

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 425**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013 PCT/IB2013/061048**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14097152**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013 E 13828826 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2935250**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de pazopanib o sales del mismo**

30 Prioridad:

17.12.2012 IN DE38972012

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

25.05.2018

73 Titular/es:

**SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED
(100.0%)**

**Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express
Highway, Goregaon (E)
400 063 Mumbai, MAH, IN**

72 Inventor/es:

**KUMAR, RAJESH;
GIRI, PRABHAT;
BARMAN, DHIREN, C.;
NATH, ASOK y
PRASAD, MOHAN**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 669 425 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

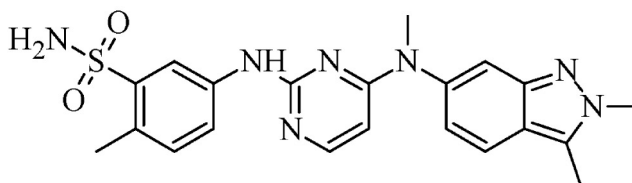
Procedimiento para la preparación de pazopanib o sales del mismo

5 Sector de la invención

La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de pazopanib de fórmula Ia o sales del mismo.

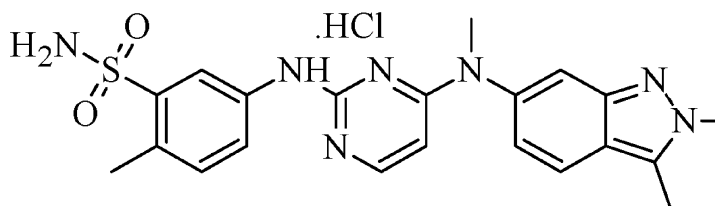
10 Antecedentes de la invención

El pazopanib es un inhibidor de tirosina quinasa de fórmula Ia.

15 **Fórmula Ia**

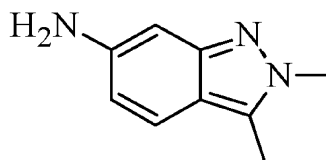
El pazopanib se comercializa como la sal clorhidrato, con el nombre químico de monoclóhidrato de 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida, que tiene la estructura que se representa en la fórmula I:

20

25 **Fórmula I**

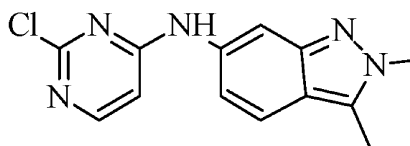
La Patente de EE. UU. No. 7.105.530 da a conocer un procedimiento para la preparación de una sal clorhidrato de un compuesto de fórmula II

25

30 **Fórmula II**

que implica la reducción de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol con cloruro de estaño (II) en ácido clorhídrico concentrado en presencia de 2-metoxietiléter a 0°C. También da a conocer la preparación de un compuesto de fórmula III

30

35 **Fórmula III**

que implica la reacción de una sal clorhidrato del compuesto de fórmula II con 2,4-dicloropirimidina en presencia de una base y una mezcla disolvente de tetrahidrofurano/etanol seguido de agitación durante 4 horas a 85°C.

35

La publicación de PCT No. WO 2007/064752 da a conocer un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II que comprende reducir 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol con paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo) en presencia de metanol, seguido de la adición de formiato amónico a una velocidad que garantiza que la temperatura de reacción se mantenga a 25°C y 30°C o entre los mismos. También da a conocer la preparación de un compuesto de fórmula III que comprende calentar el compuesto de fórmula II con bicarbonato sódico en presencia de tetrahidrofurano y etanol a 75°C y 80°C o entre los mismos, seguido de enfriamiento de 20°C a 25°C.

40

La publicación de PCT No. WO 03/106416 da a conocer un procedimiento para la preparación de pazopanib y

45

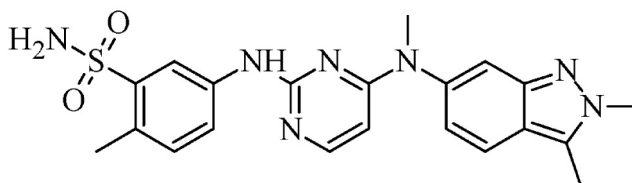
derivados del mismo que implica la conversión de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-imidazol en un compuesto de fórmula II en presencia de cloruro de estaño (II) o Pd/C. La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II que ofrece el reciclado del catalizador de níquel Raney utilizado en el procedimiento, y un procedimiento de tratamiento de filtración fácil. Además, la presente invención ofrece una reducción selectiva en condiciones suaves que es económica de utilizar a escala industrial.

La presente invención da a conocer también un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula III que evita la utilización de dos o más disolventes, y adicionalmente, también evita procedimientos de calentamiento y enfriamiento durante la reacción. Las ventajas mencionadas anteriormente proporcionan un compuesto de fórmula III con una cantidad menor de impureza de N-(4-cloropirimidin-2-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina (CPDMI).

Los compuestos de fórmula II y fórmula III preparados mediante la presente invención, producen un compuesto de fórmula Ia o sus sales con un rendimiento comparable y una pureza adecuada requerida para preparaciones medicinales.

Características de la invención

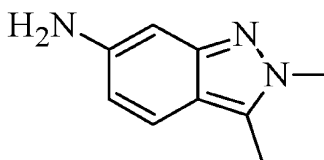
La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de pazopanib de fórmula Ia o sales del mismo



Fórmula Ia

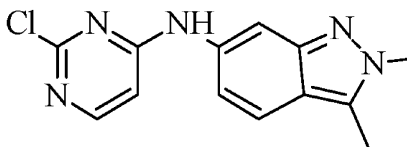
que comprende:

- i) tratar 2,3-dimetil-6-nitro-2H-imidazol con níquel Raney en presencia de hidrógeno gaseoso para obtener un compuesto de fórmula II;



Fórmula II

- ii) tratar el compuesto de fórmula II a una temperatura de 25°C a 30°C con 2,4-dicloropirimidina en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula III;



Fórmula III

- iii) convertir el compuesto de fórmula III en pazopanib de fórmula Ia o sales del mismo; y

- iv) aislar el pazopanib de fórmula Ia o sus sales

en el que las etapas i) y ii) se llevan a cabo en metanol como disolvente único, evitando procedimientos de calentamiento y enfriamiento durante las etapas i) y ii), y sin aislar el compuesto de fórmula II de la mezcla de reacción.

Descripción detallada de la invención

A continuación, se dan a conocer diversas realizaciones y variantes de la presente invención.

El término "aproximadamente", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, se refiere a una variación de $\pm 5\%$ en los valores mencionados en la presente memoria descriptiva.

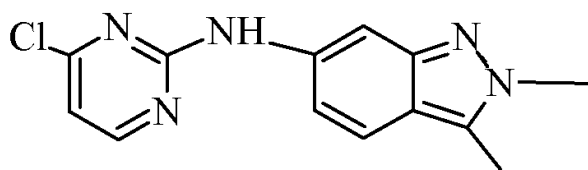
El 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol se puede preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, el procedimiento dado a conocer en la publicación de PCT No. WO 2007/064752, o puede prepararse mediante el procedimiento dado a conocer en la presente memoria descriptiva.

El níquel Raney utilizado en la reacción está en forma de un sólido de grano fino. La etapa i) se lleva a cabo en presencia de metanol e hidrógeno gaseoso. El compuesto de fórmula II puede aislarse de la mezcla de reacción o puede utilizarse como tal en la etapa ii) sin aislamiento. El compuesto de fórmula II se puede aislar de la mezcla de reacción mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. El catalizador de níquel Raney se recupera y se recicla.

El compuesto de fórmula II se puede tratar adicionalmente con disolventes adecuados, o mezclas de los mismos. El tratamiento del compuesto de fórmula II con disolventes puede incluir preparar una suspensión, agitar o preparar una suspensión espesa. Entre los ejemplos de los disolventes a utilizar se incluyen disolventes halogenados, disolventes de hidrocarburos alifáticos o mezclas de los mismos. Entre los ejemplos de disolventes halogenados se incluyen diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono. Entre los ejemplos de hidrocarburos alifáticos se incluyen n-pentano, n-hexano, n-heptano y n-octano.

La etapa ii) se lleva a cabo en presencia de metanol y una base. La base puede seleccionarse de bases orgánicas o inorgánicas. La base orgánica se selecciona del grupo que comprende N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, tri-isopropilamina, N,N-2-trimetil-2-propanamina, N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di-terc-butil-4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o mezclas de los mismos. La base inorgánica se selecciona del grupo que comprende carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico o mezclas de los mismos.

La etapa ii) se lleva a cabo a una temperatura de 25°C a 30°C. La temperatura es crítica para controlar la formación de la impureza N-(4-cloropirimidin-2-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina (4-CPDMI, tal como se da a conocer en la publicación de PCT No. WO 2011/069053) durante la etapa ii).



Impureza

El compuesto de fórmula III se somete a un tratamiento secuencial con agua y un disolvente orgánico. El tratamiento del compuesto de fórmula III con agua y un disolvente orgánico puede incluir preparar una suspensión, agitar o preparar una suspensión espesa. El disolvente orgánico se selecciona del grupo que comprende acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de butilo o mezclas de los mismos. El compuesto de fórmula III puede aislarse de la mezcla de reacción o puede utilizarse como tal en la etapa iii) sin aislamiento. El compuesto de fórmula III se puede aislar de la mezcla de reacción mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica.

La etapa iii) puede llevarse a cabo según las realizaciones descritas a continuación, o mediante cualquier otro procedimiento conocido en la técnica.

El aislamiento de pazopanib o sus sales se lleva a cabo mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica.

La sal de pazopanib es la sal clorhidrato de fórmula I.

El compuesto de fórmula I preparado según el procedimiento de la presente invención se puede convertir adicionalmente en clorhidrato de pazopanib mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia.

En la siguiente sección, se dan a conocer las realizaciones preferentes a modo de ejemplos para ilustrar el procedimiento. Sin embargo, estas no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de la presente invención. Varias variantes de estos ejemplos resultarán evidentes para los expertos en la materia.

EJEMPLOS

Etapas 1: Síntesis de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol

Ejemplo 1:

Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (125,2 g, 0,85 mol) a una suspensión agitada de 3-metil-6-nitro-indazol

(100 g, 0,56 mol) en acetato de etilo (2.000 ml) durante un período de 4 horas en cuatro lotes iguales a intervalos de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a de 25°C a 30°C durante 16 horas. El disolvente se recuperó a presión reducida. Se añadió lentamente a la mezcla una solución saturada de bicarbonato sódico (3.240 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla 4:1 de diclorometano:alcohol isopropílico (1.080 ml x 5). El disolvente se recuperó a presión reducida. Se añadió metil terc-butiléter (800 ml) al residuo, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a de 45°C a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a de 25°C a 30°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con metil terc-butiléter (100 ml x 2), y se secó en un horno con circulación de aire a 50°C durante 12 horas para proporcionar 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol como un sólido de color amarillo.

Rendimiento: 82,4% p/p

Etapas 2: Síntesis de 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina

Ejemplo 2a (ejemplo de referencia):

Se añadió níquel Raney (12,50 g) a una suspensión de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (50 g, 0,26 mol) en metanol (500 ml). La mezcla de reacción se agitó en un autoclave bajo una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm²-4,0 kg/cm² a de 25°C a 30°C durante 5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho hyflo, y el catalizador se lavó con metanol (100 ml x 2). Los filtrados se combinaron y el disolvente se recuperó por completo. Se añadieron n-heptano (250 ml) y diclorometano (50 ml) al residuo, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a de 25°C a 30°C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con n-heptano (50 ml x 2), y se secó al vacío a 40°C a 45°C para proporcionar 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina como un sólido de color marrón claro.

Rendimiento: 95% p/p

Ejemplo 2b:

Se añadió níquel Raney (21,25 g) a una suspensión de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (85 g, 0,45 mol) en metanol (850 ml). La mezcla de reacción se agitó en un autoclave bajo una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm²-4,0 kg/cm² a de 25°C a 30°C durante 5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho hyflo, y el catalizador se lavó con metanol (85 ml x 3). Los filtrados se combinaron y el disolvente se recuperó hasta el volumen de 850 ml. La 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina en metanol se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapas 3: Síntesis de N-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina

Ejemplo 3:

Se añadió bicarbonato sódico (112 g, 1,34 mol) a una solución agitada de 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina (tal como se obtuvo de la etapa 2; Ejemplos 2a y 2b) en metanol. Se añadió 2,4-dicloropirimidina (99,35 g, 0,67 mol) a la mezcla de reacción seguido de agitación de la mezcla de reacción durante 24 horas a de 25°C a 30°C. Se añadió agua desionizada (850 ml) a la mezcla de reacción seguida de agitación de la mezcla de reacción a de 25°C a 30°C durante 1 hora. El sólido se filtró. El sólido húmedo se lavó con agua desionizada (170 ml x 2) para obtener un material húmedo. Se añadió agua desionizada (850 ml) al material húmedo para obtener una suspensión espesa, y la suspensión espesa se agitó entre 25°C y 30°C durante 30 minutos. El sólido se filtró, luego se lavó con agua desionizada (170 ml x 2). El material húmedo obtenido se trató con acetato de etilo (340 ml) para obtener una suspensión espesa. La suspensión espesa se agitó a de 35°C a 40°C durante 30 minutos y luego se enfrió a de 0°C a 5°C. La suspensión espesa se agitó adicionalmente a de 0°C a 5°C durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración, posteriormente se lavó con acetato de etilo frío (170 ml x 2). El sólido se secó en un horno de aire a 50°C durante 16 horas para proporcionar N-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina en forma de un sólido de color blanquecino.

Rendimiento: 86,7% p/p

Etapas 4: Síntesis de clorhidrato de pazopanib

Ejemplo 4a: síntesis de N-(2-cloropirimidin-4-il)-N,2,3-trimetil-2H-indazol-6-amina

Se añadieron carbonato de cesio (238 g, 0,73 mol) y yodometano (57 g, 0,40 mol) a una suspensión agitada de N-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina (100 g, 0,37 mol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) a de 25°C a 30°C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a de 25°C a 30°C durante 6 horas seguido de enfriamiento de la mezcla de reacción a de 0°C a 5°C. Se añadió agua desionizada (300 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, posteriormente la mezcla de reacción se agitó a de 5°C a 10°C durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua desionizada (100 ml x 2). El material húmedo obtenido de este modo se secó en un horno con circulación de aire a 50°C durante 12 horas para obtener el compuesto del título.

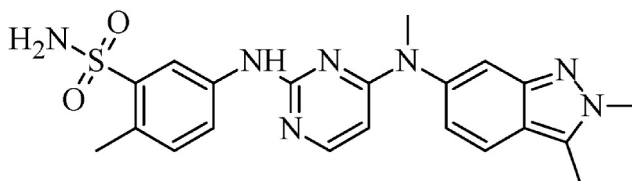
Rendimiento: 90,4% p/p

Ejemplo 4b: Síntesis de clorhidrato de pazopanib

- 5 Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M en alcohol isopropílico (1,56 ml, 6,25 mol) a una suspensión de N-(2-cloropirimidin-4-il)-N-2,3-trimetil-2H-indazol-6-amina (90 g, 0,312 mol) y 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (64,07 g, 0,344 mol) en alcohol isopropílico (900 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante de 10 horas a 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a de 25°C a 30°C durante 30 minutos, posteriormente el sólido se filtró. El sólido húmedo se lavó con alcohol isopropílico (180 ml x 2), y posteriormente se secó al vacío a de 45°C a 50°C durante 12 horas para proporcionar la sal clorhidrato de 5-({4-[(2,3)-dimetil-2H-indazol-6-il](metil)amino}pirimidin-2-il)amino-2-metilbencenosulfonamida como un sólido de color marrón claro.
- 10 Rendimiento: 97% p/p

REIVINDICACIONES

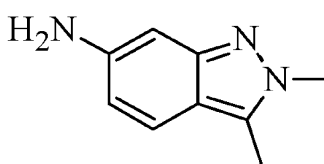
1. Procedimiento para la preparación de pazopanib de fórmula Ia o sales del mismo



Fórmula Ia

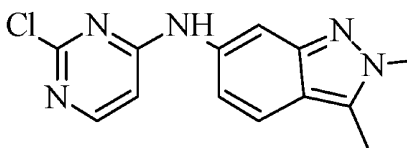
que comprende:

i) tratar 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol con níquel Raney en presencia de hidrógeno gaseoso para obtener un compuesto de fórmula II;



Fórmula II

ii) tratar el compuesto de fórmula II a una temperatura de 25°C a 30°C con 2,4-dicloropirimidina en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula III;



Fórmula III

iii) convertir el compuesto de fórmula III en pazopanib de fórmula Ia o sales del mismo; y
iv) aislar el pazopanib de fórmula Ia o las sales del mismo

en el que las etapas i) y ii) se llevan a cabo en metanol como disolvente único, evitando procedimientos de calentamiento y enfriamiento durante las etapas i) y ii), y sin aislar el compuesto de fórmula II de la mezcla de reacción.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base se selecciona del grupo que comprende una base orgánica o una base inorgánica.

3. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que la base orgánica se selecciona del grupo que comprende N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, tri-isopropilamina, N,N-2-trimetil-2-propanamina, N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di-terc-butil-4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o mezclas de los mismos.

4. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que la base inorgánica se selecciona del grupo que comprende carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico o mezclas de los mismos.

5. Procedimiento, según la reivindicación 6, en el que la base es bicarbonato sódico.