



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 631**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07821163 .8**
96 Fecha de presentación : **10.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2081934**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.07.2009**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de un compuesto pirazolo[1,5-a]pirimidina cristalino.**

30 Prioridad: **11.10.2006 EP 06122143**
11.10.2006 US 851011 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.07.2011

73 Titular/es: **FERRER INTERNACIONAL, S.A.**
Gran Vía Carles III, 94
08028 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Anglada, Luis;**
Palomer, Albert y
Guglietta, Antonio

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 362 631 T3

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

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación del polimorfo B de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida.

Estado de la Técnica

- 5 La N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida es un potente ligando de los receptores del ácido γ -aminobutírico_A (GABA_A) útil en el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño e insomnio, para inducir sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular, y para modular el tiempo necesario en inducir el sueño y su duración, tal como se describe en las solicitudes de patente WO2006/136530 y US 60/692866.
- 10 El término "compuesto (I)" empleado en la presente invención se refiere a N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida. La forma cristalina del compuesto (I) obtenido en las mencionadas solicitudes de patente se denomina aquí polimorfo A.
- Dicha forma del compuesto (I) muestra un punto de fusión de 165-167°C. En la presente invención, dicha forma ha mostrado, a través de Calorimetría de Barrido Diferencial (Differential Scanning Calorimetry), un marcado pico de fusión entre 166,2°C y 167,4°C. La ligera diferencia con el punto de fusión indicado anteriormente es aceptable y está dentro del rango de error experimental. Esta forma se denomina aquí polimorfo B.
- 15

Resumen de la Invención

- La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación industrial de una nueva forma de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida, polimorfo B, que comprende la síntesis *in situ* del compuesto (I) seguido por adición de un alcohol (C₁-C₄) a la mezcla de reacción para producir la precipitación del producto final, el cual se aísla como un sólido por filtración.
- 20 El polimorfo B del compuesto (I) muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los picos más intensos a $2\theta = 7,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$ y $21,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$. El polimorfo B del compuesto (I) también muestra un espectro FT-Raman con señales características a 3107 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} , 1593 cm^{-1} , 1538 cm^{-1} , 1336 cm^{-1} , y 102 cm^{-1} y una DSC (Calorimetría de barrido diferencial) con un pico de fusión de aproximadamente 158°C.
- 25 En comparación con el polimorfo A, el polimorfo B del compuesto (I) puede ser convenientemente tratado y procesado debido a su mayor estabilidad. Ello es importante, no sólo desde el punto de vista de la obtención de un proceso de fabricación comercialmente viable sino también desde el punto de vista de la fabricación posterior de formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto activo. El fármaco y las composiciones que lo contienen pueden ser conservados eficazmente durante largos períodos de tiempo sin mostrar cambios significativos en las características fisicoquímicas del componente activo.
- 30

Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra de acuerdo con las figuras que se anexan, cuya descripción es la siguiente:

- 35 Fig. 1 muestra la curva de difracción de rayos X en polvo del polimorfo B. La intensidad en la ordenada se expresa en cps.
- Fig. 2 muestra el espectro Raman en transformadas de Fourier (FT-Raman) del polimorfo B.
- Fig. 3 muestra la curva de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) del polimorfo B.

Descripción detallada de la invención

- 40 Los inventores han descubierto que la obtención del compuesto (I) *in situ* por reacción de (5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona y N-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida en ácido acético seguida de adición de un alcohol (C₁-C₄), tal como 2-propanol, en combinación con condiciones operativas exclusivas, es de suma importancia en permitir que se obtenga uniformemente una sustancia final sin problemas de reproducibilidad, calidad y rendimiento.
- 45 De acuerdo con la presente invención, se describe un procedimiento de fabricación industrial eficiente que proporciona preparaciones a escala de kilogramos con niveles de pureza constantes y alto rendimiento del polimorfo B de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida, el cual salva los problemas mencionados anteriormente. Así, en una primera realización, la presente invención consiste en un procedimiento para la fabricación industrial del polimorfo B de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida que comprende las siguientes etapas:

- (i) se hace reaccionar (5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona con N-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, y ácido fórmico a una temperatura comprendida entre 50°C y el punto de ebullición de la mezcla;
- 5 (ii) se añade un alcohol (C₁-C₄), tal como metanol, etanol, 2-propanol, o 1-propanol a una temperatura comprendida entre 40°C y 80°C;
- (iii) se deja en reposo durante 30 minutos como mínimo a una temperatura comprendida entre 30 y 55 °C para iniciar la cristalización; y
- (iv) se recupera el producto cristalizado.

10 La etapa (i) del procedimiento también puede ser llevada a cabo en un alcohol tal como metanol, etanol, 2-propanol, 1-propanol; dimetilformamida o dimetilsulfoxido.

En una realización particular, el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- (i) se hace reaccionar (5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona y N-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida en ácido acético a una temperatura comprendida entre 100°C y el punto de ebullición, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno;
- 15 (ii) se enfría la mezcla de reacción a 40-80°C; se añade 2-propanol;
- (iii) se enfría la mezcla de reacción a 30-55°C; se deja en reposo durante 0,5-2 horas;
- (iv) se enfría la mezcla de reacción durante 2-3 horas a 0-10°C; se deja en reposo durante 1 a 4 horas; se filtra y lava el material cristalino resultante con 2-propanol; y se seca el producto al vacío a 40-60°C.

20 En otra realización, la temperatura preferida del proceso en la etapa (i) está comprendida entre 115°C y 125°C. En otra realización particular, la temperatura preferida es 100 °C.

En otra realización, la mezcla de reacción en la etapa (ii) se enfría a 60-70°C.

En otra realización, la mezcla de reacción en la etapa (iii) se enfría a 40-45°C.

En otra realización, el período de dejar en reposo la etapa (iii) es de 1 hora como mínimo.

25 En otra realización, el producto cristalizado se recupera por enfriamiento de la mezcla a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C, seguido de filtración del producto obtenido. En una realización más preferida, la mezcla de reacción en la etapa (iv) se enfría durante al menos 1 hora a 0-5°C.

En otra realización, el período de dejar en reposo de la etapa (iv) es como mínimo de 2 horas, preferiblemente 2,5 horas.

En otra realización, el producto en la etapa (iv) se seca a una temperatura comprendida entre 45 y 55°C.

30 La invención y el mejor modo de llevar a cabo la misma se ilustran por el siguiente ejemplo no limitativo.

Ejemplo 1: Polimorfo B de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida

35 En un recipiente de 300 L se hace pasar nitrógeno. Se carga con ácido acético (40,0 L), y a continuación se añaden consecutivamente 7,312 kg (37,84 moles) de (5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona y 10,000 kg (37,84 moles) de N-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida. La mezcla se calienta a 120°C (±5°C) con agitación. La reacción se controla por medio de HPLC hasta terminación (<1% de cada material de partida), lo cual ocurre típicamente a las 4 horas. La masa de reacción se enfría a 60-70°C. Se carga 2-propanol (80,0 L) a la mezcla de reacción, se enfría a 40-45°C y se deja en reposo durante al menos 1 hora. La mezcla se enfría durante aproximadamente 2,5 horas hasta 0-5°C y se deja en reposo durante 2 horas como mínimo. Los sólidos se filtran y se lavan dos veces con 10,0 L de 2-propanol frío. El producto sólido se seca al vacío a 50°C (± 5°C) para eliminar los disolventes residuales (<0.5% p/p de ácido acético y <0.5% p/p de 2-propanol). Se obtiene N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida en forma de un material cristalino (12,686 kg). Rendimiento: 85%. Pureza ≥95%.

40 ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃): δ 1.98 (3H, s), 3.3 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 4 Hz), 7.18-7.20 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.02-8.08 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J = 2.4 and 7.6 Hz), 8.71 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 4 Hz).

45 MS (ES) m/z = 395 (MH⁺)

El material cristalino obtenido se identifica como el polimorfo B por medio de las siguientes determinaciones.

Condiciones instrumentales y experimentales

5 *Difracción de Rayos-X en Polvo:* Bruker D8 Advance. Radiación Cu K α ; potencia tubo 35kV/45mA; detector VANTEC1; tamaño de paso 2 θ 0,017°, 105 \pm 5 s por paso, rango de barrido 2 θ 2°-50° (el rango impreso puede ser diferente). Se han empleado soportes de las muestras cristalinas individuales de silicona, diámetro de la muestra 12 mm, profundidad 0,1 mm.

Espectroscopia (FT) Raman: Bruker RFS100. Nd:YAG excitación 1064 nm, potencia del láser 100 mW, Ge-detector, 64 barridos, rango 50-3500 cm⁻¹, resolución 2 cm⁻¹, soporte de aluminio de la muestra.

Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC): Perkin Elmer DSC 7. Crisoles de oro, índices de calentamiento 2°C min⁻¹ o 10°C min⁻¹, temperaturas iniciales y finales variables.

10 *Difracción de Rayos-X de Monocristales:* El cristal se mide en un difractor Nonius Kappa CCD a 173°K empleando radiación Mo K α monocromada con grafito con $\lambda = 0.71073$ Å. El programa "Collect Suite" se ha empleado para la recogida e integración de datos. La estructura se ha resuelto por medio de métodos directos con el programa SIR92. El refinamiento por mínimos cuadrados sobre F se ha llevado a cabo en todos los átomos distintos de hidrógeno por medio del programa CRYSTALS. Los pesos Sheldrick se han utilizado para completar el refinamiento. Las gráficas se han construido con el programa ORTEP III para Windows.

Resultados

Difracción de Rayos-X en Polvo: Los picos más intensos en el difractograma de rayos-X se han localizado a 2 $\theta = 7,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$ y 21,4 $^\circ(\pm 0,1^\circ)$. El difractograma de rayos-X se representa en la Figura 1.

20 *Espectroscopia FT-Raman:* Se han encontrado las señales características en el espectro FT-Raman del polimorfo B a 3107 cm⁻¹ (el pico más intenso en la región C-H), 1605 cm⁻¹, 1593 cm⁻¹, 1538 cm⁻¹, 1336 cm⁻¹, y 102 cm⁻¹. El espectro FT-Raman se representa en la Figura 2.

Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC): La determinación DSC ha mostrado un marcado pico de fusión a aproximadamente 158°C con una entalpia de fusión $\Delta_{fus}H = 104$ J/g. La curva DSC se representa en la Figura 3.

25 *Estructura monocristal:* El compuesto ha cristalizado en el grupo P-1 espacial centrosimétrico. La estructura ha mostrado dos moléculas en la unidad asimétrica, las cuales no están relacionadas con la simetría del grupo espacial. Estas dos moléculas podrían estar sobrepuestas casi perfectamente por rotación alrededor del eje *a*, pero la celda unitaria no podría ser transformada con objeto de ganar mayor simetría reticular.

30 La estructura podría ser interpretada como que está basada en los dímeros del compuesto. La fuerza impulsora para la formación de estos dímeros es muy probablemente la interacción π - π entre el anillo de fenilo y el anillo de tiofeno por una parte, y los *N*-heterociclos por la otra parte. Los dos tipos diferentes de moléculas en la celda unitaria han formado dos tipos diferentes de dímeros con distancias cortas ligeramente diferentes entre los *N*-heterociclos condensados (3,348 Å y 3,308 Å para la distancia más corta, respectivamente). Los dímeros están dispuestos en capas con una estructura en forma de espina. Las bandas de los dos tipos de dímeros se alternan siempre en la estructura en forma de espina, así como se alternan de una capa a la próxima. Los datos cristalográficos se presentan en la Tabla 1.

35 Tabla 1. Datos cristalográficos del polimorfo B

Fórmula molecular	C ₂₀ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S
Peso molecular	394,43 g/moles
Moléculas por celda Z unitaria	4
Densidad calculada	1,478 g/cm ³
Número de electrones por celda F unitaria (000)	816
Tamaño del cristal	0,14 × 0,18 × 0,24 mm ³
Coefficiente de absorción	0,218 mm ⁻¹
Transmisión min./max.	0,96 / 0,97
Temperatura	173°K
Radiación (longitud de onda)	Mo K α ($\alpha = 0,71073$ Å)
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
A	8,9236(2) Å
B	14,0292(3) Å
C	15,6218(3) Å
A	65,3449(14)°
B	87,0440(14)°
Γ	86,0799(14)°
Volumen de la celda unitaria	1772,69(7) Å ³
θ min./max.	1,435° / 27,883°
Número de reflexiones recogidas	16548

Número de reflexiones independientes	8448 (fusión $r = 0,034$)
Número de reflexiones observadas($I > 2.00\sigma(I)$)	5430
Número de parámetros refinados	506
r (datos observados)	0,0455
rW (todos los datos)	0,0734
Bondad de ajuste	0,9980
Densidad de electrones residuales	$-0,37 / 0,39 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

El difractograma de rayos-X, el espectro FT-Raman y la curva DSC son idénticos con los publicados en la citada solicitud de patente Europea EP1918290A1 titulada "Polimorfo B de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-*a*] pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida" cuando se comparan por sobreposición. Además, los datos cristalinos concuerdan con los descritos en dicha solicitud de patente.

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación industrial del polimorfo B de N-{2-fluoro-5-[3-(tiofeno-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-N-metil-acetamida, donde dicho polimorfo B está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene picos específicos a $2\theta = 7,1^\circ(\pm 0,1^\circ)$ y $21,4^\circ(\pm 0,1^\circ)$, que comprende las siguientes etapas:
- 5 (i) se hace reaccionar (5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona con N-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-2-fluoro-fenil]-N-metil-acetamida en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, y ácido fórmico a una temperatura comprendida entre 50°C y el punto de ebullición de la mezcla;
- (ii) se añade un alcohol (C₁-C₄) a una temperatura comprendida entre 40°C y 80°C;
- 10 (iii) se deja en reposo durante 30 minutos como mínimo a una temperatura comprendida entre 30°C y 55°C para iniciar la cristalización; y
- (iv) se recupera el producto cristalizado.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la temperatura en la etapa (i) está comprendida entre 115°C y 125°C.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el alcohol es 2-propanol y se añade a una temperatura comprendida entre 60°C y 70°C.
- 15 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el período en reposo transcurre a una temperatura comprendida entre 40°C y 45°C.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, donde el período de reposo de la etapa (iii) dura como mínimo 1 hora.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el producto cristalizado se recupera por enfriamiento de la mezcla a una temperatura comprendida entre 0°C y 10°C, seguido de filtración del producto obtenido.
- 20 7. Procedimiento según la reivindicación 6, donde la mezcla se mantiene a una temperatura comprendida entre 0°C-5°C durante como mínimo 1 hora antes de la filtración.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6-7, donde el producto filtrado se seca a una temperatura comprendida entre 45°C-55°C.

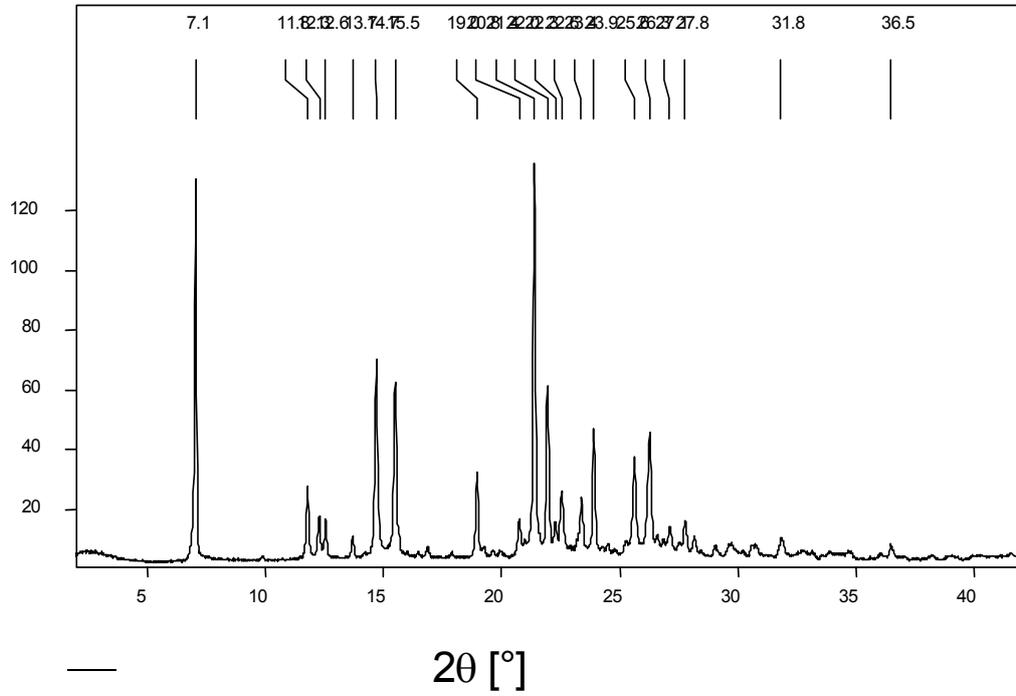


FIG. 1

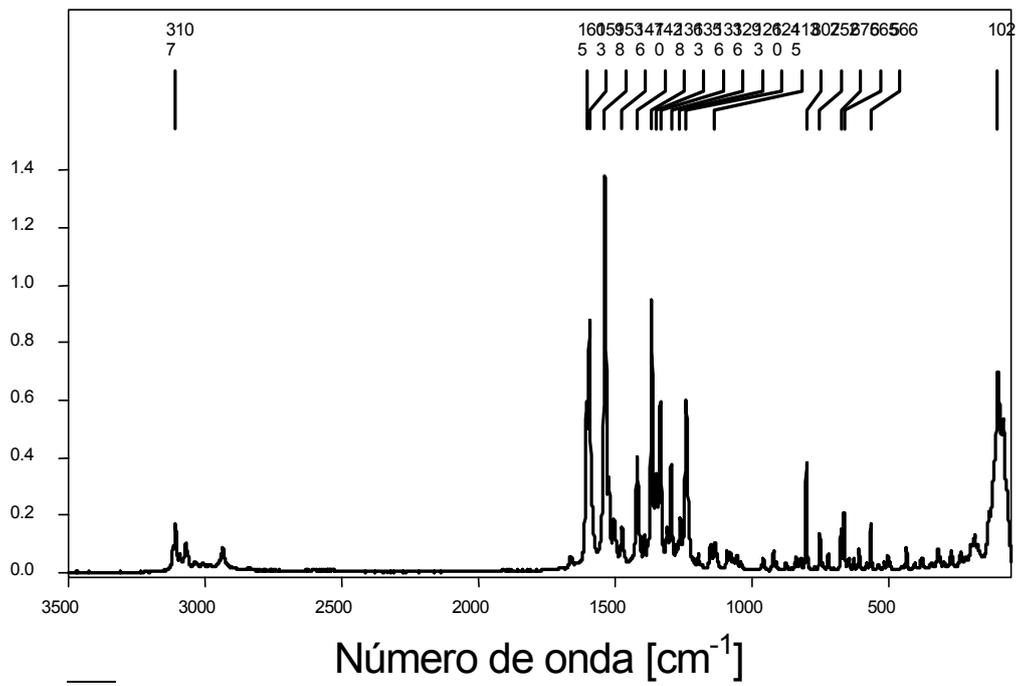


FIG. 2

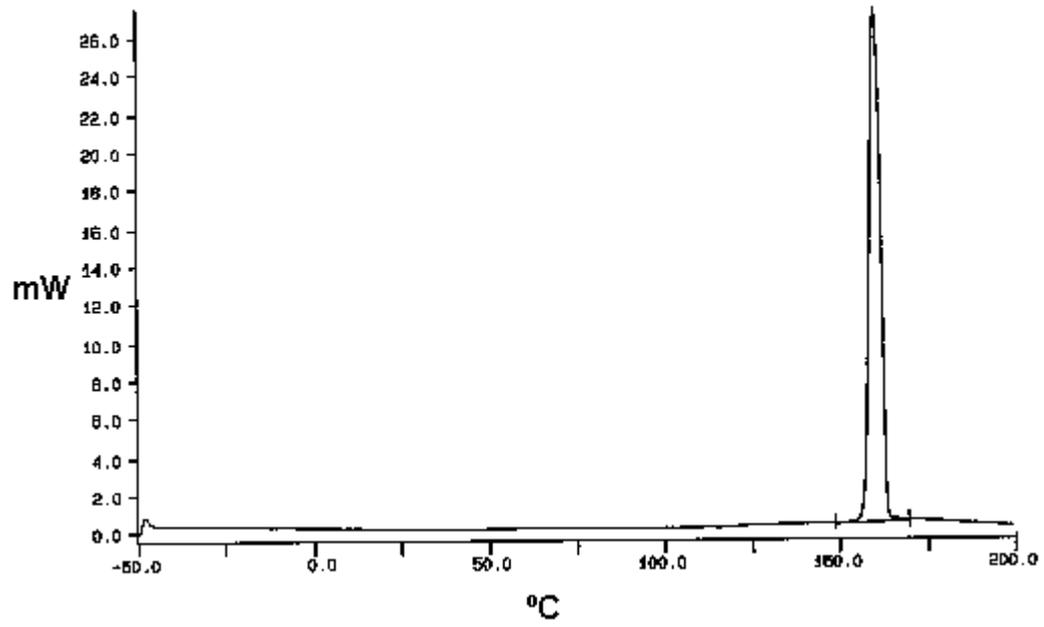


FIG. 3

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

5 Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2006136530 A [0002]
- US 60692866 B [0002]
- EP 1918290 A1 [0032]