

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 015**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2011** **E 11721691 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014** **EP 2571885**

54 Título: **Método para purificar un derivado de pirrolocarbazol fusionado**

30 Prioridad:

18.05.2010 US 345831 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2015

73 Titular/es:

CEPHALON, INC. (50.0%)
41 Moores Road P.O. Box 4011
Frazer, PA 19355, US y
TEVA SANTÉ (50.0%)

72 Inventor/es:

ALLWEIN, SHAWN P.;
GRANDEURY, ARNAUD;
PIACENZA, GUY y
ROSE, SÉBASTIEN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 530 015 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).

Método para purificar un derivado de pirrolocarbazol fusionado**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a un método para purificar un derivado de pirrolocarbazol (compuesto de fórmula (I) o compuesto (I)) usando un complejo ácido del mismo. La presente invención también se refiere a una forma cristalina de un complejo ácido de fórmula (Ia).

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

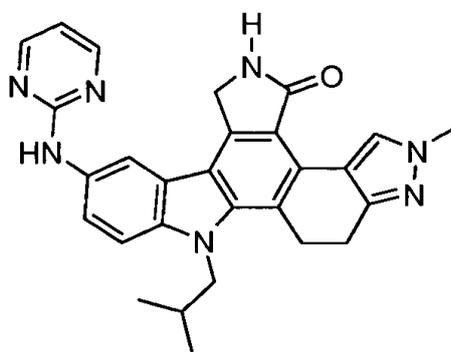
15

Un compuesto de pirrolocarbazol fusionado específico conocido como 11-isobutil-2-metil-8-(2-pirimidinilamino)-2,5,6,11,12,13-hexahidro-4H-indazolo[5,4-a]pirrolo [3,4-c]carbazol-4-ona es un inhibidor de TIE-2/VEGF-R 40 oralmente activo, potente que tiene actividad antitumoral y anti-angiogénica y se presenta por la fórmula (I) siguiente:

20

25

30



(I)

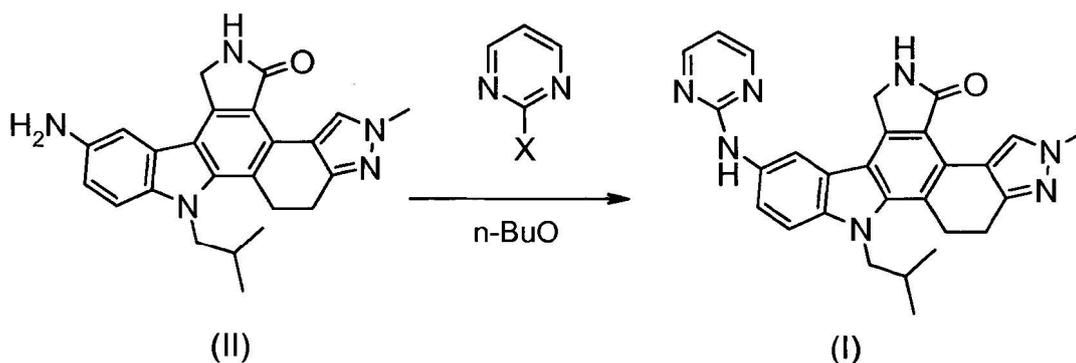
35

Este compuesto es referido en la presente como compuesto (I). La patente U.S. Nº 7.169.802 describe el compuesto I y la utilidad del mismo. Divulga en particular un método de preparación de este compuesto de acuerdo con el esquema 1:

40

45

50



rendimiento total = 38%

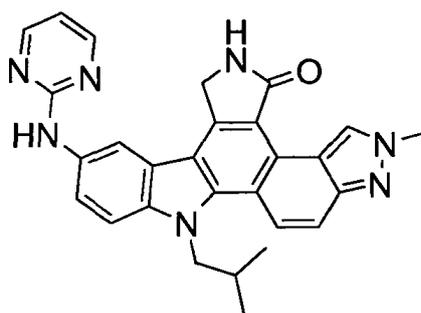
Esquema 1

55

60

Sin embargo, los inventores han demostrado que el compuesto (I) está resultando con pobres rendimientos de alrededor del 38% y poca pureza de acuerdo con dicho procedimiento. En particular, se ha demostrado que el compuesto de fórmula (I) así resultante, contenía un nivel alto del subproducto de fórmula (IV)

65



(IV)

Este subproducto resultante de la eliminación de dos átomos de hidrógeno en la fracción de indazolilo del compuesto de fórmula (I) y por lo tanto de la aromatización del sistema de anillos, que resultó ser particularmente de separar del compuesto de fórmula (I).

Así, se requirieron varios pasos de purificación, en particular por cromatografía en columna, para obtener el compuesto (I) con una pureza farmacéuticamente aceptable, en particular de más del 95%, así incluso disminuyendo adicionalmente los rendimientos.

Por lo tanto, hay una necesidad para un proceso mejorado para la fabricación del compuesto (I) del compuesto (II) que supere los inconvenientes del estado de la técnica y, en particular, permita obtener rendimientos satisfactorios y pureza.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente divulgación en un aspecto proporciona un complejo ácido del compuesto (I). Inesperadamente, los inventores han descubierto por lo tanto que la cristalización de dicho complejo permite eliminar la mayoría de las impurezas, en particular las que son difíciles de eliminar por técnicas convencionales, como la cromofotografía, y por lo tanto obtener un alto nivel de pureza.

Así, el complejo ácido del compuesto (I) hace la purificación posterior del compuesto (I) más fácil y proporciona así un proceso que es viable a una escala industrial. En particular, reduce la necesidad de los volúmenes grandes de solvente requeridos generalmente para la purificación por cromatografía.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar el complejo ácido del compuesto de fórmula (I) del compuesto (II). Ventajosamente, se ha demostrado que el uso de una base durante el paso de sustitución nucleofílica permite aumentar los rendimientos del complejo ácido y así del compuesto de fórmula (I), así como reducir las impurezas resultantes. EN particular, se ha demostrado que la presencia de una base no aumenta la degradación del compuesto (II).

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el uso de dicho complejo ácido para purificar el compuesto (I) y en particular alcanzar una pureza de más del 95%.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la purificación del compuesto (I), que comprende en particular el tratamiento del complejo ácido con un agente decolorante para eliminar el compuesto del subproducto de la fórmula (IV).

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma cristalina del complejo ácido de fórmula (Ia).

Estos y otros objetos, características y ventajas de la invención se divulgarán en la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 represente un Difractograma de polvo de rayos X de la forma A₀ del compuesto (I).

La Figura 2 representa un Difractograma de polvo de rayos X del complejo de ácido acético del compuesto de fórmula (I).

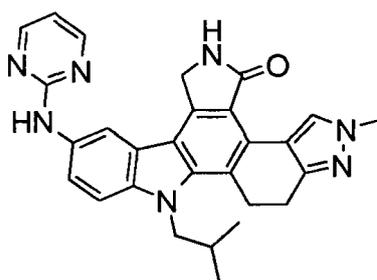
La Figura 3 representa el espectro de ¹H NMR del complejo de ácido acético del compuesto de fórmula (I).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Así, en un aspecto, la divulgación proporciona un complejo ácido de un compuesto de fórmula (I):

5

10

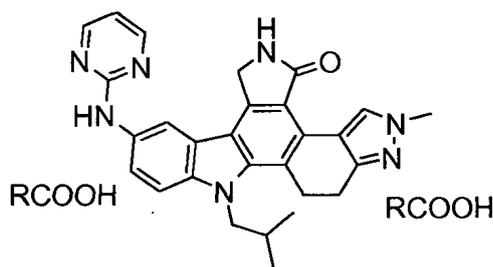


(I)

15

dicho complejo ácido teniendo la siguiente fórmula (Ia)

20



25

(Ia)

30

en donde R representa alquilo C₁-C₈.

El ácido carboxílico RCOOH puede ser seleccionado de una lista que consiste de ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido hexanoico, ácido heptanoico o ácido octanoico.

35

En un aspecto particular, RCOOH representa ácido acético. Debe entenderse que el complejo de ácido acético del compuesto I puede ser referido como un complejo ácido de fórmula (Ia) en donde R representa alquilo C₁.

En un aspecto adicional, R representa alquilo C₂-C₈.

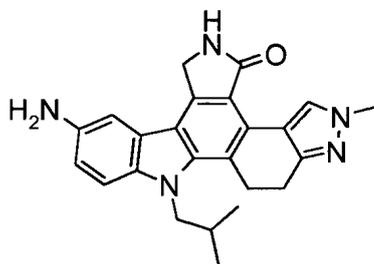
40

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para la preparación del complejo ácido de fórmula (Ia), como se define en la presente, que comprende:

45

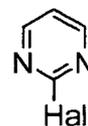
i) poner en contacto un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base en un solvente;

50



(II)

55



(III)

60

en donde Hal representa Br, Cl o I;

ii) poner en contacto el compuesto resultante de fórmula (I) con un ácido de fórmula RCOOH; y opcionalmente

iii) recuperar el complejo ácido resultante de fórmula (Ia).

65

Paso i)

En otro aspecto, la base es una amina, en particular una amina secundaria y terciaria. En todavía otro aspecto, la amina es trialkilamina. En todavía otro aspecto, la amina es de fórmula $R_1R_2R_3N$, en donde R_1 , representa alquilo C_1-C_6 y R_2 , R_3 son seleccionados independientemente de la lista consistente de H y alquilo C_1-C_6 . Preferiblemente, la amina es una trialkilamina en donde R_1 , R_2 y R_3 independientemente representan alquilo C_1-C_6 , en particular diisopropilamina o trietilamina; prefiriéndose particularmente la trietilamina.

Ventajosamente, se ha demostrado que la presencia de la base potencia la cinética de la reacción, a la vez que permite tanto aumentar el rendimiento como la pureza de la reacción, en particular reduciendo las cantidades en los subproductos, en particular los relacionados con la degradación de los compuestos de fórmula (II). Además, se ha observado que la base no aumenta la cantidad de subproducto de fórmula (IV).

En todavía un aspecto adicional, la proporción molar de la base en relación al compuesto de fórmula (II) varía de 1 a 2, y es particularmente de alrededor de 1,5 equivalentes.

En todavía otro aspecto adicional, la relación molar del compuesto de fórmula (III) en relación al compuesto de fórmula (II) varía de 1 a 2, y es particularmente de alrededor de 1,5 equivalentes.

No hay restricción particular en la naturaleza del solvente a ser empleado, siempre que no tenga efecto adverso en la reacción o en los reactivos implicados. Ejemplos de solventes adecuados incluyen solventes polares, particularmente alcoholes, en particular alcoholes que tienen un punto de ebullición por encima de 100°C , como n-butanol.

La reacción puede tener lugar sobre un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. En general, la mezcla de la reacción se calienta a reflujo, particularmente a una temperatura que varía de 100 a 120°C .

El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, particularmente la temperatura de la reacción y la naturaleza de los reactivos. Aunque el progreso de la reacción puede ser monitorizado por HPLC, un periodo de alrededor de 18 a 22 horas es generalmente suficiente.

Paso ii)

De acuerdo con el paso ii), el compuesto de fórmula (I) se pone en contacto con un ácido carboxílico de fórmula $RCOOH$. En una realización preferida, el ácido carboxílico es añadido a la mezcla de la reacción resultante al final del paso i).

Preferiblemente, el volumen de $RCOOH$ que se añade a la mezcla de la reacción varía de 1 a 20 volúmenes, particularmente de 5 a 15 volúmenes, en relación al compuesto de fórmula (II) o (I).

La temperatura de la adición del ácido $RCOOH$ a la mezcla de la reacción no es crítica. Puede ser elegida particularmente entre el punto de ebullición y el punto de fusión del ácido $RCOOH$, y en particular del intervalo de 60 a 120°C . Preferiblemente, la mezcla de la reacción del paso i) se enfría a alrededor de 75°C , antes de que se añada el ácido $RCOOH$.

La mezcla de la reacción es después generalmente calentada a una temperatura que varía de 60°C a 80°C , particularmente a 75°C , durante un periodo de alrededor de 10 a 30 minutos.

Paso iii)

En un aspecto adicional, el complejo ácido de fórmula (Ia) se recupera de la mezcla de la reacción.

En una realización particular, el paso iii) comprende:

- a) cristalizar el complejo ácido resultante de fórmula (Ia); y
- b) recuperar el complejo cristalizado de fórmula (Ia).

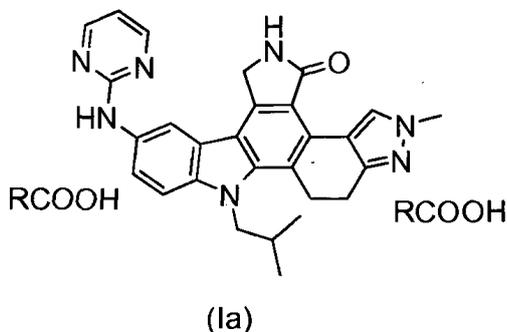
El complejo de la forma de la fórmula (Ia) puede ser cristalizado de la mezcla de la reacción por métodos convencionales, incluyendo particularmente enfriamiento o refrigeración, sembrado de cristales, evaporación de una porción de la solución, o precipitación añadiendo un anti-solvente como metil terc-butil éter (MTBE).

Una realización preferida comprende enfriar la mezcla de la reacción a alrededor de 20°C . En particular, la mezcla de la reacción puede ser enfriada rápidamente por métodos de enfriamiento estándar, típicamente con una velocidad de enfriamiento de al temperatura en el intervalo de $-0,1^\circ\text{C}/\text{minuto}$ a $-10^\circ\text{C}/\text{minuto}$.

Le complejo cristalizado de fórmula (Ia) puede ser aislado por cualquier método convencional incluyendo

filtración y centrifugación. Los cristales recuperados del complejo ácido pueden ser después lavados con un solvente, por ejemplo con metil terc-butil éter (MTBE).

En un aspecto adicional, la invención proporciona una forma cristalina de un complejo ácido de fórmula (Ia):



20 en donde R representa alquilo C₁, caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X que comprende uno o más de los siguientes picos: 5,19 ± 0,2 grados 2-Theta, 6,17 ± 0,2 grados 2-Theta; 6,44 ± 0,2 grados 2-theta; 14,36 ± 0,2 grados 2-Theta; y 26,09 ± 0,2 grados 2-Theta, cuando se mide usando radiación Cu-Kα. En un aspecto, el difractograma de polvo de rayos X comprende un pico a 6,44 ± 0,2 grados 2-Theta y uno o más de los siguientes picos: ,19 ± 0,2 grados 2-Theta; 6,17 ± 0,2 grados 2-Theta; 14,36 ± 0,2 grados 2-Theta; y 26,09 ± 0,2 grados 2-Theta cuando se mide usando radiación Cu-Kα. En otro aspecto, el difractograma de polvo de rayos X comprende picos en 6,44 ± 0,2 grados 2-Theta y 6,17 ± 0,2 grados 2-Theta y uno o más de los siguientes picos: 5,19 ± 0,2 grados 2-Theta; 14,36 ± 0,2 grados 2-Theta; y 26,09 ± 0,2 grados 2-Theta, cuando se mide usando radiación Cu-Kα. En un aspecto adicional, el difractograma de polvo de rayos X comprende picos en 6,44 ± 0,2 grados 2-Theta; 6,17 ± 0,2 grados 2-Theta; y 26,09 ± 0,2 grados 2-Theta y uno o más de los siguientes picos: 5,19 ± 0,2 grados 2-Theta y 14,36 ± 0,2 grados 2-Theta, cuando se mide usando radiación Cu-Kα. En todavía otro aspecto, el difractograma de polvo de rayos X comprende picos en 5,19 ± 0,2 grados 2-Theta; 6,17 ± 0,2 grados 2-Theta; 6,44 ± 0,2 grados 2-Theta; 14,36 ± 0,2 grados 2-Theta; y 26,09 ± 0,2 grados 2-Theta, y uno o más de los siguientes picos: 10,51 ± 0,2 grados 2-Theta; 15,84 ± 0,2 grados 2-Theta; 18,33 ± 0,2 grados 2-Theta; 20,69 ± 0,2 grados 2-Theta; y 23,71 ± 0,2 grados 2-Theta, cuando se mide usando radiación Cu-Kα. En un aspecto adicional, el complejo de ácido acético cristalino de fórmula (Ia) tiene un difractograma de polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 2.

35 En una realización preferida, la forma cristalina de un complejo ácido de fórmula (Ia) donde R representa alquilo C₁ tiene una pureza de al menos alrededor del 92%. En una realización más preferida, la forma cristalina de un complejo ácido de fórmula (Ia) donde R representa alquilo C₁ tiene una pureza de al menos alrededor del 97%. En una realización más preferida, la forma cristalina de un complejo ácido de fórmula (Ia) donde R representa alquilo C₁ tiene una pureza de al menos alrededor del 99,5%.

40 Ventajosamente, se ha demostrado que la cristalización del complejo de fórmula (Ia) permite eliminar la mayoría de las impurezas resultantes de los pasos de preparación del compuesto de fórmula (I). Así, después de la cristalización, el complejo resultante es recuperado generalmente en una pureza que varía del 92 al 99,5% o más. En particular, eliminar la mayoría de las impurezas permite generalmente una pureza que varía del 92 al 97%. Las impurezas restantes son principalmente subproducto de la fórmula (IV) que tiende a cristalizar junto con el complejo ácido de fórmula (I). Además eliminar el compuesto de fórmula (IV) permite por lo tanto una pureza igual o mayor del 99,5%.

50 En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un complejo ácido de fórmula (Ia) obtenible de acuerdo con el método divulgado en la presente.

55 En todavía un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de un complejo ácido de fórmula (Ia) para purificar o en un método para purificar el compuesto correspondiente de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el compuesto purificado de fórmula (I) tiene una pureza de más del 98%, preferiblemente de más del 99%.

60 En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para la preparación del compuesto de fórmula (I) como se define en la presente de un compuesto de fórmula (Ia), que comprende:

- 65 i) convertir el complejo ácido de fórmula (Ia) como se define en la presente en el compuesto correspondiente de fórmula (I);
ii) poner en contacto el compuesto resultante de fórmula (I) con un agente decolorante, y opcionalmente

iii) recuperar el compuesto purificado de fórmula (I).

5 El paso de convertir el complejo ácido de fórmula (Ia) en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo secando el complejo a una temperatura comprendida en el intervalo de desde 70° C a 90° C, particularmente a una temperatura de alrededor de 80° C.

10 Alternativamente, el paso de convertir el complejo ácido de fórmula (Ia) en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo disolviendo en un solvente el complejo de fórmula (Ia), particularmente en un solvente adecuado para cristalizar el compuesto de fórmula (I), por ejemplo bajo la forma polimórfica A₀. La forma polimórfica A₀ del compuesto (I) se ha divulgado en la WO 2010/059795 A1, que es estado de la técnica bajo el Artículo 54(3) EPC.

15 La Figura 1 representa un difractograma de polvo de rayos X de la forma A₀ del compuesto (I). Representa picos representativos de acuerdo con la Tabla 1.

Tabla 1

Pico N°.	Angulo[°2 Theta]	Separación d[Angstrom]	Intensidad [%]
1	6.70	13.19	100
2	7.00	12.62	67
3	8.19	10.78	63
4	10.97	8.06	16
5	13.22	6.69	15
6	13.39	6.61	51
7	13.69	6.46	84
8	14.45	6.12	8
9	15.35	5.77	6
10	15.98	5.54	11
11	16.24	5.45	59
12	16.80	5.27	16
13	17.19	5.15	5
14	17.44	5.08	41
15	18.79	4.72	11
16	19.34	4.59	35
17	19.94	4.45	5
18	20.57	4.31	15
19	21.04	4.22	13
20	21.19	4.19	7
21	21.51	4.13	13
22	21.72	4.09	13
23	22.72	3.91	8
24	23.30	3.82	10
25	23.72	3.75	5
26	24.26	3.67	91
27	27.05	3.29	23
28	28.64	3.11	7
29	31.26	2.86	6

- 5 Los solventes adecuados para cristalizar el compuesto de fórmula (I) bajo la forma polimórfica A₀ pueden particularmente ser seleccionados de la lista consistente de 1-butanol; 1-pentanol; 1-propanol; 2-butanol; 2-butanona; 2-pentanona; 3-pentanona; acetona; acetonitrilo; butironitrilo; clorobenceno; ciclohexano; diclorometano; diisopropil-amina; dimetil-sulfóxido; EGDE; etanol; acetato de etilo; glicol de etileno; heptano; iPrOH; acetato de isopropilo; metanol; acetato de metilo; metil etil cetona; metil isopropil cetona; metil terc-butil éter; n-butil-acetato; pentanol; propanitrilo; piridina; sec-butanol; tetrahidrofurano; tetrahidropirano; tolueno; trietilamina; agua; xileno; y mezclas de los mismos, incluyendo 6:4 N-metil-pirrolidona: agua; 1:1 N-metil-pirrolidona: agua; 9:1 1-2 diclorometano: N-metilpirrolidona; 7:3 1-2 diclorometano: acetato de isopropilo.
- 10 La disolución del complejo se puede realizar a una temperatura en el intervalo de 60° C y 80° C, particularmente de alrededor de 70° C, bajo agitación.
- 15 El progreso de la reacción de conversión del complejo ácido en el compuesto de fórmula (I) puede ser monitorizado por difracción RX. Así, la reacción de conversión puede ser realizada durante un periodo suficiente para convertir el complejo ácido completo de fórmula (Ia) en el compuesto de fórmula (I).
- 20 En una realización preferida, el compuesto resultante de fórmula (I) se recupera de la mezcla de la reacción antes del paso de tratamiento con el agente decolorante, particularmente cristalizando el compuesto de fórmula (I) y aislando los cristales.
- 25 La cristalización se puede realizar por cualquier método convencional, incluyendo particularmente enfriamiento o refrigeración, sembrado de cristales, evaporación de una porción de la solución, o precipitación añadiendo un anti-solvente.
- 30 Una realización preferida comprende enfriar la mezcla e la reacción a alrededor de 10° C, particularmente rápidamente por métodos de enfriamiento estándar, típicamente con una velocidad de enfriamiento de temperatura en el intervalo de -0,1 a -10° C/minutos.
- 35 El compuesto cristalizado de fórmula (I) puede ser aislado por cualquier método convencional incluyendo filtración y centrifugación. Los cristales recuperados del compuesto de fórmula (I) pueden después ser lavados con un solvente, por ejemplo acetato de isopropilo. El producto aislado puede después ser secado al vacío.
- 40 En un aspecto particular, el paso de poner en contacto el compuesto de fórmula (I) con un agente decolorante se lleva a cabo en un solvente seleccionado de la lista consistente de diclorometano, metanol, etanol o cualquier solvente capaz de solubilizar el compuesto (I) o cualquier mezcla binaria o ternaria de los mismos.
- 45 En todavía otro aspecto adicional, el agente decolorante es un carbón activado, particularmente un carbón activado por vapor o químicamente. Ejemplos de carbones activados adecuados son los proporcionados bajo los nombres comerciales LSM™, L3S™, 3S™, DARCO G60™ para carbones activados por vapor y CPL™, ENO PC™, Super PAC™ para los carbones activados químicamente; típicamente de los fabricantes Ceca o Norit. El carbón preferido es el carbón ENO PC™.
- 50 Ventajosamente, se ha demostrado que el agente decolorante permite eliminar sustancialmente por adsorción, cualquier subproducto residual que pueda estar presente en la mezcla de la reacción junto con el compuesto de fórmula (I) (o con el complejo ácido de fórmula (Ia) respectivamente), en particular el subproducto de fórmula (IV).
- 55 El compuesto purificado de fórmula (I) puede después ser recuperado filtrando la mezcla de la reacción, y evaporando el solvente al vacío.
- 60 El compuesto recuperado de fórmula (I) puede después ser opcionalmente recristalizado, particularmente bajo la forma polimórfica A₀. En un cierto aspecto, el compuesto de fórmula (I) puede ser disuelto en acetato de isopropilo y después enfriado a una temperatura de alrededor de 10° C a 20° C hasta la formación completa de la forma polimórfica A₀.
- 65 Los cristales del compuesto purificado de fórmula (I) pueden después ser recuperados por cualquier método convencional, particularmente por centrifugación, y lavados con un solvente como isopropilacetato.
- En otro aspecto, la invención proporciona un método para la preparación del compuesto de fórmula (I) como se define en la presente de un compuesto de fórmula (Ia), dicho método comprendiendo los pasos de:
- i) poner en contacto el complejo ácido de fórmula (Ia) como se define en la presente con un agente decolorante en un solvente;
 - ii) convertir el complejo ácido resultante de fórmula (Ia) en el compuesto correspondiente de fórmula (I); y opcionalmente

iii) reconvertir el compuesto purificado de fórmula (I).

5 Los pasos del tratamiento con un agente decolorante (paso i) y el de conversión del complejo ácido de fórmula (Ia) en el compuesto de fórmula (I) (paso ii) pueden ser realizados de acuerdo con los mismos procedimientos que los divulgados en la presente.

En todavía otro aspecto adicional, el compuesto purificado resultante de fórmula (I) es reaccionado adicionalmente con un ácido para obtener una sal de adición ácida, preferiblemente una sal de adición monoácida.

10 En otro aspecto, el ácido es el ácido paratoluensulfónico (PTSA).

Los siguientes términos y expresiones usados en la presente tienen los significados indicados.

15 Como se usa en la presente, el término "alrededor" se refiere a un intervalo de valores del $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo, la frase "alrededor de 50 mg" incluye $\pm 10\%$ de 50, o de 45 a 55 mg.

El término "complejo", como se usa en la presente, se refiere a la asociación enlazada no covalentemente de dos moléculas del ácido RCOOH con una molécula del compuesto de fórmula (I).

20 Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, hexilo, octilo, etc. Los grupos alquilo inferiores, que se prefieren, son grupos alquilo como se define anteriormente que contienen de 1 a 4 carbonos. Una designación como alquilo "C1-C4" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30 El término "solvente", como se usa en la presente, significa una sustancia, típicamente un líquido, que es capaz de disolver completa o parcialmente otra sustancia, típicamente un sólido, y que es no reactivo hacia los reactivos de partida, los intermediarios o los productos, a la temperatura de reacción considerada, siendo posible para los últimos variar del punto de solidificación del solvente al punto de ebullición del solvente.

El término "anti-solvente", como se usa en la presente, significa un solvente en el que un compuesto es sustancialmente insoluble.

35 Como se usa en la presente, el término "agente decolorante" se refiere a un carbono poroso o dividido finamente, particularmente activado, con un área de superficie grande, que puede adsorber impurezas coloreadas de la mezcla de reacción líquida, particularmente impurezas aromáticas.

40 Como se usa en la presente, el término "volumen" o "V", cuando se refiere a una proporción, significa una proporción (litro/kilogramo (L/Kg)).

EJEMPLOS

45 Otras características de la invención se harán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de realizaciones ejemplares. Estos ejemplos se dan para ilustración de la invención y no se pretende que limiten la misma.

Materiales y métodos

50 El compuesto (II) se suministra por Cephalon (pureza típica > 92% LCAP); puede ser preparado de acuerdo con la preparación del ejemplo I-29 de la WO-2005/063763.

55 Se compró trietilamina de SAFC (pureza típica > 99%). Se compró 2-Bromo Pirimidina de Acros (pureza típica > 98%). Los solventes se compraron de SDS Carlo Erba (pureza típica: grado PPS).

HPLC

60 Se desarrolló y cualificó un método HPLC de fase inversa para determinar la identidad, el ensayo y la pureza de la sustancia farmacológica del compuesto de fórmula (I). El análisis se realiza en una columna XTerra MS C18 (envase 150 x 4,6 mm, 5 μ m) usando un gradiente orgánico del 55-85% durante 27 minutos, y midiendo la absorbancia a 270 nm.

Parámetros del Análisis

65 Columna: Xterra MS C18, 150 x 4.6 mm, 5 μ

ES 2 530 015 T3

Temperatura de Columna: 30° C

Volumen de Inyección: 10µL

Detección: UV, 270 nm

Caudal: 1,0 mL/minuto

5 Tiempo de ejecución: 27 minutos

Fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio acuoso

Fase móvil B: 10 mM de acetato de amonio en 50:50 acetonitrilo/metanol

Gradiente:

10

Tiempo (min)	%A	%B
0.0	45	55
7.0	40	60
11.0	40	60
23.0	15	85
23.1	45	55
27.0	45	55

15

20

Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD)

25

El patrón de difracción de polvo de rayos x (XRPD) par ale complejo de ácido acético del compuesto de fórmula (I) fu resultante de usar un difractorímetro Rigaku Miniflex II usando radiación Cu K α . La Figura 2 representa el difractograma de polvo de rayos X del complejo de ácido acético del compuesto de fórmula (I). Presenta los picos del XRPD representativos de acuerdo con la Tabla 2.

30

Tabla 2: picos del XRPD del complejo de ácido acético cristalizado de fórmula (Ia)

Pico n°	Angulo (2-Theta)	Separación d (Å)	Intensidad I (%)
1	5,19	17,01	17,5
2	6,17	14,31	53,3
3	6,44	13,71	100,0
4	8,38	10,54	1,7
5	10,51	8,41	13,0
6	11,03	8,01	8,6
7	12,34	7,17	8,1
8	13,19	6,71	2,0
9	14,36	6,16	29,7
10	15,20	5,82	1,2
11	15,84	5,59	14,9
12	16,19	5,47	8,5
13	17,19	5,15	4,8
14	17,51	5,06	4,1
15	18,33	4,84	16,7
16	19,51	4,55	2,8
17	20,69	4,29	17,2
18	21,51	4,13	5,9
19	22,39	3,97	5,1

65

(continuada)

Pico n°	Angulo (2-Theta)	Separación d (Å)	Intensidad I (%)
20	22,98	3,87	8,5
21	23,71	3,75	13,1
22	24,89	3,57	5,4
23	26,09	3,41	33,8
24	26,73	3,33	4,0
25	27,84	3,21	1,5
26	28,28	3,15	1,5
27	28,55	3,12	1,6
28	29,52	3,02	2,9
29	29,85	2,99	5,5
30	30,87	2,89	2,5
31	32,06	2,79	1,6
32	33,02	2,71	2,5
33	33,80	2,65	1,0
34	34,13	2,62	1,0
35	34,84	2,57	2,7
36	35,21	2,55	2,1
37	36,38	2,47	3,4
38	36,81	2,44	5,9

Resonancia Magnética Nuclear (NMR)

los espectros de la NMR se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance AV-400 operando a 400 MHz para los espectros ^1H y a 100 MHz para los espectros ^{13}C usando CDCl_3 como el solvente.

La Figura 3 representa el espectro de ^1H NMR del complejo de ácido acético del compuesto de fórmula (I). Presenta picos representativos de acuerdo con la tabla 3. Los picos en 0,88 (correspondientes al compuesto (I)) y en 2,13 (correspondientes al ácido acético) confirman la presencia de dos moléculas de ácido acético por una molécula del compuesto de fórmula (I).

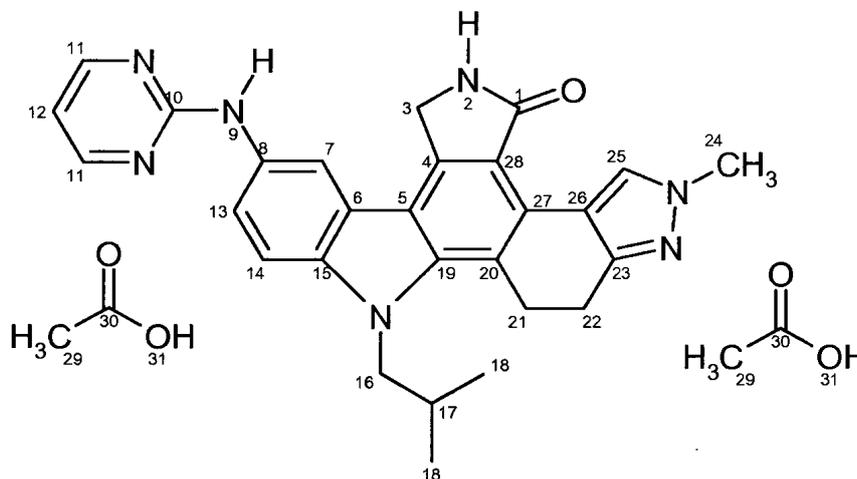


Tabla 3

Posición	Grupo	¹ H δ/ TMS (ppm)	¹³ C δ/ TMS (ppm)	
5	1	C	-----	174.03
	2	NH	8.58	-----
	3	CH ₂	4.86	44.64
10	4	C	-----	117.68
	5	C	-----	116.78
	6	C	-----	118.29
15	7	CH	8.22	112.73
	8	C	-----	149.76
	9	NH	-----	-----
20	10	C	-----	160.25
	11	CH	8.41	157.93
	12	CH	6.72	111.75
25	13	CH	7.59	119.81
	14	CH	7.41	110.51
	15	C	-----	138.87
30	16	CH ₂	4.35	53.21
	17	CH	2.22	30.31
	18	CH ₃	0.88	20.21
35	19	C	-----	139.77
	20	C	-----	122.07
	21	CH ₂	2.98	21.00
40	22	CH ₂	3.48	25.68
	23	C	-----	141.77
	24	CH ₃	3.95	38.77
45	25	CH	8.82	132.41
	26	C	-----	127.47
	27	C	-----	114.38
50	28	C	-----	138.87
	29	CH ₃	2.13	21.56
	30	C=O	-----	175.87
55	31	OH	-----	-----

Ejemplo 1: Preparación de complejo de ácido acético de fórmula (Ia)

60 Se cargó un reactor a alrededor de 20° C con el compuesto de fórmula (II) (12,99 kg; 1 eq.) y butanol-1 (130 L; 10 V). La mezcla se agitó (80 rpm) a 20° C durante 5 minutos. Se añadieron trietilamina (6,82 L; 1,5 eq.) y 2-bromo pirimidina (7,79 kg; 1,5 eq) a 20° C. Después la mezcla de la reacción agitada a 100 rpm se calentó a reflujo (TM=117° C) al menos 20 horas (comprobando que la reacción estaba completa por HPLC), si era necesario, continuar el reflujo). Después de enfriar la mezcla a 60° C, se añadió ácido acético (195 L). La mezcla se calentó a 75° C (desaparición de partículas sólidas) y se agitó durante 15 minutos. Después, la mezcla se enfrió a 20° C (-0,3° C/minuto) y se agitó durante 2 horas. Los sólidos precipitados se aislaron por centrifugación y se lavaron con

65

Metil terc-butil Éter (MTBE). El producto se seco al vacío a 40° C para proporcionar 17,9 kg del complejo de ácido acético de fórmula (Ia) con un rendimiento del 92% y una pureza del 96,5%.

Ejemplo 2: Convertir el complejo de ácido acético en el compuesto de fórmula (I) por una transformación polimórfica

5 Se cargó un reactor a alrededor de 20° C con el complejo de ácido acético del ejemplo 1 (9,02 kg; 1 eq) y acetato de isopropilo (390 L; 40V). La mezcla fue agitada (80 rpm) a 20° C durante 15 minutos. Después de calentar la mezcla a 70° C, la mezcla se agitó a 80 rpm hasta la formación completa de la forma polimórfica A₀ (comprobando que al reacción estaba completa por RX). Después la mezcla de la reacción se enfrió a 10° C y se agitó durante al menos 2 horas. Los sólidos precipitados se aislaron por centrifugación y se lavaron con acetato de isopropilo. El producto se secó al vacío a 40° C para proporcionar 6,11 kg de compuesto (I) bruto como la forma A₀(rendimiento = 85,6%).

Ejemplo 3: Tratamiento con carbón y transformación polimórfica en compuesto purificado de fórmula (I)

15 Se cargó un reactor a alrededor de 20° C con el compuesto bruto de la forma A₀ de fórmula (I) (4,040 kg; 1 eq, diclorometano (222 L; 40V) y etanol (56 L; 10 V). Se agitó la mezcla rendimiento (80 rpm) a 20° C durante 15 minutos para obtener una solución perfectamente clara. La mezcla se purificó con lentejas de carbón activado 50% p/p (2 x 1 kg; 49,5% p/p). Después los licores se filtraron a través de un cartucho de filtro Cuno de 0,3 µm para eliminar las partículas insolubles (carbón activado). Los solventes se evaporaron hasta la sequedad al vacío. Se añadió acetato de isopropilo (265 L; 58 V) a la mezcla y se evaporaron 50 L de mezcla azeotrópica al vacío. Después de enfriar la mezcla a 20° C, la mezcla se agitó a 80 rpm hasta la formación completa de la forma A₀ polimórfica (comprobando que la reacción estaba completa por RX/DSC, si es necesario, calentar a 70° C). Después la mezcla de la reacción se enfrió a 10° C. Los sólidos precipitados se aislaron por centrifugación y se lavaron con acetato de isopropilo. El producto se secó al vacío a 40° C para producir el compuesto (I) bajo la forma A₀ (3.280 kg; rendimiento = 81,19%; pureza = 99,2%).

Ejemplo 4: Preparación de la sal de adición ácida del compuesto de fórmula (I) con PTSA (monotosilato)

30 Se cargó un reactor a alrededor de 20° C con el compuesto de la forma A₀ de fórmula (I) (6,075 kg; 1 eq) y diclorometano (92 L; 15 V). La mezcla se agitó (80 rpm) a 20° C durante 15 minutos. Después de enfriar la mezcla a 10° C, se añadió ácido paratoluensulfónico (PTSA - 2,417 kg; 1 eq) en porciones. La mezcla se agitó a 80 rpm a 10° C durante 1 hora. Después, se añadió MTBE (122 L; 15 V) en porciones a través de un recipiente de alimentación. La mezcla se calentó a 45° C al menos 1 hora (comprobando que la reacción estaba completa por RX/DSC, si es necesario, continuar el contacto). Después de enfriar la mezcla a 10° C, los sólidos precipitados se aislaron por filtración y se lavaron con MTBE. El producto se secó al vacío a 40° C para producir la sal de adición del compuesto de fórmula (I) con PTSA (8,045 kg; rendimiento = 97,3%; pureza = 99,1%).

Ejemplo 5: Preparación del COMPUESTO DE FORMULA (I) de base libre de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (II)

40 Se cargó un reactor a alrededor de 20° C con el compuesto de fórmula (II) (1 eq) y butanol-1 (10 V). La mezcla se agitó (80 rpm) a 20° C durante 5 minutos. Se añadieron trietilamina (1,4 eq) y 2-bromo pirimidina (1,4 eq) a 20° C. Después la mezcla de la reacción agitada a 100 rpm se calentó a reflujo (TM=117° C) al menos 20 horas (comprobando que la reacción estaba completa por HPLC, si es necesario, continuar el reflujo). Después de enfriar la mezcla a 75° C, se añadió ácido acético (5V). La mezcla se agitó a 75° C hasta la desaparición de las partículas sólidas. Después, la mezcla se enfrió a 20° C (-0,3° C/minuto). Los sólidos precipitados (compuesto húmedo (I) / complejo de ácido acético de fórmula (Ia) se aislaron por centrifugación y se lavaron con metil-terc-butil-éter (MTBE). El producto se secó al vacío a 80° C para producir el compuesto (I) como su base libre de fórmula (I).

50

55

60

65

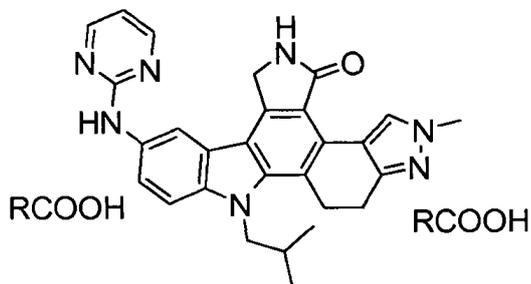
Reivindicaciones

1. Un método para preparar un complejo ácido de fórmula (Ia)

5

10

15



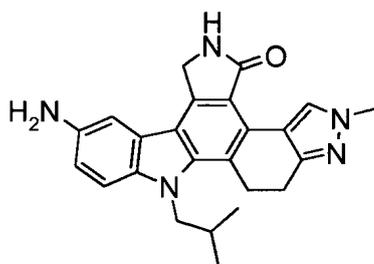
(Ia)

en donde R es alquilo C₁-C₈, que comprende los pasos de:

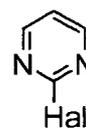
20

i) poner en contacto un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base y un solvente;

25



(II)



(III)

30

35

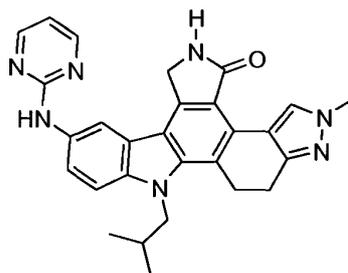
en donde Hal representa Br, Cl o I;

ii) poner en contacto el compuesto resultante de fórmula (I)

40

45

50



(I)

con un ácido RCOOH; y opcionalmente

iii) recuperar el complejo ácido resultante de fórmula (Ia).

55

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el solvente es un alcohol que tiene un punto de ebullición por encima de 100° C.

60

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el solvente es n-butanol.

4. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde la base es una amina terciaria.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la base es trietilamina.

65

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la base es trietilamina.

7. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde el paso opcional de recuperar el complejo ácido resultante de fórmula (Ia) comprende:

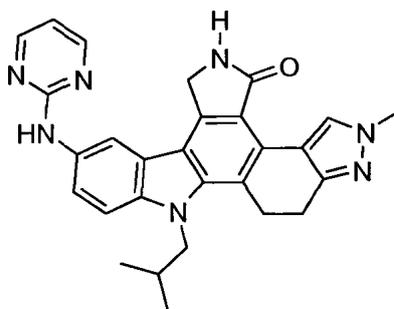
- 5 a) cristalizar el complejo de fórmula (Ia); y
b) recuperar el complejo cristalizado de fórmula (Ia).

8. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)

10

15

20



(I)

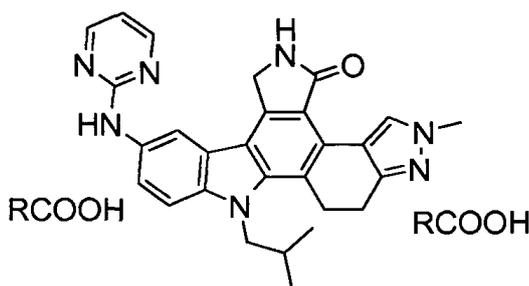
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a partir de un compuesto de fórmula (Ia)

30

35

40



(Ia)

en donde R es alquilo C₁-C₈, que comprende los pasos de:

45

i) convertir un complejo ácido de fórmula (Ia) en el compuesto correspondiente de fórmula (I) ya sea:

50

secando el complejo a una temperatura comprendida en el intervalo de 70° C a 90° C; o, disolviendo el complejo de fórmula (Ia) en un solvente seleccionado de la lista consistente de 1-butanol; 1-pentanol; 1-propanol; 2-butanol; 2-butanona; 2-pentanona; 3-pentanona; acetona; acetonitrilo; butironitrilo; clorobenceno; ciclohexano; diclorometano; di-isopropil-amina; dimetil-sulfóxido; EGDE; etanol; acetato de etilo; glicol de etileno; heptano; iPrOH; acetato de isopropilo; metanol; acetato de metilo; metil etil cetona; metil isopropil cetona; metil terc-butil éter; n-butil-acetato; pentanol; propanitrilo; piridina; sec-butanol; tetrahidrofurano; tetrahidropirano; tolueno; trietilamina; agua; xileno; y mezclas de los mismos, incluyendo 6:4 N-metil-pirrolidona: agua; 1:1 N-metil-pirrolidona: agua; 9:1 1-2 diclorometano: N-metilpirrolidona; 7:3 1-2 diclorometano: acetato de isopropilo.

55

ii) poner en contacto el compuesto resultante de fórmula (I) con un agente decolorante; y opcionalmente III) recuperar el compuesto purificado de fórmula (I).

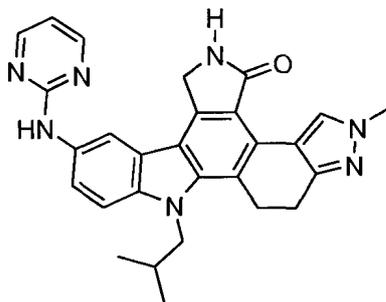
60

9. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)

65

5

10



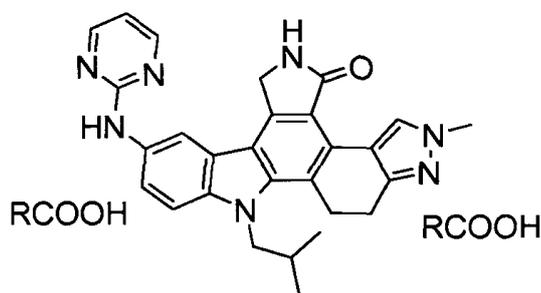
(I)

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a partir de un compuesto de fórmula (Ia)

20

25



(Ia)

30

en donde R es alquilo C₁-C₈, que comprende los pasos de:

35

- i) poner en contacto un complejo ácido de fórmula (Ia) con un agente decolorante en un solvente;
- ii) convertir el complejo ácido resultante de fórmula (Ia) en el compuesto correspondiente de fórmula (I) ya sea:

40

secando el complejo a una temperatura comprendida en el intervalo de 70° C a 90° C; o, disolviendo el complejo de fórmula (Ia) en un solvente seleccionado de la lista consistente de 1-butanol; 1-pentanol; 1-propanol; 2-butanol; 2-butanona; 2-pentanona; 3-pentanona; acetona; acetonitrilo; butironitrilo; clorobenceno; ciclohexano; diclorometano; di-isopropil-amina; dimetil-sulfóxido; EGDE; etanol; acetato de etilo; glicol de etileno; heptano; iPrOH; acetato de isopropilo; metanol; acetato de metilo; metil etil cetona; metil isopropil cetona; metil terc-butil éter; n-butil-acetato; pentanol; propanitrilo; piridina; sec-butanol; tetrahidrofurano; tetrahidropirano; tolueno; trietilamina; agua; xileno; y mezclas de los mismos, incluyendo 6:4 N-metil-pirrolidona: agua; 1:1 N-metil-pirrolidona: agua; 9:1 1-2 diclorometano: N-metilpirrolidona; 7:3 1-2 diclorometano: acetato de isopropilo.

45

- iii) recuperar el compuesto purificado de fórmula (I)

50

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto purificado de fórmula (I) tiene una pureza de más del 98%.

55

11. El método de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una pureza de más del 99%.

60

12. El método de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en donde el paso de convertir el complejo ácido de fórmula (Ia) en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo secando el complejo a una temperatura comprendida en el intervalo de 70° C a 90° C.

65

13. El método de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en donde el paso de convertir el complejo ácido de fórmula (Ia) en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo disolviendo el complejo de fórmula (Ia) en un solvente seleccionado de la lista consistente de 1-butanol; 1-pentanol; 1-propanol; 2-butanol; 2-butanona; 2-pentanona; 3-pentanona; acetona; acetonitrilo; butironitrilo; clorobenceno; ciclohexano; diclorometano; di-isopropil-amina; dimetil-sulfóxido; EGDE; etanol; acetato de etilo; glicol de etileno; heptano; iPrOH; acetato de isopropilo; metanol; acetato de metilo; metil etil cetona; metil isopropil cetona; metil terc-butil éter; n-butil-acetato; pentanol; propanitrilo; piridina; sec-

butanol; tetrahidrofurano; tetrahidropirano; tolueno; trietilamina; agua; xileno; y mezclas de los mismos, incluyendo 6:4 N-metil-pirrolidona: agua; 1:1 N-metil-pirrolidona: agua; 9:1 1-2 diclorometano: N-metilpirrolidona; 7:3 1-2 diclorometano: acetato de isopropilo.

5 **14.** El método de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en donde el paso de poner en contacto el compuesto de fórmula (I) o el complejo ácido de fórmula (Ia) con un agente decolorante se lleva a cabo en un solvente seleccionado de la lista consistente de diclorometano, metanol, etanol o cualquier solvente capaz de solubilizar el compuesto (I) o cualquier mezcla binaria o ternaria de los mismos.

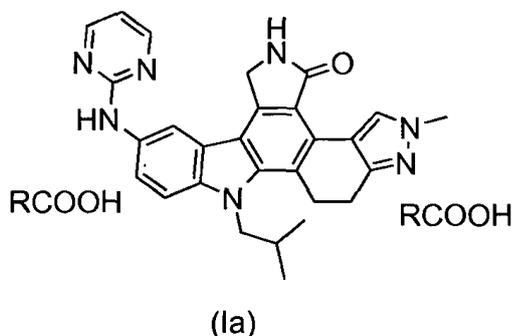
10 **15.** El método de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 14, en donde el agente decolorante es un carbón activado.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 15, comprendiendo además el paso de:

15 i) reaccionar el compuesto purificado de fórmula (I) con un ácido para obtener una sal de adición ácida del compuesto de fórmula (I).

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la sal de adición ácida del compuesto de fórmula (I) es una sal de adición monoácida.

20 **18.** Un complejo ácido cristalino de fórmula (Ia):



35 en donde R representa metilo, **caracterizado por** un difractograma de polvo de rayos X que comprende uno o más de los picos siguientes: $5,19 \pm 0,2$ grados 2-Theta, $6,17 \pm 0,2$ grados 2-Theta; $6,44 \pm 0,2$ grados 2-theta; $14,36 \pm 0,2$ grados 2-Theta; y $26,09 \pm 0,2$ grados 2-Theta, cuando se mide usando radiación Cu-K α .

40

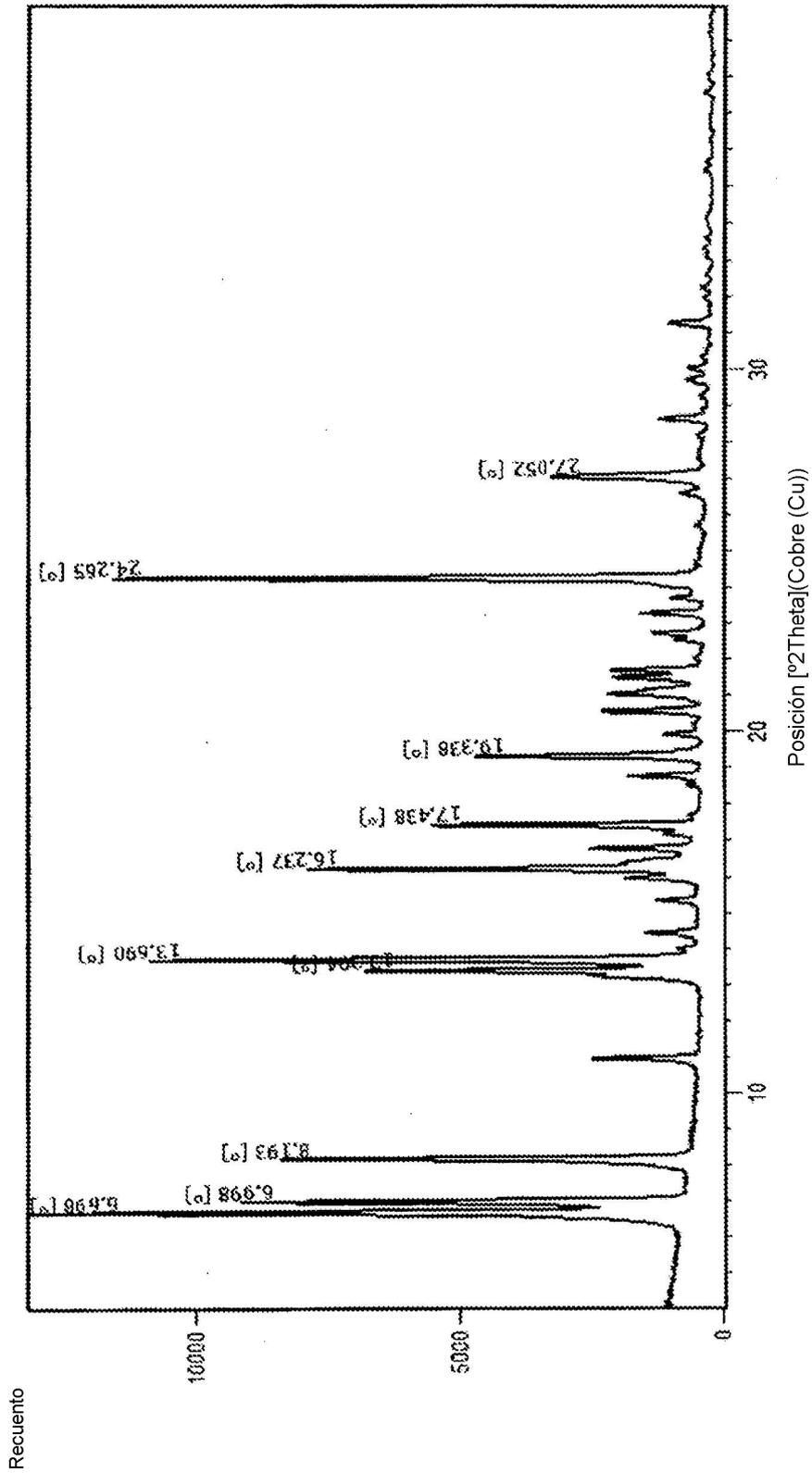
45

50

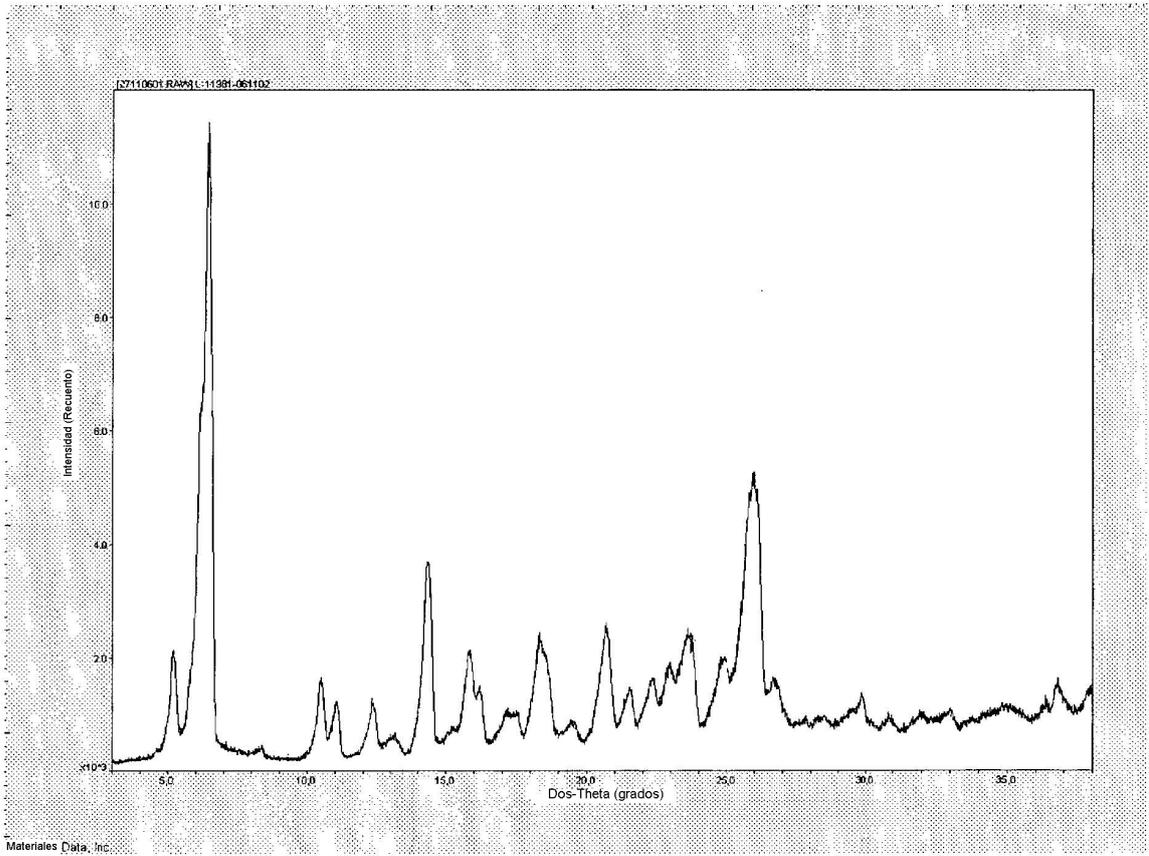
55

60

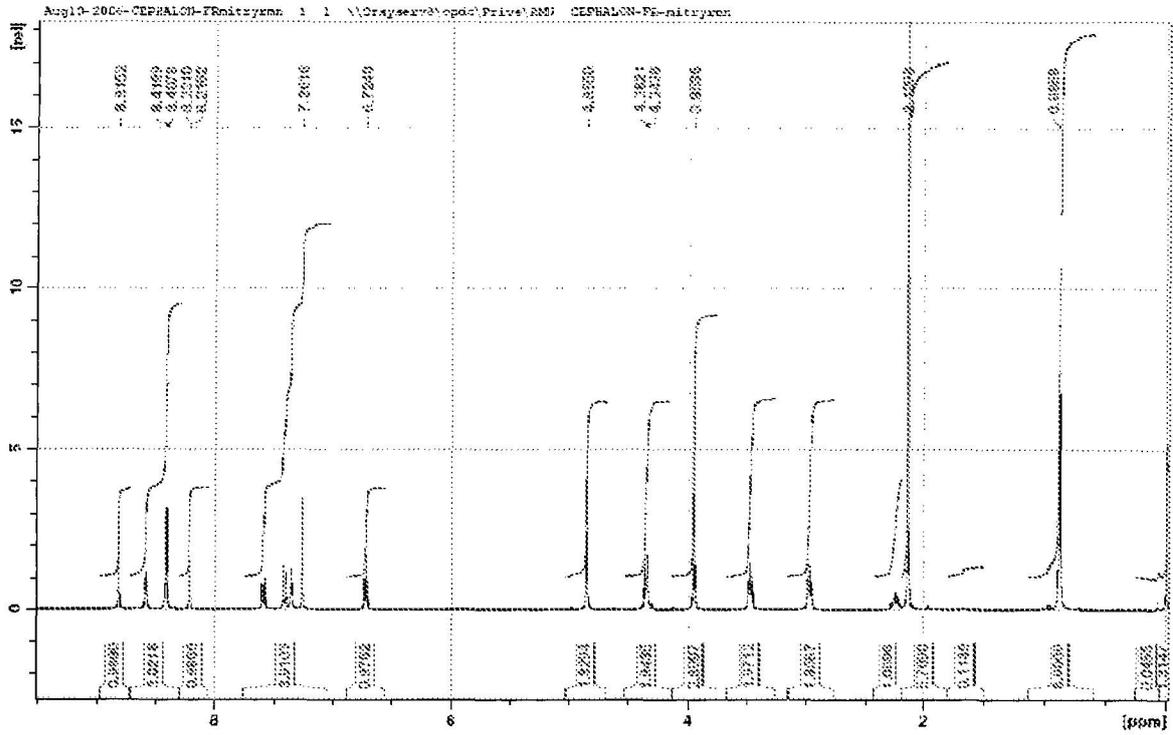
65



Difractograma de polvo de rayos X de la forma A₀ del compuesto (I)



Difractograma de polvo de rayos X del complejo de ácido acético del compuesto de fórmula (I)



Espectro de ^1H NMR del complejo de ácido acético del compuesto de fórmula (I)