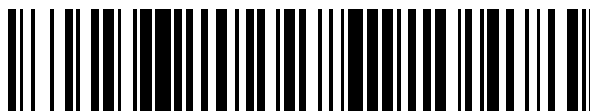


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 118**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 265/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2014 PCT/IB2014/059456**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14136062**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2014 E 14760971 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2964659**

54 Título: **Proceso para la preparación de deferasirox**

30 Prioridad:

06.03.2013 IN 975CH2013

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

17.01.2018

73 Titular/es:

**BIOCON LIMITED (100.0%)
20th KM Hosur Road, Electronics City, P.O.
Karnataka, Bangalore 560100, IN**

72 Inventor/es:

**KUMAR, KOTHAKONDA KIRAN;
DAMODAR, REDDY GEARU y
PULLELA, VENKATA SRINIVAS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 650 118 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

Proceso para la preparación de deferasirox

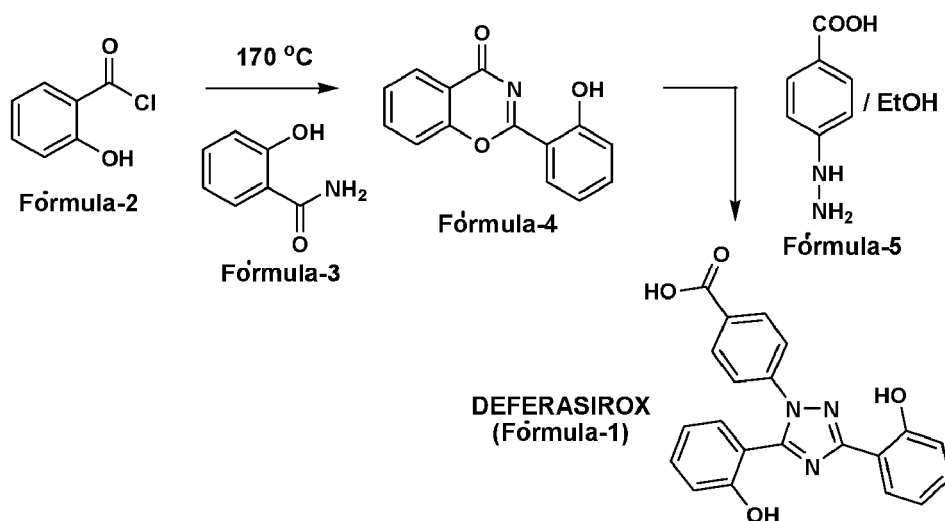
5 **Campo de la invención**

La presente descripción describe un proceso robusto para la preparación de la forma polimórfica cristalina de Deferasirox-I con calidad superior. El deferasirox se prepara a través de una nueva sal metálica del intermedio correspondiente y sal metálica de deferasirox, lo que permite una fácil operación y garantiza una mejor calidad del producto.

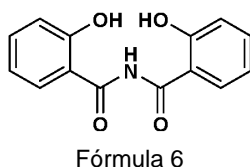
Antecedentes y técnica anterior de la descripción

El deferasirox (1) es un quelante de hierro, que reduce la sobrecarga de hierro en pacientes que reciben transfusiones de sangre a largo plazo para afecciones como la beta-talasemia y otras anemias crónicas. Se une selectivamente con iones Fe^{3+} en una proporción de 2:1. El deferasirox está aprobado por la FDA y se comercializa como Exjade®. Químicamente, el deferasirox es ácido 4-[3,5-bis (2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-benzoico, que tiene la Fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$, y un peso molecular de 373,4.

La patente US 6.465.504 B1 describe 3,5-difenil 1,2,4-triazoles sustituidos y su uso como quelantes farmacéuticos de metales en los que el cloruro de saliciloilo (Fórmula 2) se hace reaccionar con salicilamida (Fórmula 3) a $170\text{ }^\circ\text{C}$ para obtener 2-(2-hidroxifenil) bence[e][1,3] oxazin-4-ona (Fórmula 4) como cristales ligeramente amarillos que tienen un punto de fusión de $206\text{-}208\text{ }^\circ\text{C}$, que luego se hace reaccionar con ácido 4-hidrazinobenzoico (Fórmula 5) en etanol en condiciones de reflujo para obtener ácido 4-[3,5-bis (2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-benzoico (Deferasirox) como cristales incoloros que tienen un punto de fusión de $264\text{-}265\text{ }^\circ\text{C}$.



Tras la repetición del procedimiento descrito, se obtuvo deferasirox (1) como forma polimórfica cristalina I. Sin embargo, el material obtenido no cumple con los parámetros de calidad tales como la pureza cromatográfica, los residuos en el encendido y la apariencia según las directrices de la ICH. Por lo tanto, es inevitable la necesidad de un proceso de purificación más robusto de este deferasirox en bruto para cumplir con los parámetros de calidad de la API final. En los procedimientos informados, se llevó a cabo la condensación del cloruro de saliciloilo con salicilamida a $170\text{ }^\circ\text{C}$, lo cual es un gran desafío y peligroso a escalas comerciales. Esta reacción a esta temperatura de combustible también genera subproductos tales como derivado no cíclico; el compuesto de 2-hidroxil-N-(2-hidroxibenzoil) benzamida (bis-salicilamida) de Fórmula 6, que es difícil de eliminar del producto deseado. Aunque en las reacciones a escala de gramos, dicha impureza se formó a más del 10 %, en las reacciones de escala la formación de esta impureza se forma aproximadamente a $> 20\text{ }%$. Por lo tanto, es esencial controlar la formación de esta bis-salicilamida a niveles mínimos posibles.



La forma polimórfica cristalina I de deferasirox se describe en IPCOM000146862D, caracterizada por PXRD que tiene valores de 2θ a aproximadamente 13,2, 14,1 y $16,6 \pm 0,2$ grados. Los valores característicos de 2θ de la Forma I se elaboran adicionalmente como 6,6, 10,0, 10,6, 20,3, 23,1, 25,7, $26,2 \pm 0,2$ grados.

- 5 El documento WO2008/065123 describe el uso y el proceso de nuevos polimorfos designados como Forma A, B, C, D y Sb. Por otra parte, el documento WO2008/094617 informa de las formas polimórficas de deferasirox designado como Forma II, Forma III, Forma IV y su conversión a la Forma I polimorfa más estable. Un Solicitud de patente india 1924/CHE/2008 informa de nuevos solvatos de deferasirox y su conversión a deferasirox.
- 10 Otros documentos que describen rutas sintéticas para deferasirox incluyen los documentos WO2009/130604, WO2010/023685, WO2012/131017, WO2012/069946, WO2011/070560 y WO2012/025935. Por lo tanto, existe una gran necesidad de un proceso viable a nivel comercial con facilidad de operaciones para la preparación de la forma polimórfica cristalina I de deferasirox que cumpla con los parámetros de calidad API y los límites de la ICH.

15 **Exposición de la descripción**

Por consiguiente, la presente descripción se refiere a un proceso para preparar una forma cristalina de deferasirox que tiene una pureza de al menos el 99 %, dicho proceso que comprende los actos de: a) hacer reaccionar cloruro de saliciloilo de Fórmula 2 con salicilamida de Fórmula 3 en presencia de un catalizador de transferencia de fase (un haluro de tetraalquil amonio, un haluro de bencil trialquil amonio o una combinación de los mismos) para obtener 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas, b) hacer reaccionar cloruro de saliciloilo de Fórmula 2 con salicilamida de Fórmula 3 en presencia del catalizador de transferencia de fase y una base metálica para obtener una sal metálica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas, c) hacer reaccionar la 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de la etapa (a), o la sal metálica de la 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de la etapa (b), con ácido 4-hidrazinobenzoico de Fórmula 5 para obtener la forma semipura de deferasirox y d) purificar la forma semipura de deferasirox en un disolvente para obtener la forma cristalina de deferasirox que tiene una pureza de al menos el 99 %; y un compuesto de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 o una sal metálica del mismo, que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas.

30

Breve descripción de las figuras adjuntas

Para que la descripción pueda entenderse fácilmente y pueda ponerse en práctica, ahora se hará referencia a realizaciones a modo de ejemplo ilustradas con referencia a las figuras adjuntas. Las figuras junto con una descripción detallada a continuación se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva, y sirven para ilustrar adicionalmente las realizaciones y explicar diversos principios y ventajas, de acuerdo con la presente descripción en la que:

35

Figura 1: muestra el PXRD de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de sodio (sal sódica de Fórmula 4).

40

Figura 2: muestra el PXRD de la Forma 1 de Deferasirox.

Descripción detallada de la descripción

45 La presente descripción se refiere al proceso de preparación de la Forma I polimórfica cristalina de deferasirox, que puede implementarse de forma segura a escalas comerciales. Sorprendentemente, la presente descripción aborda conjuntamente tanto aspectos de ingeniería de procesos como aspectos de calidad. La presente descripción se refiere además a la reacción a temperaturas reducidas, controlada en la formación de impurezas, filtración de clarificación para eliminar el desecho inorgánico y la purificación del deferasirox en bruto para eliminar las impurezas no deseadas y el color.

50

La presente descripción se refiere a un proceso para preparar una forma cristalina de deferasirox que tiene una pureza de al menos el 99 %, dicho proceso que comprende los actos de:

- 55 a. hacer reaccionar cloruro de saliciloilo de Fórmula 2 con salicilamida de Fórmula 3 en presencia de un catalizador de transferencia de fase (un haluro de tetraalquilamonio, un haluro de bencil trialquil amonio o una combinación de los mismos) para obtener 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas;
- 60 b. hacer reaccionar cloruro de saliciloilo de Fórmula 2 con salicilamida de Fórmula 3 en presencia del catalizador de transferencia de fase y una base metálica para obtener una sal metálica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas;
- c. hacer reaccionar la 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de la etapa (a), o la sal metálica de la 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de la etapa (b), con ácido 4-hidrazinobenzoico de Fórmula 5 para obtener la forma semipura de deferasirox; y
- 65 d. purificar la forma semipura de deferasirox en un disolvente para obtener la forma cristalina de deferasirox que tiene una pureza de al menos el 99 %.

5 En otra realización más de la presente descripción, el haluro de tetraalquilamonio se selecciona de un grupo que comprende bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetraamiloamonio, cloruro de tetrabutilamonio y yoduro de tetrabutilamonio o cualquier combinación de los mismos; y en el que el haluro de bencil trialquilamonio es bromuro de bencil trialquilamonio.

En otra realización más de la presente descripción, el catalizador está en una cantidad que varía de aproximadamente 0,001 equivalentes a aproximadamente 2 equivalentes.

10 En aún otra realización de la presente descripción, la base metálica se selecciona de un grupo que comprende una base de un metal alcalino y una base de un metal alcalinotérreo o una combinación de los mismos.

En otra realización más de la presente descripción, el metal es litio, sodio, potasio, magnesio y calcio o cualquier combinación de los mismos.

15 En otra realización más de la presente descripción, la base de un metal alcalino o la base de un metal alcalinotérreo se selecciona de un grupo que comprende hidróxido de litio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, hidróxido de potasio y terc-butóxido de potasio, o cualquier combinación de los mismos.

20 En otra realización más de la presente descripción, la impureza no ciclada es 2-hidroxi-N-(2-hidroxibenzoil) benzamida (bis-salicilamida) de Fórmula 6.

25 En otra realización más de la presente descripción, la reacción de la etapa (a), es decir, hacer reaccionar cloruro de saliciloilo de Fórmula 2 con salicilamida de Fórmula 3 en presencia de un catalizador de transferencia de fase (un haluro de tetraalquilamonio, un haluro de bencil trialquilamonio o un combinación de los mismos) para obtener 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas, comprende los actos de:

- 30 a. añadir salicilamida y el catalizador al cloruro de saliciloilo en un disolvente para obtener una masa sólida;
 b. calentar la masa sólida a una temperatura que varía de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 130 °C, durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas, seguido del enfriamiento de la masa a una temperatura inferior a aproximadamente 40 °C seguido de agitación para obtener un precipitado; y
 35 c. lavar el precipitado con un disolvente y secar para obtener la 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas.

40 En aún otra realización de la presente descripción, la reacción de la etapa (b), es decir, hacer reaccionar cloruro de saliciloilo de Fórmula 2 con salicilamida de Fórmula 3 en presencia de un catalizador de transferencia de fase (un haluro de tetraalquilamonio, un haluro de bencil trialquilamonio o un combinación de los mismos) y una base metálica para obtener una sal metálica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas, comprende los actos de:

- 45 a. añadir salicilamida y el catalizador al cloruro de saliciloilo en un disolvente para obtener una masa sólida;
 b. calentar la masa sólida a una temperatura que varía de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 130 °C, durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas, seguido del enfriamiento de la masa a una temperatura inferior a aproximadamente 40 °C seguido de la adición de un disolvente para obtener una solución;
 c. filtrar la solución y añadir la base metálica al filtrado seguido de agitación para obtener un precipitado; y
 50 d. lavar el precipitado con un disolvente y secar para obtener la sal metálica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas.

55 En aún otra realización de la presente descripción, las reacciones de la etapa (a) y (b) del proceso principal como se ha descrito anteriormente, se llevan a una temperatura que varía de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 170 °C.

60 En aún otra realización de la presente descripción, la reacción de la etapa (c), es decir, la reacción de la 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de la etapa (a), o la sal metálica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de la etapa (b), con ácido 4-hidrazinobenzoico de Fórmula 5 para obtener la forma semipura de deferasirox, comprende los actos de:

- 65 a. añadir ácido 4-hidrazinobenzoico a la 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4, y someter a reflujo la mezcla de reacción durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas seguido de enfriamiento a una temperatura inferior a aproximadamente 40 °C para obtener un precipitado; y
 b. lavar el precipitado con un disolvente y secar para obtener la forma semipura de deferasirox

En otra realización más de la presente descripción, la reacción de la etapa (c) del proceso principal comprende los actos de:

- 5 a. añadir ácido 4-hidrazinobenzoico a la sal metálica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 y someter a reflujo la mezcla de reacción durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas seguido de enfriamiento a una temperatura de menos de aproximadamente 40 °C para obtener un precipitado; y
- 10 b. lavar el precipitado con un disolvente para obtener una masa sólida, y suspender la masa sólida en el disolvente seguido de acidificación a un pH que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 5, para obtener un segundo precipitado; y
- c. filtrar y secar el precipitado para obtener la forma semipura de deferasirox.

En otra realización más de la presente descripción, la acidificación se lleva a cabo mediante ácidos seleccionados de un grupo que comprende ácido clorhídrico y ácido bromhídrico o una combinación de los mismos.

15 En otra realización más de la presente descripción, la purificación de la etapa (d), es decir, la purificación de la forma semipura de deferasirox en un disolvente para obtener la forma cristalina de deferasirox que tiene una pureza de al menos el 99 %, comprende los actos de:

- 20 a. disolver la forma semipura de deferasirox en un disolvente a temperatura de reflujo para obtener una masa de reacción;
- b. cargar la masa de reacción con carbón seguido de agitación durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos para obtener una solución;
- 25 c. filtrar la solución seguido del enfriamiento para obtener un precipitado;
- d. volver a agitar la solución durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos para obtener un sólido; y
- e. filtrar y lavar el sólido con el disolvente, seguido de secado para obtener la forma cristalina de deferasirox que tiene una pureza de al menos el 99 %.

30 En otra realización más de la presente descripción, la purificación de la etapa (d) del proceso principal comprende los actos de:

- a. disolver la forma semipura de deferasirox en un disolvente a temperatura de reflujo para obtener una masa de reacción;
- 35 b. cargar la masa de reacción con carbón seguido de agitación durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos para obtener una solución;
- c. filtrar la solución seguido del enfriamiento para obtener un precipitado;
- d. volver a agitar la solución durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos para obtener un sólido; y
- 40 e. filtrar y lavar el sólido con el disolvente, seguido de secado para obtener la forma cristalina de deferasirox que tiene una pureza de al menos el 99 %.

45 En otra realización más de la presente descripción, el disolvente se selecciona de un grupo que comprende diclorometano, dicloroetano, cloroformo, metanol, etanol, isopropanol, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetato de etilo, acetato de isopropilo, éter dietílico, éter diisopropílico, metil terc-butil éter, éter de petróleo, hexanos, heptanos y agua o cualquier combinación de los mismos.

50 En otra realización más de la presente descripción, la forma cristalina de deferasirox es una forma polimórfica I de deferasirox, que tiene los valores de 2θ de 6,6, 10,0, 10,6, 20,3, 23,1, 25,7 y $26,2 \pm 0,2$ grados.

La presente descripción se refiere a un compuesto de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 o una sal metálica del mismo, que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas.

55 En una realización de la presente descripción, la impureza no ciclada es 2-hidroxi-N-(2-hidroxibenzoil) benzamida (bis-salicilamida) de Fórmula 6.

En otra realización de la presente descripción, la sal metálica es una sal de sodio de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona.

60 En aún otra realización de la presente descripción, la sal sódica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona se caracteriza por PXRD, que tiene valores de 2θ a aproximadamente: 6,02, 6,90, 7,18, 10,80, 11,29, 12,02, 12,73, 13,30, 13,98, 14,49, 16,29, 17,13, 18,06, 18,99, 19,42, 19,97, 20,97, 21,63, 22,50, 22,93, 23,48, 24,26, 24,89, 26,38, 26,75, 27,47, 27,95, 28,42, 29,22, 29,80, 31,57, 34,88 y $40,06 \pm 0,2$ grados.

65 En una realización de la presente descripción, se genera cloruro de saliciloilo (Fórmula 2) a partir de ácido salicílico haciendo reaccionar con un cloruro de ácido seleccionado de un grupo que comprende cloruro de tionilo, cloruro de

oxaloilo, cloruro de fosforilo y pentacloruro de fósforo o cualquier mezcla de los mismos, en un disolvente adecuado seleccionado de un grupo que comprende tolueno, xileno, tetrahidrofurano y dimetilformamida o cualquier mezcla de los mismos.

5 En otra realización de la presente descripción, el cloruro de saliciloilo resultante (Fórmula 2) se hace reaccionar con salicilamida (Fórmula 3) en presencia de un estabilizador de reacción, que es un catalizador de transferencia de fase, para obtener 2-(2-hidroxifenil) bence[e][1,3] oxazin-4-ona (Fórmula 4) con conversión máxima y que tiene un subproducto mínimo (Fórmula 6) en la mezcla de reacción en bruto.

10 En una realización, el catalizador de transferencia de fase es un haluro de amonio cuaternario, seleccionado de un grupo que comprende haluro de tetraalquilamonio y haluro de bencil trialquil amonio o una combinación de los mismos. En una realización, el haluro de tetraalquilamonio se selecciona de un grupo que comprende bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de tetrabutilamonio y yoduro de tetrabutilamonio o cualquier combinación de los mismos. En una realización adicional, el haluro de bencil trialquilamonio es bromuro de bencil trialquil amonio.

15 En una realización de la presente descripción, el catalizador de transferencia de fase se usa en relaciones de catalíticas a estequiométricas, lo que estabiliza la reacción y controla la formación de bis-salicilamida. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado seleccionado de un grupo que comprende tolueno, xilenos, THF, DMF y diclorometano, o cualquier mezcla de los mismos, u opcionalmente la reacción se lleva a cabo en estado puro. La temperatura de la reacción se mantiene entre 35 y 170 °C, más preferentemente entre 65 y 130 °C, y lo más preferentemente entre 75 y 120 °C. Además, el uso de disolvente en esta reacción permite el lavado de la torta para eliminar las impurezas no deseadas. La recuperación del producto de Fórmula 4 es mucho más alta que el procedimiento informado.

20 En una realización de la presente descripción, la mezcla de reacción, en la que se obtiene el producto de Fórmula 4, se deja precipitar, y el precipitado se aísla como un sólido con mejor calidad que tiene el subproducto de Fórmula 6 en una concentración de menos de aproximadamente < 1 %, más preferentemente < 0,5 %, lo más preferentemente < 0,2 %. Opcionalmente, el intermedio de Fórmula 4 también se extrae en forma de solución en disolventes orgánicos seleccionados de un grupo que comprende diclorometano, dicloroetano y cloroformo o cualquier mezcla de los mismos, y luego se lleva a la siguiente reacción.

25 En una realización adicional de la presente descripción, el compuesto intermedio que tiene la Fórmula 4 o la sal sódica del intermedio de Fórmula 4 se prepara en una sola operación siguiendo: a ácido salicílico, se le añade salicilamida y TBAB, en mezcla de dimetilformamida/tolueno y cloruro de tionilo y reacciona hasta la finalización de la reacción. Después de la finalización de la reacción, los compuestos volátiles se separan por destilación de la mezcla de reacción. Se añade isopropanol, y el sólido se separa por filtración. En caso de sal de sodio: después de completar la reacción, se añade metóxido de sodio a la mezcla de reacción. La sal de sodio resultante se precipita y se aísla por filtración.

30 En una realización adicional de la presente descripción, después de completar la reacción entre el cloruro de saliciloilo y salicilamida en presencia del catalizador de transferencia de fase, la mezcla de reacción se disuelve en diclorometano y se añade metóxido de sodio para formar la sal de sodio correspondiente del intermedio 2-(2-hidroxifenil) bence[e][1,3] oxazin-4-ona (Fórmula 4). La sal así formada se deja precipitar y el precipitado se aísla adicionalmente mediante filtración. La sal es de naturaleza pura y cristalina. El polimorfo de la sal sódica de Fórmula 4 se caracteriza por PXRD designado como Forma X, que tiene valores de 2θ en aproximadamente: 6,02, 6,90, 7,18, 10,80, 11,29, 12,02, 12,73, 13,30, 13,98, 14,49, 16,29, 17,13, 18,06, 18,99, 19,42, 19,97, 20,97, 21,63, 22,50, 22,93, 23,48, 24,26, 24,89, 26,38, 26,75, 27,47, 27,95, 28,42, 29,22, 29,80, 31,57, 34,88, 40,06 ± 0,2.

35 En otra realización de la presente descripción, para producir deferasirox, se hace reaccionar 2-(2-hidroxifenil) bence[e][1,3] oxazin-4-ona (Fórmula 4) o la correspondiente sal de sodio con ácido 4-hidrazinobenzoico (Fórmula 5) en un disolvente adecuado tal como un alcohol C1-C4 seleccionado de un grupo que comprende metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano y agua o cualquier mezcla de los mismos. Más preferentemente, cuando se usan alcoholes C1-C4 o alcoholes acuosos como disolventes, la pureza y las conversiones son mejores. Más preferentemente, se usa agua como único disolvente para esta reacción. Los volúmenes de disolventes usados son de 2-70 volúmenes, más preferentemente de 10-45 volúmenes y lo más preferentemente de 20-35 volúmenes. La temperatura de la reacción se mantiene entre 35 y 120 °C, más preferentemente entre 50 y 110 °C y lo más preferentemente entre 65 y 105 °C. Después de la finalización de la reacción, la masa se enfría a menos de aproximadamente 70 °C, más preferentemente a menos de 45 °C y lo más preferentemente a menos de 30 °C, para la precipitación completa. A continuación, el sólido precipitado se aísla. La torta húmeda aislada se lava opcionalmente y se seca con succión. El material aislado es semipuro con respecto a la pureza cromatográfica con aproximadamente > 99 % de pureza y la apariencia es de color amarillo pálido grisáceo.

40 En una realización adicional de la presente descripción, la reacción entre la sal sódica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e][1,3] oxazin-4-ona y ácido 4-hidrazinobenzoico (Fórmula 5) da como resultado la sal de sodio de deferasirox. Esto luego se suspende en un disolvente orgánico tal como isopropanol y se acidifica con un ácido

acuoso tal como ácido clorhídrico. La mezcla resultante se deja precipitar, y el deferasirox resultante se aísla como forma polimórfica cristalina 1.

En otra realización de la presente descripción, el deferasirox semipuro (torta opcionalmente seca) se purifica para obtener los cristales incoloros de deferasirox sustancialmente puros con > 99,2 % de pureza cromatográfica. Los disolventes usados para la purificación son alcoholes C1-C4 seleccionados de un grupo que comprende metanol, etanol e isopropanol, ésteres de cadena inferior seleccionados de un grupo que comprende acetato de etilo y acetato de isopropilo, éteres de cadena inferior seleccionados de un grupo que comprende éter dietílico, éter diisopropílico y metil terc-butil éter, hidrocarburos seleccionados de un grupo que comprende éter de petróleo, hexanos y heptanos, o cualquier mezcla de los mismos. Los volúmenes de disolventes usados están entre 5-75 volúmenes, más preferentemente entre 10-50 volúmenes y lo más preferentemente entre 15-45 volúmenes. La temperatura del proceso de purificación está entre 20-120 °C, más preferentemente entre 40-90 °C y lo más preferentemente entre 50-85 °C. Opcionalmente, se aplica un tratamiento de carbón para eliminar las impurezas del color y se filtra a través del celite para eliminar las partículas insolubles. La adición del disolvente al deferasirox semipuro se realiza en porciones, o en forma continua, o de una vez a una temperatura apropiada. La solución clarificada de deferasirox se deja enfriar para la precipitación, y se agita adicionalmente para la precipitación completa. El sólido resultante se aísla por filtración o centrifugación. Opcionalmente, la torta húmeda se lava y se aspira a vacío. El material aislado se seca adicionalmente al vacío a la temperatura apropiada hasta que cumple con los límites de disolventes residuales según la ICH. Se encuentra que el deferasirox final es sustancialmente puro con una pureza cromatográfica > 99,2 %, más preferentemente > 99,5 % y lo más preferentemente > 99,7 %. El PXRD del deferasirox aislado tiene picos pertenecientes a la Forma I a valores de 2θ de aproximadamente 6,6, 10,0, 10,6, 20,3, 23,1, 25,7, 26,2 \pm 0,2 grados.

Se puede obtener una comprensión más completa por referencia a los siguientes ejemplos específicos, que se proporcionan solo con fines de ilustración y no están destinados a limitar el alcance de la descripción.

Ejemplos

Para conocer la calidad del producto de Fórmula 4, se ha repetido el procedimiento experimental divulgado en la patente US 6.465.504 B1 de la siguiente manera: El cloruro salicílico se ha preparado a partir del ácido salicílico. Al cloruro de saliciloilo, se le añade salicilamida y la reacción se calienta > 170 °C y luego se mantiene durante aproximadamente 0,5 h. La masa de reacción se enfría a 70 °C, se añade etanol y luego se enfría a temperatura ambiente. La suspensión se filtra, la torta húmeda se lava con etanol y el material se seca. (Recuperación: 80 %, pureza: 74 %, Impurezas de la Fórmula 6: 16.9 %).

Ejemplo 1: Preparación de cloruro de saliciloilo (Fórmula 2):

Se añade lentamente cloruro de tionilo (0,65 l) a ácido salicílico (1 kg) en tolueno (10 l)/DMF (100 ml) y se calienta a aproximadamente 70-75 °C con agitación. La agitación se continúa durante aproximadamente 1 h y los componentes volátiles se destilan para obtener el jarabe de cloruro de saliciloilo (Fórmula 2) (1,1 kg).

Ejemplo 2: Preparación de cloruro de saliciloilo (Fórmula 2):

Se añade cloruro de oxaloilo (1 l) lentamente a ácido salicílico (1,2 kg) en tetrahidrofurano (10 l)/DMF (100 ml) y se calienta a aproximadamente 50-75 °C con agitación. La agitación se continúa durante aproximadamente 1 h y los componentes volátiles se destilan para obtener el jarabe de cloruro de saliciloilo (Fórmula 2) (1,3 kg).

Ejemplo 3: Preparación típica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona (Fórmula 4) usando un catalizador de transferencia de fase:

Al cloruro de saliciloilo (Fórmula 2) (1 kg) en tolueno (10 l), se le añaden salicilamida (Fórmula 3) (1 kg) y catalizador de transferencia de fase (seleccionado de la lista proporcionada en la descripción) (100 g) y la masa resultante se calienta a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 4 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a aproximadamente < 40 °C, y la agitación se continúa hasta la precipitación completa. A continuación, se añadió isopropanol (5 l) a la suspensión y se agitó durante aproximadamente 1 h para obtener y aislar el sólido precipitado por filtración. El sólido obtenido se lava con isopropanol (1 l) y el material se seca para obtener el compuesto de Fórmula 4 (1,3 kg) que contiene impurezas (Fórmula 6) de menos del 0,3 %.

Ejemplo 4: Preparación de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona (Fórmula 4):

Al cloruro de saliciloilo (Fórmula 2) (110 g) en tolueno (1 l), se le añaden salicilamida (Fórmula 3) (119 g) y bromuro de tetrabutilamonio (1 g) y la masa resultante se calienta hasta aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 4 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a aproximadamente < 40 °C, y la agitación se continúa hasta la precipitación completa. A continuación, se añade isopropanol (500 ml) a la suspensión y se agita durante aproximadamente 30 minutos para obtener y aislar el sólido precipitado por filtración. El sólido obtenido se lava con isopropanol (100 ml) y el material se seca para obtener el compuesto de Fórmula 4 (130 g) que contiene impurezas

(Fórmula 6) de menos del 0,5 %.

Ejemplo 5: Preparación de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona sódica (sal de sodio de Fórmula 4):

5 Al cloruro de saliciloilo (Fórmula 2) (330 g) en tolueno (1,5 l), se le añaden salicilamida (Fórmula 3) (359 g) y bromuro de tetrabutilamonio (3 g), y la masa resultante se calienta hasta reflujo durante aproximadamente 4 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade diclorometano (3 l) para extraer los materiales solubles en diclorometano y la mezcla se filtra a través de celite para eliminar el material insoluble. A continuación, se añade metóxido de sodio (1,1 eq) al filtrado anterior y se agita para la precipitación completa a temperatura ambiente bajo nitrógeno para su precipitación. El sólido precipitado se aisló por filtración. El sólido obtenido se lava con diclorometano (300 ml) y el material se seca para obtener un sólido amarillo verdoso (350 g) de sal de sodio de Fórmula 4.

Ejemplo 6: Preparación de ácido 4-[3,5-bis (2-hidroxifenil)-[1,2,4] triazol-1-il] benzoico (Deferasirox):

15 A aproximadamente 100 g de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona (Fórmula 4) en isopropanol (1,5 l), se le añaden aproximadamente 70 g de ácido 4-hidrazinobenzoico (Fórmula 5) y se somete a reflujo durante aproximadamente 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente para la precipitación completa. El sólido precipitado se aisló por filtración. El sólido obtenido se lava con isopropanol (100 ml), y se seca al vacío para obtener deferasirox semipuro (Fórmula 1) (125 g) que tiene un color amarillento grisáceo.

Ejemplo 7: Preparación de ácido 4-[3,5-bis (2-hidroxifenil)-[1,2,4] triazol-1-il] benzoico (Deferasirox) a partir de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de sodio:

25 A aproximadamente 100 g de sal sódica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona en isopropanol (1,5 l), se le añaden aproximadamente 70 g de ácido 4-hidrazinobenzoico (Fórmula 5) y se somete a reflujo durante aproximadamente 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente para la precipitación completa. El sólido precipitado se aisló por filtración. El sólido obtenido se lava con isopropanol (100 ml). El sólido resultante se suspende en isopropanol y se acidifica a pH 4 usando ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se agita para la precipitación completa, para obtener el precipitado que tiene Deferasirox en bruto. El Deferasirox en bruto se aísla por filtración del precipitado y secando el precipitado al vacío para obtener deferasirox semipuro (Fórmula 1) (125 g) que tiene un color amarillo grisáceo.

Ejemplo 8: Preparación de ácido 4-[3,5-bis (2-hidroxifenil)-[1,2,4] triazol-1-il] benzoico (Deferasirox):

35 A aproximadamente 200 g de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona (Fórmula 4) en agua (3 l), se le añaden aproximadamente 150 g de ácido 4-hidrazinobenzoico (Fórmula 5) y se calientan a 90 °C durante 2 h. La suspensión se enfría a temperatura ambiente para la precipitación completa para obtener el precipitado. A continuación, el precipitado se filtra y se lava con isopropanol (250 ml) dos veces, y se succiona en seco para obtener deferasirox (Fórmula 1) (310 g) que tiene un color amarillo pálido.

Ejemplo 9: Purificación de ácido 4-[3,5-bis (2-hidroxifenil)-[1,2,4] triazol-1-il] benzoico (Deferasirox):

45 Aproximadamente 150 g de ácido 4-[3,5-bis (2-hidroxifenil)-[1,2,4] triazol-1-il] benzoico semipuro (deferasirox) se disuelve en isopropanol (3 l)/acetato de etilo (1 l) a temperatura de reflujo para obtener una masa de reacción. La masa de reacción se carga con aproximadamente 2 g de carbón y se agita durante aproximadamente 45 minutos a reflujo. La solución resultante se filtra a través de un lecho de celite, y el filtrado se enfría a temperatura ambiente para la precipitación completa. La solución se agita adicionalmente durante aproximadamente 1 h para obtener un sólido que se aísla adicionalmente mediante filtración. El sólido obtenido se lava con isopropanol (150 ml) y la torta húmeda se seca hasta que se alcanzan los límites del disolvente residual para obtener la forma I de deferasirox (120 g) sustancialmente pura como material incoloro cristalino (Pureza: 99,4 %).

Ejemplo 10: Purificación de ácido 4-[3,5-bis (2-hidroxifenil)-[1,2,4] triazol-1-il] benzoico (Deferasirox):

55 Se calientan a reflujo aproximadamente 275 g de deferasirox semipuro de color amarillo pálido, en isopropanol (2,5 l) y MTBE (50 ml), y se añaden 10 g de carbón después de la adición lenta de isopropanol (3 l). El calentamiento continúa para la disolución completa de deferasirox. La solución resultante se filtra a través de un cartucho, y posteriormente la solución se enfría para la precipitación completa para obtener un sólido cristalino. El sólido cristalino posteriormente se aisló con la forma I de deferasirox sustancialmente pura. El sólido cristalino se lava con isopropanol (200 ml), y la torta húmeda se seca con succión y se seca adicionalmente a vacío hasta que se alcanzan los límites de disolvente residual. El material final es la forma I sin color de naturaleza cristalina que tiene una pureza de aproximadamente > 99,5 % (243 g).

Ejemplo 11: Purificación de ácido 4-[3,5-bis (2-hidroxifenil)-[1,2,4] triazol-1-il] benzoico (Deferasirox):

65 Aproximadamente 100 g de ácido 4-[3,5-bis (2-hidroxifenil)-[1,2,4] triazol-1-il] benzoico semipuro (deferasirox) se

ES 2 650 118 T3

disuelve en isopropanol (3 l) a temperatura de reflujo para obtener una masa de reacción. La masa de reacción se carga con aproximadamente 2 g de carbón y se agita durante aproximadamente 45 minutos a reflujo. La solución se filtra a través de un lecho de celite y el disolvente se separa por destilación a volúmenes mínimos. Posteriormente, se añade acetato de etilo (6 vol) a la solución, y el disolvente se destila de nuevo a volúmenes mínimos (2 vol). La suspensión se enfría a temperatura ambiente para la precipitación completa. La solución se agita adicionalmente durante aproximadamente 1 h para obtener un sólido que se aísla adicionalmente mediante filtración. El sólido obtenido se lava con isopropanol (150 ml) y la torta húmeda se seca hasta que se alcanzan los límites del disolvente residual para obtener la forma I de deferasirox (120 g) sustancialmente pura como material incoloro cristalino (Pureza: 99,4 %).

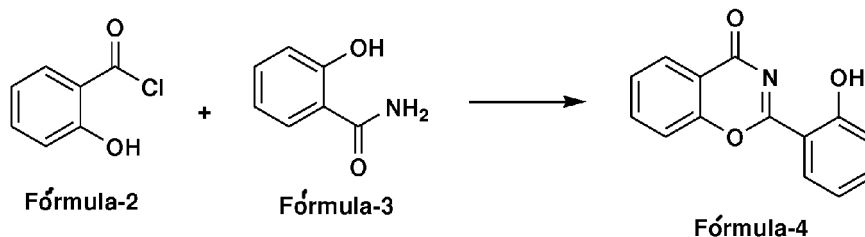
5

10

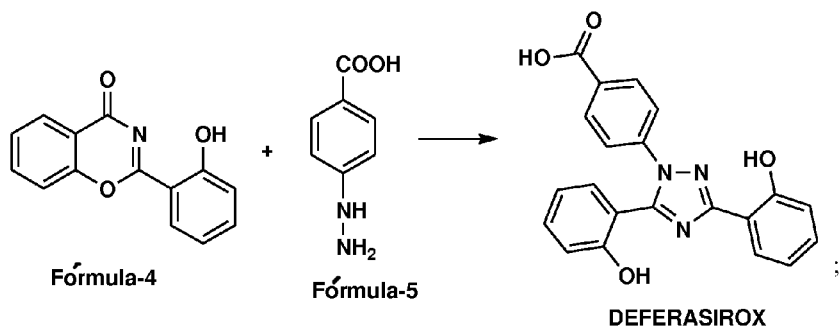
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una forma cristalina de deferasirox con calidad superior, comprendiendo dicho proceso los actos de:

- 5 a. hacer reaccionar cloruro de saliciloilo de Fórmula 2 con salicilamida de Fórmula 3 en presencia de un catalizador de transferencia de fase para obtener 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas, en el que el catalizador de transferencia de fase es un haluro de tetraalquilamonio, un haluro de bencil trialquil amonio o una combinación de los mismos;
- 10

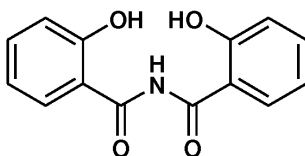


- 15 b. hacer reaccionar cloruro de saliciloilo de Fórmula 2 con salicilamida de Fórmula 3 en presencia del catalizador de transferencia de fase y una base de un metal para obtener una sal metálica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas; y
- 20 c. hacer reaccionar la 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de la etapa (a), o la sal metálica de la 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de la etapa (b), con ácido 4-hidrazinobenzoico de Fórmula 5 para obtener una forma semipura de deferasirox:



- 25 d. purificar la forma semipura de deferasirox en un disolvente para obtener la forma cristalina de deferasirox.
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el catalizador de transferencia de fase está en una cantidad que varía de aproximadamente 0,001 equivalentes a aproximadamente 2 equivalentes.
3. El proceso según la reivindicación 2, en el que el haluro de tetraalquilamonio se selecciona de un grupo que comprende bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetraamiloamonio, cloruro de tetrabutilamonio y yoduro de tetrabutilamonio o cualquier combinación de los mismos; y en el que el haluro de bencil trialquilamonio es bromuro de bencil trialquil amonio.
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base metálica se selecciona de un grupo que comprende una base de un metal alcalino y una base de un metal alcalinotérreo o una combinación de las mismas, en donde el metal es preferentemente litio, sodio, potasio, magnesio y calcio o cualquier combinación de los mismos, o en el que la base de un metal alcalino o la base de un metal alcalinotérreo preferentemente se seleccionan de un grupo que comprende hidróxido de litio, hidróxido sódico, metóxido sódico, hidróxido potásico y terc-butóxido potásico, o cualquier combinación de los mismos.
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un proceso para preparar una forma cristalina de deferasirox que tiene una pureza de al menos el 99 %.
6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de un grupo que comprende tolueno, xilenos, THF, DMF y diclorometano, o cualquier mezcla de los mismos.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la impureza no ciclada es 2-hidroxi-N-(2-hidroxibenzoil) benzamida (bis-salicilamida) de Fórmula 6:



Fórmula 6

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las reacciones de las etapas (a) y (b) se llevan a una temperatura que varía de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 170 °C.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de la etapa (a) comprende los actos de:

- i. añadir salicilamida y el catalizador de transferencia de fase al cloruro de saliciloilo en un disolvente para obtener una masa sólida;
- ii. calentar la masa sólida a una temperatura que varía de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 130 °C, durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas, seguido del enfriamiento de la masa a una temperatura inferior a aproximadamente 40 °C seguida de agitación para obtener un precipitado; y
- iii. lavar el precipitado con un disolvente y secar para obtener la 2-(2-hidroxifenil)-bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impureza no ciclada, y/o en donde

la reacción de la etapa (b) comprende los actos de:

- i. añadir salicilamida y el catalizador de transferencia de fase al cloruro de saliciloilo en un disolvente para obtener una masa sólida;
- ii. calentar la masa sólida a una temperatura que varía de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 130 °C, durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas, seguido del enfriamiento de la masa a una temperatura inferior a aproximadamente 40 °C seguido de la adición de un disolvente para obtener una solución;
- iii. filtrar la solución y añadir la base metálica al filtrado seguido de agitación para obtener un precipitado; y
- iv. lavar el precipitado con un disolvente y secar para obtener la sal metálica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas.

10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de la etapa (c) comprende

(I) los actos de:

- i. añadir ácido 4-hidrazinobenzoico a la 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4, y someter a reflujo la mezcla de reacción durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas seguido de enfriamiento a una temperatura inferior a aproximadamente 40 °C para obtener un precipitado; y
- ii. lavar el precipitado con un disolvente y secar para obtener la forma semipura de deferasirox, o

(II) los actos de:

- i. añadir ácido 4-hidrazinobenzoico a la sal metálica de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4 y someter a reflujo la mezcla de reacción durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas seguido de enfriamiento a una temperatura de menos de aproximadamente 40 °C para obtener un precipitado; y
- ii. lavar el precipitado con un disolvente para obtener una masa sólida y suspender la masa sólida en el disolvente, seguido de acidificación a un pH que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 para obtener un segundo precipitado; y
- iii. filtrar y secar el precipitado para obtener la forma semipura de deferasirox,

en el que la acidificación se lleva a cabo preferentemente por ácidos seleccionados de un grupo que comprende ácido clorhídrico y ácido bromhídrico o una combinación de los mismos.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la purificación de la etapa (d) comprende los actos de:

- i. disolver la forma semipura de deferasirox en un disolvente a temperatura de reflujo para obtener una masa de reacción;
- ii. cargar la masa de reacción con carbón seguido de agitación durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos para obtener una solución;
- 5 iii. filtrar la solución seguido del enfriamiento para obtener un precipitado;
- iv. volver a agitar la solución durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos para obtener un sólido; y
- v. filtrar y lavar el sólido con el disolvente, seguido de secado para obtener la forma cristalina de deferasirox que tenga una pureza de al menos el 99 %.
- 10 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente se selecciona de un grupo que comprende diclorometano, dicloroetano, cloroformo, metanol, etanol, isopropanol, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetato de etilo, acetato de isopropilo, éter dietílico, éter diisopropílico, metil terc-butil éter, éter de petróleo, hexanos, heptanos y agua o cualquier combinación de los mismos.
- 15 13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la forma cristalina de deferasirox es una forma polimórfica Forma I de deferasirox, que tiene los valores de 2θ de 6,6, 10,0, 10,6, 20,3, 23,1, 25,7 y $26,2 \pm 0,2$ grados.
- 20 14. Una sal de sodio del compuesto de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de Fórmula 4, que tiene menos del 1 % de impurezas no cicladas, en donde la impureza no ciclada es preferentemente 2-hidroxi-N-(2-hidroxibenzoil) benzamida (bis-salicilamida) de Fórmula 6.
- 25 15. La sal de sodio según la reivindicación 14, en donde la sal de sodio de 2-(2-hidroxifenil)-bence[e]oxazin-4-ona se **caracteriza por** PXRD, que tiene valores de 2θ a: 6,02, 6,90, 7,18, 10,80, 11,29, 12,02, 12,73, 13,30, 13,98, 14,49, 16,29, 17,13, 18,06, 18,99, 19,42, 19,97, 20,97, 21,63, 22,50, 22,93, 23,48, 24,26, 24,89, 26,38, 26,75, 27,47, 27,95, 28,42, 29,22, 29,80, 31,57, 34,88 y $40,06 \pm 0,2$ grados.

Figura 1 : PXRD de 2-(2-hidroxifenil) bence[e]oxazin-4-ona de sodio (sal sódica de Fórmula 4).

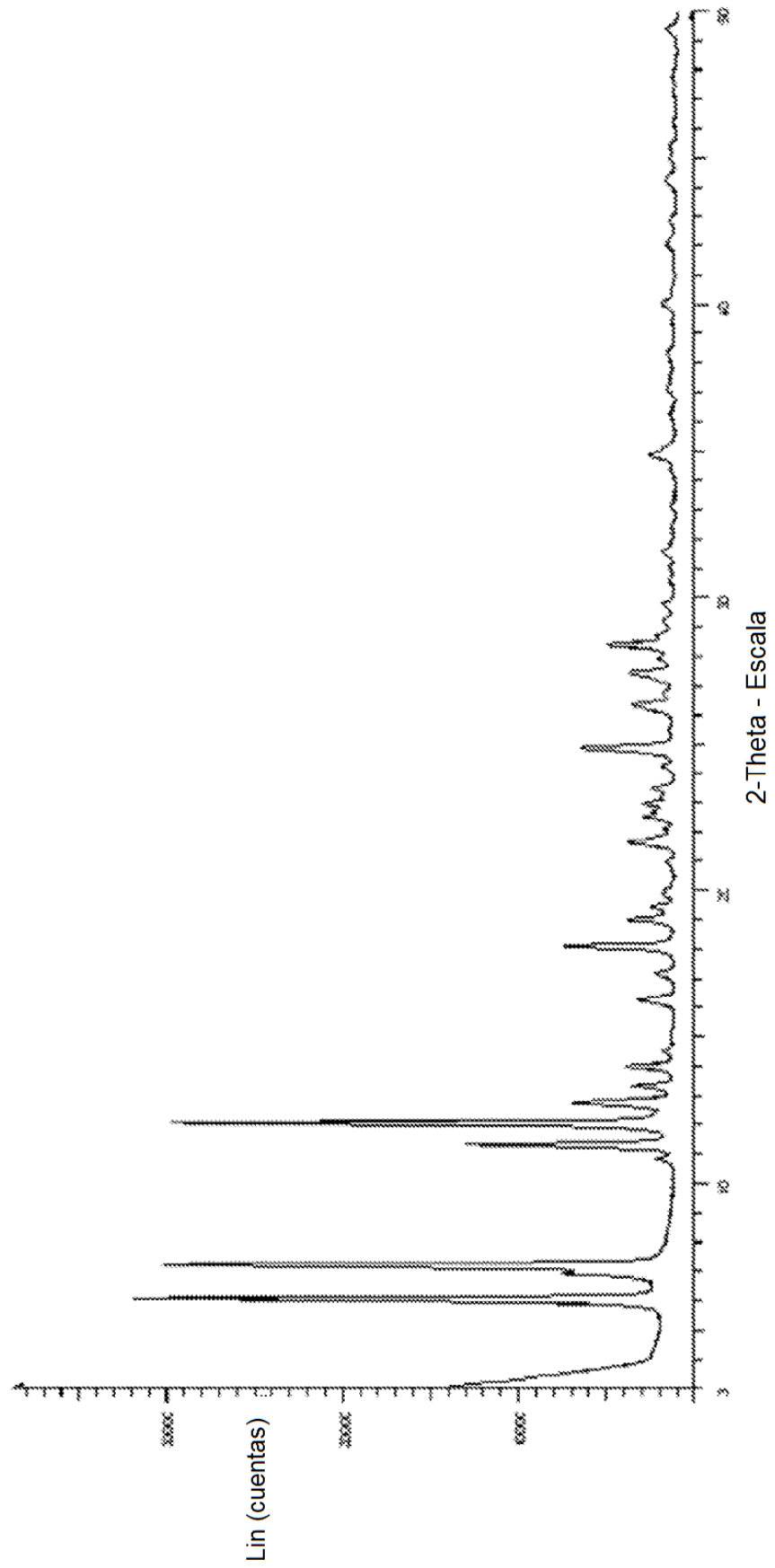


Figura 2 : PXRD de la Forma 1 de Deferasirox.

