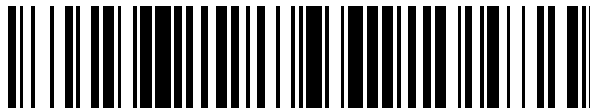


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 958**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (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: **12.07.2016 PCT/EP2016/066557**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021111**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2016 E 16739090 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3331881**

54 Título: **Nueva forma cristalina y aductos de ácido acético de palbociclib**

30 Prioridad:

**05.08.2015 EP 15179779**  
**18.09.2015 EP 15185891**  
**06.04.2016 EP 16164123**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GEIER, JENS;**  
**ALBRECHT, WOLFGANG;**  
**COUTABLE, LUDOVIC y**  
**ERDMANN, MANFRED**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 741 958 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).

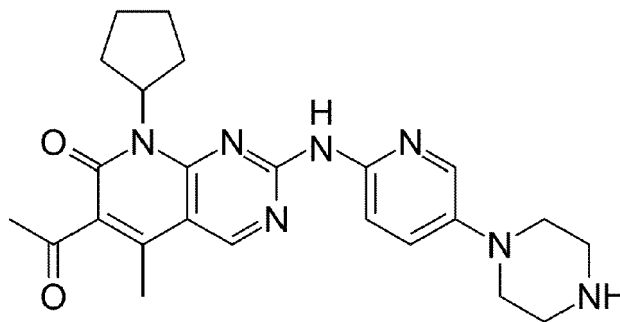
## DESCRIPCIÓN

Nueva forma cristalina y aductos de ácido acético de palbociclib

La presente invención se refiere a un aducto de palbociclib, a un método de preparación del mismo, así como a una composición farmacéutica que comprende el mismo.

- 5 El nombre de la IUPAC de palbociclib es 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[[5-(1-piperazinil)-2-piridinil]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

Palbociclib se representa por la siguiente estructura química según la fórmula (I):



Fórmula (I)

- 10 Palbociclib (también conocido como PD-0332991 o 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona) es un inhibidor selectivo de las cinasas dependientes de ciclina CDK4 y CDK6. El principio farmacéutico activo se administra en el tratamiento de cáncer de mama positivo para ER y negativo para HER2. Se notifica que se usa en combinación con un fármaco adicional (letrozol) para pacientes con cáncer de mama avanzado positivo para receptores de estrógenos.

- 15 El principio farmacéutico activo palbociclib se conoce a partir del documento WO 03/062236 A1.

En el documento WO 2014/128588 A1 se comentan dos formas sólidas de palbociclib, que se denominan forma A y forma B. Según dicha solicitud, la forma A puede usarse en formulaciones farmacéuticas, pero sólo si se prepara en una distribución de tamaño de partícula por encima de umbrales especificados, debido a la fuerte carga electrostática de partículas más pequeñas.

- 20 Con respecto a la forma B se dio a conocer un difractograma de polvo de rayos X y espectro de <sup>13</sup>C-CPMAS. Sin embargo, no se facilita ninguna información adicional, ni en cuanto a su síntesis ni en cuanto a sus propiedades. Por tanto, no puede considerarse que la solicitud anteriormente mencionada permita la supuesta forma B.

- 25 El documento WO 2014/128588 se refiere a la base libre cristalina de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, palbociclib, a composiciones farmacéuticas y a formas de dosificación que comprenden la base libre, y a métodos para preparar y usar tales compuestos, composiciones y formas de dosificación en el tratamiento de enfermedades de proliferación celular, tales como cáncer.

- 30 Se notifica que palbociclib (forma A) es un polvo de amarillo a naranja con un pKa de 7,4 (el nitrógeno de piperazina secundaria) y 3,9 (el nitrógeno de piridina). Supuestamente palbociclib en forma de base libre es prácticamente insoluble en agua. Sin embargo, cuando se somete a condiciones ácidas, tales como a o por debajo de pH 4, supuestamente palbociclib muestra una buena solubilidad.

- 35 Una opción para potenciar la solubilidad es la formación de una sal de adición de base o ácido de palbociclib. Sales conocidas tales como clorhidrato, diclorhidrato y 2-hidroxietil-sulfonato (documento WO 2005/005426 A1) muestran buena solubilidad en agua. Sin embargo, se notifica que tienen ciertas desventajas. Por ejemplo, el clorhidrato de palbociclib presenta baja cristalinidad, y el diclorhidrato de palbociclib es higroscópico. Además, el 2-hidroxietilsulfonato de palbociclib plantea posibles problemas de seguridad (porque en aplicaciones terapéuticas probablemente se superará el límite de exposición diaria permisible para el anión).

Por consiguiente, todavía existe una necesidad de formas de palbociclib en forma de estado sólido que tengan propiedades superiores. Por tanto, un objetivo de la presente invención era superar los inconvenientes de la técnica anterior mencionada anteriormente.

- 40 En particular, un objetivo de la presente invención era proporcionar una forma de palbociclib que muestre una mejor solubilidad en agua y/o en disolventes orgánicos que la forma A de palbociclib. Además, la nueva forma debe tener propiedades superiores, por ejemplo con respecto a la higroscopicidad, procesabilidad y/o estabilidad.

Adicionalmente, debe proporcionarse palbociclib en una forma que no sea toxicológicamente crítica.

Según la presente invención, los objetivos anteriores se logran inesperadamente mediante un aducto de palbociclib-ácido acético.

5 Por tanto, un objeto de la invención es aducto acético de palbociclib. Según la invención, un aducto se refiere a un producto que está compuesto por dos o más, preferiblemente dos, componentes, en el que no se forman productos secundarios cuando se hacen reaccionar los componentes para dar el aducto. Un aducto de este tipo puede considerarse una especie molecular diferenciada. Pueden formarse aductos mediante la formación de moléculas unidas por enlaces covalentes, tales como ácido de Lewis (aceptor de par de electrones) y base de Lewis (donador de par de electrones), mediante aglomeración de un disolvente para formar un solvato o la formación de un enlace iónico para formar una sal. En una realización preferida, el aducto es un solvato. En una realización preferida el aducto es una sal.

10 En una realización preferida de la invención palbociclib y ácido acético están presentes en un aducto de palbociclib-ácido acético en una razón molar de entre 1:1,5 y 1,5:1, preferiblemente entre 1:1,25 y 1,25:1. Resultó que con la razón anterior puede formarse un aducto de palbociclib-ácido acético estable. El aducto de la presente invención muestra de manera adicionalmente preferible una higroscopicidad ventajosa.

15 El aducto de palbociclib-ácido acético puede estar presente preferiblemente en forma cristalina.

En el presente documento puede hacerse referencia a una forma de cristal como que está caracterizada por datos seleccionados de dos o más agrupamientos de datos diferentes, por ejemplo mediante un patrón de XRD en polvo, que tiene un grupo de picos específicos o mediante un patrón de XRD en polvo tal como se muestra en una figura 20 que representa un difractograma, o mediante "una combinación de los mismos" (o "combinaciones de los mismos" o "cualquier combinación de los mismos"). Estas expresiones, por ejemplo "cualquier combinación de los mismos", contemplan que el experto puede caracterizar una forma de cristal usando cualquier combinación de los datos analíticos característicos mencionados. Por ejemplo, el experto puede caracterizar una forma de cristal usando un grupo de tres, cuatro o cinco picos de XRD en polvo característicos y complementar esta caracterización con una o 25 más características adicionales observadas en el difractograma de rayos X en polvo, por ejemplo, un pico adicional, una forma de pico característico, una intensidad de pico o incluso la ausencia de un pico en alguna posición en el patrón de XRD en polvo. Alternativamente, el experto puede caracterizar en algunos casos una forma de cristal usando un grupo de tres, cuatro o cinco picos de XRD en polvo característicos y complementar esa caracterización con una o más características adicionales observadas usando otro método analítico, por ejemplo usando uno o más 30 picos característicos en un espectro de IR en estado sólido, RMN en estado sólido o características del termograma de DSC de la forma de cristal que está caracterizándose.

A menos que se indique lo contrario, los picos de XRPD se registran usando radiación  $K\alpha_1/K\alpha_2$  de cobre con una longitud de onda de 1,54187 Å (media ponderada de  $K\alpha_1$  de Cu y  $K\alpha_2$  de Cu).

35 Además, a menos que se indique lo contrario, los picos de XRPD se notifican como valores de grados  $2\theta$  con un error estándar de  $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

En el presente documento puede hacerse referencia a una forma de cristal como que está caracterizada mediante datos gráficos "tal como se representa en" una figura particular. Tales datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo. El experto entenderá que tal representación gráfica de datos puede estar sujeta a pequeñas variaciones, por ejemplo en cuanto a intensidades relativas de picos y posiciones de picos, debido a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que conoce bien el experto. No obstante, el experto podrá comparar fácilmente los datos gráficos en las figuras en el presente documento con datos gráficos generados para una forma de cristal desconocida, y confirmar en cuanto a si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma de cristal o dos formas de cristal diferentes.

45 En una realización preferida el aducto de palbociclib-ácido acético puede tener preferiblemente picos de difracción de rayos X de polvo característicos a 8,7, 10,0, 11,6, 13,4 y 19,1 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ). Esa forma de aducto de palbociclib-ácido acético se denomina a continuación en el presente documento forma polimórfica 1 de aducto de palbociclib-ácido acético.

En una realización preferida la forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético puede caracterizarse mediante uno o más picos de difracción de XRPD adicionales a 4,5, 7,8, 16,1, 17,4 y/o 21,7 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).

50 En una realización adicional preferida alternativa de la presente invención la forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético puede caracterizarse mediante el/los pico(s) de difracción de XRPD a los grados  $2\theta \pm 0,2$  grados  $2\theta$  (% de intensidad): 4,5 (100), 7,8 (18), 8,7 (13), 8,8 (4), 10,0 (15), 11,6 (38), 13,4 (27), 14,9 (1), 15,4 (4), 15,6 (5), 16,1 (20), 16,4 (2), 17,3 (32), 17,4 (48), 17,9 (8), 18,3 (16), 18,7 (41), 19,1 (95), 19,4 (17), 20,1 (12), 20,7 (3), 21,4 (17), 21,7 (27), 22,2 (4), 22,5 (5), 22,6 (4), 23,0 (5), 23,6 (23), 23,9 (48), 24,4 (44), 25,1 (4), 25,9 (11), 26,6 (9), 27,1 (17), 28,0 (2), 29,0 (4), 29,6 (5), 30,3 (8), 31,0 (9), 31,5 (10), 32,2 (13), 34,0 (6), 34,8 (2), 35,9 (3), 37,3 (7), 37,6 (5), 39,3 (8), 41,2 (5), 41,9 (6), 42,4 (3) y 44,0 (6).

En la figura 1 se muestra un patrón de difracción de XRPD de una realización preferida de la forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético de la presente invención.

En una realización preferida de la invención la forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético comprende palbociclib y ácido acético en una razón molar de entre 1:1,1 y 1,1:1, en particular aproximadamente 1:1.

5 En una realización preferida el aducto de palbociclib-ácido acético puede tener preferiblemente picos de difracción de rayos X de polvo característicos a 9,2, 10,9, 13,1, 13,8 y 23,0 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ). Esa forma de aducto de palbociclib-ácido acético se denomina a continuación en el presente documento forma polimórfica 2 de aducto de palbociclib-ácido acético.

10 En una realización preferida la forma 2 de aducto de palbociclib-ácido acético puede caracterizarse mediante uno o más picos de difracción de XRPD adicionales a 4,6, 17,0, 19,5, 20,0 y/o 21,5 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).

15 En una realización adicional preferida alternativa de la presente invención la forma 2 de aducto de palbociclib-ácido acético puede caracterizarse mediante el/los pico(s) de difracción de XRPD a los grados  $2\theta \pm 0,2$  grados  $2\theta$  (% de intensidad): 4,6 (75), 7,8 (4), 8,3 (2), 9,2 (44), 9,7 (8), 10,9 (67), 13,1 (27), 13,8 (15), 14,5 (1), 15,8 (17), 17,0 (19), 17,3 (6), 18,0 (12), 18,4 (24), 19,5 (85), 20,0 (40), 21,5 (100), 23,0 (99), 25,4 (22), 25,7 (11), 26,4 (16), 26,8 (13), 28,0 (12), 29,7 (8), 30,3 (7), 32,1 (10), 34,6 (8), 36,3 (4), 37,3 (15), 38,3 (4), 40,8 (5), 43,5 (8), 45,3 (2), 46,4 (2) y 49,3 (6).

En la figura 2 se muestra un patrón de difracción de XRPD de una realización preferida de la forma 2 de aducto de palbociclib-ácido acético de la presente invención.

20 El aducto de palbociclib-ácido acético de la presente invención muestra una solubilidad en agua inesperadamente potenciada en comparación con la forma A de palbociclib. Además, el presente aducto de palbociclib-ácido acético muestra una buena cristalinidad y/o una higroscopicidad ventajosa en comparación con sales de adición de ácido de palbociclib habituales, tales como clorhidrato de palbociclib o diclorhidrato de palbociclib. Además, se considera que el aducto de palbociclib-ácido acético no es toxicológicamente crítico. Además, el término de caducidad es ventajoso.

25 Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar aducto de palbociclib-ácido acético según la presente invención, que comprende las etapas de

a) proporcionar palbociclib

b) disolver palbociclib de la etapa a) en ácido acético acuoso

c) aislar aducto de palbociclib-ácido acético, en el que la etapa c) comprende eliminar el/los disolvente(s).

30 En la etapa a) se proporciona palbociclib, preferiblemente palbociclib en forma de su base libre, por ejemplo forma A de palbociclib tal como se describe en el documento WO 2014/12858 A1. Palbociclib en forma de su base libre puede referirse preferiblemente a solvatos e hidratos del mismo.

35 En la etapa b) se disuelve palbociclib de la etapa a), preferiblemente se disuelve de manera completa, en ácido acético acuoso. Se prefiere que el ácido acético acuoso sea una mezcla de agua y ácido acético glacial. Preferiblemente pueden mezclarse agua y ácido acético glacial en una razón en volumen de 1:3 a 3:1, más preferiblemente de 1:2 a 2:1, incluso más preferiblemente de 1:1,5 a 1,5:1, en particular aproximadamente 1:1.

Se prefiere adicionalmente que la etapa b) se lleve a cabo con movimiento mecánico, tal como agitación. En una realización preferida, la etapa b) incluye agitar durante de 0,5 a 6 horas, preferiblemente de 1 a 2 horas.

40 La etapa b) puede llevarse a cabo preferiblemente a 23°C (temperatura ambiente). Alternativamente, la etapa b) puede llevarse a cabo a una temperatura elevada. Una temperatura elevada corresponde a una temperatura que está entre 23°C y el punto de ebullición del ácido acético acuoso. En el caso en el que la disolución se aumenta hasta una temperatura elevada, dicha disolución puede enfriarse preferiblemente de nuevo hasta 23°C.

La etapa c) de aislar aducto de palbociclib-ácido acético puede comprender preferiblemente filtrar la disolución de la etapa b), por ejemplo a través de un filtro plegado para retirar sólido no disuelto.

45 Además, la etapa c) comprende eliminar el/los disolvente(s).

En una realización preferida, la eliminación del/de los disolvente(s) puede llevarse a cabo a una temperatura elevada de 50°C a 100°C, preferiblemente de aproximadamente 90°C. Alternativa o adicionalmente, la eliminación puede llevarse a cabo preferiblemente a presión reducida de desde 50 hasta 200 mbar, en particular de 70 a 150 mbar. El secado puede llevarse a cabo preferiblemente, por ejemplo, mediante un evaporador rotatorio a 85 mbar y 90°C.

50 Preferiblemente el sólido resultante puede triturarse y después preferiblemente diluirse adicionalmente. Puede llevarse a cabo el secado del sólido en las mismas condiciones que las descritas anteriormente. El secado del sólido

puede durar preferiblemente de 2 a 8 horas. El producto resultante es forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético.

En una realización preferida alternativamente la eliminación del/los disolvente(s) puede llevarse a cabo a una temperatura elevada de 25°C a 65°C, preferiblemente de aproximadamente 50°C.

- 5 Alternativa o adicionalmente, la eliminación puede llevarse a cabo preferiblemente a presión reducida de desde 30 hasta 100 mbar, en particular de 50 a 80 mbar. El secado puede llevarse a cabo preferiblemente, por ejemplo, mediante un evaporador rotatorio a 60 mbar y 50°C.

Preferiblemente puede triturarse el sólido resultante y después preferiblemente secarse adicionalmente. El secado del sólido puede llevarse a cabo a una temperatura de 20°C a 35°C, preferiblemente de aproximadamente 23°C.

- 10 Alternativa o adicionalmente, el secado puede llevarse a cabo preferiblemente a presión reducida de desde 0,0001 hasta 0,01 mbar, en particular 0,0010 mbar. El secado del sólido puede durar preferiblemente de 2 a 18 horas.

Alternativa o adicionalmente, el secado del sólido puede llevarse a cabo a una temperatura de 60°C a 90°C, preferiblemente de aproximadamente 80°C, y a presión reducida de desde 1 hasta 50 mbar, preferiblemente desde 2 hasta 30 mbar, en particular desde 5 hasta 15 mbar. El secado del sólido puede durar preferiblemente de 2 a 36 horas, preferiblemente de 20 a 25 horas. El producto resultante es forma 2 de aducto de palbociclib-ácido acético.

- 15

Tal como puede observarse a partir de lo anterior, el aducto de palbociclib-ácido acético, especialmente la forma 1 así como la forma 2, está fácilmente disponible mediante un procedimiento sin el uso de etapas de procedimiento complejas, que requieren mucho tiempo y coste.

- 20 Un objeto adicional de la presente invención es palbociclib en forma cristalina que tiene picos de difracción de rayos X de polvo característicos a 6,0, 10,9, 12,8, 16,3 y/o 19,7 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ).

En una realización preferida, el palbociclib en forma cristalina según la presente invención puede caracterizarse mediante uno o más picos de difracción de XRPD adicionales a 6,6, 19,4, 22,0, 22,5, y/o 26,6 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ).

- 25 En una realización adicional preferida de la presente invención, palbociclib en forma cristalina puede caracterizarse mediante el/los pico(s) de difracción de XRPD a los grados 2θ ± 0,2 grados 2θ (% de intensidad): 6,0 (100), 6,4 (19), 6,6 (29), 10,9 (25), 12,0 (13), 12,8 (34), 16,3 (26), 17,1 (5), 18,1 (13), 19,4 (30), 19,7 (47), 22,0 (22), 22,5 (29), 23,4 (12), 24,2 (3), 26,6 (40), 28,1 (12), 30,2 (5) y 30,8 (4).

En la figura 3 se muestra un patrón de difracción de XRPD de palbociclib en forma cristalina según la presente invención.

- 30 El aducto de palbociclib en forma cristalina de la presente invención muestra una solubilidad inesperadamente potenciada en disolventes orgánicos en comparación con la forma A de palbociclib. Por tanto, para una posible amorfización se requiere una cantidad ventajosamente menor de disolvente orgánico.

Además, la presente invención se refiere a un método para preparar palbociclib de la presente invención que comprende las etapas de

- 35 a') proporcionar palbociclib  
 b') disolver palbociclib de la etapa a') en ácido acético acuoso  
 c') opcionalmente aislar aducto de palbociclib-ácido acético  
 d') opcionalmente disolver aducto de palbociclib-ácido acético de la etapa c') en agua  
 e') añadir la disolución de la etapa b') o la disolución de la etapa d') a una disolución alcalina acuosa  
 40 f') aislar palbociclib en forma cristalina, en el que la etapa f') se lleva a cabo filtrando el sólido.

Para las etapas a') y b') preferiblemente se aplica lo mismo que para las etapas a) y b) tal como se describieron anteriormente.

En una realización alternativa preferida la presente invención se refiere a un método para preparar palbociclib de la presente invención que comprende las etapas de

- 45 a') proporcionar palbociclib y/o palbociclib protegido,  
 b') disolver palbociclib y/o palbociclib protegido de la etapa a') en ácido mineral y/o ácido orgánico,  
 e') añadir la disolución de la etapa b') a una disolución alcalina acuosa, y

f) aislar palbociclib en forma cristalina, en el que la etapa f) se lleva a cabo separando el sólido por filtración.

5 En la etapa alternativa a') se proporciona palbociclib y/o palbociclib protegido. Palbociclib se refiere preferiblemente a palbociclib en forma de su base libre. Palbociclib protegido se refiere preferiblemente a palbociclib, en el que la amina secundaria del residuo de piperazina está protegida con un grupo protector, en particular con un grupo protector que es hidrolizable en condiciones ácidas, en particular en ácido clorhídrico acuoso. Un grupo protector preferido que es hidrolizable en condiciones ácidas es *tert*-butiloxycarbonilo (Boc). Además, palbociclib y/o palbociclib protegido se refieren a las sales, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida se proporciona palbociclib en forma de su base libre en la etapa alternativa a').

10 En una realización alternativamente preferida se proporciona clorhidrato de palbociclib protegido con Boc en la etapa alternativa a').

En esa realización (ácido mineral en la etapa b') preferiblemente se aplican las mismas condiciones con respecto al movimiento mecánico que para la etapa b) tal como se describió anteriormente.

15 En una realización preferida el ácido mineral se selecciona de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Se prefieren ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, en particular ácido clorhídrico.

En una realización preferida el ácido mineral puede estar presente en forma de un ácido mineral acuoso.

Se prefiere que el ácido mineral acuoso esté presente como una disolución de 0,1 N a 2 N del ácido mineral en agua.

20 En una realización alternativa el ácido mineral puede contener adicionalmente un ácido orgánico, preferiblemente un ácido orgánico con de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de ácidos orgánicos son ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico y ácido hexanoico.

25 Alternativamente, en lugar del ácido mineral puede usarse un ácido orgánico, preferiblemente que puede retirar el grupo protector del palbociclib protegido. En particular, el ácido orgánico puede retirar un grupo protector de Boc. Ejemplos de tales ácidos orgánicos fuertes son ácido fórmico, ácidos acéticos halogenados, por ejemplo ácido trifluoroacético.

En una realización particularmente preferida en la etapa b') se disuelven palbociclib y/o palbociclib protegido de la etapa a') en ácido mineral acuoso y ácido orgánico, en particular en una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y ácido acético.

30 En una realización preferida la etapa b') puede llevarse a cabo preferiblemente a una temperatura elevada. Una temperatura elevada corresponde a una temperatura de entre 25°C y el punto de ebullición de la mezcla correspondiente, preferiblemente entre 40 y 80°C, en particular aproximadamente 70°C.

Se prefiere adicionalmente que la etapa se lleve a cabo hasta la completa escisión del grupo protector.

35 En el caso en el que en la etapa b') se lleva a cabo la disolución a una temperatura elevada, dicha disolución puede enfriarse preferiblemente de nuevo hasta 25°C.

En el caso en el que en la etapa b') se disuelven palbociclib y/o palbociclib protegido en ácido mineral y opcionalmente ácido orgánico, preferiblemente no se llevan a cabo las etapas opcionales c') y d').

40 Sin embargo, en el caso en el que en la etapa b') se disuelve palbociclib en ácido acético acuoso, se llevan a cabo las etapas opcionales c') y d'). Preferiblemente, para la etapa c') se aplica lo mismo que para la etapa c) tal como se describió anteriormente.

45 La etapa opcional d') se lleva a cabo cuando se aísla aducto de palbociclib-ácido acético. La etapa d') incluye disolver, preferiblemente disolver de manera completa, aducto de palbociclib-ácido acético en agua. La etapa d') puede llevarse a cabo preferiblemente con movimiento mecánico, tal como agitación. En una realización preferida, la etapa d') incluye agitar durante de 5 minutos a 1 hora, preferiblemente de 10 a 30 minutos. La etapa d') puede llevarse a cabo preferiblemente a 23°C (temperatura ambiente).

50 En la etapa e') la disolución de la etapa b') o la disolución de la etapa d') puede añadirse preferiblemente a una disolución alcalina acuosa. La etapa e') puede llevarse a cabo preferiblemente con movimiento mecánico, tal como agitación. Además, la etapa e') puede llevarse a cabo preferiblemente a una temperatura de desde 10°C hasta 30°C, preferiblemente de 15°C a 27°C, en particular de 20°C a 25°C. La disolución alcalina puede tener preferiblemente un valor de pH de desde 9 hasta 15.

Además, la disolución alcalina puede contener preferiblemente una sustancia alcalina inorgánica. Una sustancia

alcalina es una sustancia que, cuando se añade a agua, aumenta el valor de pH desde 7 hasta un valor de pH que es superior a 7.

5 Ejemplos de sustancias alcalinas inorgánicas son hidróxidos/óxidos de metales alcalinos, hidróxidos/óxidos de metales alcalinotérreos, y carbonatos/bicarbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos. Ejemplos de metales alcalinos son litio, sodio y potasio. Ejemplos de metales alcalinotérreos son magnesio y calcio.

En una realización preferida, la disolución alcalina puede comprender preferiblemente una sustancia alcalina inorgánica, preferiblemente seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Se prefiere más hidróxido de sodio.

10 En una realización particularmente preferida la disolución alcalina es disolución de hidróxido de sodio de 0,1 a 2,0 n (normal), más preferiblemente de 0,5 a 1,5 n, en particular de 0,8 a 1,2 n.

15 En la etapa f) el aislamiento de palbociclib en forma cristalina según la presente invención se lleva a cabo filtrando el sólido. Además, preferiblemente puede lavarse palbociclib en forma cristalina, preferiblemente con agua. Posteriormente, preferiblemente puede secarse palbociclib en forma cristalina. El secado puede llevarse a cabo preferiblemente a una temperatura de 15°C a 40°C, preferiblemente a 23°C. Alternativa o adicionalmente, el secado puede llevarse a cabo preferiblemente a presión reducida de 0,1 a 50 mbar, en particular de 1 a 10 mbar.

Tal como puede observarse a partir de lo anterior, puede accederse ventajosamente a palbociclib en la forma cristalina de la presente invención mediante un procedimiento sin el uso de etapas de procedimiento complejas, que requieren mucho tiempo y coste.

20 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, es decir, en particular, aducto de palbociclib-ácido acético, en particular forma 1 y 2 del aducto de palbociclib-ácido acético, y palbociclib en forma cristalina, en las que las composiciones farmacéuticas contienen adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 El/los excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) puede(n) ser, por ejemplo, cargas, aglutinantes, deslizantes, disgregantes, lubricantes, agentes de regulación de flujo y agentes de liberación. Se dan a conocer excipientes adecuados, 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.

30 El término carga significa generalmente sustancias que sirven para formar el cuerpo del comprimido en el caso de comprimidos con pequeñas cantidades de agente activo (por ejemplo, menos del 60% en peso). Esto significa que las cargas "diluyen" el/los agente(s) activo(s) con el fin de producir una mezcla de compresión de comprimido adecuada. El propósito normal de las cargas es por tanto obtener un tamaño de comprimido adecuado. Ejemplos de cargas preferidas son lactosa, derivados de lactosa, almidón, derivados de almidón, almidón tratado, quitina, celulosa y derivados de la misma, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, sacarosa, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, sulfato de calcio, dextratos, dextrina y/o dextrosa, y aceite vegetal hidrogenado. Las cargas pueden estar presentes en una cantidad del 0 al 80% en peso, preferiblemente en una cantidad del 10 al 60% en peso del peso total de la composición.

40 Un aglutinante es generalmente una sustancia que puede aumentar la resistencia de la forma de dosificación resultante, especialmente los comprimidos resultantes. Aglutinantes adecuados son, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, azúcares, dextrano, almidón de maíz. Los aglutinantes pueden estar presentes en una cantidad del 0 al 30% en peso, preferiblemente en una cantidad del 2 al 15% en peso del peso total de la composición.

45 Pueden usarse deslizantes para mejorar la fluidez. Deslizantes adecuados son, por ejemplo, sales de metales alcalinotérreos de ácidos grasos, tales como ácido esteárico. El deslizante puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad del 0 al 2% en peso, preferiblemente en una cantidad del 0,5 al 1,5% en peso del peso total de la composición.

50 Los disgregantes son compuestos que potencian la capacidad de la forma de dosificación, preferiblemente la capacidad del comprimido, para romperse en fragmentos más pequeños cuando entra en contacto con un líquido, preferiblemente agua. Disgregantes adecuados son, por ejemplo, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilglicolato de sodio y bicarbonato de sodio. El disgregante puede estar presente en una cantidad del 0 al 20% en peso, preferiblemente en una cantidad del 1 al 15% en peso del peso total de la composición.

Un agente de regulación de flujo adecuado es por ejemplo, sílice coloidal. El agente de regulación de flujo puede estar presente en una cantidad del 0 al 8% en peso, preferiblemente en una cantidad del 0,1 al 3% en peso del peso total de la composición.

55 Un agente de liberación adecuado es, por ejemplo, talco. El agente de liberación puede estar presente en una

cantidad del 0 al 5% en peso, preferiblemente en una cantidad del 0,5 al 3% en peso del peso total de la composición.

Preferiblemente la composición farmacéutica puede procesarse adicionalmente para dar una forma de dosificación oral, tal como una cápsula o un comprimido.

5 En una realización preferida la forma de dosificación oral es un comprimido.

En una realización alternativa preferida la forma de dosificación oral es una cápsula, preferiblemente una cápsula dura, en particular una cápsula de gelatina dura. De manera alternativamente preferida la cápsula es una cápsula blanda, por ejemplo una cápsula de gelatina blanda.

10 Se prefiere que la forma de dosificación oral sea una cápsula dura. Pueden formarse cápsulas duras, también conocidas como cápsulas en dos partes, mediante dos cilindros premoldeados cada uno de los cuales está sellado de manera semiesférica en un extremo, respectivamente.

Las cápsulas de gelatina dura pueden tener preferiblemente un volumen de desde 0,02 hasta 1,37 ml, más preferiblemente desde 0,1 hasta 0,91 ml.

15 Las cápsulas duras pueden producirse preferiblemente usando gelatina u otros materiales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente polímeros tales como hidroxipropilmetilcelulosa. Las cápsulas pueden teñirse añadiendo colorantes durante el procedimiento de producción.

La preparación de cápsulas duras puede llevarse a cabo preferiblemente según el procedimiento de Colton en el que se sumergen pasadores en una disolución acuosa de gelatina o polímero de tal manera que los pasadores se cubren con una película delgada de gelatina o polímero en el que la película se solidifica adicionalmente y se seca.

20 Las cápsulas de gelatina dura comprenden preferiblemente gelatina, agua y opcionalmente colorante. Se prefiere que las cápsulas de gelatina dura no comprendan componentes adicionales, en particular ningún plastificante.

Las cápsulas duras pueden rellenarse preferiblemente con composiciones farmacéuticas líquidas, semisólidas o sólidas.

25 Alternativamente se prefiere que la forma de dosificación oral sólida sea una cápsula blanda, en la que la cápsula blanda comprende una cubierta y una matriz de relleno.

Preferiblemente, la matriz de relleno contiene o consiste en la composición farmacéutica. La cubierta tiene preferiblemente un grosor de 0,2 a 1,8 mm.

La forma de dosificación oral, preferiblemente un comprimido o una cápsula, más preferiblemente un comprimido, puede estar preferiblemente recubierta, preferiblemente recubierta con película.

30 En la presente invención son posibles los tres tipos siguientes de recubrimientos con película:

- recubrimientos con película sin afectar a la liberación del principio activo,
- recubrimientos con película resistentes a jugos gástricos,
- recubrimientos con película de retardo.

35 Generalmente, pueden prepararse recubrimientos con película usando agentes formadores de película, tales como ceras, derivados de celulosa, poli(met)acrilato, polivinilpirrolidona, poli(acetato-ftalato de vinilo) y/o laca o cauchos naturales, tales como carragenanos.

Se prefiere que el presente comprimido esté recubierto con un recubrimiento de película resistente a jugos gástricos. Alternativamente, puede usarse una cápsula que comprende un recubrimiento de película resistente a jugos gástricos.

40 El recubrimiento de película resistente a jugos gástricos es preferiblemente un recubrimiento de película, que es estable en el intervalo de pH de aproximadamente 0,7 a 3,0, que se supone que es el valor de pH del jugo gástrico humano encontrado en el estómago. Sin embargo, en un entorno con un valor de pH de 5 a 9, que se supone que está presente en el intestino (delgado) del cuerpo humano, preferiblemente el recubrimiento de película resistente a jugos gástricos se disuelve y puede liberarse el fármaco.

45 El recubrimiento de película resistente a jugos gástricos (también denominado con frecuencia recubrimiento entérico) puede comprender agentes formadores de película, por ejemplo grasas, ácidos grasos, ceras, alginatos, laca, poli(acetato-ftalato de vinilo), derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, acetato-succinato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-trimelitato de celulosa, y copolímeros de ácido (met)acrílico, tales como copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico y



compuestos Eudragit (por ejemplo Eudragit® L30D, Eudragit® L, Eudragit® S).

El recubrimiento está preferiblemente libre de principio activo. Se prefiere adicionalmente que el grosor del recubrimiento sea de 10 µm a 2 mm, preferiblemente desde 50 hasta 500 µm.

5 El recubrimiento preferido puede comprender un agente formador de película y uno o más de los siguientes: lubricante, tensioactivo, deslizante, pigmento y agua.

El recubrimiento preferido según una realización de la presente invención puede comprender, junto con el agente formador de película, por ejemplo ácido esteárico como lubricante para plastificar y disolver el polímero, laurilsulfato de sodio como tensioactivo para humedecer y dispersar, talco como deslizante, amarillo de óxido de hierro y/u óxido de titanio como pigmento(s) y opcionalmente agua purificada.

10 La presente composición farmacéutica y/o la forma de dosificación oral de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos bien conocidos por un experto en la técnica, tales como granulación en seco y en húmedo y compresión directa.

En una realización preferida, la composición farmacéutica y/o la forma de dosificación oral pueden administrarse de una a tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día, más preferiblemente una vez al día.

15 La presente invención se refiere además a compuestos de la invención, en particular aducto de palbociclib-ácido acético, en particular forma 1 y forma 2 de dicho aducto, y palbociclib en la forma cristalina de la presente invención, para su uso en el tratamiento de cáncer, preferiblemente para su uso en el tratamiento de cáncer de mama.

20 El término "cáncer" incluye tanto tumores sólidos como neoplasias malignas hematológicas. Los cánceres incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer de testículos, cáncer de páncreas, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, NSCLC y SCLC), cáncer de huesos (por ejemplo, osteosarcoma), cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cánceres de cerebro y del sistema nervioso central, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma (por ejemplo, liposarcoma), cáncer de vejiga, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales), trastornos mieloides (por ejemplo, LMA, LMC, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica), y trastornos linfoides (por ejemplo, leucemia, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, LLA, LLC, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tricoleucemia).

30 Además, en el presente documento se da a conocer un método de tratamiento y/o prevención de cáncer, preferiblemente tratamiento y/o prevención de cáncer de mama, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención o la composición farmacéutica según la presente invención.

Parte experimental

Métodos analíticos

35 Difracción de rayos X de polvo

40 Se midieron las muestras en un difractómetro de rayos X en polvo D8 Advance (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania) en un soporte de muestras de PMMA rotatorio (diámetro: 25 mm; profundidad: 1 mm) en modo de reflexión (geometría de Bragg-Brentano). Las condiciones de las mediciones se resumen en la siguiente tabla. Se analizaron datos sin procesar con el programa EVA (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania). Se prepararon figuras a partir de difractogramas sin sustracción de fondo y sin división de  $K\alpha_2$ . Se determinaron intensidades relativas en listas de picos tras la sustracción de fondo.

Condiciones para mediciones de difracción en polvo

Radiación	$K\alpha_1/\alpha_2$ de Cu (ponderado en peso: 1,54187 Å)
Fuente	34 kV / 40 mA
Detector	Vantec-1 (ventana electrónica: 3°)
Filtro de $K\beta$	Ni (haz difractado)
diámetro de círculo de medición	435 mm
hendidura de ventana de detector	12 mm
hendidura anti-dispersión (haz difractado)	8 mm
hendidura de divergencia	$\sqrt{6.00}$ (variable)
hendidura de Soller (haz incidente/difractado)	2,5°
intervalo de $2\theta$	2° ≤ 2θ ≤ 55°
tamaño de escalón	0,016

tiempo de escalón	0,2 s
-------------------	-------

## Calorimetría diferencial de barrido

- 5 Se colocaron las muestras en crisoles de aluminio sellados (40  $\mu$ l) con tapas perforadas (un orificio en el centro, realizado perforando con una cánula de 0,6 mm de diámetro). Las curvas de DSC medidas se presentan en función de la temperatura de programa (proporcional al tiempo de medición). Se determinaron valores de temperatura característicos de señales de DSC (temperatura de inicio / final, máximo de pico) a partir de la temperatura de muestra, que puede desviarse de la temperatura de programa. Las señales con área positiva corresponden a acontecimientos endotérmicos.

Aparato: Mettler-Toledo DSC 822E acoplado con un dispositivo Mettler-Toledo GasFlow-Controller TS0800GC1 (Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Alemania)  
 Crisol de aluminio: 40  $\mu$ l (con tapa perforada)  
 Intervalo de temperatura: De 30°C a 350°C  
 Tasa de calentamiento: 10°C/min  
 Flujo de nitrógeno: 50 ml/min  
 Software: STARe versión 12.00a  
 Interpretación: Modo endotérmico

## Termogravimetría

- 10 Se colocaron las muestras en crisoles de aluminio abiertos (40  $\mu$ l). El peso medido y las curvas de corriente de calor se presentan en función de la temperatura de programa (proporcional al tiempo de medición). Las señales de corriente de calor con área positiva corresponden a acontecimientos endotérmicos.

Aparato: Mettler-Toledo TGA/DSC1 (Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Alemania)  
 Crisol de aluminio: 40  $\mu$ l (abierto)  
 Intervalo de temperatura: De 25°C a 350°C  
 Tasa de calentamiento: 10°C/min  
 Flujo de nitrógeno: 50 ml/min  
 Software: STARe versión 11.00

## Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

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

## Medición de sorción dinámica en fase de vapor

- 15 Se realizaron experimentos de sorción en fase de vapor en el instrumento SPSx-1 $\mu$  (Projekt Messtechnik, Ulm, Alemania) a una temperatura de 25°C, usando los ciclos de humedad especificados a continuación:

N.º de ciclo	humedad rel. (% de HR)		Número de etapas	Tiempo (h)	Comentarios
	valor inicial	valor final			
1	40	0	4		
2	5	65	6		
3	75	75	1	24 h	Para investigar la absorción de agua al nivel de humedad superior durante condiciones de estrés
4	85	95	1		
5	90	0	9		
6	5	35	3		

## Determinación de la solubilidad

- 20 Se pesaron aproximadamente 200 mg (pesados de manera exacta) de sustancia de prueba en un vial de vidrio, seguido por la adición de 2 ml de disolvente (agua, HCl 0,01 M, NaOAc/HOAc 20 mM pH 4,5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM pH 6,8). Se añadió una barra de agitación, se fijó el vial en un bloque calentador a 37°C y se agitó la suspensión con aproximadamente 250 rpm. Tras 15 min y 1 hora se extrajeron muestras, se filtraron a través de un filtro desechable de 0,2  $\mu$ m, se diluyeron con disolvente y se cuantificaron mediante UHPLC/UV.

- 25 Se determinaron las solubilidades en disolventes orgánicos (metanol, acetona, cloroformo, DMSO) de manera similar a temperatura ambiente con la diferencia de que las suspensiones no se agitaron sino que se trataron con una mezcladora de tipo vórtex durante 20 s.

## Ejemplos

Material de partida

Se usó forma A de palbociclib tal como se describe en el documento WO 2014/128588 A1 como material de partida.

Ejemplo 1: Forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético

5 Se disolvió palbociclib (1,72 g) en una mezcla de ácido acético glacial (5 ml) y agua desionizada (5 ml). Se filtró la disolución a través de un filtro plegado y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio a 85 mbar / temperatura de baño de 90°C. Se trituró el sólido resultante para dar un polvo, que se secó adicionalmente en el evaporador rotatorio a 85 mbar / temperatura de baño de 90°C durante 4 h. Se obtuvo un polvo de color amarillo-marrón.

Rendimiento: 1,47 g (75 %)  
 XRPD: reflexiones de 1ª prioridad 8,7, 10,0, 11,6, 13,4 y 19,1°2 θ  
 reflexiones de 2ª prioridad 4,5, 7,8, 16,1, 17,4 y 21,7°2 θ  
 1H-RMN (CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O 1:1,13 [v/v]) [δ ppm]: 1,66 (m, 2H, CH), 1,81 - 2,02 (m, 7H, CH + CH<sub>3</sub>COO), 2,27 (m, 2H, CH), 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,33 (m, 4H, piperazina-CH<sub>2</sub>), 3,38 (m, 4H, piperazina-CH<sub>2</sub>), 5,87 (quintuplete, 1H, J = 8,9 Hz, CH), 7,51 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,2 Hz, J<sub>2</sub> = 2,9 Hz, piridina-CH), 7,94 (d, 1H, J = 9,0 Hz, piridina-CH), 8,05 (d, 1H, J = 2,7 Hz, piridina-CH), 8,93 (s, 1H, pirimidina-CH)  
 DSC: endoterma (T de inicio): 186°C, 261°C, 275°C (figura 4)

10 Tal como puede observarse a partir del termograma de TGA en la figura 5, el ácido acético se evapora a entre 100° y 220°C a una tasa de calentamiento de 10°C/min. La pérdida de peso observada ascendió hasta el 11,7%, en la que el valor teórico para la estequiometría 1:1 (palbociclib:ácido acético) es del 11,8%. Los resultados de mediciones de sorción dinámica en fase de vapor se muestran en la figura 6. Las curvas de peso no presentan ningún escalón que sería indicativo de la formación de formas hidratadas definidas de manera estequiométrica, y el peso de muestra tras la medición casi no cambió (-0,5%). El difractograma tras la medición de DVS fue prácticamente idéntico al inicial.

15 Ejemplo 2: Forma 2 de aducto de palbociclib-ácido acético

20 Se disolvió palbociclib (7 g) en una mezcla de ácido acético glacial (20 ml) y agua (20 ml). Se filtró la disolución a través de un filtro plegado y se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio a 60 mbar / temperatura de baño de 50°C. Se secó adicionalmente el sólido restante 12 h a temperatura ambiente a vacío fino (bomba de paletas rotatoria, aproximadamente 0,001 mbar) y adicionalmente a 80°C/8 mbar durante 24 horas. Se obtuvo un polvo amarillo.

Rendimiento: 7,4 g (93 %)  
 XRPD: reflexiones de 1ª prioridad 9,2, 10,9, 13,1, 13,8 y 23,0°2 θ  
 reflexiones de 2ª prioridad 4,6, 17,0, 19,5, 20,0 y 21,5°2 θ  
 DSC: endoterma (T de inicio): 162°C, 260°C (figura 7)

Tal como puede observarse a partir del termograma de TGA en la figura 8, el ácido acético se evapora a entre 120° y 220°C a una tasa de calentamiento de 10°C/min. La pérdida de peso observada ascendió hasta el 11,2%.

Ejemplo 3: Palbociclib en forma cristalina

25 Se disolvió solvato de ácido acético de palbociclib (250 mg) en agua desionizada (9 ml). Se añadió la disolución transparente gota a gota dentro del plazo de 7 minutos a una mezcla de disolución acuosa de NaOH 1 N (0,6 ml) y agua desionizada (8 ml) a temperatura ambiente con agitación magnética. Un sólido amarillo precipitó inmediatamente. Se agitó adicionalmente la mezcla durante 15 min, después se almacenó 2 horas a temperatura ambiente sin agitación. Se aisló el sólido mediante filtración, se lavó con agua desionizada (2 x 20 ml) y se secó 3 horas en atmósfera abierta a temperatura ambiente, después 1 hora a vacío dinámico (2 mbar) a temperatura ambiente. Se obtuvo un polvo amarillo.

Rendimiento: 156 mg (71 %)

Ejemplo 3': Palbociclib en forma cristalina

35 Se disolvió palbociclib (5 g) en ácido acético glacial (20 ml). Se añadió agua desionizada (20 ml) y se filtró la disolución a través de un filtro plegado. Se añadió la disolución transparente gota a gota a disolución acuosa de NaOH 1 N (384 ml) con agitación a temperatura ambiente. Un sólido amarillo precipitó inmediatamente. Tras completarse la adición, se agitó adicionalmente la mezcla durante 30 minutos. Después se aisló el sólido mediante filtración, se lavó con agua desionizada (2 x 30 ml) y se secó a vacío dinámico (5 mbar) a temperatura ambiente durante 2 días. Se obtuvo un polvo amarillo.

Rendimiento: 4,6 g (92 %)

40 Ejemplo 3'': Palbociclib en forma cristalina

Se agitó palbociclib (0,5 g, 1,1 mmol) 10 min a temperatura ambiente (23°C) en una mezcla de agua (5 ml) y 1,12 ml HCl 1 N (1,0 equivalente). Se filtró la disolución esencialmente transparente a través de un filtro plegado. El filtrado era inicialmente transparente, pero se volvió ligeramente turbio dentro del plazo de 5 minutos. Se añadió esta suspensión gota a gota a una mezcla de NaOH 1 N (1,3 ml) y agua (5 ml) con agitación a TA (23°C). Precipitó un sólido amarillo, se agitó adicionalmente la mezcla durante 30 minutos, después se almacenó a temperatura ambiente (23°C) durante 1 hora. Se aisló el sólido mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a 2 mbar / temperatura ambiente (23°C) durante 2 horas.

Rendimiento: 254 mg (51%).

Ejemplo 3''': Palbociclib en forma cristalina mediante el uso de palbociclib protegido como educto

Se suspendió clorhidrato de éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (clorhidrato de palbociclib protegido con Boc) (1,0 g, 1,7 mmol) en una mezcla de agua (5 ml) y ácido acético (4 ml). Se añadieron 0,83 ml de disolución de HCl al 32% (8,6 mmol, 5,0 eq.) gota a gota, se calentó la mezcla hasta 70°C y se agitó durante 2,5 horas (hasta completarse). Tras enfriarse hasta 50°C, se añadieron 10 ml de agua seguidos por 3,4 ml de una disolución acuosa de NaOH 2 N. Se enfrió la disolución amarilla hasta 23°C (temperatura ambiente), se filtró a través de un filtro de 1 µm y se añadió gota a gota dentro del plazo de 5 min a una disolución acuosa de NaOH 2 N (37,8 ml) a 23°C (temperatura ambiente) con agitación magnética. Un sólido amarillo precipitó inmediatamente. Se agitó adicionalmente la mezcla durante 15 min, después se almacenó durante 20 min a 23°C (temperatura ambiente) sin agitación. Se aisló el sólido mediante filtración, se lavó con agua desionizada (3 x 20 ml) y se secó a 50°C/10 mbar durante 72 h para dar un sólido amarillo.

Rendimiento: 684 mg (89,3%)

Los siguientes datos son idénticos en los ejemplos 3, 3', 3'' y 3'''.

XRPD: reflexiones de 1ª prioridad 6,0, 10,9, 12,8, 16,3 y 19,7° 2θ  
 reflexiones de 2ª prioridad 6,6, 19,4, 22,0, 22,5 y 26,64° 2θ  
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) [δ ppm]: 1,57 (m, 2H, CH), 1,75 (m, 2H, CH), 1,86 (m, 2H, CH), 2,23 (m, 2H, CH), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,83 (m, 4H, piperazina-CH<sub>2</sub>), 3,04 (m, 4H, piperazina-CH<sub>2</sub>), 5,80 (quintuplete, 1H, J = 8,9 Hz, CH), 7,42 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,0 Hz, J<sub>2</sub> = 3,1 Hz, piridina-CH), 7,82 (d, 1H, J = 9,0 Hz, piridina-CH), 8,02 (d, 1H, J = 2,7 Hz, piridina-CH), 8,93 (s, 1H, pirimidina-CH), 10,05 (s, 1H, NH)  
 DSC: endoterma (T de inicio): 98°C, 271°C (figura 9)

El termograma de DSC presenta dos picos endotérmicos a 103°C (inicio: 98°C) y 272°C (inicio: 271°C). En el termograma de DSC el pico a 103°C no corresponde a pérdida de agua residual. De hecho, las mediciones de DSC cíclicas (figura 10) indican que este pico corresponde a una transformación reversible. El termograma de TGA (figura 11) sólo muestra una pérdida de peso marginal del 0,2% hasta 200°C. Por tanto, el producto es una forma anhidra.

En la figura 12 se muestran resultados de mediciones de sorción dinámica en fase de vapor. No hay ningún escalón claro en las curvas de peso que sería indicativo de la formación de hidratos definidos de manera estequiométrica. La captación de agua máxima fue del 1,3% y el peso de muestra tras la medición casi no cambió (-0,2%). El difractograma tras la medición de DVS fue prácticamente idéntico al inicial.

Resultados

Solubilidad:

En la siguiente tabla 1 se muestran las solubilidades de forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético, presente palbociclib en forma cristalina y forma A de palbociclib en disolventes acuosos a 37°C.

Tabla 1: Solubilidades de diferentes formas de palbociclib en disolventes acuosos a 37°C.

	Forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético		Palbociclib en presente forma cristalina		Forma A de palbociclib	
	15 min	60 min	15 min	60 min	15 min	60 min
Agua	34,9	36,3	0,0	0,0	0,0	0,0
HCl 0,01 M	41,4	42,0	4,2	4,3	3,1	3,0
NaOAc/HOAc 20 mM	15,9	16,0	16,2	15,0	12,4	11,7
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 50 mM	8,1	5,0	0,1	0,1	0,0	0,0

La forma A y el presente palbociclib cristalino son insolubles en agua y en disolución de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM. En disolución de NaOAc / HOAc 20 mM y en HCl 0,01 M son moderadamente solubles, mediante lo cual el presente palbociclib cristalino es ligeramente más soluble en ambos casos. En cambio, la forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético muestra buena solubilidad en agua y en HCl 0,01 M.

En la siguiente tabla 2 se muestra solubilidades de forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético, presente palbociclib cristalino y forma A de palbociclib en diferentes disolventes orgánicos disolventes acuosos a 23°C (temperatura ambiente).

Tabla 2: Solubilidades de diferentes formas de palbociclib en disolventes orgánicos a 23°C (temperatura ambiente)

	Palbociclib en presente forma cristalina	Forma A de palbociclib	Forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético
metanol	1,2	0,5	
acetona	0,5	0,2	
cloroformo	86,1	48,7	7,3
dimetilsulfóxido	4,0	1,5	

- 5 La solubilidad del presente palbociclib en forma cristalina en cloroformo, metanol, acetona y DMSO es de 1,8 a 2,7 veces mayor que para la forma A.

#### Sumario

- 10 Se ha logrado un método para la preparación de palbociclib en forma cristalina. La solubilidad de palbociclib en forma cristalina en disolventes acuosos es comparable a la de forma A. Sin embargo, la solubilidad de palbociclib en forma cristalina en cuatro disolventes orgánicos examinados es de 1,8 a 2,7 veces mayor que la de forma A de palbociclib. Además, se prepararon las nuevas forma 1 y forma 2 de aducto de palbociclib-ácido acético, que pueden usarse como producto intermedio en la formación de palbociclib en forma cristalina. La forma 1 y la forma 2 de aducto de palbociclib-ácido acético son un sólido cristalino, que es muy soluble en agua y en HCl 0,01 M.

## REIVINDICACIONES

1. Aducto de palbociclib-ácido acético.
2. Aducto de palbociclib-ácido acético según la reivindicación 1, que tiene picos de difracción de rayos X de polvo característicos a 8,7, 10,0, 11,6, 13,4 y 19,1 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).
- 5 3. Aducto de palbociclib-ácido acético según la reivindicación 2, que tiene uno o más picos de difracción de rayos X de polvo característicos adicionales a 4,5, 7,8, 16,1, 17,4 y/o 21,7 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).
4. Aducto de palbociclib-ácido acético según la reivindicación 1, que tiene picos de difracción de rayos X de polvo característicos a 9,2, 10,9, 13,1, 13,8 y 23,0 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).
- 10 5. Aducto de palbociclib-ácido acético según la reivindicación 4, que tiene uno o más picos de difracción de rayos X de polvo característicos adicionales a 4,6, 17,0, 19,5, 20,0 y/o 21,5 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).
6. Aducto de palbociclib-ácido acético según la reivindicación 1, en el que palbociclib y ácido acético están presentes en una razón molar de entre 1:1,25 y 1,25:1.
7. Método para preparar aducto de palbociclib-ácido acético según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas de
  - 15 a) proporcionar palbociclib
  - b) disolver palbociclib de la etapa a) en ácido acético acuoso
  - c) aislar aducto de palbociclib-ácido acético, en el que la etapa c) comprende eliminar el/los disolvente(s).
8. Palbociclib en forma cristalina que tiene pico(s) de difracción de rayos X de polvo característico(s) a 6,0, 10,9, 12,8, 16,3 y 19,7 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).
- 20 9. Palbociclib según la reivindicación 8, que tiene uno o más picos de difracción de rayos X de polvo característicos adicionales a 6,6, 19,4, 22,0, 22,5 y/o 26,6 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).
10. Método para preparar palbociclib según la reivindicación 8 ó 9, que comprende las etapas de
  - a') proporcionar palbociclib y/o palbociclib protegido
  - b') disolver palbociclib de la etapa a') en ácido acético acuoso o ácido mineral
  - 25 c') opcionalmente aislar aducto de palbociclib-ácido acético según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6
  - d') opcionalmente disolver aducto de palbociclib-ácido acético en agua
  - e') añadir la disolución de la etapa b') o la disolución de la etapa d') a una disolución alcalina acuosa
  - f') aislar palbociclib en forma cristalina, en el que la etapa f') se lleva a cabo filtrando el sólido.
- 30 11. Método para preparar palbociclib según la reivindicación 8 ó 9, que comprende las etapas de
  - a') proporcionar palbociclib y/o palbociclib protegido
  - b') disolver palbociclib de la etapa a') en un ácido orgánico, preferiblemente que puede desproteger el palbociclib protegido,
  - 35 c') opcionalmente aislar aducto de palbociclib-ácido acético según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6
  - d') opcionalmente disolver aducto de palbociclib-ácido acético en agua
  - e') añadir la disolución de la etapa b') o la disolución de la etapa d') a una disolución alcalina acuosa
  - f') aislar palbociclib en forma cristalina, en el que la etapa f') se lleva a cabo filtrando el sólido.
- 40 12. Método según la reivindicación 10 u 11, en el que la disolución alcalina acuosa contiene una sustancia alcalina inorgánica, preferiblemente seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio.
13. Composición farmacéutica que comprende aducto de palbociclib-ácido acético según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y/o palbociclib según las reivindicaciones 8 ó 9, y además al menos un excipiente

farmacéuticamente aceptable.

14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o compuesto según las reivindicaciones 8 ó 9 para su uso en el tratamiento de cáncer, preferiblemente para el uso en el tratamiento de cáncer de mama.

5

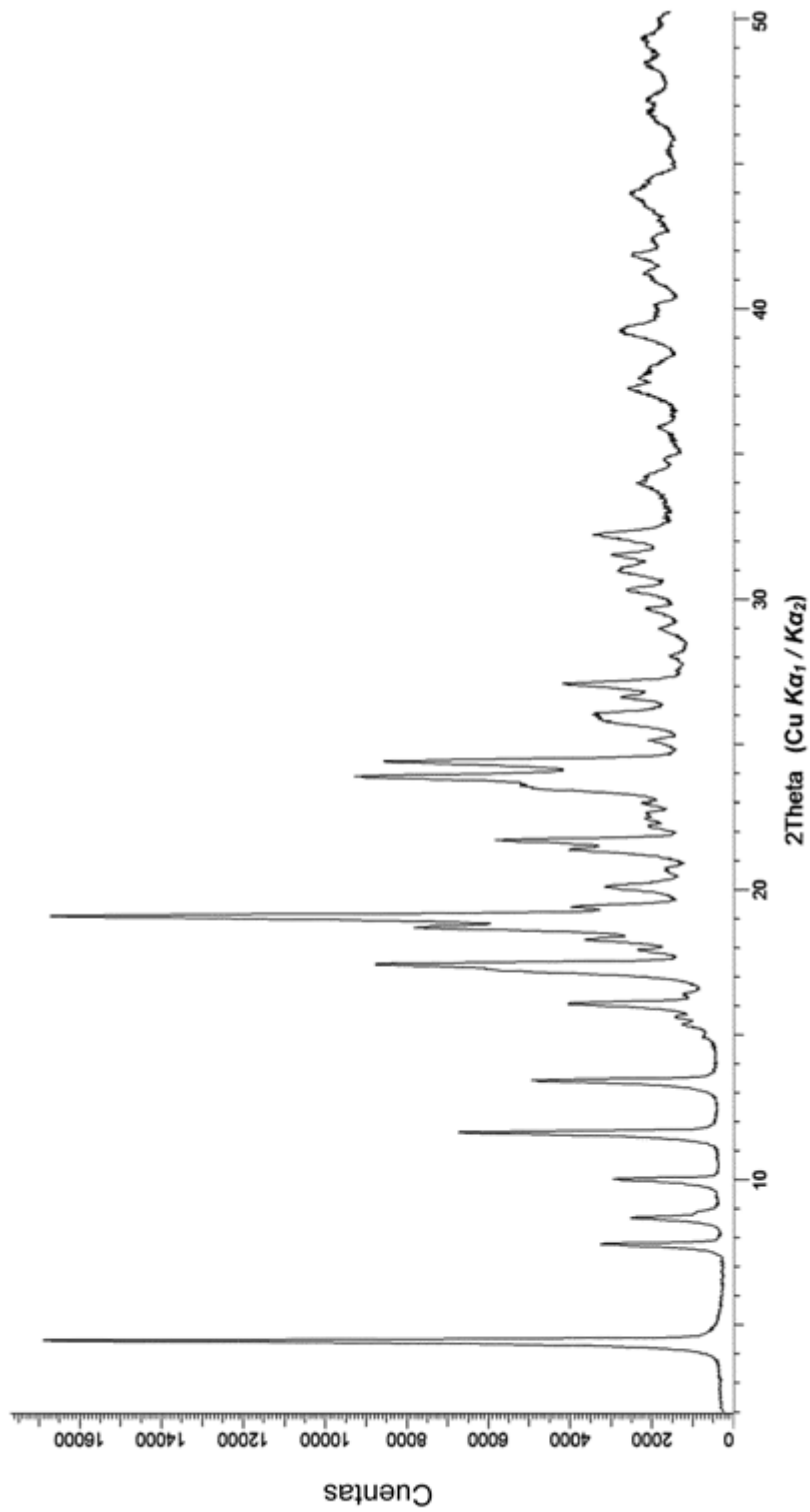


Figura 1: Difractograma en polvo de rayos X de forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético



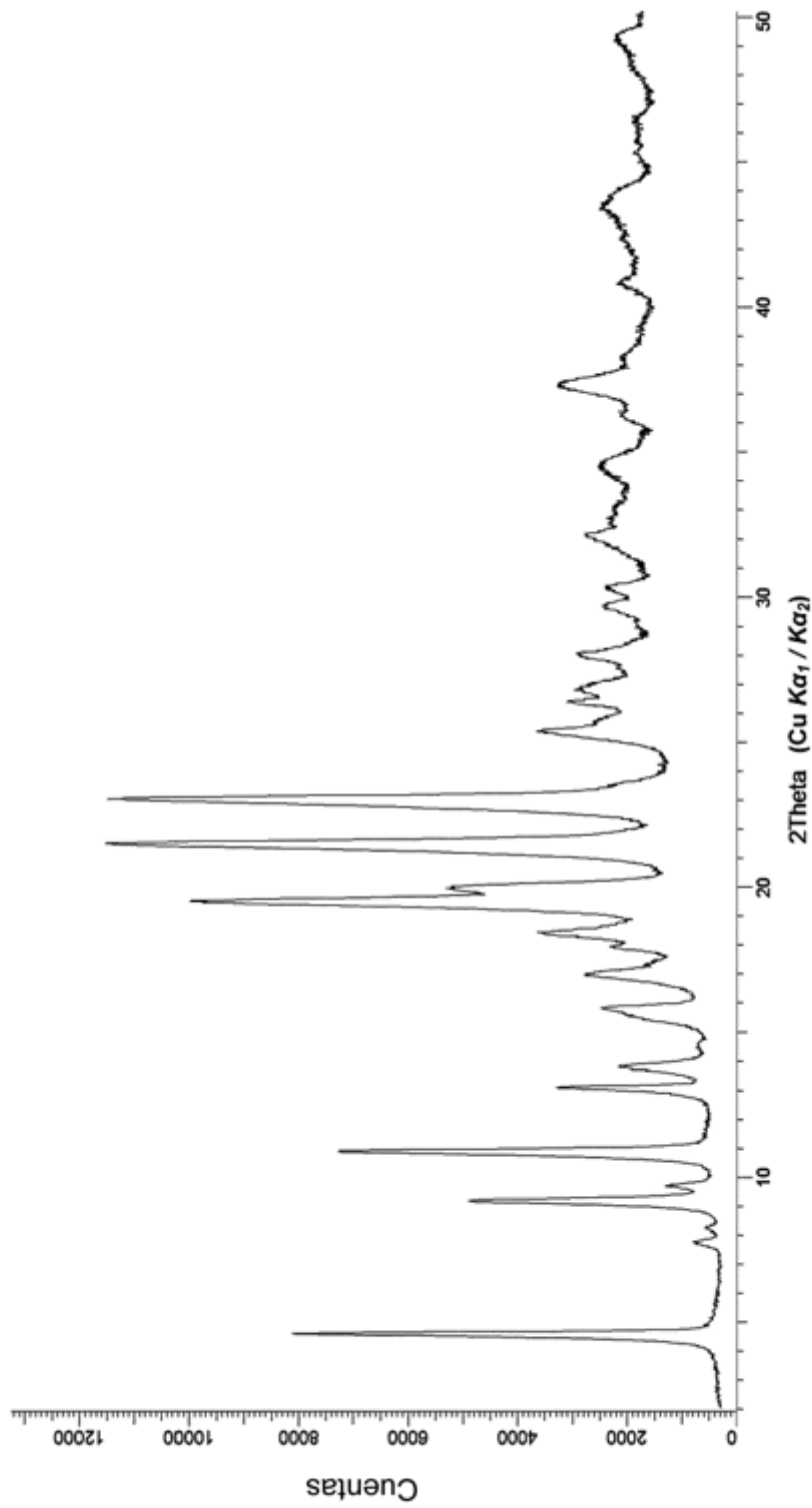


Figura 2: Difractograma en polvo de rayos X de forma 2 de aducto de palbociclib-ácido acético

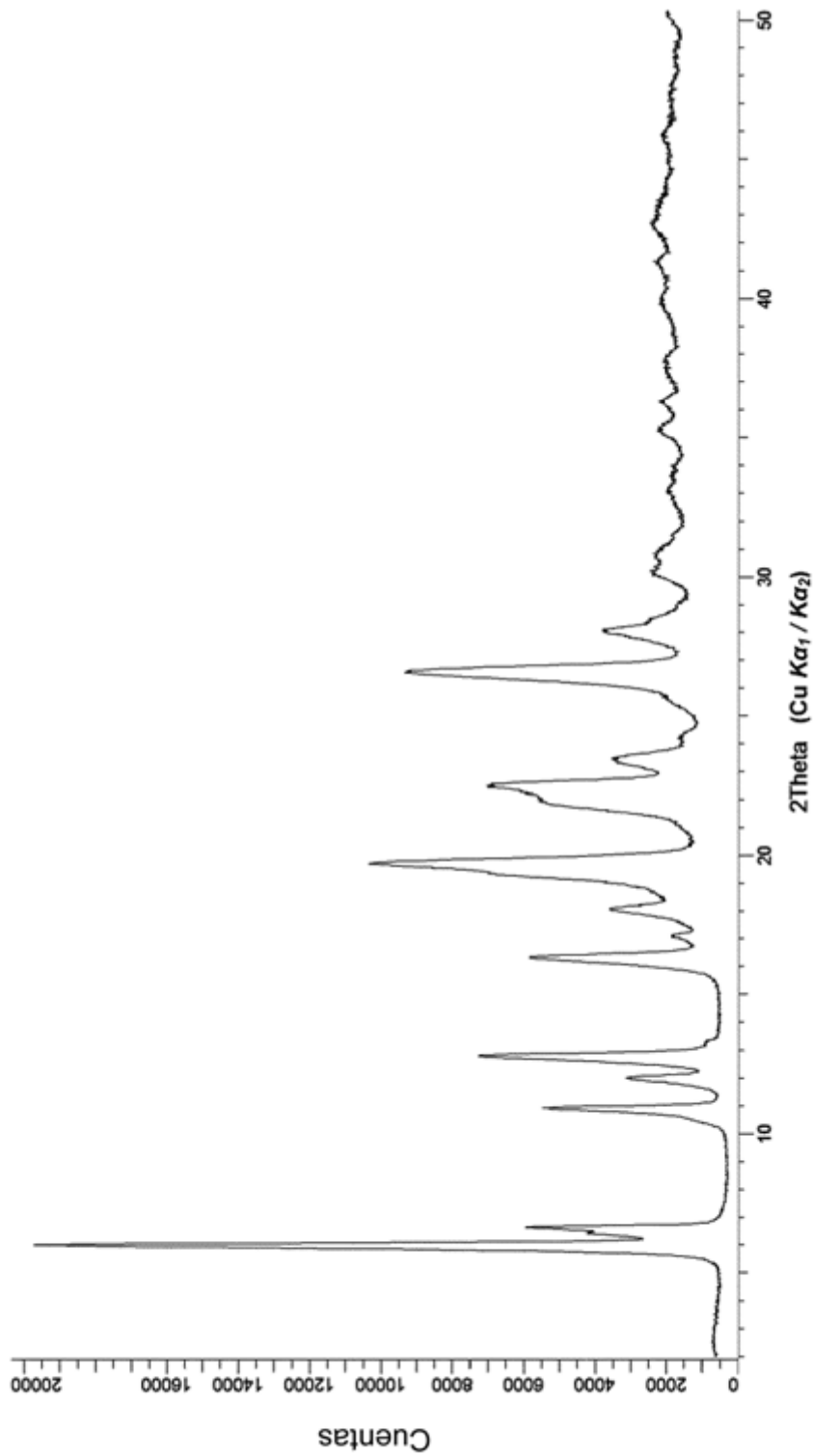


Figura 3: Difractograma en polvo de rayos X de presente palbociclib en forma cristalina

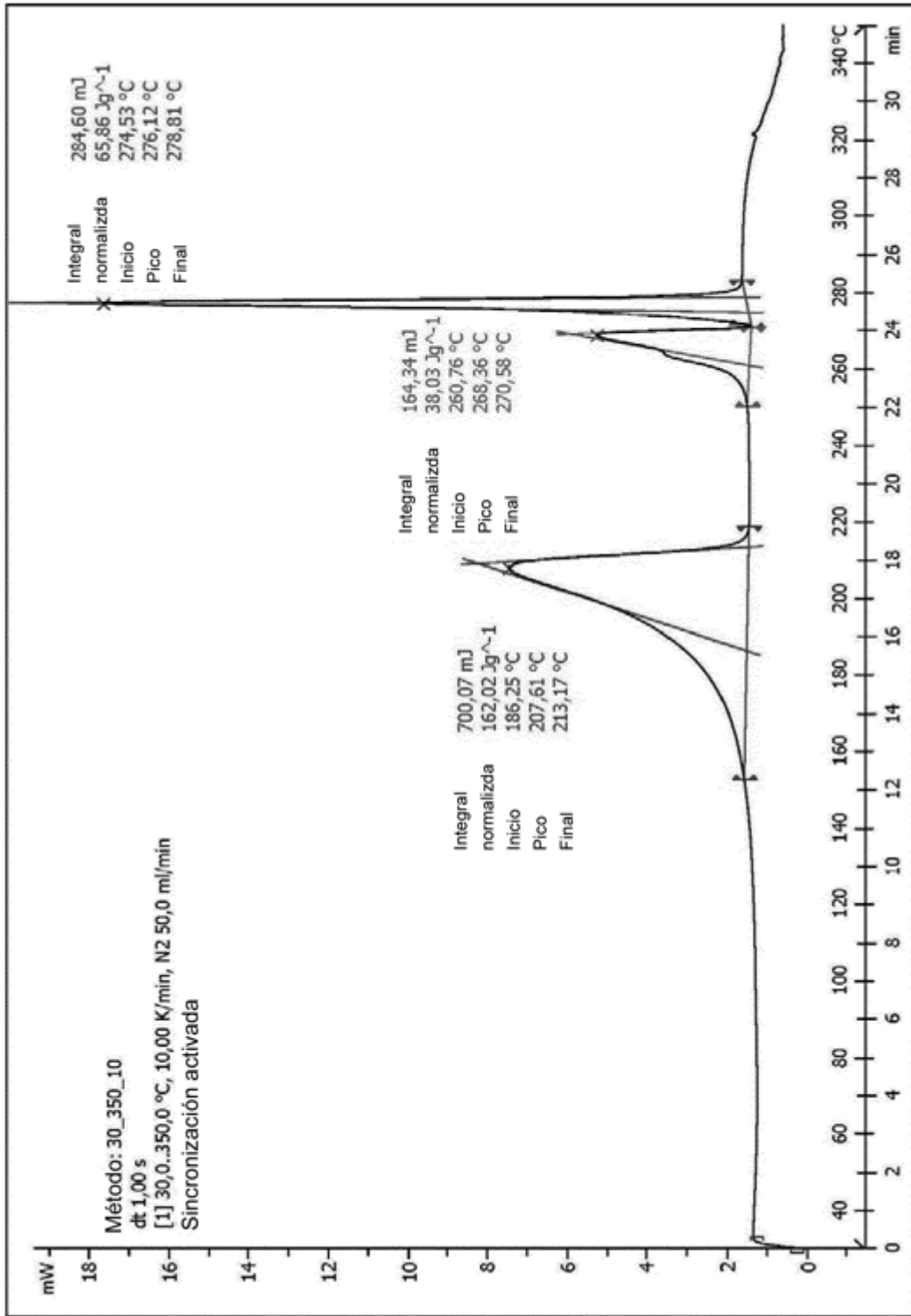


Figura 4: Termograma de DSC de forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético

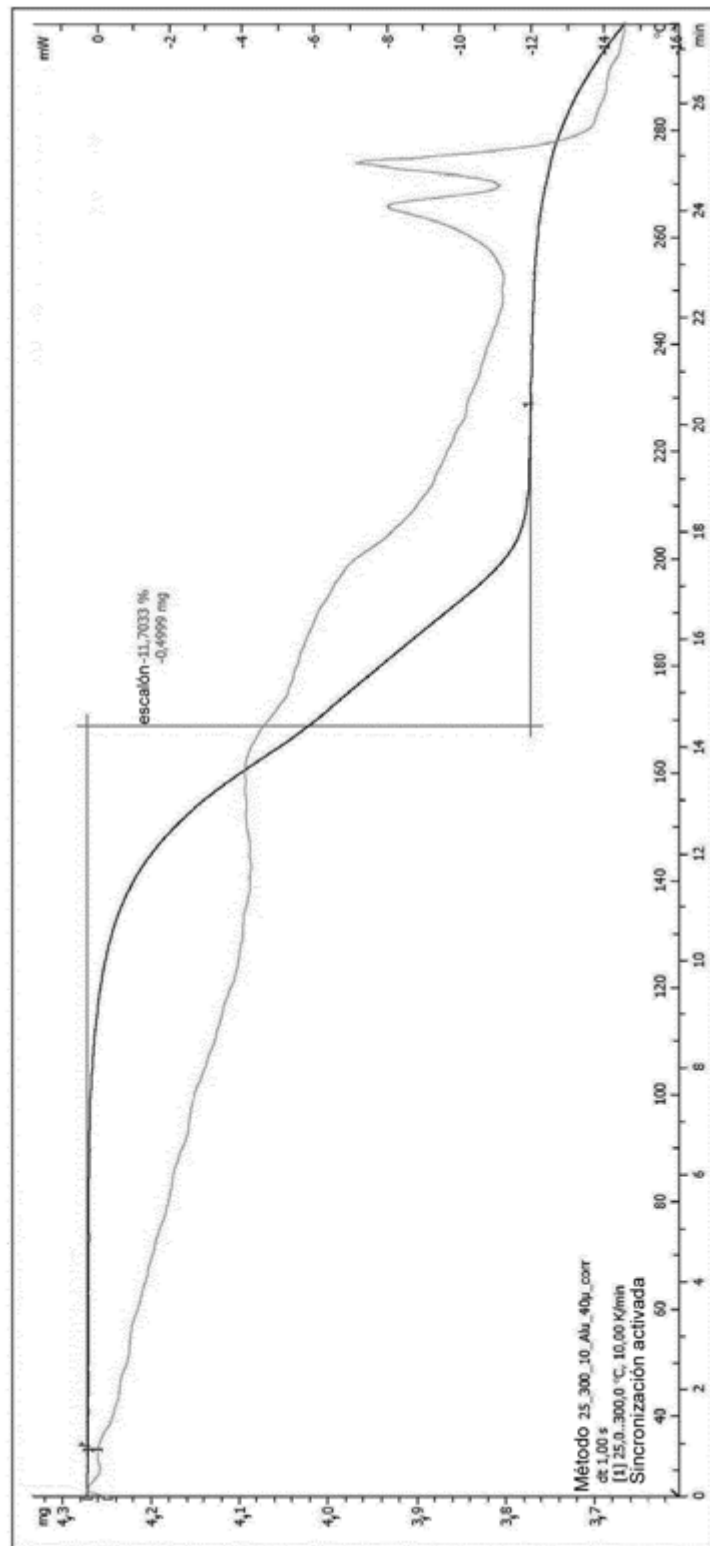


Figura 5: Termograma de TGA de forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético

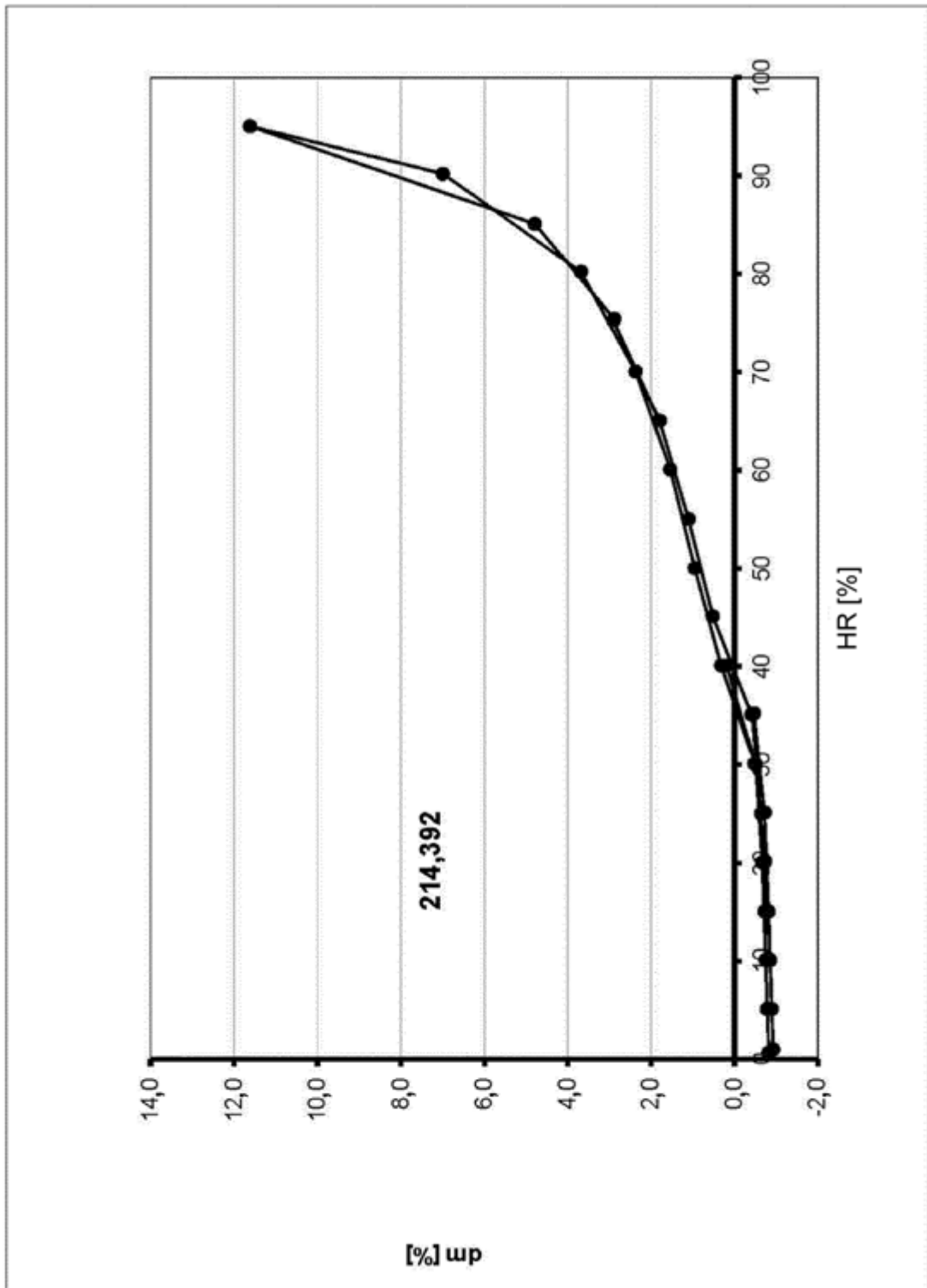


Figura 6: Examen de DVS de forma 1 de aducto de palbociclib-ácido acético

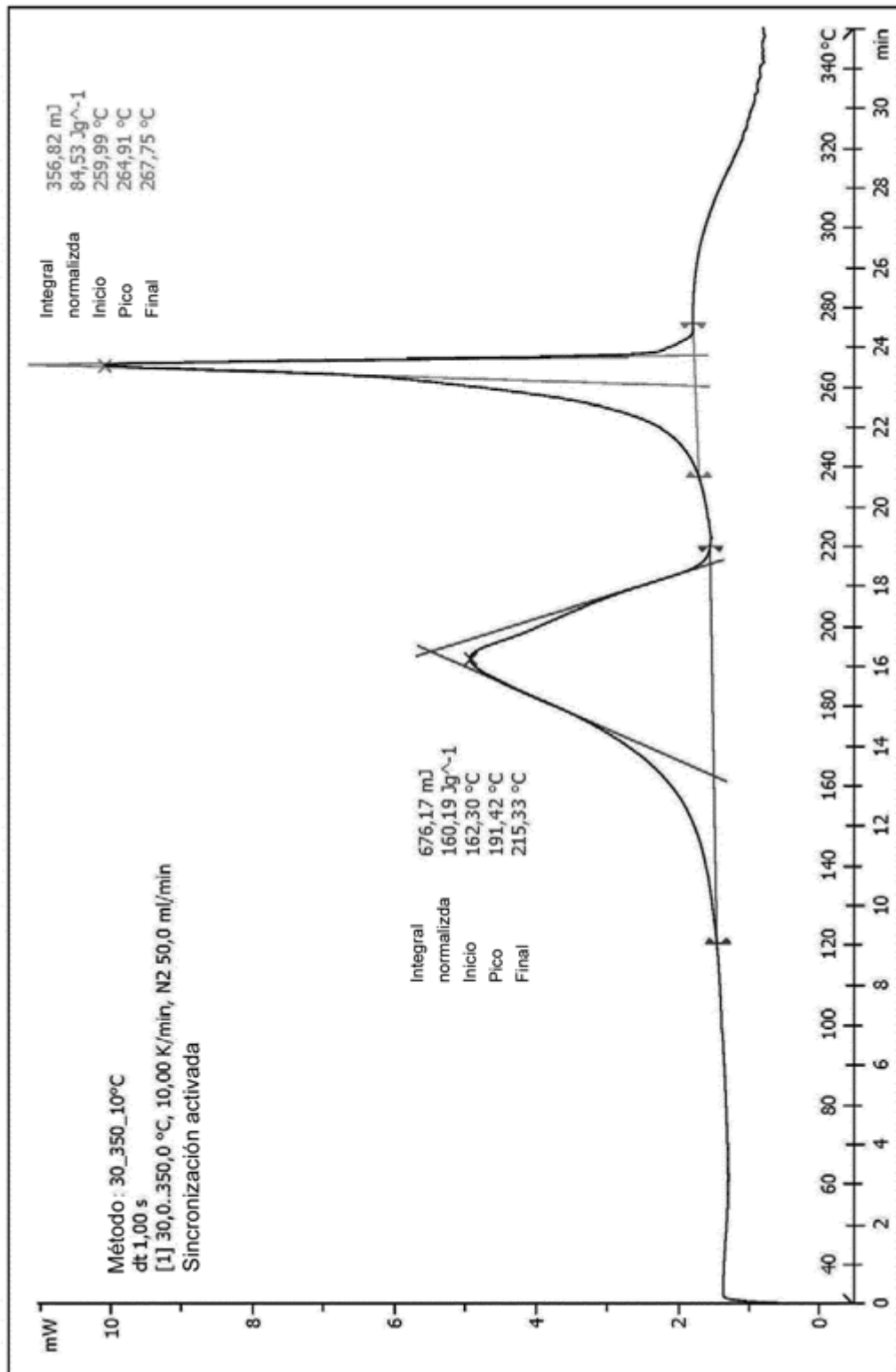


Figura 7: Termograma de DSC de forma 2 de aducto de palbociclib-ácido acético

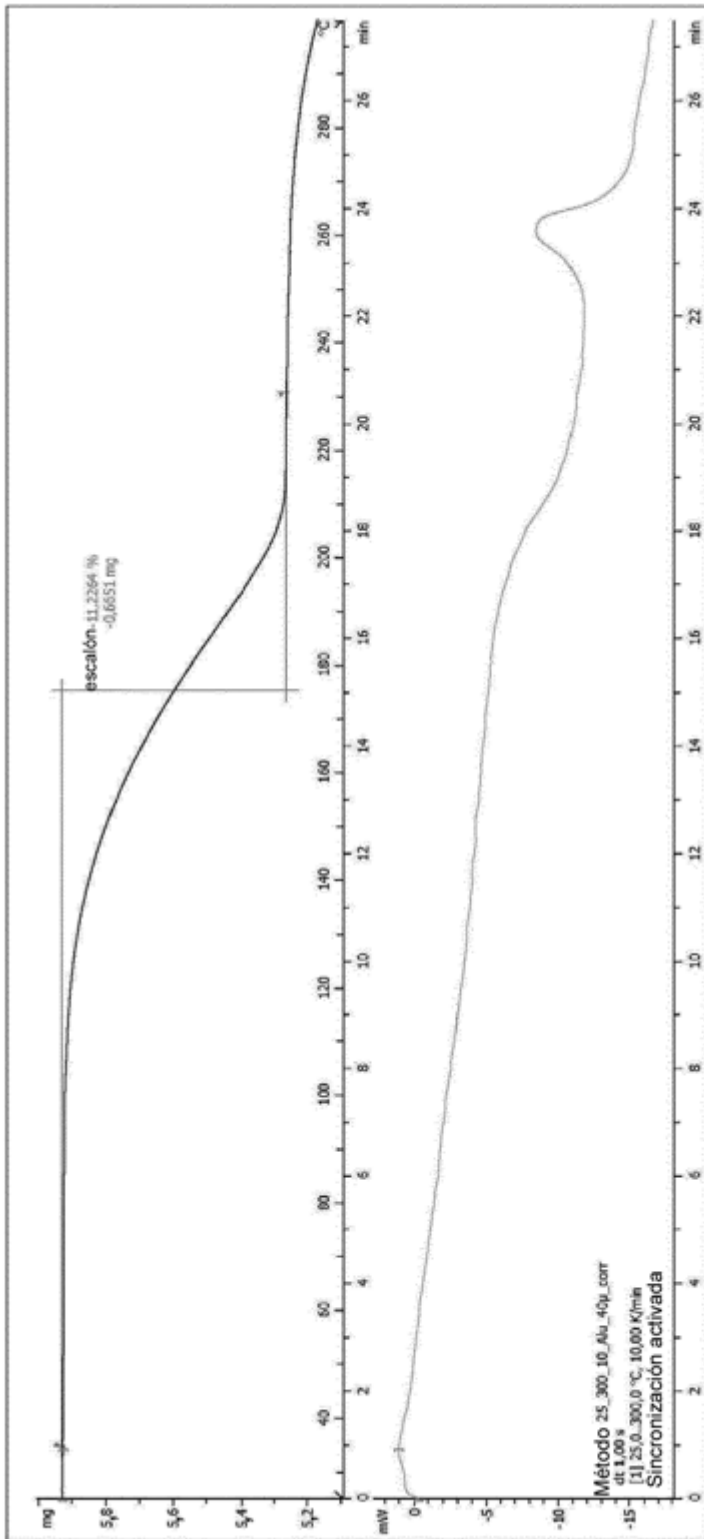


Figura 8: Termograma de TGA de forma 2 de aducto de palbociclib-ácido acético

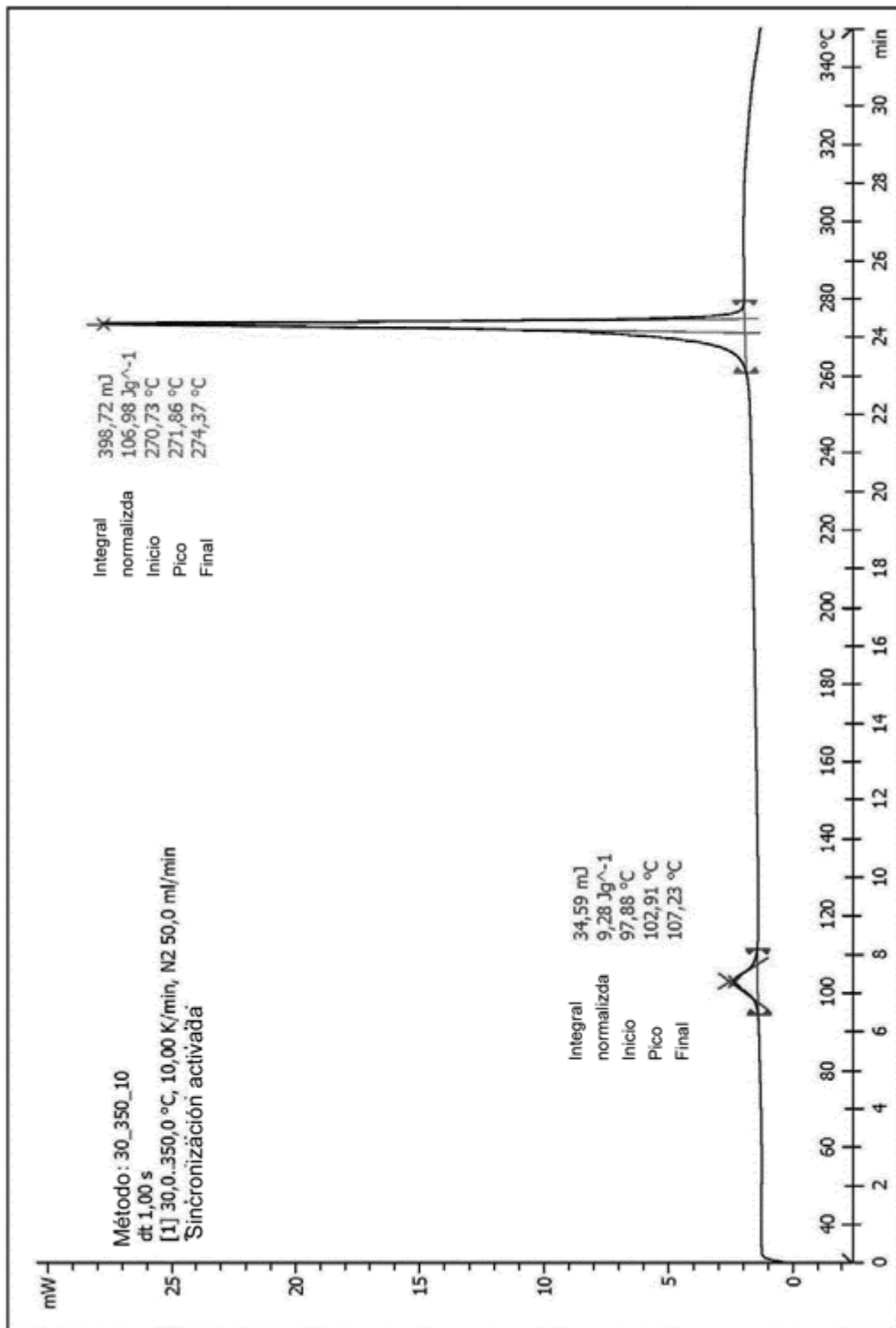


Figura 9: Termograma de DSC de presente palbociclib en forma cristalina



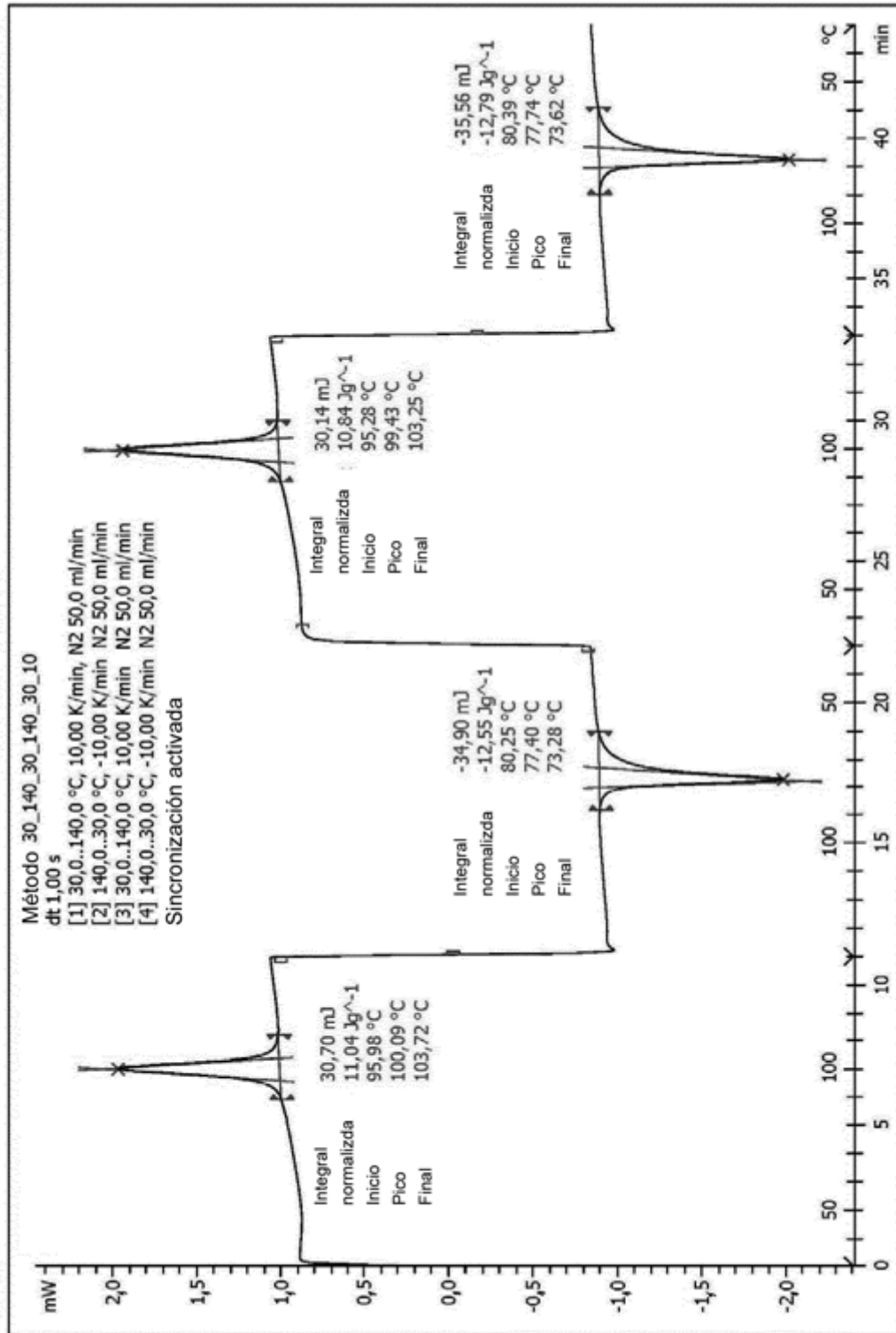


Figura 10: Termograma de DSC cíclico de presente palbociclib en forma cristalina

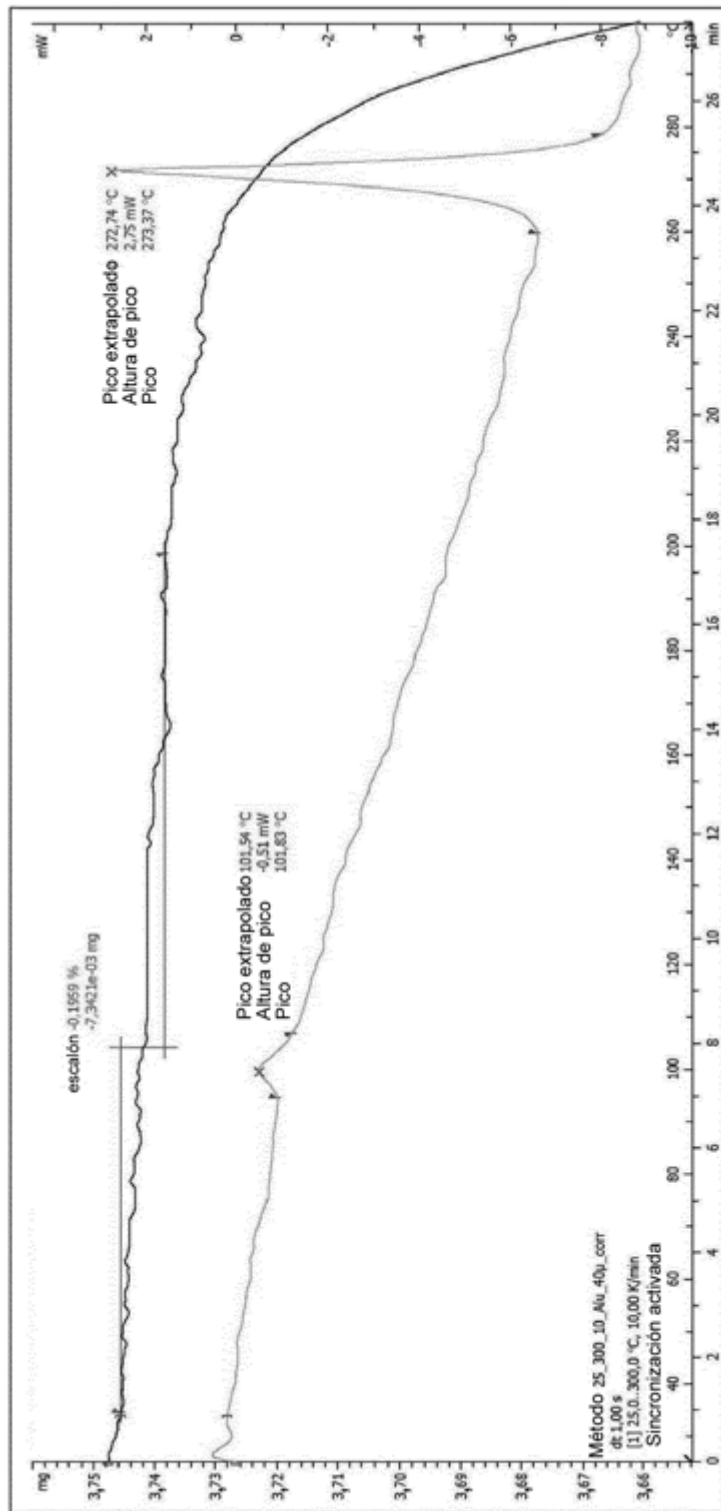


Figura 11: Termograma de TGA de presente palbociclib en forma cristalina

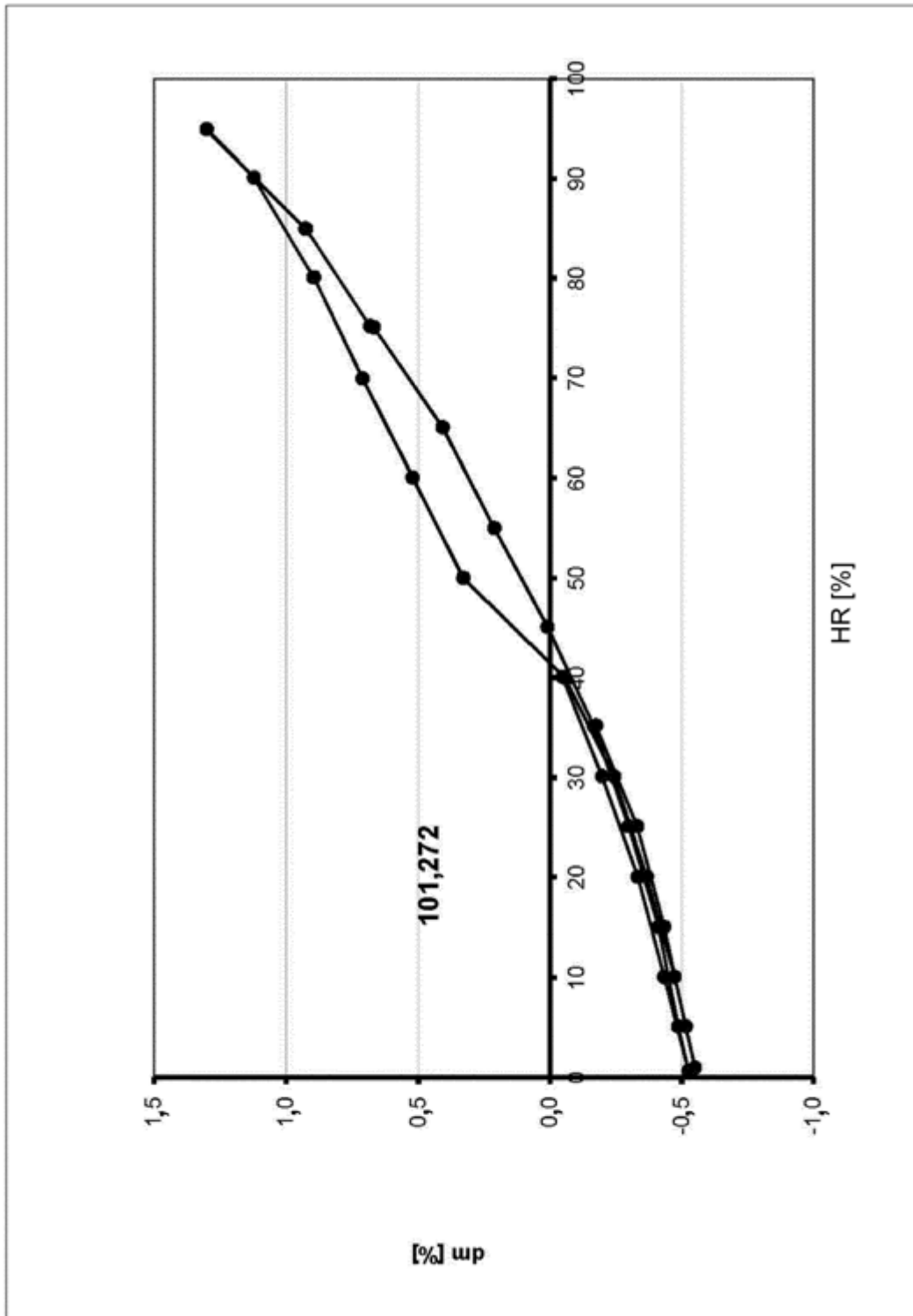


Figura 12: Examen de DVS de presente palbociclib en forma cristalina