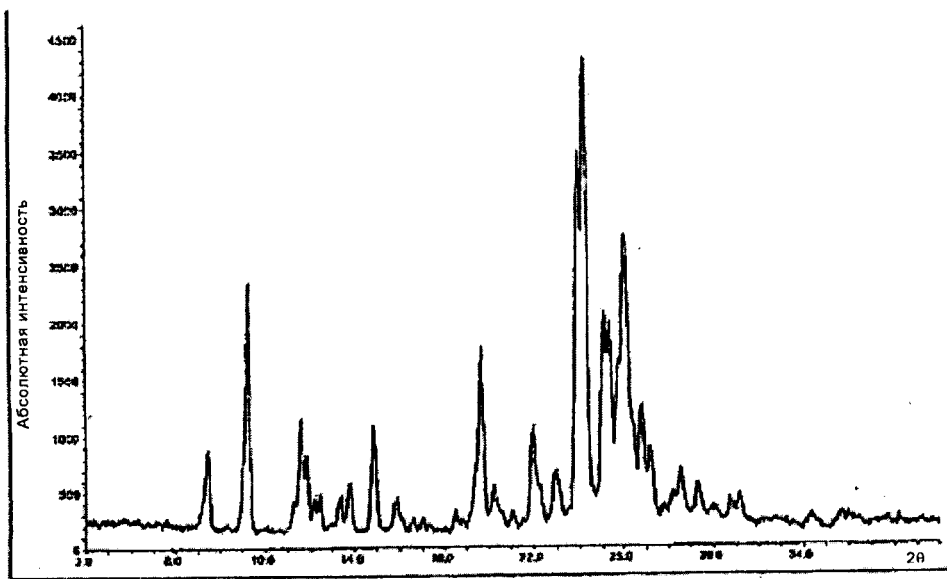
Фиг. 11



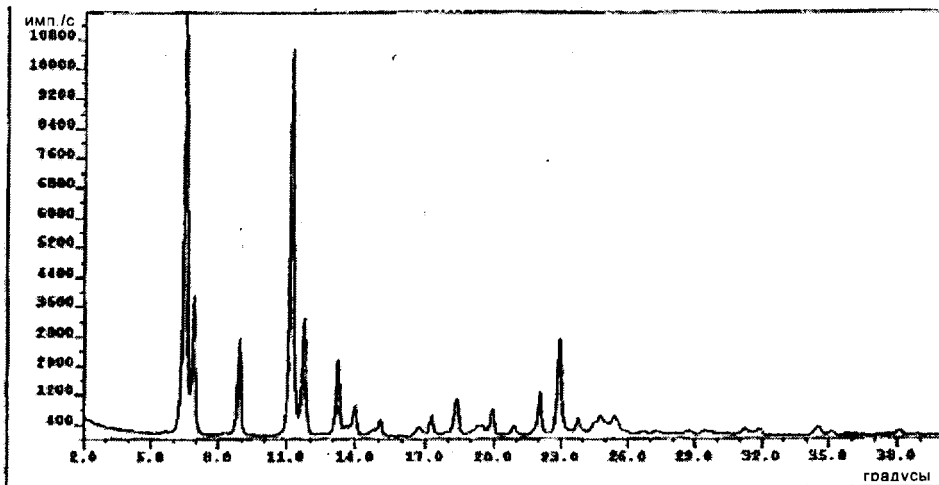
Фиг. 12



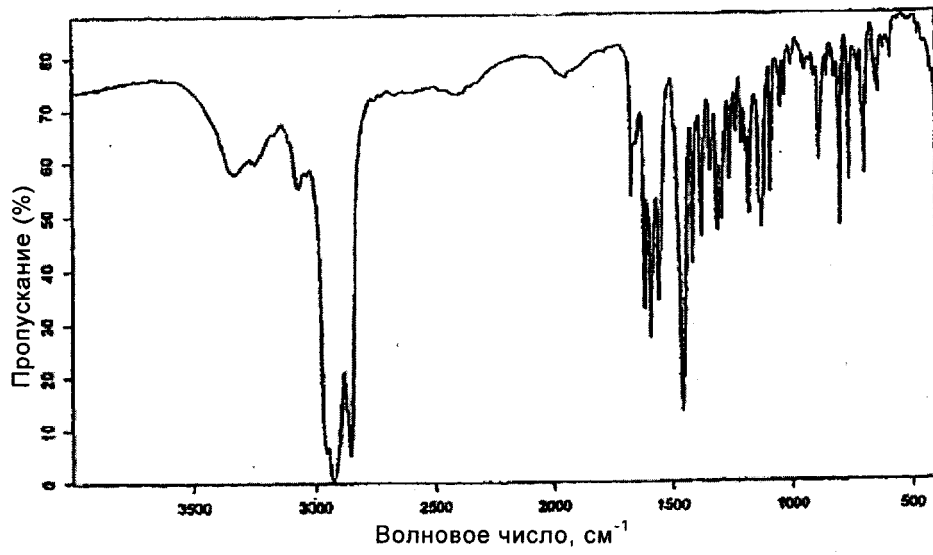
Фиг. 13



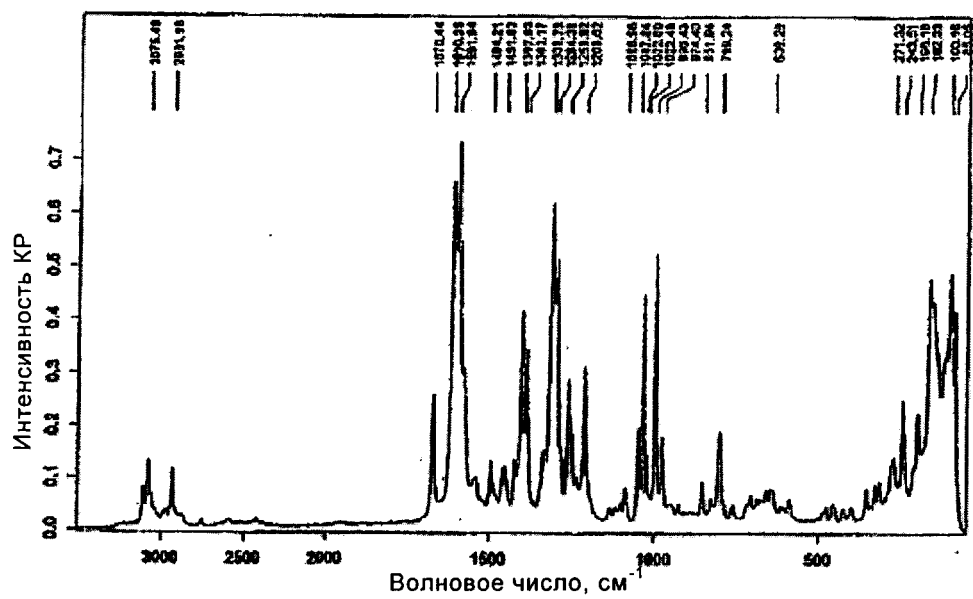
Фиг. 14



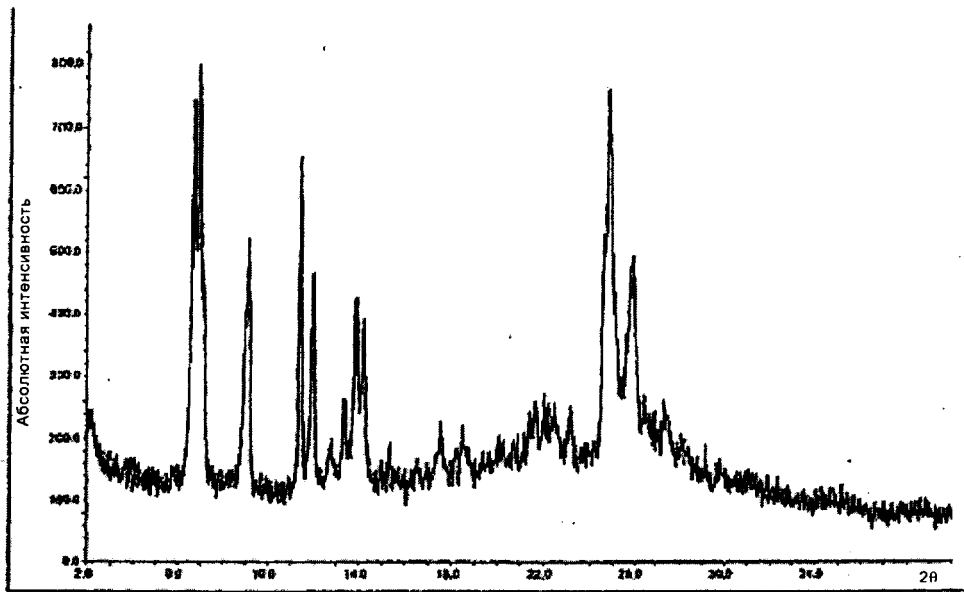
Фиг. 15



Фиг. 16

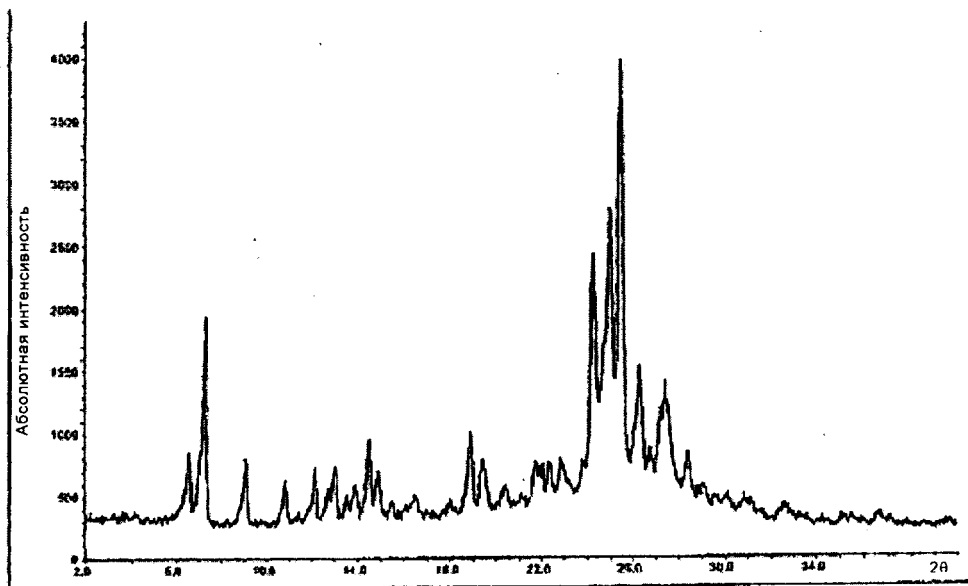


Фиг. 17

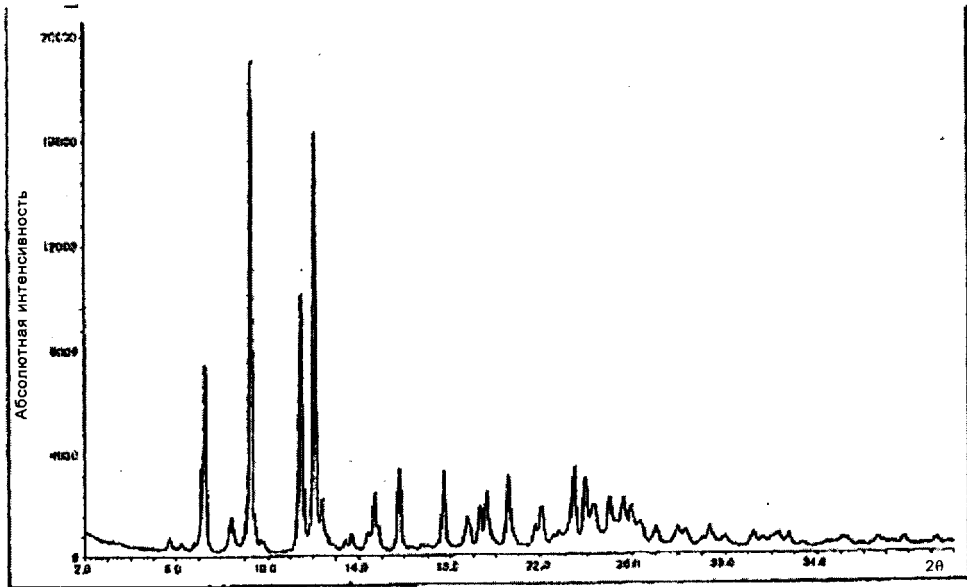


Фиг. 18

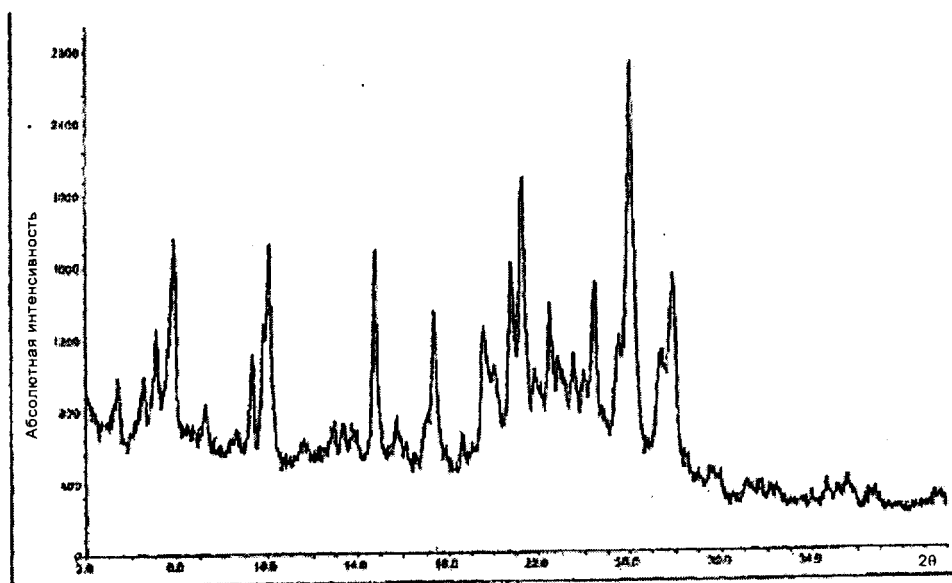




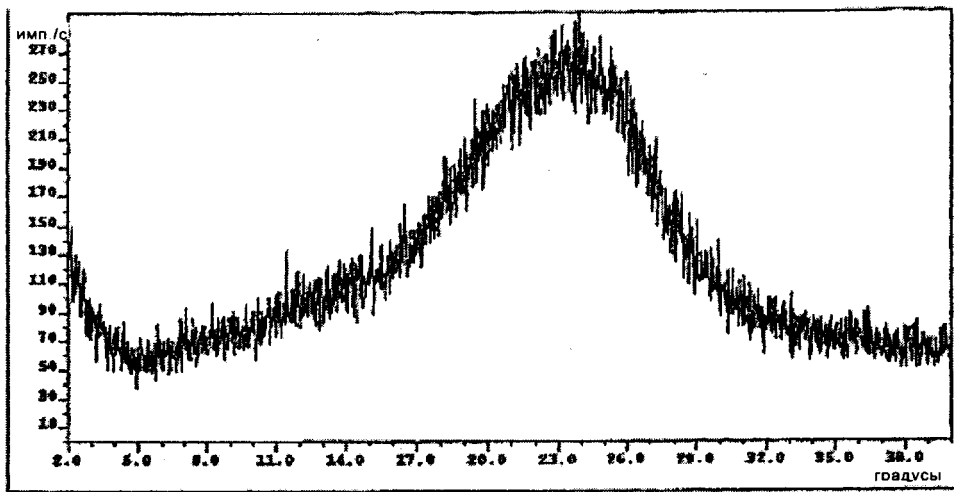
Фиг. 19



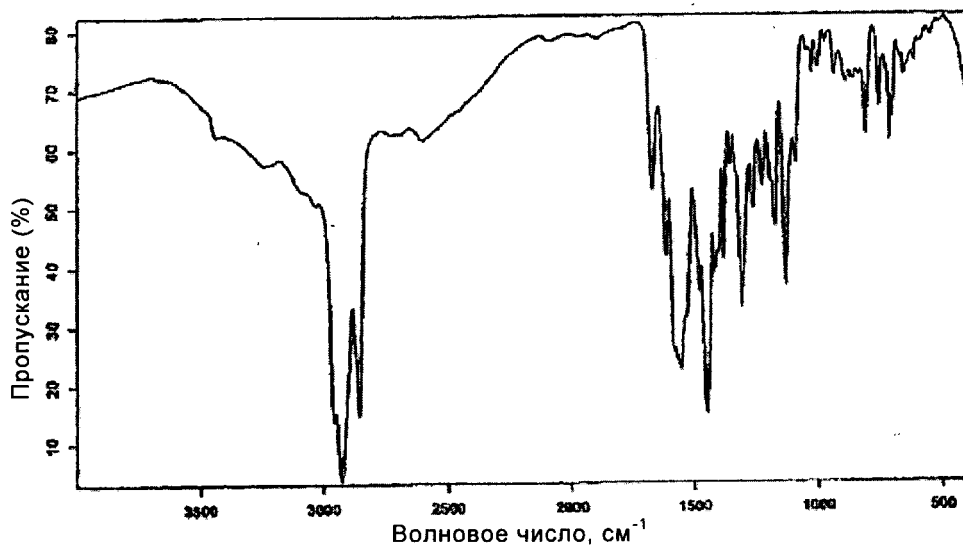
Фиг. 20



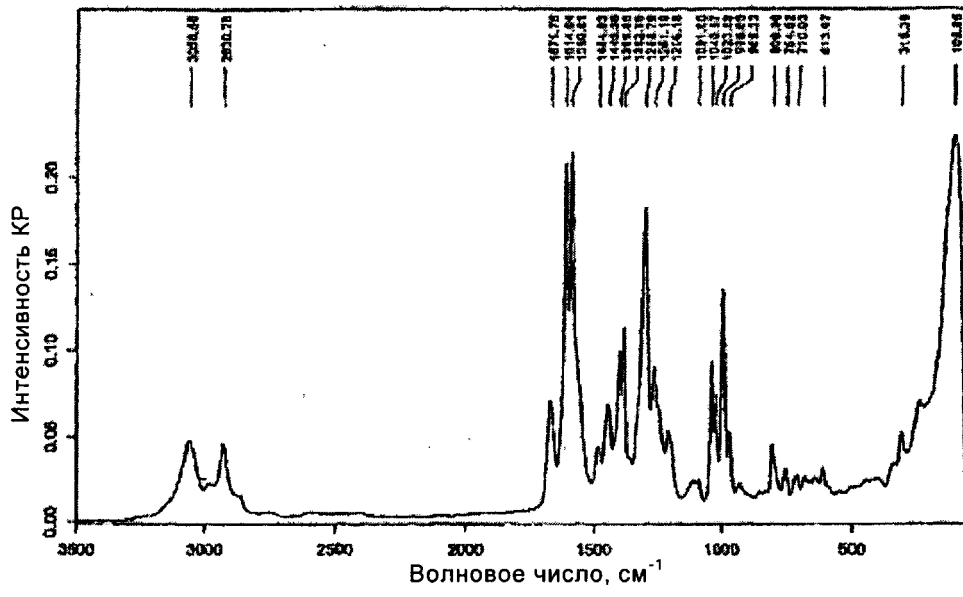
Фиг. 21



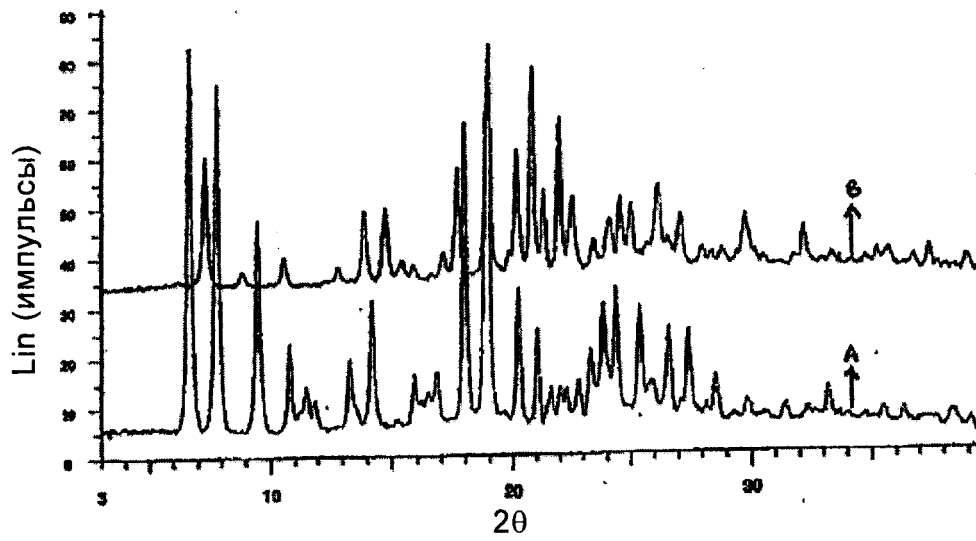
Фиг. 22



Фиг. 23



Фиг. 24



Фиг. 25