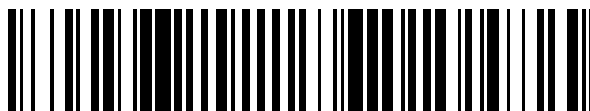


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 419**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2006** **E 06820988 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013** **EP 1963302**

54 Título: **Polimorfos de un inhibidor de C-MET/HGFR**

30 Prioridad:

05.12.2005 US 742676 P

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

03.05.2013

73 Titular/es:

**PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)
EASTERN POINT ROAD
GROTON, CT 06340, US**

72 Inventor/es:

**CUI, JINGRONG, JEAN y
TRAN-DUBE, MICHELLE, BICH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 419 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

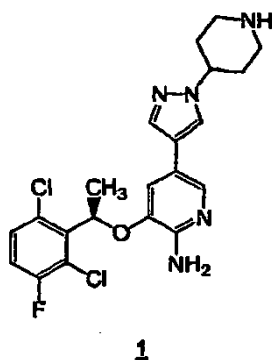
Polimorfos de un inhibidor de C-MET/HGFR

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a polimorfos de (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina que son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, tal como cáncer, en mamíferos. Esta invención también se refiere a composiciones que incluyen tales sales y polimorfos y a métodos de uso de tales composiciones en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en mamíferos, especialmente seres humanos.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (también denominado en la presente memoria como "compuesto 1") representado por la fórmula 1



15 es una potente molécula pequeña inhibidora de la actividad de c-Met/HGFR (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos) quinasa y de ALK (quinasa de linfoma anaplásico). El compuesto 1 tiene propiedades antitumorales que están mediadas farmacológicamente a través de la inhibición de c-Met/HGFR que está implicada en la regulación del crecimiento y de la progresión metastásica de una amplia diversidad de tipos tumorales y ALK que está implicada en la patogénesis de LACG (linfoma anaplásico de células grandes). El compuesto 1 se divulga en el documento WO 2006/21884 y en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 11/212.331. Adicionalmente, el racemato del compuesto 1 se divulga en el documento WO 2006/21881 y en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 11/213.039.

20 Los cánceres humanos comprenden un conjunto diverso de enfermedades que colectivamente son una de las principales causas de muerte en los países desarrollados de todo el mundo (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society; 2005). La progresión de los cánceres está causada por una serie compleja de acontecimientos genéticos y moleculares múltiples que incluyen mutaciones génicas, translocaciones cromosómicas y anomalías cariotípicas (Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70). Aunque las causas genéticas subyacentes del cáncer son diversas y complejas, se ha observado que cada tipo de cáncer muestra rasgos comunes y capacidades adquiridas que facilitan su progresión. Estas capacidades adquiridas incluyen crecimiento celular desregulado, capacidad prolongada para adquirir vasos sanguíneos (es decir, angiogénesis) y la capacidad de las células tumorales para proliferar de forma local, así como metastatizar a sitios de órganos secundarios (Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70). Por lo tanto, la capacidad para identificar agentes terapéuticos novedosos que 1) inhiben las dianas moleculares que se alteran durante la progresión del cáncer o 2) se dirigen a procesos múltiples que son comunes a la progresión del cáncer en una diversidad de tumores representa una necesidad importante no satisfecha.

35 El ejemplo 19 de la Solicitud de patente de Estados Unidos N° 11/212.331 describe la preparación del compuesto 1 que se observó que era amorfo. Es ventajoso tener formas polimórficas que tengan propiedades mejoradas, tales como una cristalinidad y propiedades de disolución mejoradas y/o higroscopicidad disminuida, manteniendo las propiedades químicas y de estabilidad enantiomérica.

Sumario de la invención

40 En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de la base libre de (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina. En una realización particular, la forma cristalina de la base libre de (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi)-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina es anhidra. En otra realización, la forma cristalina de la base libre de (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina es un hidrato.

En un aspecto adicional, la forma cristalina es una forma polimórfica 1 de la base libre. En un aspecto adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico a un ángulo de difracción (2θ) de $19,7 \pm 0,1$. En un aspecto adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $17,3 \pm 0,1$ y $19,7 \pm 0,1$. En un aspecto adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $15,7 \pm 0,1$, $17,3 \pm 0,1$ y $19,7 \pm 0,1$. En un aspecto adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $15,7 \pm 0,1$, $17,3 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$ y $26,8 \pm 0,1$. En un aspecto adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $15,7 \pm 0,1$, $17,3 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$, $21,0 \pm 0,1$, $21,7 \pm 0,1$ y $26,8 \pm 0,1$. En un aspecto adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $12,8 \pm 0,1$, $15,7 \pm 0,1$, $17,3 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$, $21,0 \pm 0,1$, $21,7 \pm 0,1$ y $26,8 \pm 0,1$. En un aspecto adicional, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) que es esencialmente el mismo que el mostrado en la Figura 1.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la forma polimórfica base libre 1 del compuesto 1. La presente invención proporciona además una cápsula que comprende dicha composición farmacéutica. En aspectos particulares de esta realización, la cápsula comprende desde 0,1 hasta 200 mg de la base libre de la forma polimórfica 1 del compuesto 1. En un aspecto adicional, la cápsula comprende desde 25 hasta 150 mg de la forma polimórfica base libre 1 del compuesto 1. En una realización adicional, la cápsula comprende desde 50 hasta 100 mg de la forma polimórfica base libre 1 del compuesto 1.

En otra realización, la invención proporciona la forma polimórfica base libre 1 del compuesto 1 para uso en un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización, la invención proporciona la forma polimórfica base libre 1 del compuesto 1 para uso en un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero, incluyendo un ser humano, una cápsula de la presente invención.

En una realización, la presente invención proporciona la forma polimórfica base libre 1 del compuesto 1 para uso en un método para tratar el crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano.

En otra realización, el crecimiento celular anómalo está mediado por lo menos por una tirosina quinasa alterada genéticamente. En otra realización, el crecimiento celular anómalo está mediado por el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (c-Met/HGFR) quinasa o la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). En otra realización, el crecimiento anómalo de células está mediado por el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (c-Met/HGFR) quinasa. En otra realización, el crecimiento celular anómalo está mediado por la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

En otra realización, el crecimiento celular anómalo es cáncer. En otra realización, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma de la pituitaria y combinaciones de los mismos.

En aún otra realización, el cáncer se selecciona del grupo constituido por cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata resistente a hormonas, carcinoma papilar de células renales, adenocarcinoma colorrectal, neuroblastomas, linfoma anaplásico de células grandes (LACG) y cáncer gástrico.

50 Definiciones

Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, la expresión "crecimiento celular anómalo" se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto).

Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, el término "tratar" significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que dicho término se aplica, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección, el término "tratamiento", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como se ha definido anteriormente "tratar" inmediatamente antes.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "esencialmente el mismo con referencia a las posiciones del pico de difracción de rayos X" significa que se tienen en cuenta la posición típica del pico y la variabilidad de la intensidad. Por ejemplo, el experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2θ) mostrarán cierta variabilidad inter-aparato, típicamente hasta $0,1^\circ$. Además, el experto en la técnica apreciará que las intensidades relativas de los picos mostrarán variabilidad inter-aparato, así como la variabilidad debido al grado de cristalinidad, la orientación preferida, la superficie de la muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, y que deberían tenerse en cuenta solamente como medidas cualitativas.

Breve descripción de los dibujos

10 La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina de la base libre (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, forma polimórfica 1.
La Figura 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina de la base libre (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, forma polimórfica 1.

Descripción detallada de la invención

15 Ahora se ha preparado una forma física única de la base libre (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina. El patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de la forma polimórfica base libre se muestra en la Figura 1, mostrándose los correspondientes datos tabulados en la Tabla 1.

Tabla 1: Tabulación de los datos de PXRD de la Forma 1 de la base libre (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina.

2θ ($^\circ$)	Valor D	Intensidad de pico (Cuentas)	Intensidad de pico (%)
12,8	6,916	6,69	30,9
15,7	5,658	12,6	58,1
17,3	5,129	15,9	73,3
19,7	4,511	21,6	100
21,0	4,235	8,00	37,0
21,7	4,102	7,03	32,5
26,8	3,326	7,92	36,6

20 El termograma de DSC para la forma base libre cristalina 1 se muestra en la Figura 2.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma polimórfica base libre 1 del compuesto 1 descritas en la presente memoria. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para la administración tópica como una pomada o crema, o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como un principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

30 Ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, propilenglicol acuoso o soluciones de dextrosa. Si se desea, tales formas farmacéuticas pueden ser adecuadamente tamponadas.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico pueden emplearse junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco son a menudo útiles para los comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando las suspensiones acuosas o elixires se desean para la administración oral, el compuesto activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

Métodos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica. Para ejemplos, véase Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15^a edición (1975).

Ejemplos

- 5 Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican aspectos particulares de las realizaciones de la invención. Se ha de entender que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos.

Métodos y materiales

10 Difracción de rayos X de polvo (PXRD): los datos de PXRD que se muestran en la Figura 1 se recogieron de acuerdo con el siguiente protocolo. Se colocó una muestra (2 mg) en un portaobjetos de microscopio con fondo cero. La muestra se colocó a continuación en un aparato Discover D8 (Bruker AXS Instruments) equipado con un detector GADDS. El sistema utiliza una fuente de rayos X de cobre mantenida a 40 kV y 40 mA para proporcionar emisión en $\text{Cu}\alpha_1$ a 1,5406 angstroms. Los datos se recogieron desde 4 hasta $40^\circ 2\theta$ usando una exploración gradual de $0,02^\circ$ con un tiempo de paso de 60,1 segundos. Los picos de difracción se miden típicamente con un error de $\pm 0,1$ grados (2θ).

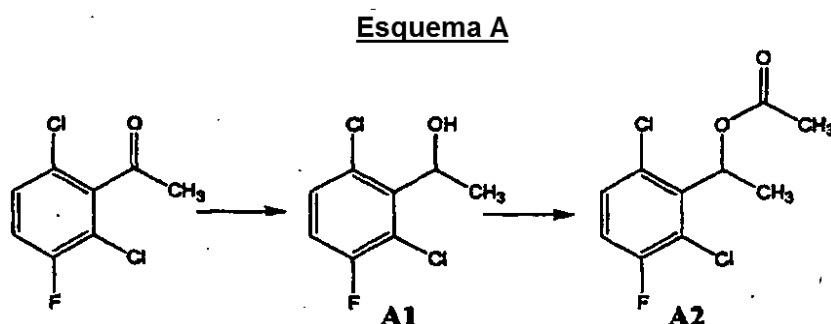
Calorimetría diferencial de barrido (DSC): Las mediciones de DSC, que se muestran en la Figura 2, se llevaron a cabo utilizando un Q1000, Thermal Analysis Instruments. El peso de la muestra de 1,6 mg se colocó en una bandeja de aluminio herméticamente cerrada, con un agujero de alfiler. La muestra se equilibró a 25°C y a continuación se aumentó hasta 250°C a una velocidad de barrido de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Se utilizó nitrógeno seco como gas purgador.

20 Síntesis del Compuesto 1

PLE es una enzima producida por Roche y que se vende a través de Biocatalytics Inc. como una preparación de esterasa de hígado de cerdo en bruto, conocida comúnmente como PLE-AS (adquirida de Biocatalytics como ICR-123, comercializada como una suspensión de sulfato de amonio). La enzima está clasificada en el registro CAS como una "hidrolasa de éster carboxílico, CAS nº 9016-18-6". El correspondiente número de clasificación de la enzima es EC 3.1.1.1. La enzima se sabe que tiene una amplia especificidad de sustrato por la hidrólisis de una amplia gama de ésteres. La actividad de la lipasa se determina usando un método basado en la hidrólisis del butirato de etilo en un valorador de pH. 1 UL (unidad de lipasa) es la cantidad de enzima que libera 1 micromol de ácido butírico valorable por minuto a 22°C , pH 8,2. La preparación descrita en esta memoria (PLE-AS, en forma de suspensión) se suministra generalmente como un líquido marrón-verde opaco con una actividad declarada de > 45 UL/mg (contenido de proteína alrededor de 40 mg/ml).

(1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol

El (1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol, mostrado como compuesto (S-1) en los siguientes esquemas, se preparó mediante una combinación de hidrólisis enzimática del acetato de 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etilo racémico, esterificación e hidrólisis química con inversión de acuerdo con el Esquema B. El acetato de 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etilo racémico (compuesto A2) se preparó de acuerdo con el Esquema A.

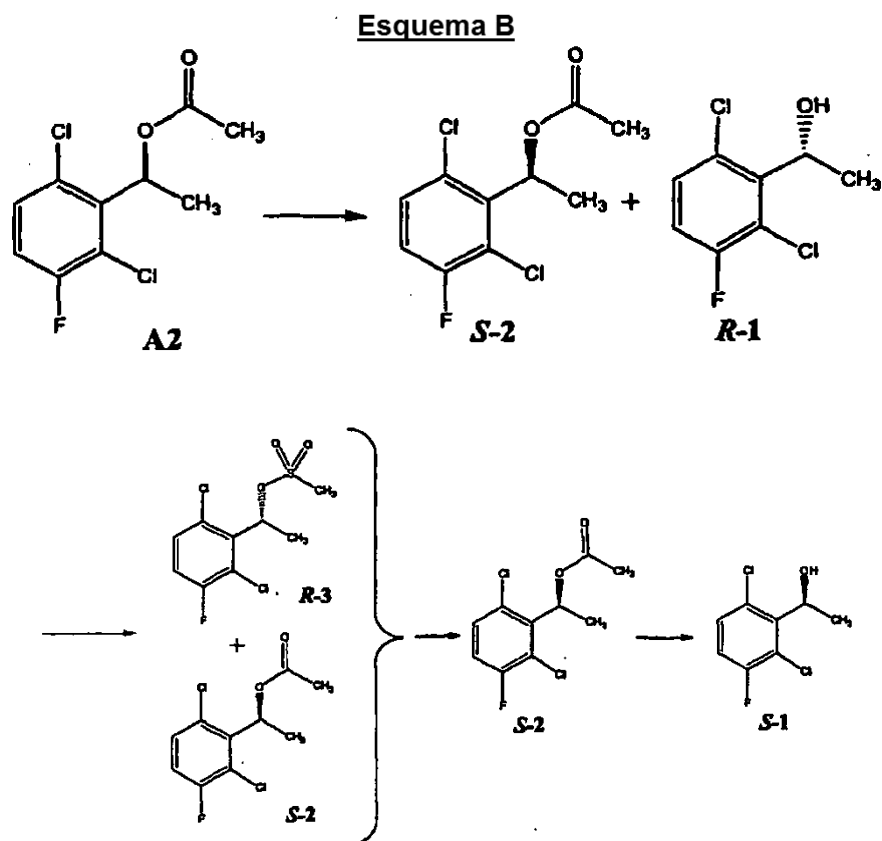


40 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol (A1): Se añadió borohidruro sódico (90 mg, 2,4 mmol) a una solución de 2',6'-dicloro-3'-fluoro-acetofenona (Aldrich, catálogo # 52,294-5) (207 mg, 1 mmol) en 2 ml de CH_3OH anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se evaporó dando un residuo de aceite incoloro. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con $0 \rightarrow \text{EtOAc}$ 10% en hexanos) dando el compuesto **A1** como un aceite incoloro (180 mg; 0,88 mmol; 86,5% de rendimiento), EM (APCI) (MH)⁺ 208; RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,64 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 3,02 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 1 H) 7,19 - 7,33 (m, 1 H).

45 Acetato de 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etilo (A2): Se añadió secuencialmente anhídrido acético (1,42 ml, 15 mmol) y piridina (1,7 ml, 21 mmol) a una solución del compuesto **A1** (2,2 g, 10,5 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se evaporó dando un residuo oleoso de color amarillento. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 7 → 9% de EtOAc en hexanos) dando el compuesto **A2** como un aceite incoloro (2,26 g; 9,0 mmol; 85,6% de rendimiento); RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,88 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 6,62 (q, $J=6,82$ Hz, 1 H) 7,25 (t, $J=8,46$ Hz, 1 H) 7,49 (dd, $J=8,84, 5,05$ Hz, 1 H)

5



10 A un matraz de 50 ml con camisa equipado con un electrodo de pH, un agitador superior y una línea de adición de base (NaOH 1 M), se añadió 1,2 ml de tampón fosfato potásico 100 mM pH 7,0 y 0,13 ml de suspensión PLE AS. A continuación, se añadió gota a gota el compuesto **A2** (0,13 g, 0,5 mmol, 1,00 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, manteniendo el pH de la reacción constante a 7,0 usando NaOH 1 M. Tanto la conversión como los ee de la reacción se controlaron por HPLC en fase inversa y se detuvo después de que el 50% del material de partida se hubiese consumido (aproximadamente 17 horas en estas condiciones). La mezcla se extrajo a continuación tres veces con 10 ml de acetato de etilo para recuperar tanto el éster como el alcohol en forma de una mezcla de **R-1** y **S-2**.

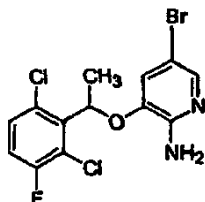
20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,06 ml, 0,6 mmol) a una solución de una mezcla de **R-1** y **S-2** (0,48 mmol) en 4 ml de piridina en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se evaporó obteniéndose un aceite. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y a continuación EtOAc (20 ml x 2) para extraer la solución acuosa. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se evaporaron dando una mezcla de **R-3** y **S-2**. Esta mezcla se usó en la reacción siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H) 1,84 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 2,92 (s, 3 H) 6,39 (q, $J=7,0$ Hz, 1 H) 6,46 (q, $J=6,8$ Hz, 1 H) 6,98 - 7,07 (m, 1 H) 7,07 - 7,17 (m, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,34 (dd, $J=8,8, 4,80$ Hz, 1 H).

25 Se añadió acetato potásico (0,027 g, 0,26 mmol) a una mezcla de **R-3** y **S-2** (0,48 mmol) en 4 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y EtOAc (20 ml x 2) para extraer la solución acuosa. La capa orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó dando un aceite de **S-2** (72 mg, rendimiento 61% en dos etapas). La quiralidad ee: 97,6%. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,66 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 6,39 (q, $J=6,8$ Hz, 1 H) 7,02 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H).

30 Se añadió lentamente metóxido sódico (19 mmol; 0,5 M en metanol) al compuesto **S-2** (4,64 g, 18,8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente

se evaporó y se añadió H₂O (100 ml). La mezcla de reacción enfriada se neutralizó con solución tampón de acetato sódico-ácido acético a pH 7. Se añadió acetato de etilo (100 ml x 2) para extraer la solución acuosa. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron obteniéndose **S-1** como un sólido blanco (4,36 g, 94,9% de rendimiento); SFC-EM: 97% ee. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,65 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 5,58 (q, J=6,9 Hz, 1 H) 6,96 - 7,10 (m, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 1 H).

5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (racemato):



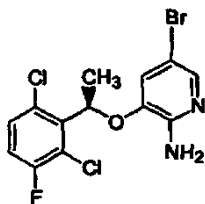
1. Se agitó 2,6-dicloro-3-fluoroacetofenona (15 g, 0,072 mol) en THF (150 ml, 0,5 M) a 0°C usando un baño de hielo durante 10 min. Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (2,75 g, 0,072 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota (3 ml) seguido por la adición de NaOH al 15% (3 ml) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron NaOH 15% (9 ml) y MgSO₄ y la mezcla se filtró para eliminar los sólidos. Los sólidos se lavaron con THF (50 ml) y el filtrado se concentró dando 1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etanol (14,8 g, 95% de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45 (d, 3H), 5,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).

2. A una solución agitada de trifetilfosfina (8,2 g, 0,03 mol) y DEAD (13,65 ml de una solución al 40% en tolueno) en THF (200 ml) a 0°C se añadió una solución de 1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etanol (4,55 g, 0,021 mol) y 3-hidroxipiridina (3,35 g, 0,023 mol) en THF (200 ml). La solución resultante de color naranja brillante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el que todos los materiales de partida se habían consumido. El disolvente se eliminó y el material bruto se cargó en seco sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-hexano (20:80) dando 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-2-nitro-piridina (6,21 g, 0,021 mol, 98%) como un sólido de color rosa. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,8-1,85 (d, 3H), 6,0-6,15 (q, 1H), 7,0-7,1 (t, 1H), 7,2-7,21 (d, 1H), 7,25-7,5 (m, 2H), 8,0-8,05 (d, 1H).

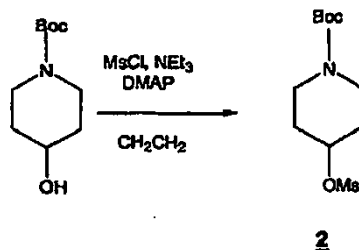
3. En una mezcla agitada de AcOH (650 ml) y EtOH (500 ml) se suspendió 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-2-nitro-piridina (9,43 g, 0,028 moles) y virutas de hierro (15,7 g, 0,28 mol). La reacción, se calentó lentamente a reflujo y se dejó en agitación durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió éter dietílico (500 ml) y agua (500 ml). La solución se neutralizó cuidadosamente mediante la adición de carbonato sódico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con dicho NaHCO₃ (2 x 100 ml), H₂O (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad a vacío dando 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (9,04 g, 0,027 mol, 99%) como un sólido rosa claro. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,8-1,85 (d, 3H), 4,9-5,2 (sa, 2H), 6,7-6,84 (c, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H).

4. Una solución en agitación de 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (9,07 g, 0,03 mol) en acetonitrilo se enfrió a 0°C usando un baño de hielo. A esta solución se añadió en porciones N-bromosuccinimida (NBS) (5,33 g, 0,03 mol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. La reacción se concentró a sequedad al vacío. El aceite oscuro resultante se disolvió en EtOAc (500 ml) y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Los disolventes se eliminaron al vacío para producir 5-bromo-3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (5,8 g, 0,015 mol, 51%) como un sólido cristalino blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,85-1,95 (d, 3H), 4,7-5,0 (sa, 2H), 5,9-6,01 (q, 1H), 6,8-6,95 (d, 1H), 7,01-7,2 (t, 1H), 7,4-7,45 (m, 1H), 7,8-7,85 (d, 1H).

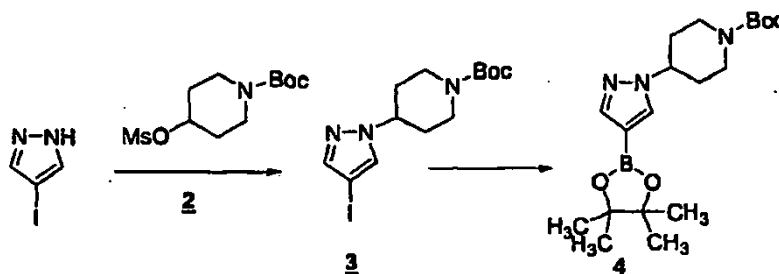
5-bromo-3-[1(R)-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina:



El isómero R enantioméricamente puro se preparó como se ha descrito anteriormente para el racemato, pero usando los materiales de partida enantioméricamente puros descritos anteriormente. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,74 (d, 3H), 6,40 (m, 1H), 6,52 (sa, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), EM m/z 382 (M+1).

Éster terc-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (2)

5 A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (7,94 g, 39,45 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml), enfriada a 0°C, se añadió lentamente NEt₃ (5,54 ml, 39,45 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (3,06 ml, 39,45 mmol) y DMAP (48 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió agua (30 ml). La extracción con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) seguida de secado (Na₂SO₄) y la eliminación del disolvente a vacío dio el éster terc-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (11,00 g, rendimiento >99%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,89 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

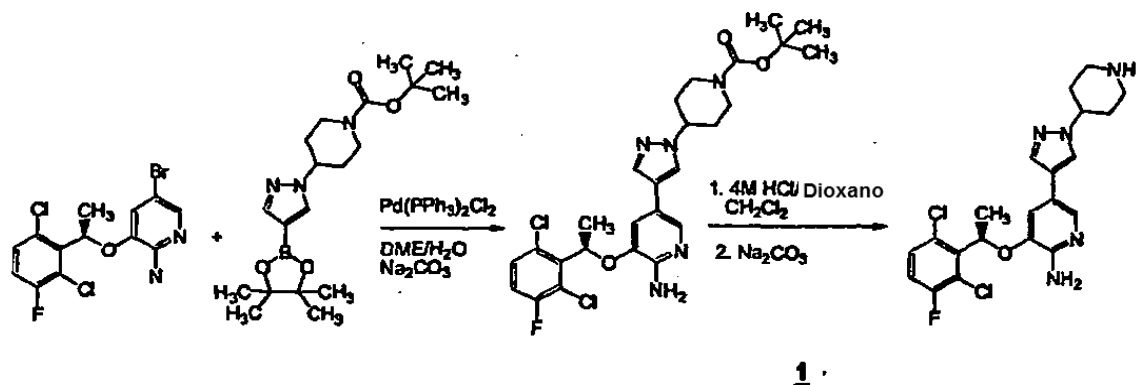
10 [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo4-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3)

15 Se añadió en porciones NaH (1,2 eq., 0,68 mmol) a una solución agitada de 4-yodopirazol (0,57 mmol) en DMF (2 l) a 4°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 4°C y a continuación se añadió éster terc-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico, compuesto **2** (1,1 eq., 0,63 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 12 h. La reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite naranja. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5% en pentano) dando el compuesto **3** como un sólido blanco (140 g, 66%).

20

4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il] piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4)

25 Se añadieron secuencialmente bis(pinacolato)diboro (1,4 eq., 134 g, 0,52 mol) y acetato potásico (4 eq., 145 g, 1,48 mol) a una solución del compuesto **3** (140 g, 0,37 mol) en 1,5 l de DMSO. La mezcla se purgó varias veces con nitrógeno y se añadió a continuación diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 eq., 12,9 g, 0,018 mol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con NaCl saturado (500 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 5% de EtOAc en hexanos) dando el compuesto **4** como un sólido blanco (55 g, 40%).

3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil-etoxi)-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (**1**)

5 A una solución agitada de 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil-etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina (15,22 g, 35,64 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (14,12 g, 42,77 mmol) en DME (143 ml) se añadió una solución de Na₂CO₃ (11,33 g, 10692 mmol) en agua (36 ml). La solución se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces. A la solución se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,25 g, 1,782 mmol). La solución de reacción se desgasificó y se cargó con nitrógeno de nuevo tres veces. La solución de reacción se agitó en un baño de aceite a 87°C durante aproximadamente 16 horas (o hasta el consumo del pinacol éster de borano), se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (600 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con un sistema de EtOAc/hexano (Columna Biotage 90+: equilibrio 600 ml de hexanos 100%, segmento 1: 2250 ml de EtOAc al 50%/Hexanos Lineal, segmento 2: 4500 ml de EtOAc al 75%/Hexanos Lineal, segmento 3: 4500 ml de EtOAc al 100%) dando el éster *tert*-butilico del ácido 4-(4-[6-amino-5-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (11,8 g, 60% de rendimiento, ~ 95% de pureza) con un R_f de 0,15 (EtOAc 50%/Hexanos). EM *m/e* 550 (M + 1)⁺.

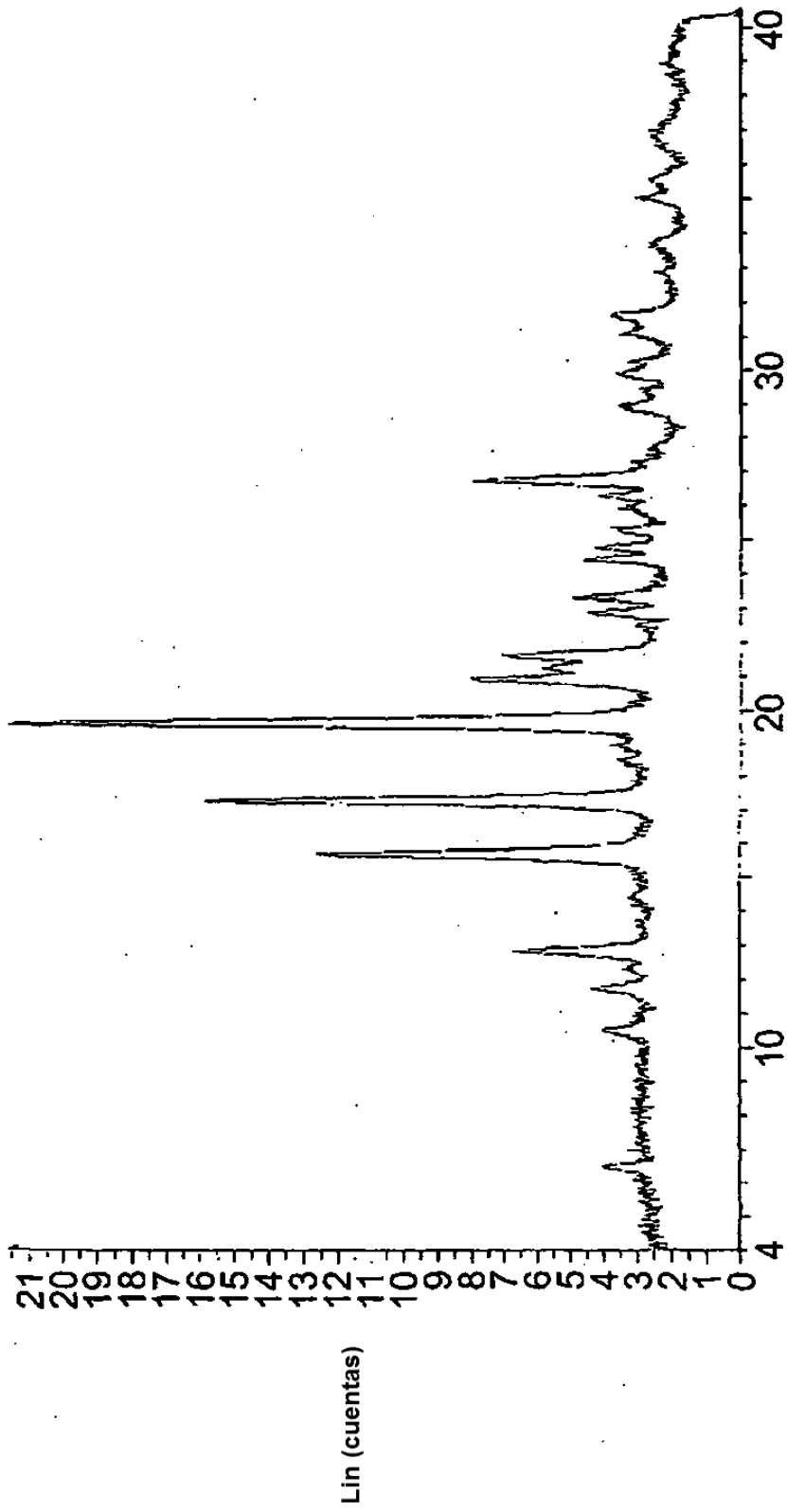
20 A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-(4-[6-amino-5-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluor-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (11,8 g, 21,45 mmol) en CH₂Cl₂ (59 ml, 0,2 M) se añadió HCl 4 N/dioxano (21 ml). La solución se agitó durante la noche formando un sólido. El sólido se trituró a fondo con una varilla de vidrio y se sonicó para liberar el material de partida atrapado en el sólido. Se añadió más HCl 4N/dioxano (21 ml) y se agitó durante otras 2 horas a temperatura ambiente y la CL-EM no mostró material de partida. La suspensión se filtró en un embudo Buchner forrado con papel de filtro. Se reservaron las aguas madre porque contenían <5% del producto. El sólido se transfirió a un vaso de precipitados de 500 ml y se añadió agua para HPLC hasta que el sólido se disolvió completamente. El pH se ajustó a 10 con la adición de Na₂CO₃ sólido. La solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 200 ml) o hasta que la CL-EM no mostró ningún producto en la capa acuosa. La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se volvió a disolver en CH₂Cl₂ (10 ml) y MeOH (1 ml), se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con un sistema CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ (columna Biotage 40+: equilibrio 600 ml de CH₂Cl₂ al 100% dando un subproducto, segmento 1:1200 ml de MeOH/CH₂Cl₂ lineal, segmento 2:2400 ml de MeOH al 10%/CH₂Cl₂ gradual, segmento 3: 2400 ml de MeOH al 9%/NEt₃/CH₂Cl₂). Las fracciones deseadas se recogieron para proporcionar 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (7,19 g, 75% de rendimiento combinado, sólido blanco). EM *m/e* 450 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,55 (sa, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,76 (m, 2H).

35 El producto sólido 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina se disolvió en diclorometano y el disolvente se evaporó lentamente generándose un sólido cristalino fino. Después de secar a alto vacío, se confirmó que la muestra era una única forma polimórfica cristalina **1** con un punto de fusión de 194°C.

40 Los siguientes disolventes se han utilizado para la recristalización del sólido: isopropanol, isobutanol, etanol, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano y dioxano. Los siete disolventes generaron la misma forma polimórfica **1** de sólido cristalino que el sólido cristalino original a partir de diclorometano.

REIVINDICACIONES

1. Una forma polimórfica cristalina 1 de la base libre de (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico a un ángulo de difracción (2θ) de $19,7 \pm 0,1$.
- 5 2. La base libre de la reivindicación 1, en la que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $17,3 \pm 0,1$ y $19,7 \pm 0,1$.
3. La base libre de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $15,7 \pm 0,1$, $17,3 \pm 0,1$ y $19,7 \pm 0,1$.
- 10 4. La base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de $15,7 \pm 0,1$, $17,3 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$ y $26,8 \pm 0,1$.
5. La base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) que son esencialmente los mismos que los mostrados en la figura 1.
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende la base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Una cápsula que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 6.
8. La cápsula de la reivindicación 7 que comprende desde 0,1 hasta 200 mg de la forma polimórfica 1 de (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina de una cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 5.
9. La cápsula de la reivindicación 7 que comprende desde 25 hasta 150 mg de la forma polimórfica 1 de (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 25 10. La cápsula de la reivindicación 7 que comprende desde 50 hasta 100 mg de la forma polimórfica 1 de (*R*)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
11. Una base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una composición de la reivindicación 6 o una cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano.
- 30 12. Una base libre de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una composición de la reivindicación 6 o una cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero.



Escala 2-Theta

FIG. 1

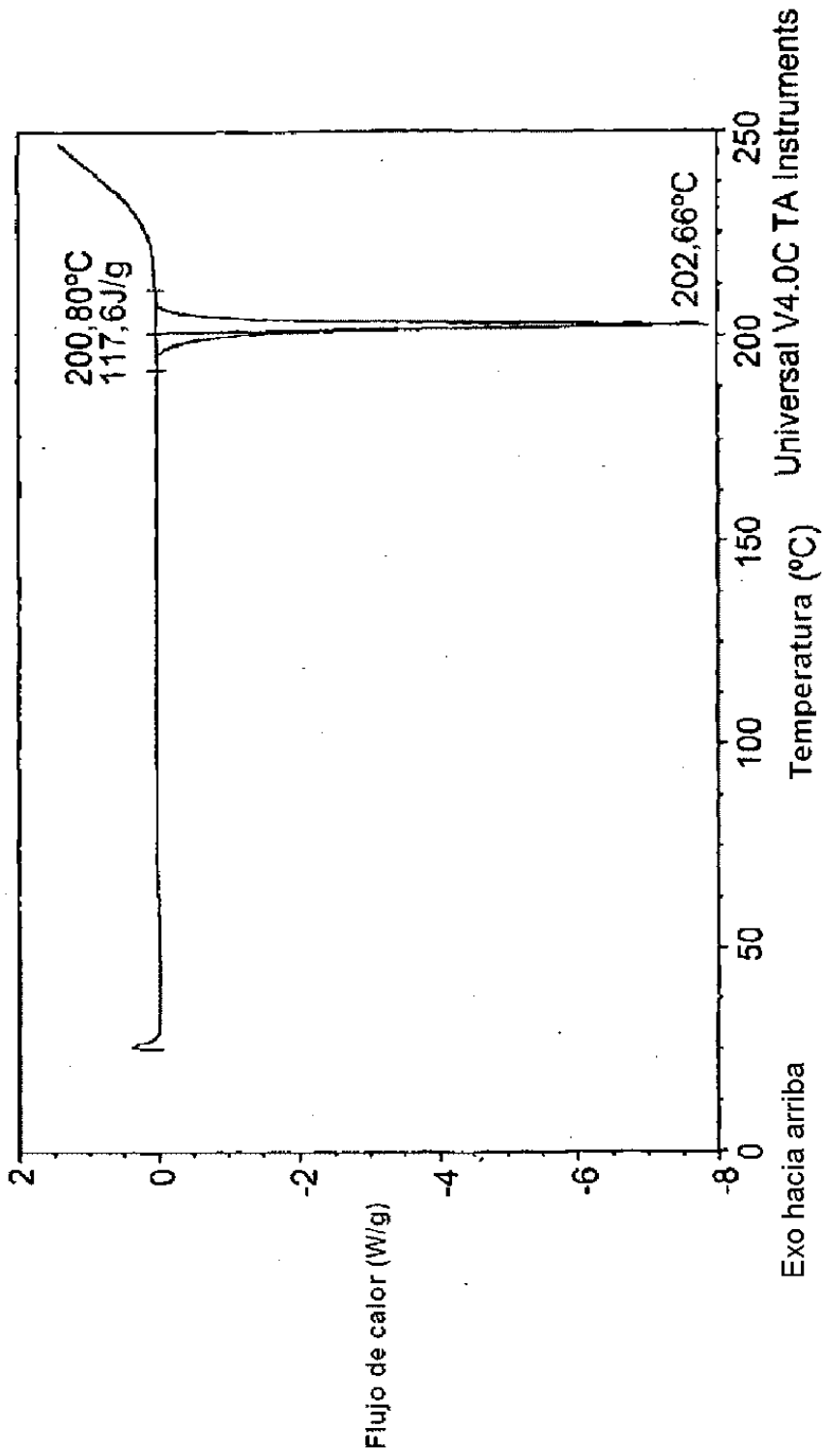


FIG. 2