

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 952**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2015 PCT/EP2015/069430**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16050422**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2015 E 15757199 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3201197**

54 Título: **Sal de adición de ácido de ibrutinib**

30 Prioridad:

01.10.2014 EP 14187387

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

21.10.2019

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**RABE, SEBASTIAN;
ERDMANN, MANFRED y
ALBRECHT, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 727 952 T3

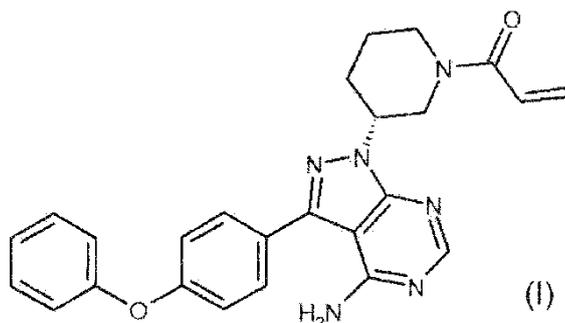
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Sal de adición de ácido de ibrutinib

La presente invención se refiere a sales de adición de ácido de ibrutinib, un procedimiento para prepararlas, así como una composición farmacéutica que comprende las mismas.

- 5 Ibrutinib (1-[(3R)-3[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1ona) tiene la siguiente estructura química (I):



Este principio farmacéuticamente activo se conoce a partir del documento WO 2008/039218. Sus derivados se desvelan en el documento EP 2 650 294 A1. Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). BTK es un mediador clave de al menos tres mecanismos críticos de pro-supervivencia de células B que ocurren en la regulación paralela de la apoptosis de células B, la adhesión celular y la migración y guiado de linfocitos. Al inhibir la BTK, el ibrutinib conduce a las células B a la apoptosis y/o interrumpe la inmigración celular y la adherencia a los microambientes protectores de tumores. Por tanto, el ibrutinib es adecuado para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico pequeño (LLP), que son linfomas no hodgkin de células B (LNH). Se comercializa en los Estados Unidos bajo el nombre Imbruvica.

Las formas polimórficas cristalinas de ibrutinib se desvelan en el documento WO 2013/184572.

En el documento WO 2014/004707A1 se desvelan formulaciones farmacéuticas que comprenden ibrutinib.

El ibrutinib tiene una solubilidad muy baja en agua, por ejemplo, la forma A de ibrutinib muestra, de acuerdo con el documento WO 2013/184572, una solubilidad acuosa observada de solo aproximadamente 0,013 mg/ml a aproximadamente pH 8. La solubilidad depende fuertemente del pH. Esto da lugar a problemas en la biodisponibilidad del principio activo, primero debido a la baja solubilidad y segundo, su solubilidad depende del valor del pH en el estómago del paciente. Surgen problemas particulares de pacientes en los que el valor de pH está alterado, por ejemplo, debido a la variabilidad fisiológica, enfermedades o premedicación como los inhibidores de la PP. Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas orales que contengan ibrutinib en una forma que sea altamente soluble y, por lo tanto, proporcione una biodisponibilidad confiable del principio activo.

Como otras formas de ibrutinib, tanto el documento WO 2013/184572 como el documento WO 2014/004707 en general desvelan sales farmacéuticamente aceptables de ibrutinib, incluyendo sales de adición de ácido. Sin embargo, ninguno de estos documentos desvela propiedades de sales específicas. Además, ninguno de estos documentos desvela procedimientos para obtener dichas sales, ni desvela que dichas sales hayan sido obtenidas.

30 Cuando se intentan preparar sales de adición de ácido de ibrutinib siguiendo los procedimientos convencionales para la preparación de sales de adición de ácido de ingredientes farmacéuticos, se forman altas cantidades de impurezas. Es decir, la preparación de sales de adición de ácido por un procedimiento convencional no es adecuada para la preparación de productos farmacéuticos que comprenden este principio activo.

35 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que los problemas mencionados anteriormente y otros adicionales se resuelven mediante un procedimiento específico de preparación de sales de adición de ácido de ibrutinib, que comprende enfriar la solución de ibrutinib cuando se agrega el ácido para obtener la sal de adición de ácido. Este procedimiento permite por primera vez la preparación de sales de adición de ácido de ibrutinib con alta pureza adecuadas para preparaciones farmacéuticas. Además, parece que solamente los ácidos fuertes con un bajo pK_a (por ejemplo, inferior a aproximadamente 2) son capaces de desprotonar el ibrutinib para convertirlo en una sal de adición de ácido.

40 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una sal de adición de ácido de ibrutinib que comprende las etapas de a) disolver ibrutinib en un disolvente adecuado, preferentemente un disolvente orgánico y b) poner en contacto la solución obtenida con el ácido, en la que la solución de ibrutinib se enfría durante la adición del ácido. Preferentemente, el procedimiento comprende además una etapa c) de precipitar la sal de adición de ácido en un antidisolvente adecuado de la sal.

5 En el procedimiento de la presente invención, en la etapa a) puede usarse cualquier disolvente adecuado para ibrutinib que sea conocido por el experto en la técnica. Preferentemente, puede usarse un disolvente orgánico, más preferentemente un disolvente orgánico polar, tal como el diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano (THF) o metanol. Más preferentemente, el ibrutinib se disuelve en diclorometano. La solución de ibrutinib se enfría antes de agregar el ácido en la etapa b) y preferentemente durante la adición del ácido en la etapa b). La temperatura de la solución de ibrutinib en la etapa b) está por debajo de la temperatura ambiente (22 °C), preferentemente por debajo de 10 °C, más preferentemente por debajo de 0 °C, incluso más preferentemente por debajo de -5 °C, en particular por debajo de -10 °C, por ejemplo, por debajo de -15 °C o incluso por debajo de -20 °C.

10 En el procedimiento de la presente invención, en la etapa b) la relación molar de ácido a ibrutinib típicamente es igual o superior a 1, normalmente igual o inferior a 5, preferentemente en el intervalo de 1 a 2, más preferentemente de 1 a 1,5, aún más preferido de 1 a 1,3, en particular de 1 a 1,2, por ejemplo aproximadamente 1. En el procedimiento de la invención, el ácido preferentemente se agrega en la etapa b) hasta que se alcanzan estas relaciones molares, preferentemente a las temperaturas que se definen anteriormente.

15 En la etapa b), la solución de ibrutinib puede ponerse en contacto con el ácido siguiendo procedimientos convencionales, preferentemente bajo agitación. Preferentemente, el procedimiento de la invención se lleva a cabo en condiciones sin agua. Preferentemente, el ácido que se usa en la etapa b) está libre de agua en un disolvente orgánico que puede ser el mismo o un disolvente diferente al usado para disolver el ibrutinib. Los ácidos normalmente están disponibles comercialmente en disolventes orgánicos adecuados, por ejemplo, cloruro de hidrógeno en dietiléter o isopropanol, el cual se usa preferentemente de acuerdo con la presente invención para producir la sal de adición de ácido de clorhidrato de ibrutinib preferida.

20 En una realización preferida, el procedimiento de la presente invención comprende además una etapa c) de precipitar la sal de adición de ácido en un antidisolvente adecuado de la sal de adición de ácido de ibrutinib. Los expertos en la técnica conocen los antidisolventes adecuados de la sal de adición de ácido. Preferentemente como antidisolvente se usa un disolvente orgánico polar o no polar débil, tal como el *tert*-butiléter de metilo (MTBE), éter dietílico, n-hexano o n-heptano. Como antidisolventes también se prefieren alcoholes C₃-C₆, tales como isopropanol. Más preferentemente, la sal de adición de ácido de ibrutinib se precipita mediante la adición de MTBE o isopropanol. La adición del antidisolvente se realiza preferentemente con agitación vigorosa. Preferentemente, la etapa c) se realiza a una temperatura inferior a la temperatura ambiente (22 °C), preferentemente por debajo de 10 °C, más preferentemente por debajo de 0 °C, incluso más preferentemente por debajo de -5 °C, en particular por debajo de -10 °C, por ejemplo, por debajo de -15 °C o incluso por debajo de -20 °C. Más preferentemente, se usa la misma temperatura en la etapa c), es decir, precipitando la sal de adición de ácido, que también se utiliza en la etapa b), es decir, poniendo en contacto la solución de ibrutinib con el ácido. Se ha encontrado que el enfriamiento en la etapa c) es ventajoso para la preparación del precipitado de la sal de adición de ácido de ibrutinib, ya que el precipitado se puede eliminar fácilmente de la solución y muestra características de fluidez ventajosas.

35 El procedimiento de la presente invención permite sorprendentemente preparar sales de adición de ácido de ibrutinib con muy alta pureza, especialmente adecuadas para composiciones farmacéuticas, que también tienen una solubilidad mejorada en comparación con la base libre de ibrutinib.

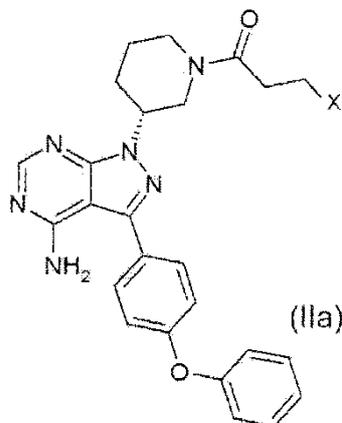
40 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a sales de adición de ácido de ibrutinib que tienen una alta pureza, especialmente adecuadas para composiciones farmacéuticas, de al menos el 99,0 %, más preferentemente al menos el 99,5 %, más preferentemente al menos el 99,8 %, en particular al menos el 99,9 %. La pureza se puede determinar por HPLC/UV (como se define a continuación) y se expresa en [% de área] a la longitud de onda de la detección UV de $\lambda = 230$ nm. Preferentemente se consigue la misma pureza, es decir, de al menos el 99,0 %, más preferentemente al menos el 99,5 %, más preferentemente al menos el 99,8 %, en particular al menos el 99,9 % en [% de área] a la longitud de onda de la detección UV de $\lambda = 254$ nm.

45 Las sales de adición de ácido de ibrutinib se pueden preparar con ácidos conocidos para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la invención, se utilizan ácidos inorgánicos, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, más preferentemente se usa ácido clorhídrico.

50 Se ha encontrado que cuando las sales de adición de ácido de ibrutinib se preparan de acuerdo con procesos conocidos para la preparación de sales de adición de ácido en condiciones convencionales, por ejemplo, la adición de ácidos a ibrutinib en un disolvente adecuado a temperatura ambiente, se forman las impurezas, que parecen ser productos de reacción de una adición nucleófila del ácido en el doble enlace acrílico de ibrutinib. Los inventores han descubierto además que el aumento de la temperatura durante o después de la adición del ácido condujo a una preparación casi cuantitativa del producto de reacción de adición del ácido con el doble enlace acrílico de ibrutinib. Por otro lado, los inventores encontraron que enfriar la solución durante la etapa de agregar el ácido a la solución de ibrutinib permite la preparación de la sal de adición de ácido con alta pureza y, en particular, con un contenido muy bajo del producto de reacción de adición.

55 Por lo tanto, La presente invención también se refiere a sales de adición de ácido de ibrutinib, en particular de los ácidos definidos en lo anterior, en las que el contenido del producto de reacción de adición del ácido agregado con el doble enlace acrílico de ibrutinib es inferior al 1 % en peso, preferentemente inferior al 0,5 % en peso, más

preferentemente inferior al 0,2 % en peso, en particular inferior al 0,1 % en peso. En general, el producto de reacción de adición del ácido agregado con el doble enlace acrílico de ibrutinib tiene la fórmula química (IIa):



5 en la que el residuo X corresponde al ácido desprotonado Cl o Br, respectivamente, preferentemente el residuo X es Cl.

Sorprendentemente se ha encontrado que parece que solo dos sales seleccionadas, a saber, la sal de clorhidrato y de bromhidrato de ibrutinib, pueden obtenerse en estado cristalino y en excelente estado puro. Esto permite la preparación de un principio farmacéutico activo en buena calidad cristalina con propiedades de manejo ventajosas tales como buena fluidez, especialmente adecuado para composiciones farmacéuticas, que también tiene una solubilidad mejorada en comparación con la base libre de ibrutinib.

10 En una realización preferida la presente invención se refiere a clorhidrato de ibrutinib. El clorhidrato de ibrutinib se caracteriza por un espectro de RMN ¹H que muestra las siguientes señales: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,60 (m, 1 H); 1,86 - 1,98 (m, 1 H); 2,15 (m, 1 H); 2,23 (m, 1 H); 2,98 - 3,10 (m, 0,5 H); 3,22 (m, 1 H); 3,61 - 3,76 (m, 0,5 H); 4,05 (m, 0,5 H); 4,16 (m, 1 H); 4,54 (m, 0,5 H); 4,75 (m, 1 H); 5,53 - 5,73 (m, 1 H); 5,99 - 6,20 (m, 1 H); 6,60 - 6,93 (m, 1 H); 7,07 - 7,24 (m, 5 H); 7,37 - 7,49 (m, 2 H); 7,65 (d, J = 8,21 Hz, 2 H); 8,57 (s, 1 H). En la figura 1 se muestra un espectro de RMN ¹H del clorhidrato de ibrutinib.

15 El clorhidrato de ibrutinib se caracteriza además por un espectro IR que muestra los siguientes picos: 3350; 3001; 1676; 1637; 1614; 1599; 1518; 1489; 1452; 1439; 1346; 1232; 1200; 1165; 1134; 1092; 987; 964; 868; 847; 789; 754; 723; 692; 629 cm⁻¹. En la figura 2 se muestra un espectro IR de clorhidrato de ibrutinib.

20 Se ha encontrado que, mediante el procedimiento de la invención, el clorhidrato de ibrutinib se puede preparar con excelente pureza. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a sales de adición de ácido de ibrutinib cristalinas, en particular, clorhidrato de ibrutinib cristalino y bromhidrato de ibrutinib cristalino. Mientras que la base de ibrutinib (forma A) es sustancialmente insoluble a pH 4,5 y pH 6,8, el clorhidrato de ibrutinib tiene una solubilidad en agua a 37 °C de 0,02 mg/ml y de 0,05 mg/ml a pH 4,5 y pH 6,8 respectivamente (después de 1 hora) y de 0,46 mg/ml y 0,41 mg/ml a pH 4,5 y pH 6,8 respectivamente (después de 24 horas).

25 Además como se esperaba, la base de ibrutinib (forma A) tiene mayor solubilidad a pH 1,2 (en HCl 0,1 M) de 2,07 mg/ml. Sin embargo, el clorhidrato de ibrutinib cristalino tiene una solubilidad inesperadamente alta a pH 1,2 (en HCl 0,1 M) de 7,37 mg/ml.

Esto puede dar como resultado una biodisponibilidad significativamente mayor del principio activo.

30 En una realización preferida la presente invención proporciona clorhidrato de ibrutinib cristalino en una determinada forma polimórfica que muestra un patrón de DRXP que tiene picos a+ 9,8, 13,6, 15,1, 17,0 y 21,1 grados 2-theta ± 0,2 grados 2-theta o 9,8 ± 0,1 °2-θ, 15,3 ± 0,1°2-θ, 21,1 ± 0,1°2-θ, 22,6 ± 0,1°2-θ y 24,3 ± 0,1°2-θ. Otros picos característicos están en 8,1, 8,2, 14,2, 19,9 y 28,9 grados 2-theta ± 0,2 grados 2-theta o 13,5 ± 0,1 °2-θ, 16,5 ± 0,1°2-θ, 17,0 ± 0,1°2-θ, 25,5 ± 0,1°2-θ y 28,9 ± 0,1°2-θ.

35 En una realización preferida particular, la forma cristalina polimórfica del clorhidrato de ibrutinib de la presente invención muestra sustancialmente el patrón de DRXP de la figura 3.

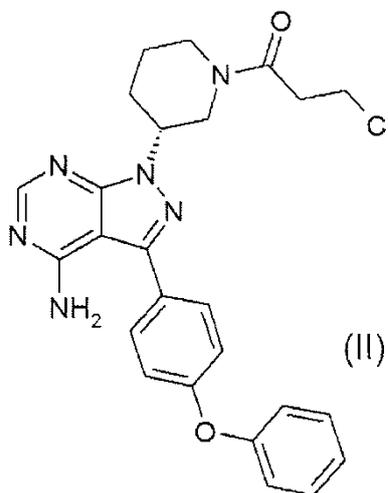
40 El clorhidrato de ibrutinib cristalino de acuerdo con la presente invención se caracteriza además por un termograma de DSC que muestra una amplia endotermia con una temperatura de inicio de aprox. 150 °C (± 5 °C) y una temperatura máxima de 205 ° (± 1 °C), seguida de una amplia exotermia con una temperatura de inicio a 215 °C (± 5 °C) y una temperatura máxima de 217 °C (± 2 °C). En la figura 4 se muestra un termograma de DSC característico.

En una realización preferida la presente invención se refiere a bromhidrato de ibrutinib. El bromhidrato de ibrutinib se caracteriza por un espectro de RMN ¹H que muestra las siguientes señales: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,60 (m, 1 H); 1,86 - 1,98 (m, 1 H); 2,15 (m, 1 H); 2,23 (m, 1 H); 2,98 - 3,10 (m, 0,5 H); 3,22 (m, 1 H); 3,61 - 3,76 (m, 0,5 H); 4,05 (m, 0,5 H); 4,16 (m, 1 H); 4,54 (m, 0,5 H); 4,75 (m, 1 H); 5,53 - 5,73 (m, 1 H); 5,99 - 6,20 (m, 1 H); 6,60 - 6,93 (m, 1 H); 7,07 - 7,24 (m, 5 H); 7,37 - 7,49 (m, 2 H); 7,65 (d, J = 8,21 Hz, 2 H); 8,57 (s, 1 H). El espectro de la RMN ¹H del bromhidrato de ibrutinib se muestra en la figura 8.

En una realización preferida la presente invención se refiere a bromhidrato de ibrutinib, que se caracteriza por una difracción DRXP que tiene picos a 5,5, 18,1, 22,3, 24,5 y 26,9 grados 2-theta ± 0,2 grados 2-theta. El bromhidrato de ibrutinib se caracteriza además por picos de difracción de DRXP a 12,3, 15,6, 18,3, 20,2, 21,6 y 24,4 grados 2-theta ± 0,2 grados 2-theta.

En la figura 9 se muestra un patrón de difracción de DRXP del bromhidrato de ibrutinib.

Como se analizó previamente, los inventores encontraron que cuando las sales de adición de ácido de ibrutinib se preparan por procesos en condiciones convencionales, se forman las impurezas. Sin desear limitarse por la teoría, parece que estas impurezas se generan por la adición nucleofílica del ácido al doble enlace acrílico de ibrutinib. Con el fin de confirmar esta teoría, se investigó la estructura química de una impureza, que se obtiene cuando se usa cloruro de hidrógeno como ácido para preparar clorhidrato de ibrutinib. La impureza se purificó e investigó por espectrometría de masas y espectroscopía por RMN ¹H. La estructura química propuesta de la impureza como producto de adición nucleofílica de HCl a ibrutinib, se muestra en la siguiente fórmula (II):



El espectro de la RMN ¹H del compuesto de fórmula (II), como se muestra en la figura 5, comprende los siguientes picos de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,44 - 1,73 (m, 1 H); 1,90 (m, 1 H); 2,07 - 2,31 (m, 2 H); 2,65 - 2,78 (m, 0,5 H); 2,80 - 3,00 (m, 2 H); 3,15 (m, 1 H); 3,63 (m, 0,5 H); 3,69 - 3,80 (m, 2 H); 3,87 (m, 0,5 H); 4,05 (m, 0,5 H); 4,15 (m, 0,5 H); 4,52 (m, 0,5 H); 4,68 (m, 0,5 H); 4,77 - 4,91 (m, 0,5 H); 7,01 - 7,23 (m, 5 H); 7,42 (m, 2 H); 7,57 - 7,70 (m, 2 H); 8,54 - 8,64 (m, 1 H).

Puede obtenerse un compuesto de fórmula (II) en forma de impureza cuando se prepara clorhidrato de ibrutinib. Por lo tanto un compuesto de fórmula (IIa), en particular un compuesto de fórmula (II), es adecuado para la determinación de la pureza de ibrutinib y formulaciones farmacéuticas que comprenden ibrutinib, en particular cuando el ibrutinib está en forma de una sal de adición de ácido, tal como las descritas anteriormente. Además, estos compuestos de fórmula (IIa) y (II) son adecuados en un procedimiento para la preparación de ibrutinib con alta pureza, en particular en una pureza como se define anteriormente. Preferentemente, el ibrutinib está en forma de una sal de adición de ácido, en particular las sales de adición de ácido tal como se definen anteriormente.

Por lo tanto se describe el uso de un compuesto de fórmula (IIa), en la que X es Cl o Br, para la determinación de la pureza de ibrutinib en una formulación farmacéutica que comprende ibrutinib, en la que el ibrutinib está preferentemente en forma de una sal de adición de ácido. Además se describe el uso de un compuesto de fórmula (IIa), en la que X es Cl o Br, en un procedimiento para la preparación de ibrutinib o una formulación farmacéutica que comprende ibrutinib con alta pureza, en la que el ibrutinib está preferentemente en forma de una sal adicional ácida.

La presente invención se refiere además a una preparación farmacéutica que comprende una sal de adición de ácido de ibrutinib de acuerdo con la presente invención, preferentemente la sal de adición de ácido de ibrutinib con ácido clorhídrico, en particular ibrutinib cristalizado, por ejemplo, la forma polimórfica como se define anteriormente. La preparación farmacéutica de la presente invención es preferentemente una preparación oral sólida, tal como una cápsula o un comprimido.

La preparación farmacéutica puede contener adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

- tales como rellenos, aglutinantes, deslizantes, disgregantes, agentes reguladores de flujo y agentes liberadores. Los excipientes adecuados se desvelan, por ejemplo, en "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", publicado por H.P. Fielder, 4ª edición y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3ª edición, publicado por A.H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EE.UU. y Pharmaceutical Press, Londres.
- 5 Los rellenos adecuados son, por ejemplo, lactosa e hidrogenofosfato de calcio. Los rellenos pueden estar presentes en una cantidad del 0 - 80 % en peso, preferentemente en una cantidad del 10 - 60 % en peso del peso total de la composición.
- 10 Son aglutinantes adecuados, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, azúcares, dextrano o almidón de maíz. Los aglutinantes pueden estar presentes en una cantidad del 0-80 % en peso, preferentemente en una cantidad del 10-60 % en peso del peso total de la composición.
- 15 Los deslizantes adecuados son, por ejemplo, sales de metales alcalinotérreos de ácidos grasos, tal como ácido esteárico. El deslizante puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad del 0 - 2% en peso, preferentemente en una cantidad del 0,5 - 1,5 % en peso del peso total de la composición.
- Los disgregantes adecuados son, por ejemplo, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilglicolato de sodio (tal como Explotab) y bicarbonato de sodio. El disgregante puede estar presente en una cantidad del 0 - 20% en peso, preferentemente en una cantidad del 1 - 15 % en peso del peso total de la composición.
- 20 Un agente regulador de flujo adecuado es, por ejemplo, sílice coloidal. El agente regulador del flujo puede estar presente en una cantidad del 0 - 8 % en peso, preferentemente en una cantidad del 0,1 - 3 % en peso del peso total de esta composición.
- 25 Un agente de liberación adecuado es, por ejemplo, talco. El agente de liberación puede estar presente en una cantidad de 0 - 5 % en peso, preferentemente en una cantidad del 0,5 - 3 % en peso del peso total de la composición.
- La preparación farmacéutica de la presente invención se puede preparar por procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica.
- La figura 1a adjunta muestra el espectro de la RMN ¹H del clorhidrato de ibrutinib (gráfico superior) en comparación con el espectro de la RMN ¹H de la base libre de ibrutinib (gráfico inferior) (RMN ¹H en DMSO-d₆, 400 MHz).
- 30 La figura 1b muestra un recorte ampliado del espectro de la RMN ¹H del clorhidrato de ibrutinib (gráfico superior) en comparación con el presunto espectro de la RMN¹H del fosfato de ibrutinib (gráfico inferior) (RMN ¹H en DMSO-d₆, 400 MHz).
- La figura 2 muestra un espectro IR de clorhidrato de ibrutinib.
- La figura 3 muestra un patrón de DRXP de clorhidrato de ibrutinib cristalino.
- 35 La figura 4 muestra un termograma DSD de clorhidrato de ibrutinib.
- La figura 5 muestra un espectro de RMN ¹H del compuesto (II).
- La figura 6 muestra un espectro de masas del compuesto (II).
- La figura 7 muestra el espectro TGA del clorhidrato de ibrutinib cristalino.
- La figura 8 muestra el espectro de la RMN ¹H del bromhidrato de ibrutinib (RMN ¹H en DMSO-d₆, 400 MHz).
- 40 La figura 9 muestra un patrón de DRXP de bromhidrato de ibrutinib cristalino.
- La figura 10 muestra un patrón de DRXP de metilsulfonato de ibrutinib amorfo (solo para referencia).
- La figura 11 muestra un patrón de DRXP de ibrutinib etano disulfonato amorfo (solo para referencia).
- La figura 12 muestra un patrón de DRXP de sulfonato de ibrutinib amorfo (solo para referencia).
- La invención se ilustrará ahora por los ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes.

45 **Procedimientos analíticos**

Espectroscopía por RMN ¹H

ES 2 727 952 T3

Instrumento: Espectrómetro de RMN Varian Mercury 400 Plus, Oxford AS, 400 MHz.

HPLC/UV

5 Instrumento: Agilent 1200
 Volumen de inyección: 5 µl
 Disolvente A: acetonitrilo
 Disolvente B: KH₂PO₄ 0,001 M
 Caudal: 1,5 ml/min
 Temperatura: TA
 10 Columna: Discovery C18, 150 * 4,6 mm, 5 µm

tiempo [min]	Disolvente B [%]
0,00	75
8,00	40
13,00	40
14,00	75
17,00	75

CLEM

20 Instrumento: Agilent 1260 Infinity
 Volumen de inyección: 2 µl
 Disolvente A: acetonitrilo
 Disolvente B: agua + ácido fórmico al 0,1 % + ácido heptafluorobutírico al 0,05 %
 Caudal: 1 ml/min
 Temperatura: 40 °C
 25 Columna: Phenomenex Kinetex 2,6 µm C18 100 A 150 * 4,6 mm 2,6 µm
 Instrumento de masa: Agilent 6110 Quadrupol CL/EM

tiempo [min]	Disolvente B [%]
0,00	60
3,00	20
4,00	20
4,30	60
6,10	60

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

35 Instrumento: Mettler Toledo DSC 822E junto con un controlador de flujo de gas Mettler Toledo TS0800GC1 (Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Alemania)
 Crisol de aluminio: 40 µl
 Tapa: Perforada
 Intervalo de temperatura: de 30 °C a 350 °C
 Velocidad de calentamiento: 10 °C/min
 Descarga de nitrógeno: 50 ml/min
 Programa informático: Versión STARe. 8.10
 Interpretación: Modo endotérmico

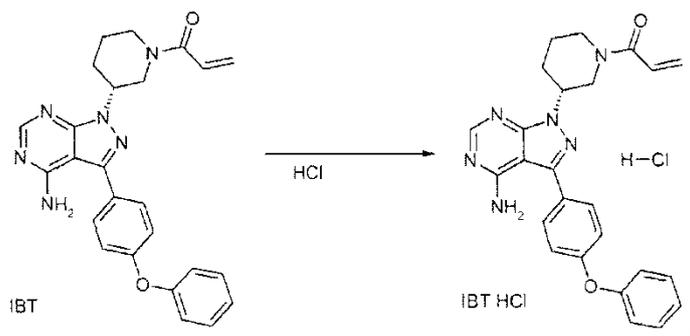
40 Difracción de rayos X de polvo (DRXP)

La muestra se analizó en un difractómetro de polvo de rayos X D8 Advance (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania). El soporte de la muestra se giró en un plano paralelo a su superficie a 20 rpm durante la medición. Otras condiciones para las mediciones se resumen en la siguiente tabla. Los datos en bruto se analizaron con el programa EVA (Bruker-AXS, Alemania). Las muestras se colocaron en capas sobre un portamuestras de silicona.

	medición estándar
45 radiación	Cu K _α (λ = 1,5406 Å)
Fuente	38 kV/40 mA
detector	Vantec
hendidura del detector	Variable

(continuación)	
medición estándar	
hendidura de divergencia	v6
hendidura anti-dispersante	v6
intervalo $2\theta/^\circ$	$2 \leq 2\theta \leq 55$
tamaño de etapa/ $^\circ$	0,017

Ejemplo 1: Preparación del clorhidrato de ibrutinib (IBT HCl) por procesos convencionales (experimentos 1 y 2) y por procesos de acuerdo con la presente invención (experimentos 3 a 6)



Experimento 1:

- 5 Se disolvieron 2,0 g (4,54 mmol) de ibrutinib (IBT) base en 10 ml de diclorometano (DCM) seguido de la adición de 20 ml de *terc*-butilmetiléter de metilo (MTBE). Mientras se agita a temperatura ambiente (22 °C), se añadieron 3,41 ml (6,8 mmol) de HCl 2 N en dietiléter (Et₂O) y se continuó la agitación durante 30 min. Después de la adición de otros 20 ml de MTBE, la formación de un fino precipitado blanco que poco después se convirtió en un semisólido viscoso y pegajoso. La solidificación se indujo por sonicación y los grumos resultantes se rasparon de la pared de vidrio con una espátula. La suspensión tosca se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con 20 ml de MTBE y se secaron 24 h a 40 °C/10 mbar.
- 10 Rendimiento: 2,07 g (95,6 %)
Pureza química: 94 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm).
Impureza prominente (compuesto de impureza IBT de fórmula (II)): 5,1/4,7 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm);

15 **Experimento 2:**

- Se disolvieron 15,0 g (34,1 mmol) de IBT base en 75 ml de DCM. Mientras se agita a temperatura ambiente (22 °C), se añadieron 25,5 ml (51,1 mmol) de HCl 2 N en Et₂O. Después de que se completara, la mezcla se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de 200 ml de MTBE. Utilizando un evaporador rotativo, el volumen se redujo a aprox. 200 ml, se añadieron otros 150 ml de MTBE y la mezcla se agitó durante 3 horas a 50 °C. El semisólido intermitentemente viscoso se convirtió en un sólido, que estaba firmemente sujeto a la pared interior de vidrio del matraz. El sólido se eliminó raspando y la suspensión se agitó durante otras 3 h. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con 100 ml de MTBE y se secó 24 h a 40 °C/10 mbar.
- 20 Rendimiento: 16,1 g (99,1 %)
Pureza química: 96 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm).
Impureza IBT (compuesto de fórmula (II)): 4,0/3,7 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm);
- 25

Experimento 3:

- Se disolvieron 5 g (11,4 mmol) de IBT base en 20 ml de DCM. La solución se enfrió a -10 °C y se agregaron 3,4 ml (13,6 mmol) de HCl 4 N en dioxano. La solución transparente se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición gota a gota de 200 ml de MTBE durante un período de 100 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0 °C. Después de la finalización, la fina suspensión de color blanco se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 18 h. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con 50 ml de MTBE y se secó 24 h a 40 °C/10 mbar.
- 30 Rendimiento: 4,95 g (91,4 %)
Pureza química: 99,4 /> 99,9 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm).
Impureza IBT (compuesto de fórmula (II)): 0,4/<0,1 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm);
- 35

Experimento 4:

- Se disolvieron 25 g (56,8 mmol) de IBT base en 100 ml de DCM. La solución se enfrió a -10 °C y se agregaron 17 ml (68,1 mmol) de HCl 4 N en dioxano. La solución transparente se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición gota a gota de 1 l de MTBE durante un período de 100 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de +2 °C. Después de la finalización, la fina suspensión de color blanco se dejó calentar a temperatura ambiente y la
- 40

agitación se continuó durante 18 h. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con 200 ml de MTBE y se secó 24 h a 40 °C/10 mbar.

Rendimiento: 26,2 g (96,8 %)

Pureza química: 99,8/99,9 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm).

5 Impureza IBT (compuesto de fórmula (II)): 0,10/<0,1 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm);

Experimento 5:

Se disolvieron 30 g (68,1 mmol) de IBT base en 120 ml de DCM. La solución se enfrió a -20 °C y se agregaron 57 ml (71,5 mmol) de HCl 1,25 N en isopropanol. La solución transparente se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición gota a gota de 1500 ml de MTBE durante un período de 3 horas, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10 °C. Después de la finalización, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 40 h. El fino sólido de color blanco resultante se eliminó por filtración, se lavó con 300 ml de MTBE y se secó 24 h a 50 °C/10 mbar.

10

Rendimiento: 30,1 g (92,4 %)

Pureza química: 99,7/99,8 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm).

15 Impureza IBT (compuesto de fórmula (II)): <0,1 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm);

Experimento 6:

Se disolvieron 3 g (6,81 mmol) de IBT base en 4 ml de DCM. La solución se enfrió a -20 °C y se agregaron 5,7 ml (7,15 mmol) de HCl 1,25 N en isopropanol (iPrOH). La solución transparente se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición gota a gota de 30 ml de iPrOH, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10 °C. Después de la finalización, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 18 h. El fino sólido de color blanco resultante se eliminó por filtración, se lavó con 10 ml de iPrOH y se secó 24 h a 50 °C/10 mbar.

20

Rendimiento: 2,90 g (89,3 %)

Pureza química: 99,9/99,9 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm).

Impureza IBT (compuesto de fórmula (II)): <0,1 % (área del pico a $\lambda = 230$ nm y 254 nm);

25 Los resultados de los experimentos 1 a 6 se resumen a continuación

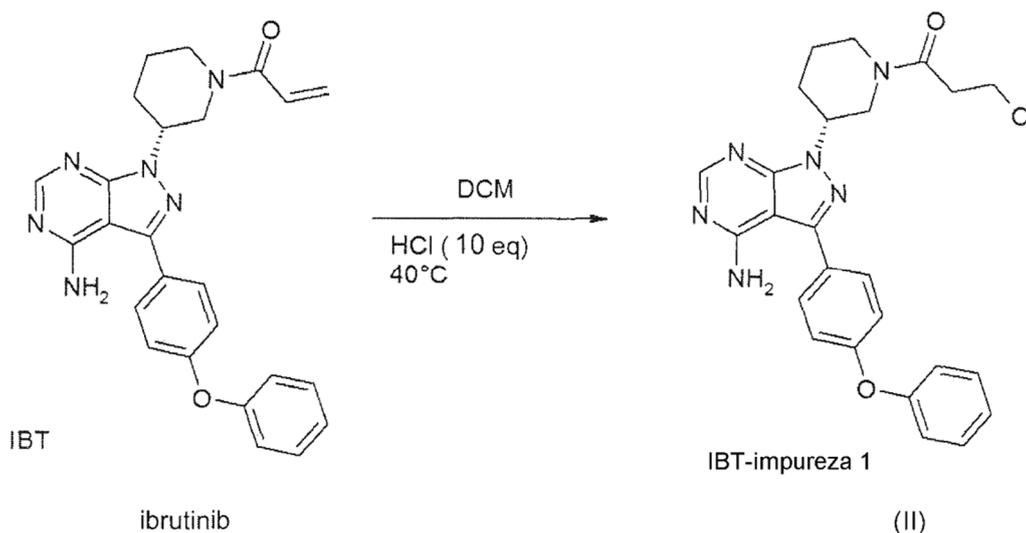
	Exp 1	Exp 2	Exp 3	Exp 4	Exp 5	Exp 6
Ibrutinib base en g	2,0	15,0	5,0	25,0	30,0	3,0
HCl, disuelto en	2 N en dietiléter	2 N en dietiléter	4 N en dioxano	4 N en dioxano	1,25 N en isopropanol	1,25 N en isopropanol
Exceso de HCl en eq.	1,5	1,5	1,2	1,2	1,05	1,05
temperatura de reacción en °C	22	22	-10	-10	-20	-20
Disolvente	diclorometano	diclorometano	diclorometano	diclorometano	diclorometano	diclorometano
antisolvente	MTBE	MTBE	MTBE	MTBE	MTBE	isopropanol
rendimiento en g	2,07	16,1	4,95	26,2	30,1	2,90
rendimiento en %	95,6	99,1	91,4	96,8	92,4	89,3
pureza en %	94,0	96,0	99,4	99,8	99,7	99,9

La conversión cuantitativa del ibrutinib en clorhidrato de ibrutinib se verifica por medio de superposición de la RMN ^1H que indica un desplazamiento completo del protón de pirimidinio de 8,24 ppm a 8,57 ppm (consultar la figura 1a) y por análisis termogravimétrico (consultar la figura 7).

5 Comparación de las solubilidades del clorhidrato de ibrutinib en valores de pH que son relevantes para el tracto gastrointestinal

solubilidad en mg/ml	pH 1,2 (HCl 0,1 M)			pH 4,5 (NaAc 20 mMol)			pH 6,8 (KH ₂ PO ₄ 50 mMol)		
	15 min	1 h	24 h	15 min	1 h	24 h	15 min	1 h	24 h
base	2,07	2,64	2,64	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
HCl	7,37	7,72	7,38	0,01	0,02	0,46	0,01	0,05	0,41

Ejemplo 2: Preparación del compuesto de fórmula (II)



10 A TA, se disolvieron 50 mg (0,11 mmol) de IBT base en 1,0 ml de DCM. Después de la adición de 0,57 ml (1,1 mmol) de HCl 2 N en Et₂O, se sometió la mezcla brevemente a ultrasonidos y se calentó a 40 °C. La formación de impurezas IBT (compuesto de fórmula (II)) se controló por HPLC/UV. Después de 26 h, la impureza 1 de IBT se aisló con una pureza química del 97 % ([% de área] a $\lambda = 230/254$ nm).

Ejemplo 3: Comparación de las preparaciones de sal de adición de ácido de ibrutinib

Los experimentos se llevaron a cabo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico y ácido fosfórico de acuerdo con los siguientes procedimientos generales:

15 Procedimiento I:

Se disolvió 1 eq. de ibrutinib (IBT) base en 28 eq. de diclorometano (DCM). La solución transparente se enfrió a -20 °C antes de agregar 1,05 eq. del ácido correspondiente (1,25 M en iPrOH). La solución se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de 190 eq. de *tert*-butilmetiléter (MTBE). Una vez completado, se dejó que la suspensión resultante alcanzara la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 24 h. El precipitado obtenido se eliminó por filtración, se lavó con MTBE y se secó a presión reducida para producir la correspondiente sal de adición de ácido.

Procedimiento II:

25 Se disolvió 1 eq. de ibrutinib (IBT) base en 14 eq. de diclorometano (DCM). La solución transparente se enfrió a 6-10 °C antes de agregar 1,05 eq del ácido correspondiente (1,25 M en iPrOH). La solución se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de 150 eq. de isopropanol (iPrOH). Una vez completado, se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 24 h. El precipitado obtenido se eliminó por filtración, se lavó con isopropanol y se secó a presión reducida para producir la correspondiente sal de adición de ácido.

30 Se demostró que ambos procedimientos arrojan resultados idénticos con respecto a la pureza química ($\geq 99,8$ %) y el estado morfológico. En la tabla a continuación se proporciona una descripción general de los ácidos aplicados y el estado sólido resultante.

ácido aplicado	pKa (1)	pKa (2)	sal de adición de ácido	morfología
ácido bromhídrico	-9,00		bromuro de ibrutinib	cristalina
ácido clorhídrico	-6,00		cloruro de ibrutinib	cristalina
ácido sulfúrico*	-3,00	1,99	hidrogenosulfato de ibrutinib	amorfa
ácido etanosulfónico*	-2,06	-1,50	hemi edisilato de ibrutinib	amorfa
ácido metanosulfónico*	-1,90		mesilato de ibrutinib	amorfa
ácido fosfórico*	2,15		ibrutinib base	
* solo para referencia				

Las figuras 10 a 12 muestran que hacer reaccionar ibrutinib con cualquiera de ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico o ácido sulfúrico conduce a sales de adición de ácido con morfología amorfa.

5 Además, sin desear quedar ligado a la teoría, parece que pueden obtenerse sales de adición de ácido cuando se aplica un ácido con un pKa inferior a aproximadamente 2. La figura 1b ilustra que la aplicación de ácido fosfórico no convierte el ibrutinib en una sal, debido al desplazamiento faltante del protón de pirimidinio en 8,24 ppm a 8,57 ppm en el espectro de la RMN ¹H como es el caso, por ejemplo, con ácido clorhídrico (compárese también con la figura 1a).

Resultados de la difracción de rayos X de polvo (DRXP)

10 El producto de adición de ácido ibrutinib HCl e ibrutinib HBr, tal como se obtuvo por los procedimientos descritos anteriormente se caracterizó por medio de difracción de rayos X de polvo. Se muestra en las figuras 3 y 9, respectivamente.

15 El difractograma de rayos X de polvo de ibrutinib HCl se caracteriza por los siguientes picos: 9,8, 13,6, 15,1, 17,0 y 21,1 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta o $9,8 \pm 0,1^\circ 2-\theta$, $15,3 \pm 0,1^\circ 2-\theta$, $21,1 \pm 0,1^\circ 2-\theta$, $22,6 \pm 0,1^\circ 2-\theta$ y $24,3 \pm 0,1^\circ 2-\theta$. Otros picos característicos están en 8,1, 8,2, 14,2, 19,9 y 28,9 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta o $13,6 \pm 0,1^\circ 2-\theta$, $16,5 \pm 0,1^\circ 2-\theta$, $17,0 \pm 0,1^\circ 2-\theta$, $25,5 \pm 0,1^\circ 2-\theta$ y $28,9 \pm 0,1^\circ 2-\theta$.

La lista completa de picos de difracción DRXP del clorhidrato de ibrutinib:

grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta	intensidad relativa
8,1	6,9 %
8,2	13,8 %
9,1	1,9 %
9,8	45,0 %
10,7	3,0 %
11,3	7,0 %
11,5	13,7 %
13,6	38,5 %
14,1	11,2 %
14,2	20,9 %
15,1	32,9 %
15,3	56,3 %
15,6	24,7 %
16,5	27,5 %
17,0	44,0 %
17,3	16,1 %
18,5	23,2 %
19,9	26,3 %
20,9	16,4 %
20,4	16,8 %
20,6	28,1 %
20,8	19,9 %
21,1	100,0 %
22,2	33,6 %
22,6	76,3 %
22,6	66,4 %
23,1	30,4 %
23,1	27,3 %

(continuación)

grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta	intensidad relativa
23,6	12,2 %
23,8	19,2 %
24,3	97,0 %
25,6	26,9 %
25,5	59,1 %
25,7	11,7 %
28,6	34,9 %
29,0	36,4 %
28,9	40,2 %
29,4	29,7 %
29,7	11,1 %
32,0	12,4 %
32,2	14,2 %
32,7	12,8 %

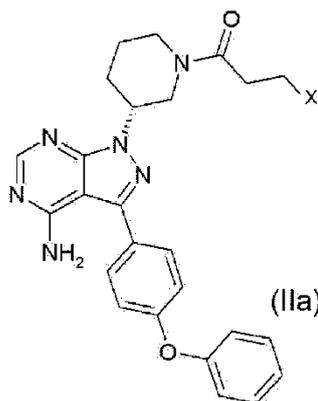
El difractograma de rayos X de polvo del HBr de ibrutinib se caracteriza por los siguientes picos: 5,5, 18,1, 22,3, 24,5 y 26,9 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta. Otros picos característicos están en 12,3, 15,6, 18,3, 20,2, 21,6 ° y 24,4 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta

- 5 La lista completa de los picos de difracción de la DRXP del bromhidrato de ibrutinib:

grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta	intensidad relativa
5,5	18,6 %
10,6	4,5 %
11,1	3,3 %
12,3	6,1 %
12,7	2,0 %
14,8	6,7 %
15,6	16,5 %
16,0	11,6 %
16,6	15,7 %
18,1	39,2 %
18,3	15,1 %
19,1	2,8 %
20,2	23,2 %
21,6	15,9 %
22,3	100,0 %
23,0	11,8 %
24,4	18,0 %
24,5	34,7 %
24,7	8,7 %
25,6	10,2 %
26,9	22,3 %
27,4	6,9 %
29,3	6,1 %
29,5	9,7 %
29,6	8,6 %
31,8	11,0 %
33,6	7,0 %
33,7	5,3 %
36,0	6,1 %
37,0	7,7 %
38,7	6,9 %
39,9	5,2 %
41,2	10,3 %
48,2	7,9 %

REIVINDICACIONES

1. Sal de adición de ácido de ibrutinib cristalina en la que el ácido es ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.
2. Sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una pureza de al menos el 99,0 %.
3. Sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el contenido de un producto de reacción de adición del ácido con el doble enlace acrílico de ibrutinib es inferior al 1 % en peso.
4. Sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el contenido del producto de reacción de adición es inferior al 0,5 % en peso, preferentemente inferior al 0,2 % en peso, más preferentemente inferior al 0,1 % en peso.
5. Sal de adición de ácido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es clorhidrato de ibrutinib cristalino y que muestra un patrón de DRXP que tiene picos a $9,8 \pm 0,1$ °2-theta, $15,3 \pm 0,1$ °2-theta, $21,1 \pm 0,1$ °2-theta, $22,6 \pm 0,1$ °2-theta y $24,3 \pm 0,1$ °2-theta.
6. Procedimiento de preparación de sal de adición de ácido de ibrutinib cristalina, en el que el ácido es ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de
 - a) disolver ibrutinib en un disolvente adecuado, preferentemente un disolvente orgánico y
 - b) poner en contacto la solución obtenida con el ácido, **caracterizado porque** durante la etapa de adición del ácido, la solución se enfría por debajo de la temperatura ambiente (22 °C).
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, procedimiento que comprende además la etapa de c) precipitar la sal de adición de ácido en un antidisolvente adecuado.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que la solución se enfría por debajo de 10 °C, preferentemente por debajo de 0 °C en las etapas b) y/o c).
9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el ácido es cloruro de hidrógeno.
10. Composición farmacéutica que comprende una sal de adición de ácido de ibrutinib cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
11. Composición que comprende
 - una sal de adición de ácido de ibrutinib cristalina en la que el ácido es ácido clorhídrico o ácido bromhídrico y un compuesto de fórmula (IIa)



- en la que X es Cl o Br,
 en la que, en la sal de adición de ácido de ibrutinib, el contenido del compuesto de fórmula (IIa) es inferior al 1 % en peso.

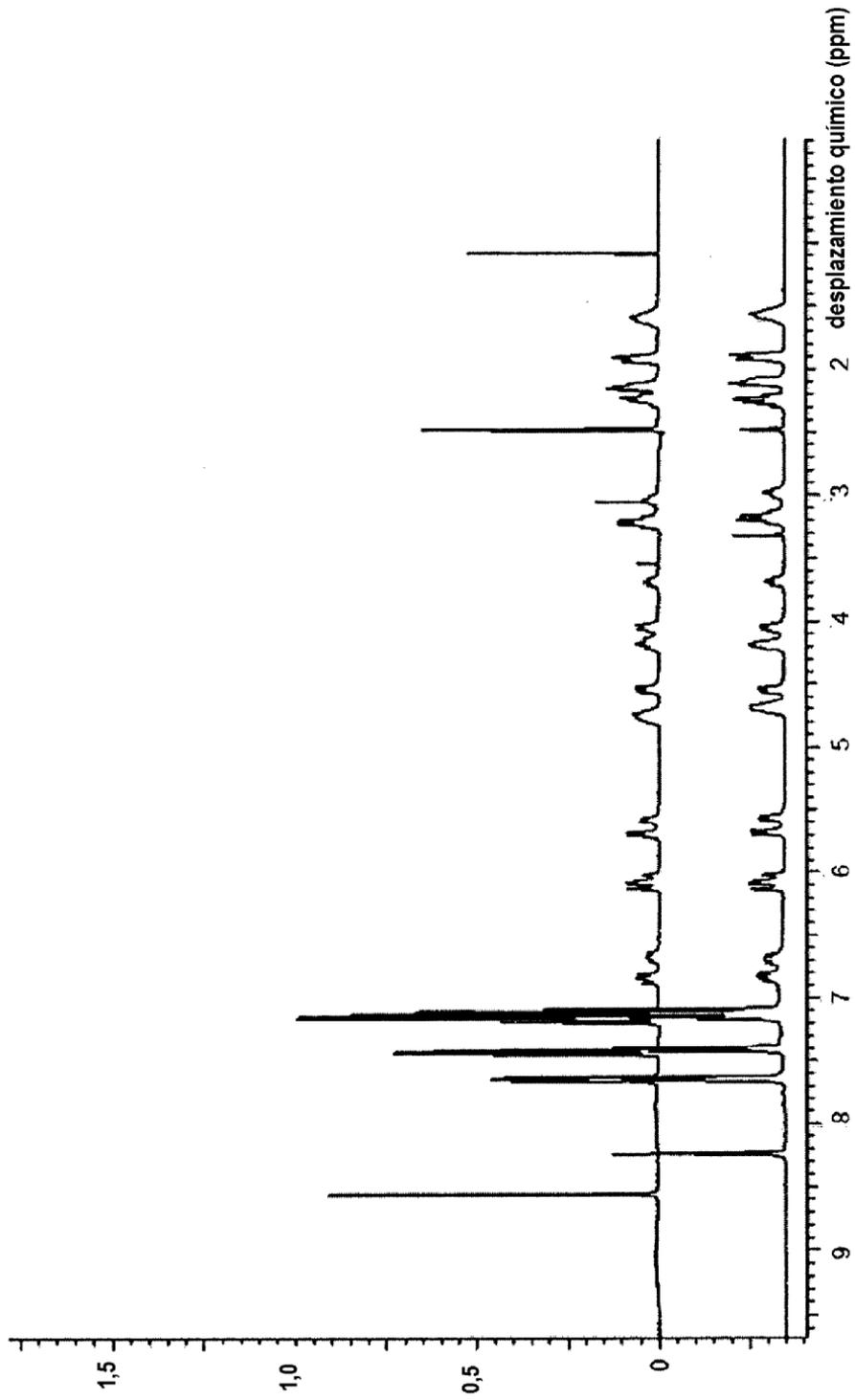


Figura 1a

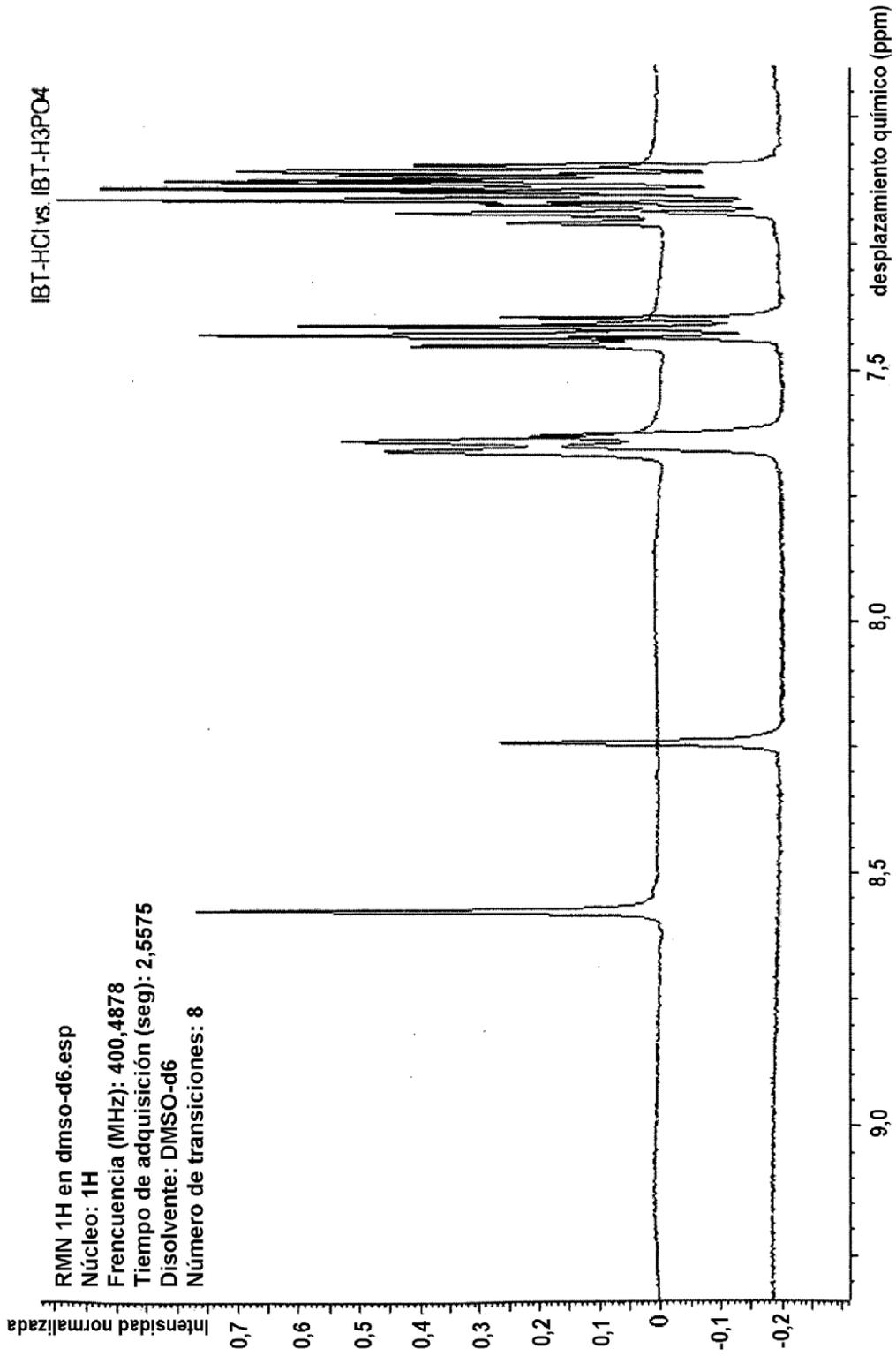


Figura 1b

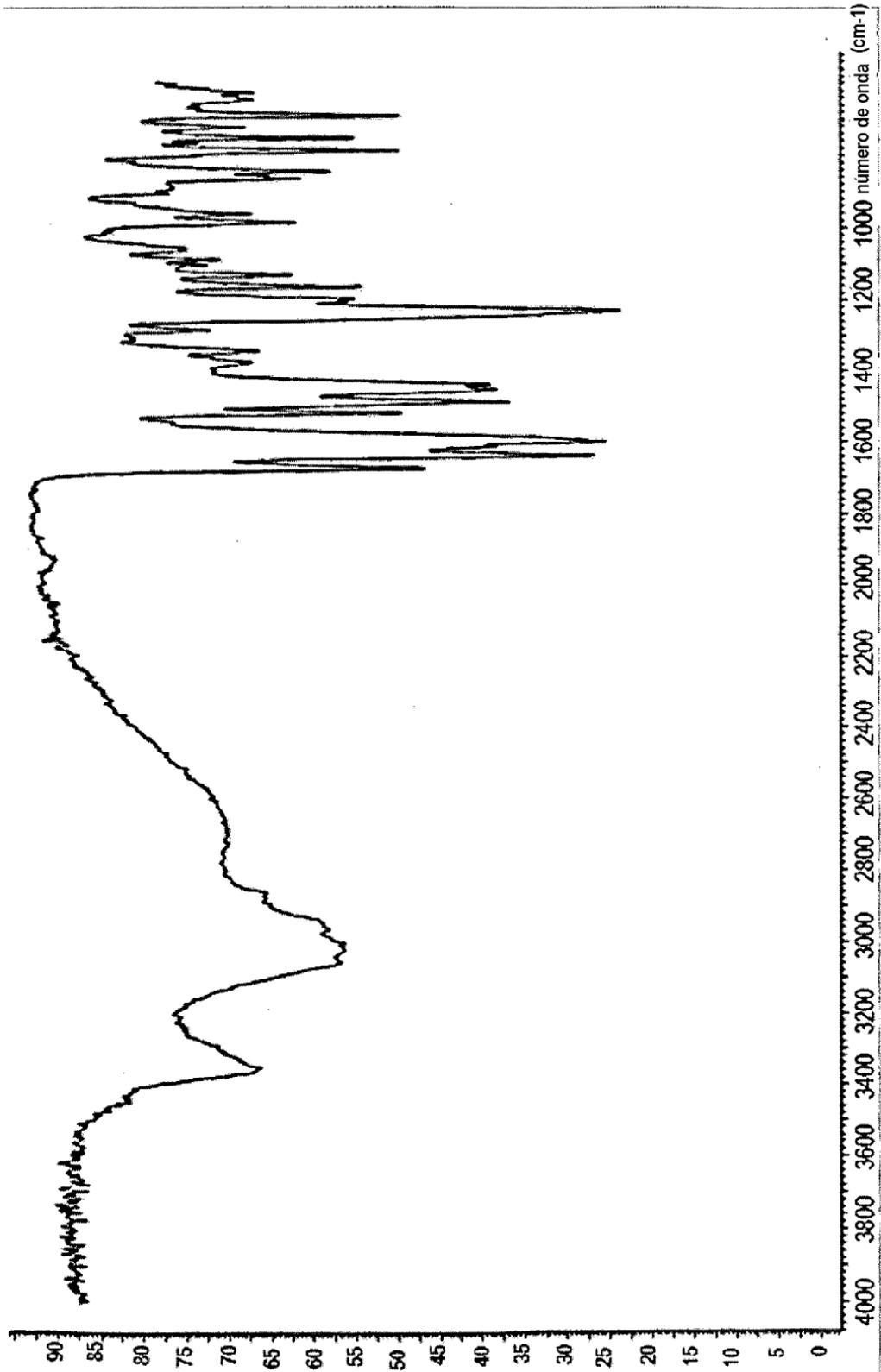


Figura 2

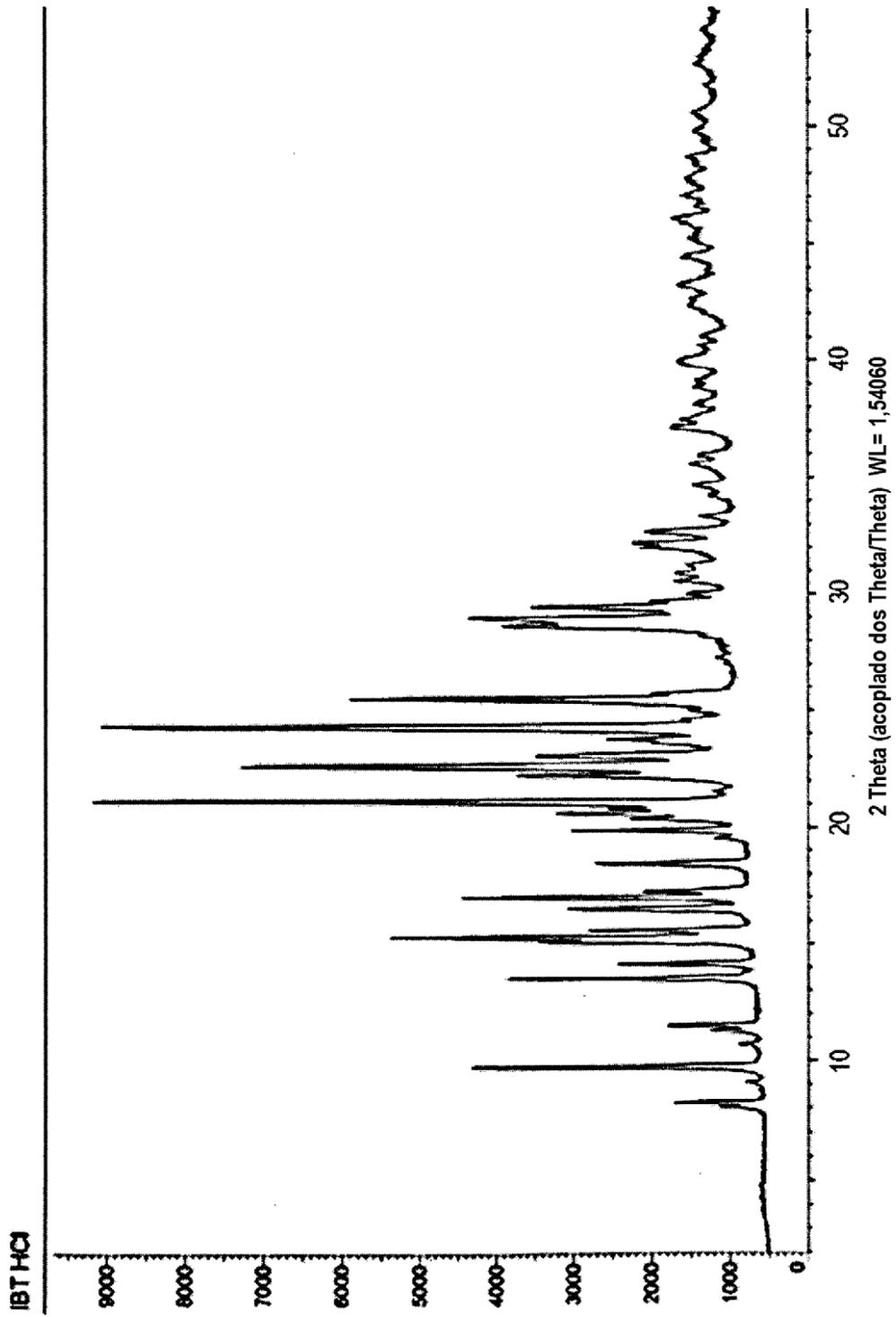


Figura 3

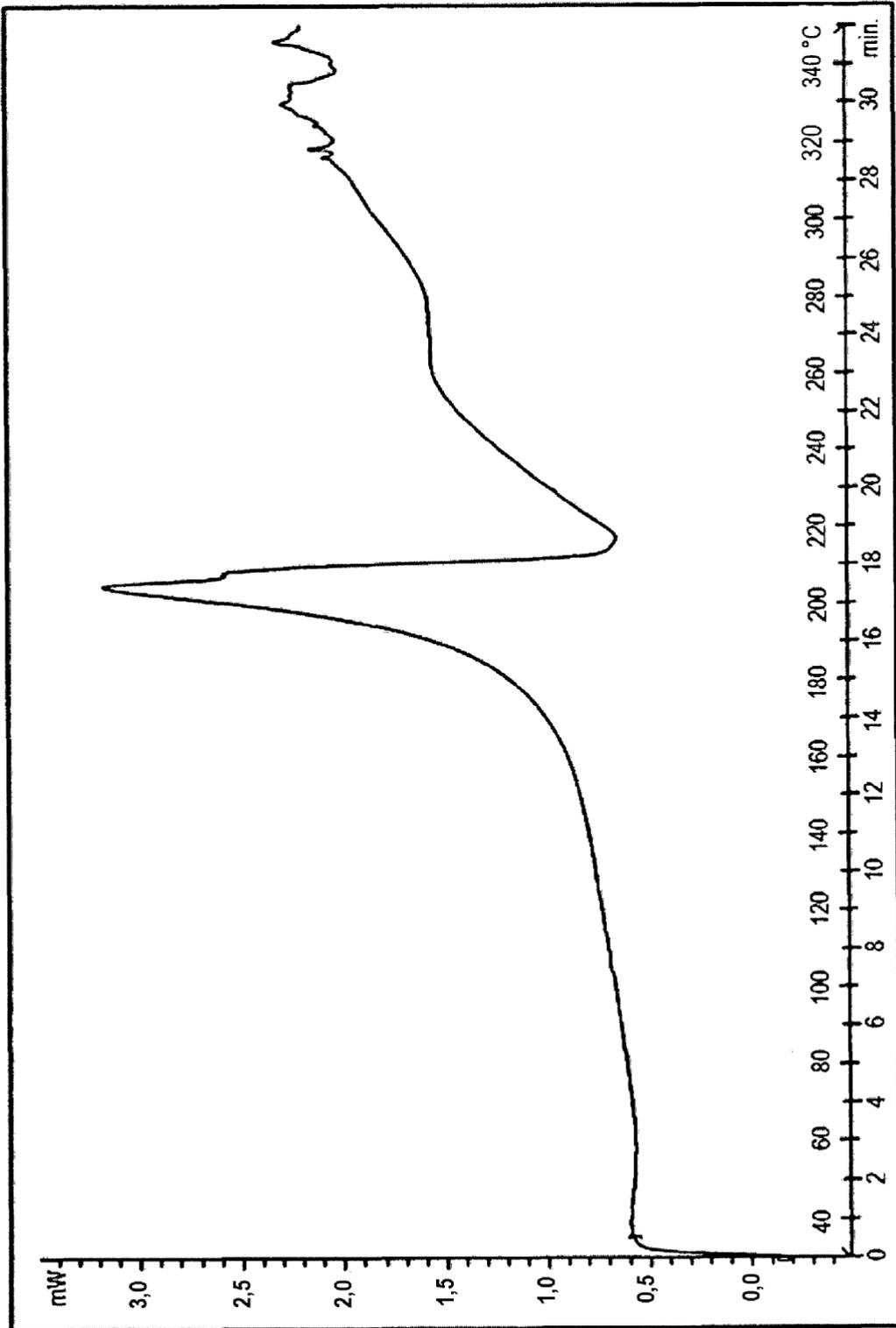


Figura 4

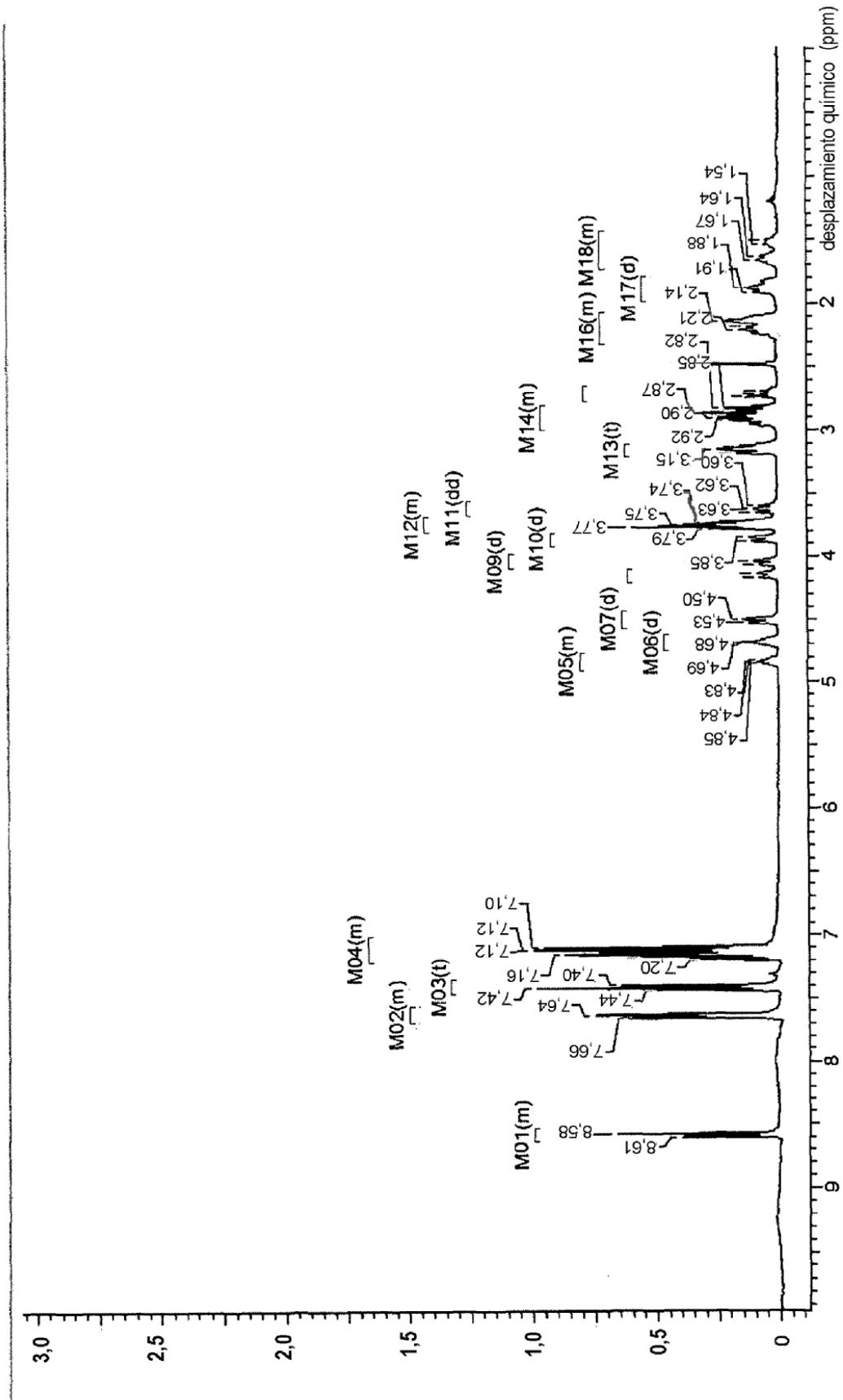


Figura 5

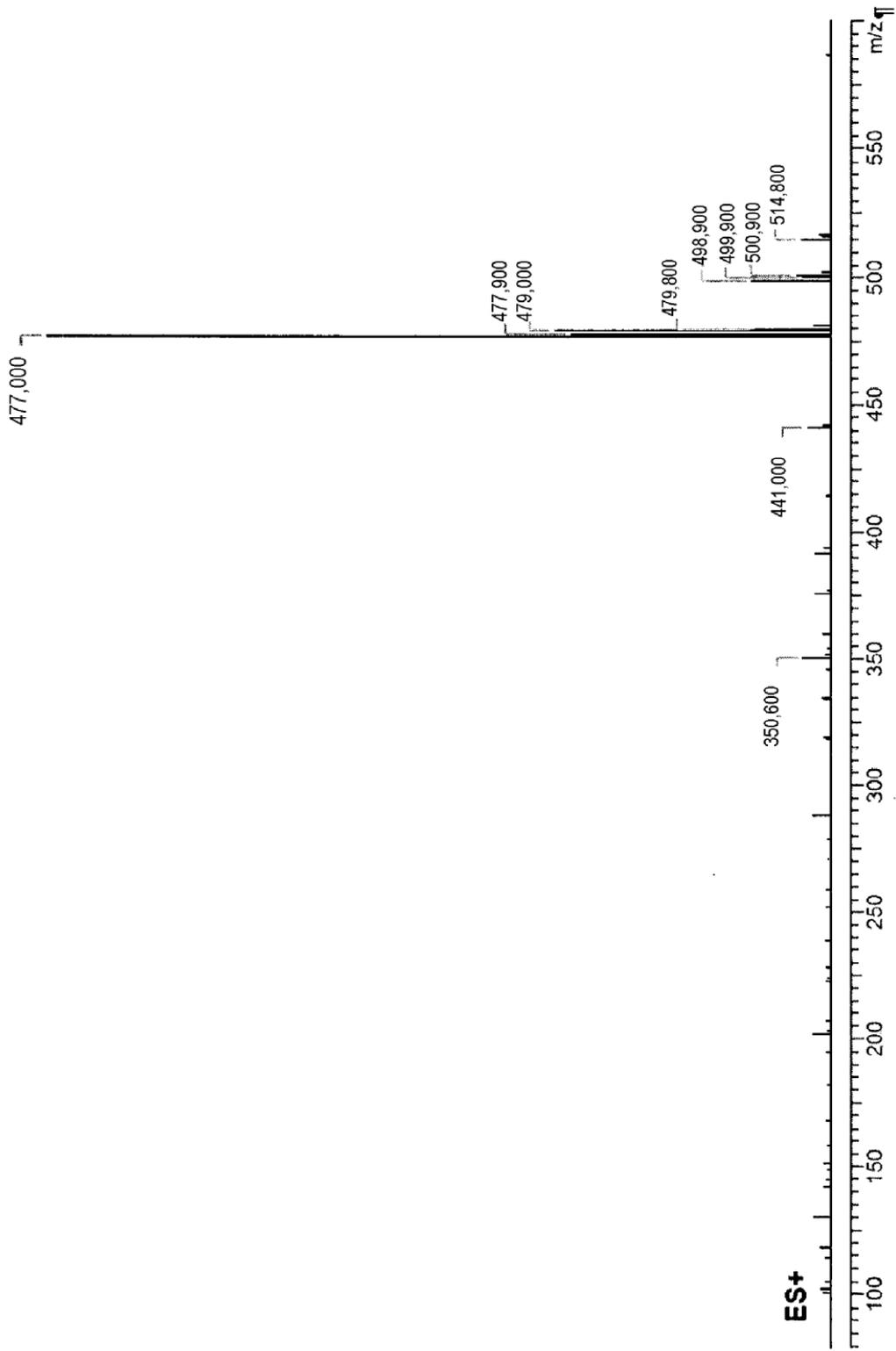


Figura 6

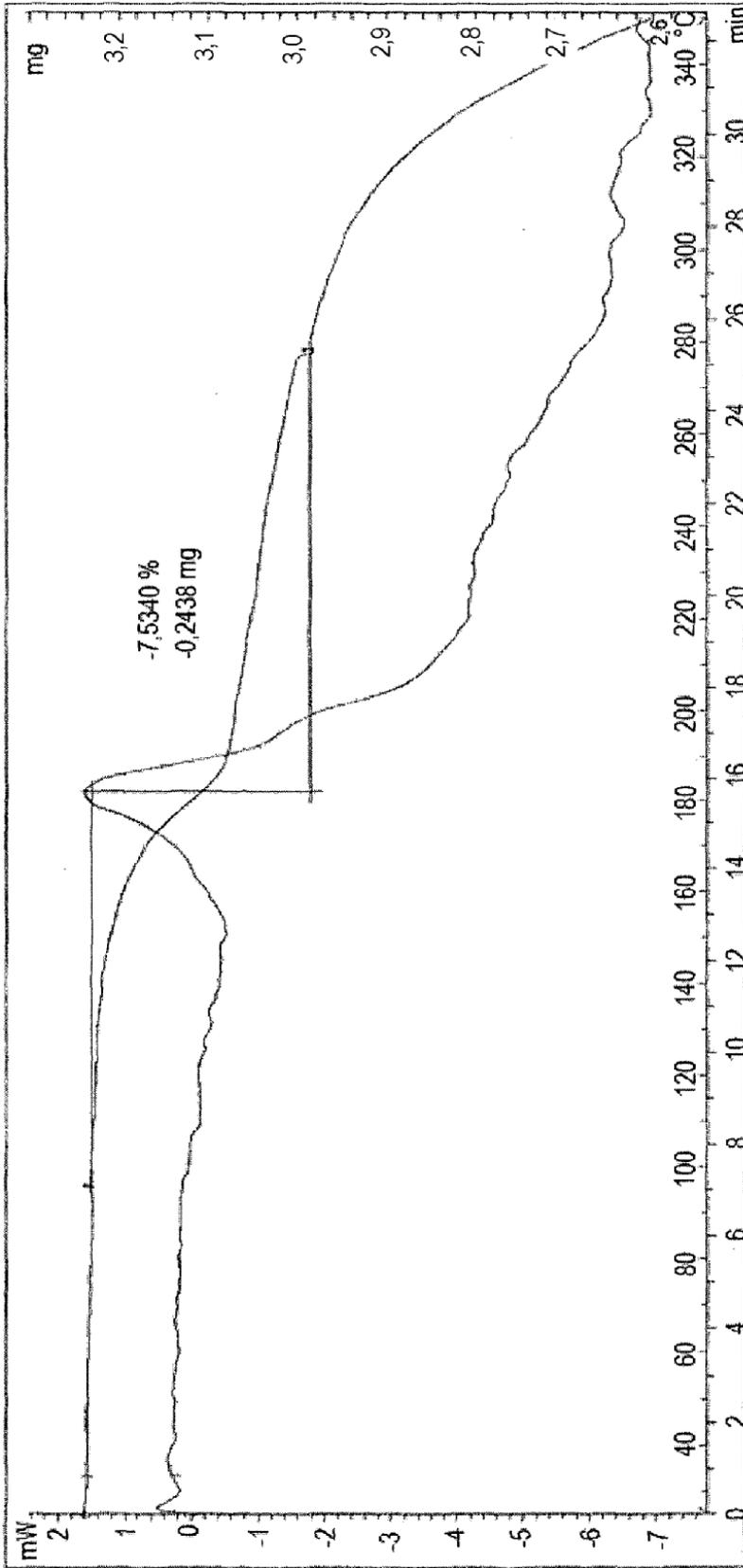


Figura 7

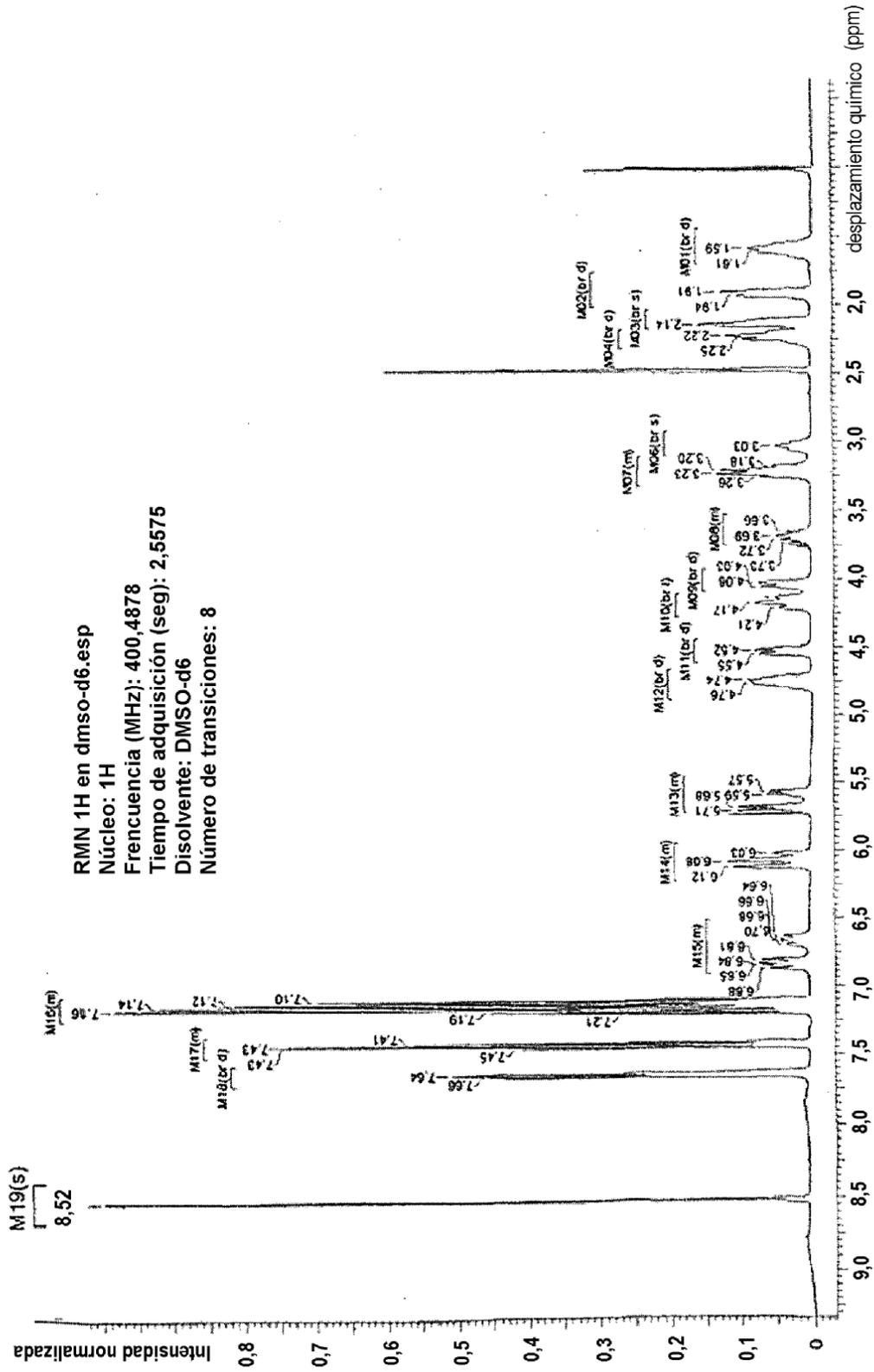


Figura 8

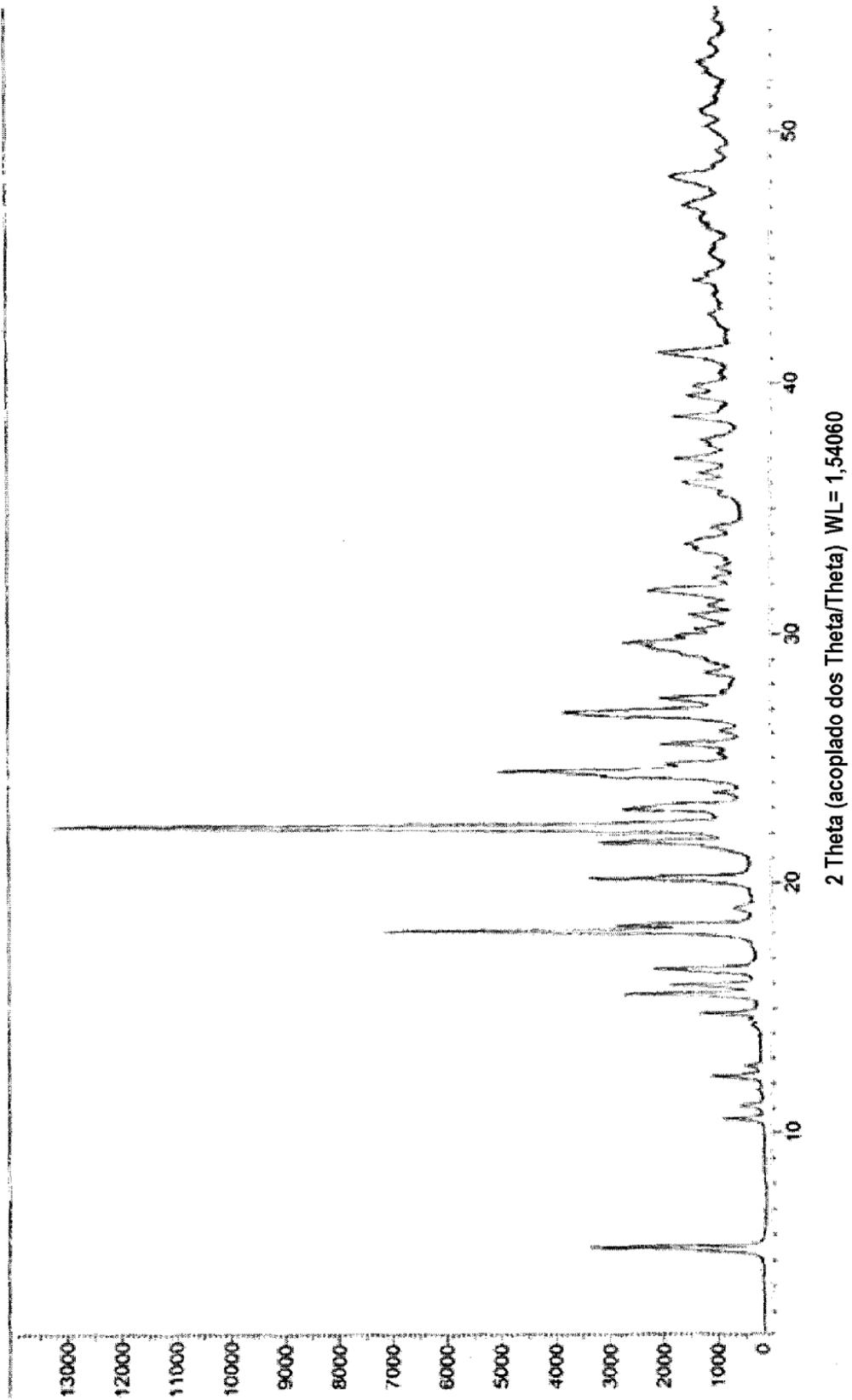


Figura 9

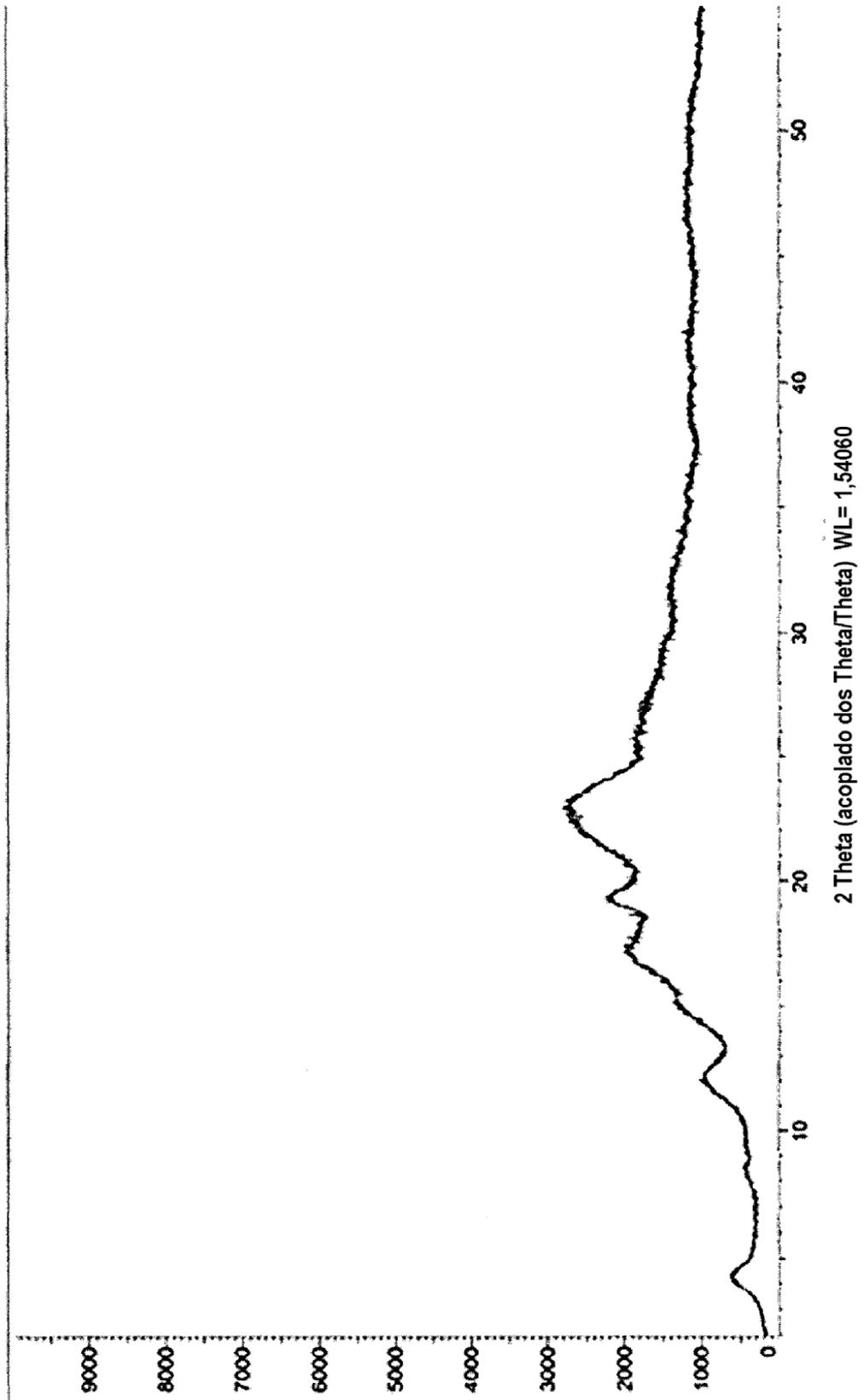


Figura 10

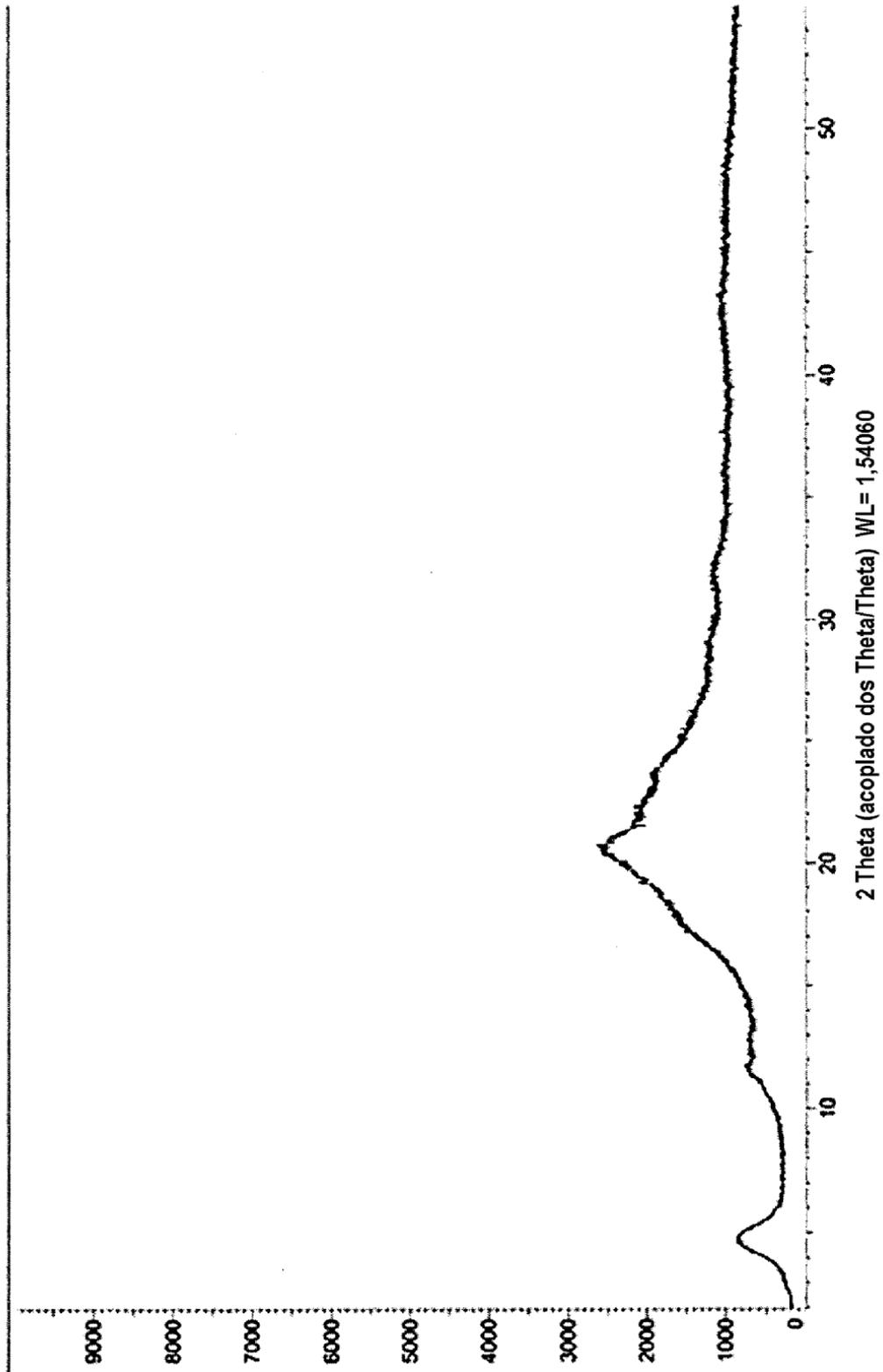


Figura 11

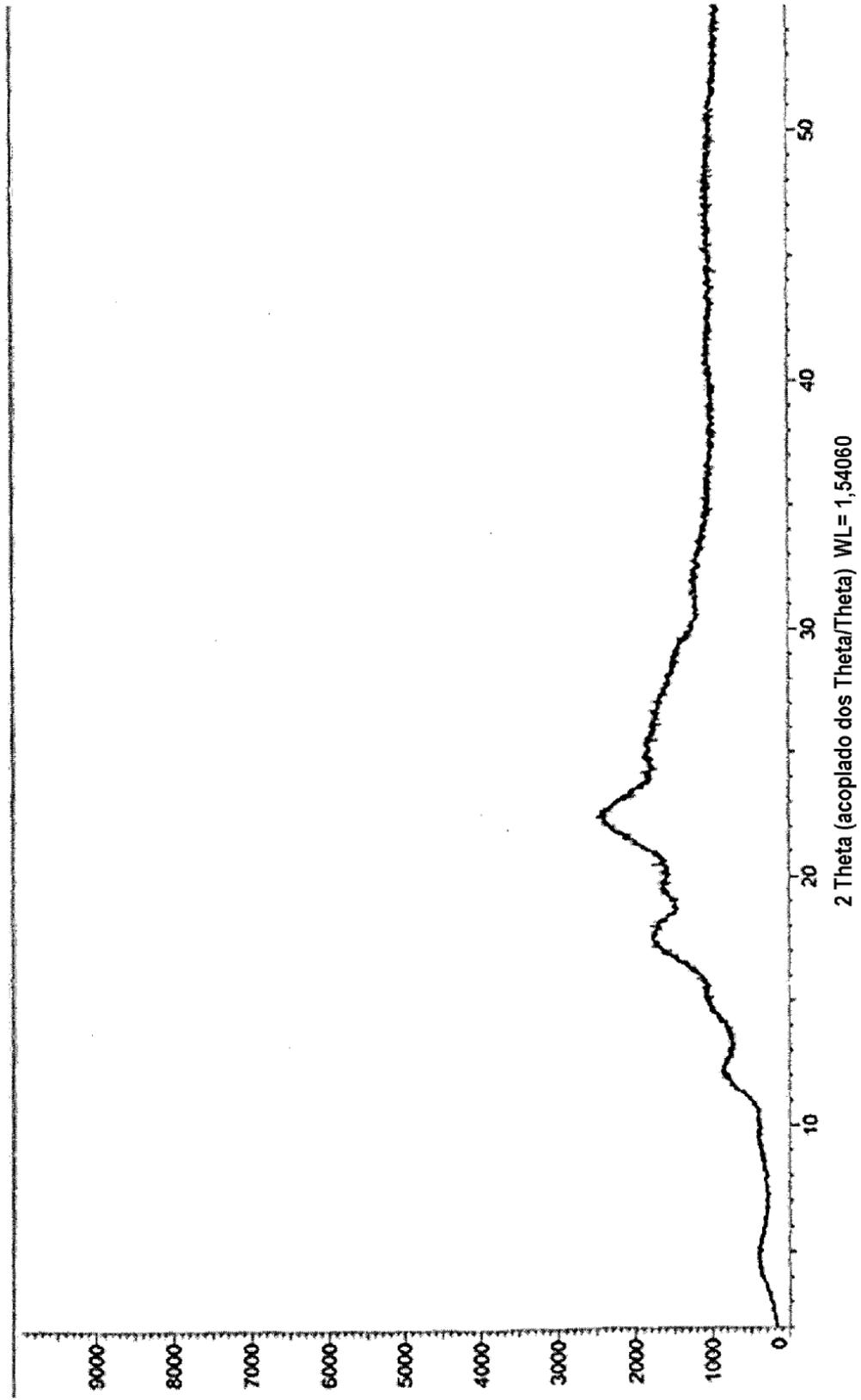


Figura 12