

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 676**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027146**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152270**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14720369 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 2970123**

54 Título: **Sal de omecamtiv mecarbil y proceso de preparación de la sal**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361785763 P

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

26.03.2020

73 Titular/es:

AMGEN INC. (50.0%)

One Amgen Center Drive

Thousand Oaks, California 91320-1799, US y

CYTOKINETICS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

CUI, SHENG;

MORRISON, HENRY;

NAGAPUDI, KARTHIK;

WALKER, SHAWN;

BERNARD, CHARLES;

HANSEN, KARL, BENNETT;

LANGILLE, NEIL, FRED;

ALLGEIER, ALAN, MARTIN;

MENNEN, STEVEN;

WOO, JACQUELINE;

MORGAN, BRADLEY, PAUL y

MUCI, ALEX

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 750 676 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 omecamtiv mecarbil y proceso de preparación de la sal

CAMPO

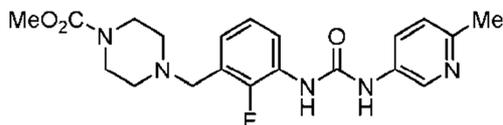
- 5 Se proporcionan sales de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil y formas polimorfas de las mismas, y métodos de preparación de sales de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil, que incluyen formas polimorfas de sales de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil. También se desvelan composiciones que comprenden formas polimorfas de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil, y métodos de uso de las formas polimorfas de sales de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.

ANTECEDENTES

- 10 El sarcómero cardíaco es la unidad básica de contracción muscular en el corazón. El sarcómero cardíaco es una estructura citoesquelética altamente ordenada compuesta del miosina de músculo cardíaco, actina y un conjunto de proteínas reguladoras. El descubrimiento y el desarrollo de activadores de miosina de músculo cardíaco de molécula pequeña conducirían a tratamientos prometedores para insuficiencia cardíaca aguda y crónica. La miosina de músculo cardíaco es la proteína motora citoesquelética en la célula de músculo cardíaco. Es directamente responsable de la conversión de energía química en fuerza mecánica, dando como resultado la contracción del músculo cardíaco.

- Los actuales agentes inotrópicos positivos, tales como agonistas de receptores beta-adrenérgicos o inhibidores de la actividad de fosfodiesterasa, aumentan la concentración de calcio intracelular, aumentando así la contractilidad del sarcómero cardíaco. Sin embargo, el aumento en los niveles de calcio aumenta la velocidad de contracción del músculo cardíaco y acorta el tiempo de expulsión sistólica, que se ha asociado a efectos secundarios posiblemente potencialmente mortales. A diferencia, los activadores de miosina de músculo cardíaco funcionan por un mecanismo que estimula directamente la actividad de la proteína motora de miosina de músculo cardíaco, sin aumentar la concentración de calcio intracelular. Aceleran la etapa limitante de la velocidad del ciclo enzimático de la miosina y la desplazan en favor del estado productor de fuerza. En vez de aumentar la velocidad de contracción cardíaca, este mecanismo alarga en su lugar el tiempo de expulsión sistólica, que da como resultado el incremento de la contractilidad del músculo cardíaco y el gasto cardíaco en un modo posiblemente más eficiente de oxígeno.

La patente de EE.UU. N° 7.507.735 desvela un género de compuestos, que incluyen omecamtiv mecarbil (AMG 423, CK-1827452), que tiene la estructura:



- 30 El documento de patente US 2006/014761 A1 se refiere a "ciertos derivados de urea sustituidos" que presuntamente "modulan selectivamente el sarcómero cardíaco".

- Omecamtiv mecarbil es el primer activador directo de la miosina cardíaca, la proteína motora que provoca la contracción cardíaca. Está siendo evaluado como un posible tratamiento de insuficiencia cardíaca en tanto formulaciones intravenosas como orales con el objetivo de establecer una nueva continuidad asistencial para pacientes en tanto ámbitos intrahospitalarios como ambulatorios.

Debido a que se buscan constantemente compuestos de fármaco que tengan, por ejemplo, estabilidad, solubilidad, estabilidad en almacén y farmacología *in vivo* mejoradas, existe una necesidad continua de sales, hidratos, solvatos, y formas cristalinas polimórficas nuevos o más puros de moléculas de fármaco existentes. Las formas cristalinas de omecamtiv mecarbil descritas en el presente documento ayudan a cumplir estas y otras necesidades.

SUMARIO

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

Se proporciona una sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.

También se proporciona hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.

También se proporciona una forma cristalina de una sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.

- 45 También se proporciona hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil forma A.

También en el presente documento se desvelan composición y composiciones farmacéuticas que comprenden una forma de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.

También se proporciona un método de preparación de sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil que comprende

mezclar 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo y (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo en presencia de una base de trialkilamina para formar omecamtiv mecarbil; y

- 5 que comprende además cristalizar omecamtiv mecarbil en presencia de ácido clorhídrico acuoso y un disolvente de alcohol para formar la sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil, por ejemplo, en donde el disolvente de alcohol comprende alcohol isopropílico.

También se proporciona un método de preparación de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil que comprende:

- 10 (a) hidrogenar 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;
- (b) mezclar 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo y (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo en presencia de una base de trialkilamina para formar omecamtiv mecarbil como una base libre; y
- 15 (c) cristalizar la base libre de omecamtiv mecarbil en presencia de ácido clorhídrico acuoso y un disolvente de alcohol para formar sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la sorción dinámica de vapor de una forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil, forma A.

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la forma A.

- 20 La Figura 3 muestra un XRPD de una forma de sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil en condiciones de humedad relativa variable.

La Figura 4 muestra un XRPD de una forma de sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil a temperaturas variables.

- 25 La Figura 5 muestra la termografía de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico para la forma A.

La Figura 6 muestra una superposición de patrones de XRPD para las formas A, B y C de la sal de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.

- 30 La Figura 7 muestra la liberación de fármaco a dos pHs (2 y 6,8) para una formulación de base libre de omecamtiv mecarbil (arriba) y para una forma de sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil, forma A (abajo).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se especifique de otro modo, se aplican las siguientes definiciones a los términos encontrados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones:

- 35 "Tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, que incluye: a) prevenir la enfermedad, es decir, provocar que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad; b) inhibir la enfermedad; c) ralentizar o detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o d) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos. El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento pretende también incluir la administración profiláctica de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento a un sujeto (es decir, un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano) que se cree que está en necesidad de tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica.

- 40 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para tratar una enfermedad, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para tratar una enfermedad o trastorno sensible a la activación de miosina. La cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar experimentalmente, por ejemplo ensayando la concentración en sangre de la entidad química, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad.

- 45 Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a, sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto (es decir, clorhidrato), fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato, y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato, tales como

acetato, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es 0-4, y sales similares. Similarmente, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías de síntesis que se pueden usar para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "polimorfos" o "formas polimórficas" se refiere a formas cristalinas de la misma molécula. Diferentes formas polimórficas de una molécula tienen diferentes propiedades físicas como resultado de la disposición o conformación de las moléculas en la red cristalina. Algunas de las diferentes propiedades físicas incluyen temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, velocidad de disolución y/o espectros vibracionales. La forma física de un compuesto particular es particularmente importante cuando el
10 compuesto se usa en una formulación farmacéutica debido a que diferentes formas sólidas de un compuesto dan como resultado diferentes propiedades del medicamento.

Se pueden obtener polimorfos de una molécula por varios métodos, como se muestra en la materia, tales como, por ejemplo, recristalización del fundido, enfriamiento del fundido, recristalización en disolvente, desolvatación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor y sublimación. Las técnicas para
15 caracterizar un polimorfo incluyen difracción de rayos X de polvo (XRPD), difracción de rayos X de monocristales (XRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectroscopía vibracional (por ejemplo, espectroscopía de IR y Ram), resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssNMR), microscopía óptica de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de partículas (PSA), análisis del área superficial, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

- 20 El término "hidrato" se refiere a la entidad química formada por la interacción de agua y un compuesto.

Como se usa en el presente documento, el término "monohidrato" se refiere a un hidrato que contiene una molécula de agua por molécula del sustrato.

Como se usa en el presente documento, el término "cristalino" se refiere a un sólido en el que los átomos, moléculas o iones constituyentes están dispuestos en un patrón de repetición regularmente ordenado en tres dimensiones.

- 25 La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen el listado de especies usando el lenguaje "seleccionado de ... y..." y "es ... o ..." (algunas veces denominados grupos de Markush). Cuando se usa este lenguaje en la presente solicitud, a menos que se establezca de otro modo, pretende incluir el grupo en conjunto, o cualquier miembro individual del mismo, o cualquier subgrupo del mismo. El uso de este lenguaje es simplemente para fines de abreviatura y no pretende de ningún modo limitar la retirada de elementos o subgrupos individuales según se
30 necesite.

Se proporciona una forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil. En diversas realizaciones de este aspecto, la forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil es cristalina (forma A). Las realizaciones de la forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil se pueden caracterizar por uno o más de los parámetros descritos con más detalle a continuación.

- 35 La forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil tiene una solubilidad en agua superior a 40 mg/mL a un pH en un intervalo de aproximadamente 3,5. Además, la forma A es no higroscópica. Por ejemplo, cuando se somete a sorción dinámica de vapor, la forma A demostró un aumento de peso total de aproximadamente 0,55 % en peso entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 95 % de humedad relativa (HR) y pérdida de peso de aproximadamente 2,7 % en peso entre aproximadamente 30 % y aproximadamente 5 % de HR. En algunas
40 realizaciones, la forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil tiene un perfil de sorción dinámica de vapor sustancialmente como se muestra en la Figura 1 en donde por "sustancialmente" se indica que las características de DVS informadas pueden variar en aproximadamente ± 5 % de HR.

La sorción dinámica de vapor indica que la sal se deshidrata cuando se seca hasta 5 % de humedad relativa, pero se rehidrata casi completamente en 15 % de humedad relativa. Por encima de 15 % de humedad relativa, la muestra
45 es no higroscópica, que muestra solo aproximadamente un cambio de 1,0 % en peso tras alcanzar 95 % de humedad relativa. No ocurrió cambio de fase después del experimento de sorción de vapor cuando se examinó por XRPD.

- Se determinó que la solubilidad en agua para la forma A era superior a 40 mg/mL (pH =3,5) sin cambio de fase que ocurre durante el experimento de suspensión de 24 horas cuando se examina por XRPD. Aún más, la forma A es estable en condiciones de ensayo de estabilidad acelerada. Por ejemplo, la forma A sigue en sustancialmente la misma forma física durante 6 meses a 40 °C y 75 % de HR.
50

En diversas realizaciones, la forma A se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X de polvo, obtenido como se expone en los ejemplos, que tiene picos en aproximadamente 6,6, 14,9, 20,1, 21,4 y $26,8 \pm 0,2^\circ$ 2θ usando radiación Cu K α . La forma A se puede caracterizar opcionalmente además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en aproximadamente 8,4, 24,2, 26,0, $33,3 \pm 0,2^\circ$ 2θ usando radiación Cu K α . La forma A se puede caracterizar opcionalmente incluso más por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales en aproximadamente 6,2, 9,7, 13,2, 14,3, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,7, 21,8, 22,8,
55

23,6, 25,1, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5, y $39,7 \pm 0,2^\circ$ 2θ usando radiación Cu K α . En diversos casos, la forma A se puede caracterizar por un patrón de XRPD que tiene picos en aproximadamente 6,2, 6,6, 8,4, 9,7, 13,2, 14,3, 14,9, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,1, 20,7, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,3, 25,1, 26,0, 26,8, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,3, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5, y $39,7 \pm 0,2^\circ$ 2θ usando radiación Cu K α . En algunas realizaciones, la forma A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2, en donde por "sustancialmente" se indica que los picos indicados pueden variar en aproximadamente $\pm 0,2^\circ$. Se conoce bien en el campo de XRPD que mientras que las alturas de pico relativas en los espectros dependen de varios factores, tales como la preparación de muestras y la geometría del instrumento, las posiciones de pico son relativamente insensibles a los detalles experimentales.

Los polimorfos de forma B y forma C de omecamtiv mecarbil son formas de diclorhidrato anhidras metaestables, y se pueden formar en condiciones de hidratación variadas, como se indica en la Figura 3, 4 y 6. Los valores de 2-theta característicos de la forma B incluyen 6,8, 8,8, 14,7, 17,7, y $22,3 \pm 0,2^\circ$ 2θ usando radiación Cu K α , y pueden incluir además picos en 9,6, 13,5, 19,2, $26,2 \pm 0,2^\circ$ 2θ usando radiación Cu K α . La forma B se puede caracterizar con picos del patrón de XRPD en 6,2, 6,8, 8,8, 9,6, 13,5, 14,4, 14,7, 15,4, 16,3, 17,0, 17,7, 18,3, 19,2, 19,9, 20,5, 20,8, 21,8, 22,3, 22,7, 23,0, 24,8, 25,1, 25,5, 26,2, 26,4, 26,8, 27,5, 28,5, 30,2, 30,6, 31,1, 31,5, 32,1, 32,7, 34,1, 34,4, 35,5, 35,9, 38,1, $38,9 \pm 0,2^\circ$ 2θ using Cu K α radiation. Los valores de C 2-theta característicos de la forma C, incluyen 6,7, 14,8, 17,4, 20,6, and $26,2 \pm 0,2^\circ$ 2θ usando radiación Cu K α , y pueden incluir además picos en 8,7, 22,0, 27,1 y $27,7 \pm 0,2^\circ$ 2θ usando radiación Cu K α . La forma C se puede caracterizar con picos del patrón de XRPD en 6,2, 6,7, 8,7, 9,6, 13,5, 14,5, 14,8, 15,4, 16,4, 17,1, 17,4, 18,4, 19,3, 19,5, 19,9, 20,6, 20,8, 21,8, 22,0, 22,5, 22,8, 24,3, 24,7, 25,1, 25,6, 26,2, 26,5, 27,1, 27,3, 27,7, 28,5, 30,0, 30,5, 31,0, 31,5, 32,2, 32,8, 34,1, 35,2, 36,0, 36,9, y $38,8 \pm 0,2^\circ$ 2θ usando radiación Cu K α . Las formas B y C pueden tener un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 6, en donde por "sustancialmente" se indica que los picos informados pueden variar en aproximadamente $\pm 0,2^\circ$.

En diversas realizaciones, la forma A se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos x de monocristales (XRD), obtenido como se expone en la sección de ejemplos, en donde la forma A comprende un grupo de espacio triclinico de P-1 y parámetros de la celdilla unidad de aproximadamente $a = 5,9979(4)$ Å, $b = 13,4375(9)$ Å, $c = 14,4250(9)$ Å, $\alpha = 97,617(4)^\circ$; $\beta = 93,285(4)^\circ$; y $\gamma = 94,585(5)^\circ$. La forma A se puede caracterizar opcionalmente adicionalmente por los parámetros de XRD en la tabla, a continuación.

Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celdilla unidad	$a = 5,9979(4)$ Å $\alpha = 97,617(4)^\circ$ $b = 13,4375(9)$ Å $\beta = 93,285(4)^\circ$ $c = 14,4250(9)$ Å $\gamma = 94,585(5)^\circ$
Volumen	$1145,93(13)$ Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	$1,427$ mg/m ³
Coefficiente de absorción	$2,945$ mm ⁻¹

Se obtuvieron termografías de DSC para la forma A. La curva de DSC indica una transición endotérmica que parece ser debida a la fusión/descomposición alrededor de 235°C . Así, en realizaciones, la forma A se puede caracterizar por una termografía de DSC que tiene a endoterma de descomposición con una aparición en un intervalo de aproximadamente 230°C a aproximadamente 240°C cuando la forma A está en un platillo de aluminio abierto. Por ejemplo, en realizaciones en donde la forma A se calienta desde aproximadamente 25°C a una tasa de aproximadamente $10^\circ\text{C}/\text{min}$, la forma A se puede caracterizar por una termografía de DSC que tiene una endoterma de descomposición con una aparición de aproximadamente 235°C , como se muestra en la Figura 5.

- La forma A también se puede caracterizar por análisis termogravimétrico (TGA). Así, la forma A se puede caracterizar por una pérdida de peso en un intervalo de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 % con una temperatura de aparición en un intervalo de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C. Por ejemplo, la forma A se puede caracterizar por una pérdida de peso de aproximadamente 3 %, hasta 150 °C. En algunas realizaciones, la forma A tiene un análisis termogravimétrico sustancialmente como se representa en la Figura 5, en donde por "sustancialmente" se indica que las características de TGA informadas pueden variar en aproximadamente ± 5 °C. Se determinó que esta pérdida de peso era agua mediante el análisis de Karl Fischer (KF). El análisis de KF muestra que el contenido de agua de la forma A puede ser aproximadamente 3,7, correspondiente a un monohidrato.
- La forma A se puede caracterizar mediante XRPD de temperatura variable y XRPD de humedad relativa variable. Los datos de XRPD de temperatura variable se muestran en la Figura 4. Los datos indican que cuando el hidrato de forma A se calienta más allá del evento de desolvatación mostrado en la curva de TGA (aproximadamente 75 °C), el material se convierte en una nueva fase deshidratada, la forma B. Cuando el material se enfría de nuevo hasta condiciones ambiente, la forma B resorbe agua de la atmósfera y se convierte de nuevo en la forma A de hidrato. Los datos de XRPD de humedad relativa variable se muestran en la Figura 3. Los datos indican que cuando la forma A de hidrato se expone a 5 % de humedad relativa, el material se convierte en una nueva fase deshidratada, la forma C. Cuando el material se expuso a 15 % de humedad relativa y superior, la forma C reabsorbe agua del entorno y se convierte de nuevo en la forma A de hidrato. Estos datos están de acuerdo con el experimento de sorción de vapor. Se muestra una superposición de la forma B y forma C en la Figura 6. Las flechas marcan reflexiones significativas de los dos patrones de polvo que indican que las dos fases son únicas.
- Se desvelan composiciones que comprenden una forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil. Las composiciones pueden incluir al menos aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 96, aproximadamente 97, aproximadamente 98, o aproximadamente 99 % en peso de la forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil. Las composiciones pueden incluir al menos aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 96, aproximadamente 97, aproximadamente 98, o aproximadamente 99 % en peso de la forma A de la forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil. Las composiciones pueden contener una mezcla de dos o más de las formas A, B, y C.
- Se desvelan formulaciones farmacéuticas que comprenden una forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones pueden incluir al menos aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 96, aproximadamente 97, aproximadamente 98, o aproximadamente 99 % en peso de la forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil. Las formulaciones puede incluir al menos aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 96, aproximadamente 97, aproximadamente 98, o aproximadamente 99 % en peso de la forma A de la forma de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil. Las formulaciones pueden contener una mezcla de dos o más de las formas A, B, y C.
- También se desvela un método para el uso de dichas formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, que incluye, pero no se limita a: insuficiencia cardíaca congestiva aguda (o descompensada) e insuficiencia cardíaca congestiva crónica; particularmente enfermedades asociadas a insuficiencia cardíaca sistólica.
- También se proporciona una síntesis de sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil que comprende mezclar 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo y (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo en presencia de una base de trialkilamina para formar omecamtiv mecarbil; y
- que comprende además cristalizar omecamtiv mecarbil en presencia de ácido clorhídrico acuoso y un disolvente de alcohol para formar la sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil, por ejemplo, en donde el disolvente de alcohol comprende alcohol isopropílico.
- En algunas realizaciones, la relación ponderal entre clorhidrato de (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo (es decir, SM-2 o carbamato de fenilo) y metil 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato (es decir, SM-1 o piperazina nitro) es entre aproximadamente 1,1 y 1,5. En algunas realizaciones, la relación ponderal entre clorhidrato de (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo y 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo es aproximadamente 1,2.
- En algunas realizaciones, la mezcla se realiza en presencia de un disolvente aprótico. En algunas realizaciones, el disolvente es THF.
- En algunas realizaciones, la base de trialkilamina es trietilamina, diisopropiletilamina, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la base de trialkilamina comprende diisopropiletilamina.

En algunas realizaciones, se usa un exceso de la base de trialquilamina. En algunas realizaciones, se usa entre aproximadamente 1,1 y 1,5 equivalentes de la base de trialquilamina. En algunas realizaciones, se usa aproximadamente 1,3 equivalentes de la base de trialquilamina.

En algunas realizaciones, la mezcla se realiza a 65 °C.

- 5 En algunas realizaciones, el disolvente de alcohol comprende alcohol isopropílico.

En algunas realizaciones, el ácido clorhídrico acuoso comprende HCl 6 N.

En algunas realizaciones, el método comprende además mezclar el hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una formulación farmacéutica.

- 10 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil; una capa de hinchamiento; y un recubrimiento de membrana semipermeable que tiene al menos un puerto de administración. Las propiedades generales de la capa de fármaco y la capa de hinchamiento se pueden encontrar en la publicación de patente de EE.UU. 2011/0182947.

- 15 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es un comprimido de matriz de liberación modificada que comprende hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil; un agente de liberación de control; un agente modificador del pH; una carga; y un lubricante.

En algunas realizaciones, el 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo se prepara por un proceso que comprende: hidrogenar 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo.

- 20 En algunas realizaciones, el catalizador de hidrogenación comprende paladio. En algunas realizaciones, el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbono.

También se desvela un método de preparación de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil que comprende cristalizar omecamtiv mecarbil en presencia de ácido clorhídrico acuoso y un disolvente de alcohol para formar hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.

El disolvente de alcohol puede comprender alcohol isopropílico.

- 25 También se proporciona un método de preparación de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil que comprende:

(a) hidrogenar 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

- 30 (b) mezclar 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo y (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo en presencia de una base de trialquilamina para formar omecamtiv mecarbil como una base libre; y

(c) cristalizar la base libre de omecamtiv mecarbil en presencia de ácido clorhídrico acuoso y un disolvente de alcohol para formar sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.

- 35 Esta síntesis proporciona altos rendimientos globales (superiores a 70 %). Además, la sal de diclorhidrato que resulta de las etapas se puede formar como bastones largos cuando cristaliza, que tiene propiedades a granel mejoradas, tiempos de filtración de minutos (en comparación con días para la forma de base libre) y es altamente soluble (superior a 40 mg/mL a pH 3,8). En diversos casos, la sal resultante es la forma A de hidrato de diclorhidrato.

EJEMPLOS

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier ejemplo que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se proporciona para fines de referencia.

40 **Métodos generales**

- Se usaron reactivos y disolventes como se recibieron de las fuentes comerciales. Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se informan en ppm de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno (CDCl₃, DMSO-d₆). Los datos se informan del siguiente modo: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, a = ancho, m = multiplete), constantes de acoplamiento (Hz) e integración. Se registraron los espectros de RMN ¹³C en un espectrómetro de 100 MHz con desacoplamiento completo de protones. Los desplazamientos químicos se informan en ppm de tetrametilsilano con el disolvente como referencia interna (CDCl₃, DMSO-d₆). Todas las cargas de disolvente se hacen con respecto al 2-fluoro-3-nitrotolueno de partida.

Se obtuvieron datos de difracción de rayos X de polvo usando un difractómetro de polvo automatizado de rayos X de Phillips (X'Pert) que se equipó con una ranura fija. La radiación fue $\text{CuK}\alpha$ (1,541837Å) y la tensión y la corriente fueron 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente desde 3,000 hasta 40,009 grados 2-theta; el tamaño de etapa fue 0,008 grados; el tiempo de recuento fue 15,240 segundos. Se prepararon muestras que variaban desde 5-40 mg en el portamuestras y la platina se giró a un tiempo de revoluciones de 2,000 segundos.

Se caracterizaron las propiedades térmicas de la sal de bis-HCl de omecamtiv mecarbil usando un modelo DSC Q1000 o DSC Q100, TA Instruments, calorimetría diferencial de barrido, y un Q 500, TA Instruments, analizador termogravimétrico. El análisis de datos se realizó utilizando Universal Analysis 2000, TA Instruments. Se usaron velocidades de calentamiento de 10 °C/min durante una variedad de intervalos de temperatura para calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico. Se prepararon muestras que variaron desde <1-5 mg en platillos de aluminio cerrados con tapa, herméticos o abiertos para análisis de DSC.

Se recogieron los datos de la balanza de humedad usando un analizador simétrico de la sorción de vapor VTI SGA 100. Se varió la humedad relativa en incrementos de 5 %, entre 5 % y 95 % de humedad relativa durante la serie de adsorción, y desde 95 % hasta 5 % de humedad relativa durante la serie de desorción. El criterio de equilibrio se estableció en cambio de 0,01 % en peso en 1 minuto con un tiempo de equilibrio máximo de 180 minutos. Se usaron aproximadamente 1-15 mg de muestra.

Se usó una cuchilla incolora de $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$, dimensiones aproximadas 0,03 mm x 0,12 mm x 0,50 mm, para el análisis cristalográfico de rayos X. Se midió la intensidad de rayos X a 100(2) K en un sistema Bruker Kappa APEX II equipado con un monocromador de grafito y un tubo cerrado de foco fino de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54178\text{Å}$) operado a 1,2 kW de potencia (40 kV, 30 mA). El detector se colocó a una distancia de 5,0 cm desde el cristal.

Se recogieron un total de 7824 marcos con una anchura de barrido de 0,5° en ω y φ y un tiempo de exposición de 90 s/marco. El tiempo de recogida de datos total fue 260 horas. Los marcos se integraron con el paquete de software Bruker SAINT usando un algoritmo de integración de marcos estrechos. La integración de los datos usando una celdilla triclinica dio un total de 12349 reflexiones hasta un ángulo θ máximo de 69,57° (resolución de 0,83Å), de los que 4046 fueron independientes (redundancia 3,06), completitud = 93,6 %, $R_{\text{int}} = 5,13$ %, $R_{\text{sig}} = 5,18$ % y 3351 (82,8 %) fueron superiores a >2 sigma (I) σ (F^2). Las constantes de la celdilla final de $a = 5,9979(4)\text{Å}$, $b = 13,4375(9)\text{Å}$, $c = 14,4250(9)\text{Å}$, $\alpha = 97,617(4)^\circ$, $\beta = 93,285(4)^\circ$, $\gamma = 94,585(5)^\circ$, volumen = $1145,95(13)\text{Å}^3$, se basan en el refinamiento de los centroides XYZ de 4790 reflexiones por encima de $20 \sigma(I)$ con $6,196^\circ < 2\theta < 138,239^\circ$. El análisis de los datos mostró deterioro despreciable durante la recogida de datos. Los datos se corrigieron para los efectos de absorción usando la técnica de multibarrido (SADABS). La relación entre la transmisión aparente mínima y máxima fue 0,350. Los coeficientes de transmisión mínima y máxima calculados (basados en el tamaño del cristal) son 0,3206 y 0,9168.

Se resolvió la estructura y se refinó usando el paquete de software Bruker SHELXTL (versión 6.1), usando el grupo espacial P-1, con $Z = 2$ para la unidad de fórmula, $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$. El refinamiento por mínimos cuadrados de matriz completa anisotrópico en F^2 con 320 variables convergió a $R1 = 6,43$ %, para los datos observados y $wR2 = 19,18$ % para todos los datos. La bondad del ajuste fue 1,067. El pico más grande en la síntesis de densidad electrónica de diferencia final fue $1,084 \text{ e}^-/\text{Å}^3$ y el orificio más grande fue $-0,527 \text{ e}^-/\text{Å}^3$ con una desviación RMS de $0,101 \text{ e}^-/\text{Å}^3$. Basándose en el modelo final, la densidad calculada fue $1,427 \text{ g/cm}^3$ y $F(000)$, 516 e^- .

Se encontraron dos posiciones para las ocupaciones de agua parcial y se refinaron en esta estructura. Las ocupaciones de las aguas se refinaron independientemente hasta 53 % y 41 % para un contenido de agua total de 0,94 equivalentes de agua por molécula de omecamtiv mecarbil. Esto está de acuerdo con otras medidas del contenido de agua en esta forma de este compuesto. Los átomos de hidrógeno en una de las aguas de solvatación, aquella con una ocupación de 41 %, se encontraron en el mapa de diferencias de densidad electrónica y se refinaron con longitudes de enlace fijadas a 1,01 Å. Se encontraron los átomos de hidrógeno en N3, C4 y N4 y se dejó que se refinaran isotrópicamente. Todos los otros átomos de hidrógeno se dispusieron en posiciones idealizadas y se refinaron en modo de geometrías idealizadas.

Se obtuvieron datos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) usando un difractómetro X'Pert PRO de PANalytical (PANalytical, Almelo, Países Bajos) provisto de un detector de múltiples tiras en tiempo real (RTMS). La radiación usada fue $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å) y la tensión y la corriente se establecieron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente desde 5 hasta 45 grados 2-theta con un tamaño de etapa de 0,0334 grados. Se prepararon muestras en un portamuestras de bajo ruido y se dispusieron en la platina de muestras que se giró con un tiempo de revolución de 2 segundos.

Alternativamente, se obtuvieron datos de XRPD usando un difractómetro X'Pert PRO de PANalytical (PANalytical, Almelo, Países Bajos) provisto de un detector de RTMS. La radiación usada fue $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å) y la tensión y la corriente se establecieron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente desde 5 hasta 40 grados 2-theta con un tamaño de etapa de 0,0334 grados. Se prepararon muestras en un portamuestras de bajo ruido y se dispusieron en la platina de muestras que se giró con un tiempo de revolución de 2 segundos.

Alternativamente, se obtuvieron datos de XRPD usando un difractorómetro X'Pert PRO de PANalytical (PANalytical, Almelo, Países Bajos) provisto de un detector de RTMS. La radiación usada fue CuK α (1,54 Å) y la tensión y la corriente se establecieron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente desde 5 hasta 40 grados 2-theta con un tamaño de etapa de 0,0167 grados. Se prepararon muestras en un portamuestras de bajo ruido y se dispusieron en la platina de muestras que se giró con un tiempo de revolución de 2 segundos.

Alternativamente, se obtuvieron datos de XRPD usando un difractorómetro X'Pert PRO de PANalytical (PANalytical, Almelo, Países Bajos) provisto de un detector de RTMS. La radiación usada fue CuK α (1,54 Å) y la tensión y la corriente se establecieron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente desde 3 hasta 40 grados 2-theta con un tamaño de etapa de 0,008 grados. Se prepararon muestras en un portamuestras de bajo ruido y se dispusieron en la platina de muestras con un tiempo de revolución de 2 segundos.

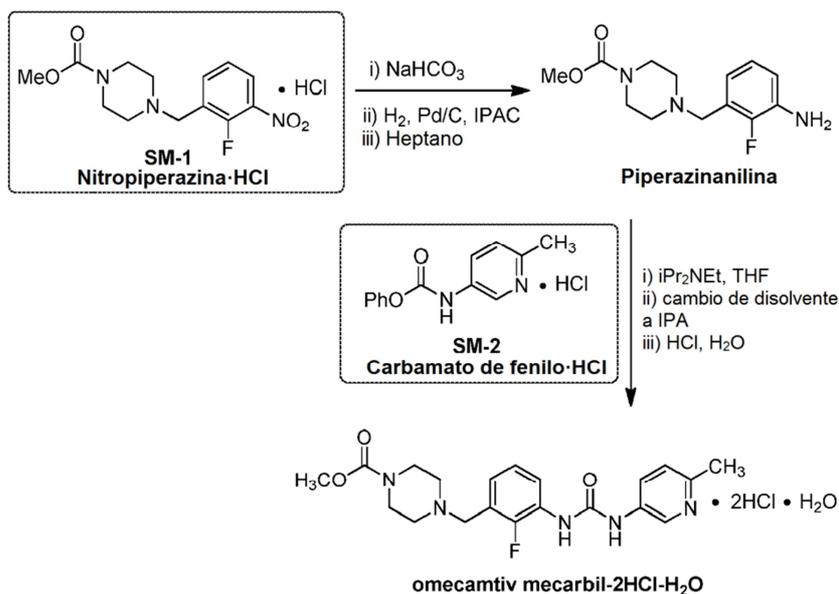
Alternativamente, se obtuvieron datos de XRPD usando un sistema de difracción de rayos X D8 Discover de Bruker (Bruker, Billerica, MA) provisto de una platina de muestras xyz motorizada y un detector de área GADDS. La radiación usada fue CuK α (1,54 Å) y la tensión y la corriente se establecieron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Se mapearon las muestras sólidas sobre una placa de vidrio plana y para cada muestra se barrió un área de 1 mm² en un modo oscilante durante 3 minutos desde 5 hasta 48 grados 2-theta.

Se recogieron datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando un modo estándar de DSC (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). Se empleó una velocidad de calentamiento de 10 °C/min durante un intervalo de temperatura desde 40 °C hasta 300 °C. Se realizó el análisis bajo nitrógeno y las muestras se cargaron en platillos de aluminio estándar herméticamente cerrados. Se usó indio como patrón de calibración.

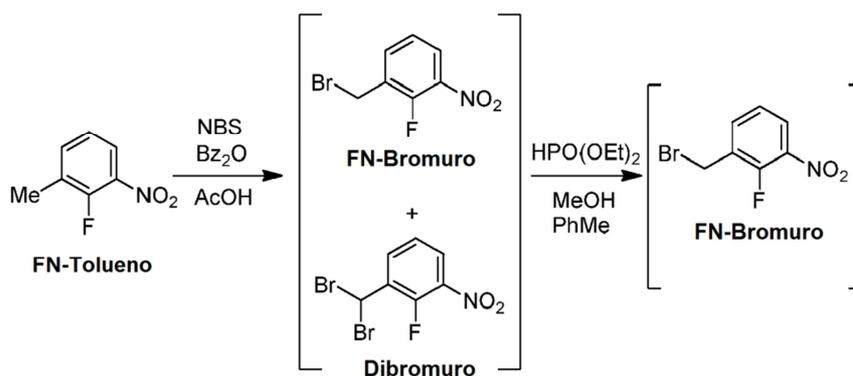
Alternativamente, se recogieron datos de DSC usando modo de DSC modulada por la temperatura (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). Después del equilibrado de muestras a 20 °C durante cinco minutos, se empleó la velocidad de calentamiento de 3 °C/min con una modulación de +/- 0,75 °C/min durante un intervalo de temperatura desde 20 °C hasta 200 °C. Se realizó el análisis bajo nitrógeno y las muestras se cargaron en platillos de aluminio sin cerrar con tapa estándar. Se usó indio como patrón de calibración.

Fabricación de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil

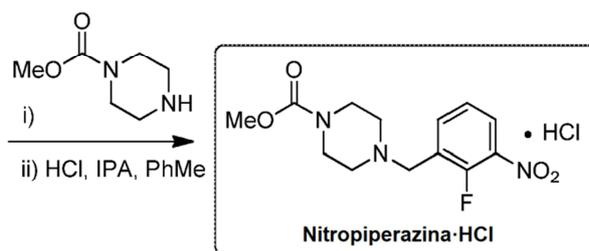
Ruta de síntesis hacia omecamtiv mecarbil



Síntesis de API SM Nitropiperazina-HCl



Carboxilato de piperazina



88 % del global

En un reactor de 60 L (que no contiene acero inoxidable expuesto, Hastelloy®, u otras partes metálicas) equipado con un condensador de reflujo/retorno y lavador cargado con una disolución 5 N de NaOH, se calentó una mezcla agitada mecánicamente de FN-tolueno (2,0 kg, 12,89 moles, 1,0 equiv.), N-bromosuccinimida (3,9 kg, 21,92 moles, 1,70 equiv.), peróxido de benzoilo (125,0 g, 0,03 equiv., 0,39 moles, que contenía 25 % en peso de agua) y ácido acético (7,0 L, 3,5 volúmenes) hasta 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 7 horas. Se añadió una disolución de H₃PO₃ (106,0 g, 1,29 moles, 0,1 equiv.) y ácido acético (200 mL, 0,1 volúmenes), preparada en un recipiente separado. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y el análisis de una alícuota confirmó la descomposición completa del peróxido de benzoilo (no detectado, HPLC_{254 nm}). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 22 °C. Se cargaron agua DI (8,0 L, 4 volúmenes) y tolueno (16,0 L, 8 volúmenes), se agitó la mezcla bifásica (20 min) y se separaron las fases. Se añadió NaOH 1,6 N acuoso (14,0 L, 7,0 volúmenes) a la fase orgánica a una tasa que permitió que la temperatura del lote permaneciera por debajo de 25 °C y se midió el pH de la fase acuosa resultante (≥ 11). Se filtró la mezcla bifásica a través de una línea de cartuchos de 5 µm de Teflon® y se separaron las fases. La línea de filtros se lavó con otros 2 L de tolueno.

Los rendimientos del ensayo fueron 2,5 % de FN-tolueno, 62,3 % de FN-bromuro y 30,0 % de dibromuro. La disolución de tolueno no contuvo peróxido de benzoilo, succinimida o ácido α-bromoacético y el contenido de agua por valoración de KF fue 1030 ppm (esta disolución se pudo mantener bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante > 12 h sin ningún cambio en el rendimiento del ensayo).

A esta disolución a temperatura ambiente se añadió diisopropiltilamina (880,0 g, 6,63 moles, 0,53 equiv.), seguido por metanol (460 mL, 11,28 moles, 0,88 equiv.) y se calentó hasta 40 °C. Se preparó una disolución de dietilfosfito (820,0 g, 5,63 moles, 0,46 equiv.) en metanol (460 mL, 11,28 moles, 0,88 equiv.) y se añadió a la mezcla de reacción a 40 °C a través de un embudo de adición durante un periodo de 1 hora a una tasa tal que la temperatura del lote estuviera dentro de 40 ± 5 °C. Se agitó el contenido durante un periodo de 3 h a 40 °C desde el comienzo de la adición y se enfrió hasta temperatura ambiente y se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. El rendimiento del ensayo de la mezcla de reacción fue 2,5 % de FN-tolueno 92,0 % de FN-bromuro y 0,2 % de dibromuro. Esta disolución se usa como tal para la etapa de alquilación.

Caracterización de componentes de la mezcla de producto final (recogida para compuestos puros).

2-Fluoro-3-Nitrotolueno (FN-Tolueno): ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,37 (s, 1 H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,79-7,85 (m, 1 H). ¹³C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 14,3 (d, *J*= 5 Hz), 123,3 (d, *J*= 3 Hz), 123,6 (d, *J*= 5 Hz), 128,2 (d, *J*= 16 Hz), 136,7 (d, *J*= 5 Hz), 137,5 (ancho), 153,7 (d, *J*= 261 Hz); **1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzono (FN-Bromuro):** ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,56 (s, 1 H), 7,28-7,34 (m, 1 H), 7,69-7,76 (m, 1 H), 7,98-8,05 (m, 1 H). ¹³C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 23,6 (d, *J*= 5 Hz), 124,5 (d, *J*= 5 Hz), 126,1 (d, *J*= 3 Hz), 128,5 (d, *J*= 14 Hz), 136,5 (d, *J*= 4 Hz), 137,7 (ancho), 153,3 (d, *J*= 265 Hz). DSC: fundido único a 53,59 °C. Masa exacta [C₇H₅BrFNO₂+ H]⁺: calc. = 233,9566, medida = 233,9561; **1-(dibromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzono (Dibromuro):** ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 6,97 (s, 1 H), 7,39-7,45 (m, 1 H), 8,03-8,10 (m, 1 H), 8,16-8,21 (m, 1 H). ¹³C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 29,2 (d, *J*=

7 Hz), 124,9 (d, $J = 5$ Hz), 127,1 (d, $J = 2$ Hz), 132,1 (d, $J = 11$ Hz), 135,7 (d, $J = 2$ Hz), 137,2 (ancho), 149,8 (d, $J = 266$ Hz). DSC: fundido único a 49,03 °C. Masa exacta $[C_7H_4Br_2FNO_2 + H]^+$: calc. = 311,8671, medida = 311,8666.

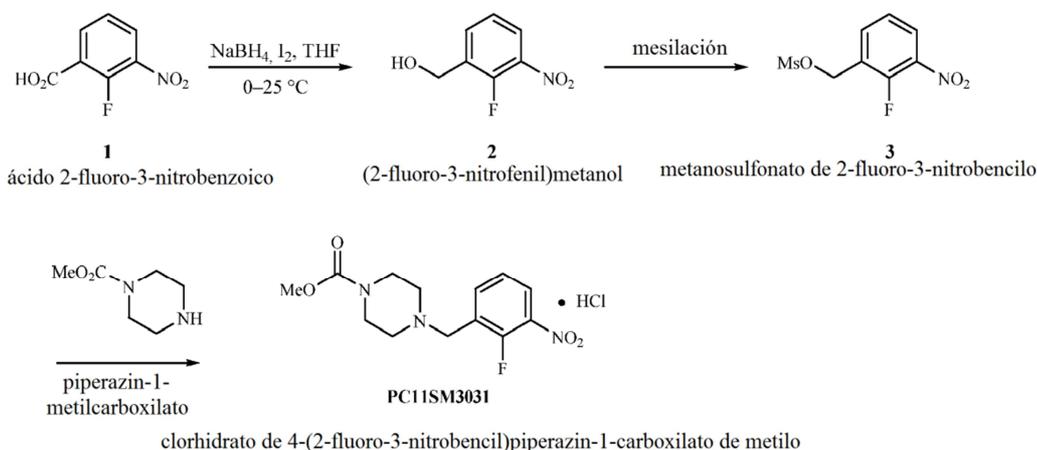
Nitropiperazina-HCl:

5 A una disolución de tolueno mecánicamente agitada (9 volúmenes) de FN-bromuro (preparada a partir de la etapa previa) en un reactor de 60 L a 22 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargó diisopropiltilamina (1,90 kg, 14,69 moles, 1,14 equiv.). A esta mezcla se añadió una disolución de éster metílico de carboxilato de piperazina (Carboxilato de piperazina) (2,03 kg, 14,05 moles, 1,09 equiv.) en tolueno (1,0 L, 0,5 volúmenes) a una tasa que permitió que la temperatura del lote estuviera por debajo de 30,0 °C (Exotérmica. Durante la adición, se ajustó la temperatura de la camisa a 5 °C para mantener la temperatura del lote por debajo de 30 °C. La mezcla se agitó a 10 22 °C durante 3 horas y el análisis de una alícuota confirmó el fin de la reacción de alquilación (<1,0 LCAP de FN-bromuro, HPLC_{254 nm}). Se trató la mezcla de reacción con NH₄Cl acuoso (20 % en peso, 10,0 L, 5 volúmenes; preparado a partir de 2,0 kg de NH₄Cl y 10,0 L de agua DI), se agitó la mezcla bifásica (30 min), y se separaron las fases. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso (9 % en peso, 10,0 L, 5 volúmenes; preparado a partir de 0,90 kg de NaHCO₃ y 10,0 L de agua DI). Se filtró la fase orgánica a través de una línea de cartuchos de 15 5 µm de Teflon® y se transfirió a un tambor, se lavó la línea de filtros con otro 1,0 L de tolueno y se pesó la disolución de tolueno combinada (10,0 volúmenes), y se ensayó (HPLC) para cuantificar la base libre de nitropiperazina. El rendimiento del ensayo para la base libre de nitropiperazina es 89,0 %, FN-tolueno 2,5 % y FN-bromuro 0,2 % con FN-bromuro sin detectar. La pérdida total de producto a los lavados acuosos es < 1,0 %. Esta disolución bajo una atmósfera de nitrógeno es estable durante más de 12 h.

20 A una disolución de tolueno mecánicamente agitada de base libre de nitropiperazina, preparada como se ha descrito anteriormente, a 22 °C en un reactor de 60 L bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargaron IPA (19,4 L, 9,7 volúmenes) y agua DI (1,0 L, 0,5 volúmenes). La mezcla se calentó hasta 55 °C y se cargó 20 % de 1,4 equiv. de HCl conc. (valorado antes de uso y la carga basada en el valor de título; 276,0 mL, 3,21 moles). Se agitó el contenido durante 15 min y se cargó semilla de nitropiperazina-HCl (130,0 g, 0,39 moles, 0,03 equiv.) como 25 suspensión en IPA (400 mL, 0,2 volúmenes). Se agitó la mezcla durante 30 min y se añadió el HCl conc. restante (80 % de la carga, 1,10 L, 12,82 moles) durante un periodo de 4 horas. Se agitó la mezcla a 55 °C durante 1 h, se enfrió hasta 20 °C en un modo lineal durante 1,5 horas, y se agitó a esta temperatura durante 12 horas. Se midió la concentración de sobrenadante de nitropiperazina-HCl (2,8 mg/g). La mezcla se filtró a través de un filtro aurora equipado con una tela de 5 µm de Teflon®. Se transfirieron las aguas madre a un tambor limpio y se ensayaron. Se 30 lavó la torta de filtración dos veces con IPA (11,2 L, 5,6 volúmenes) y se secó hasta peso constante (definido como ≤ 1,0 % de pérdida de peso durante 2 medidas de TGA consecutivas durante un periodo de 2 horas) en filtro con vacío y un barrido de nitrógeno (14 h). Las pérdidas combinadas de nitropiperazina-HCl en las aguas madres y los lavados fueron 2,5 %. Se aisló nitropiperazina-HCl, 3,59 kg, con 87,6 % de rendimiento corregido con >99,5 % en peso y 99,0 % de pureza de LCAP.

35 Clorhidrato de 4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)piperazin-1-carboxilato de metilo (nitropiperazina-HCl): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 3,25 (s a, 3 H), 3,52-3,66 (m, 8 H), 4,47 (s, 2 H), 7,44-7,63 (t, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,98-8,15 (m, 1 H), 8,17-8,34 (m, 1 H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 50,3, 51,4, 52,8, 119,6 (d, $J = 14$ Hz), 125,1 (d, $J = 5$ Hz), 127,9, 137,4 (d, $J = 8$ Hz), 139,8 (d, $J = 3$ Hz), 152,2, 154,7, 155,7. DSC: aparición del fundido a 248,4 °C. Masa exacta $[C_{13}H_{16}FN_3O_4 + H]^+$: calculada = 298,1203, medida = 298,1198.

40 Procesos alternativos para la síntesis de nitropiperazina:



Se trató una mezcla de NaBH₄ (1,7 g, 44 mmoles) en THF (68 mL) con ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (3,4 g, 18,4 mmoles) y se enfrió hasta 0-5 °C. Entonces se añadió una disolución de yodo (4,7 g, 18,4 mmoles) en THF (12 mL) gota a gota a una tasa para controlar el desprendimiento de gases. Se evaluó el progreso de la reacción por 45 HPLC. Después de 2 horas, el ensayo de HPLC indicó que quedaba 4 % de ABC de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico.

Se inactivó la mezcla en HCl 1 M (30 mL) y se extrajo con MTBE (5 mL). Entonces se lavaron los extractos orgánicos con disolución acuosa al 20 % de KOH y 10 % de tiosulfato de sodio. Se secaron los extractos orgánicos con Na₂SO₄, se filtraron sobre Celite y se concentraron proporcionando (2-fluoro-3-nitrofenil)metanol (2,8 g, 88 %, 89 % de ABC por HPLC).

- 5 Se trató una disolución de (2-fluoro-3-nitrofenil)metanol (2,8 g, 16 mmoles) en 2-MeTHF (26 mL) con trietilamina (4,5 mL, 32 mmoles) y se enfrió hasta 0-5 °C. Entonces se trató la disolución con cloruro de metanosulfonilo (1,6 mL, 21 mmoles). Se evaluó el progreso de la reacción por HPLC. Después de 30 minutos a 0-5 °C, se consideró que la reacción estaba completa. Se inactivó la mezcla con agua (14 mL) y se separaron las fases. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron sobre Celite y se concentraron proporcionando metanosulfonato de 2-fluoro-3-nitrobencilo (3,3 g, 83,1 %, 81 % de ABC por HPLC) como un aceite amarillo.

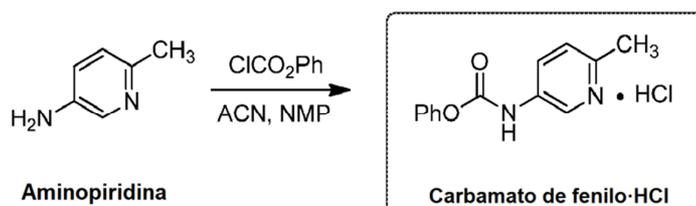
- 10 Se trató una disolución de metanosulfonato de 2-fluoro-3-nitrobencilo (3,3 g, 13 mmoles, lote de AMRI N° 46DAT067B) en tolueno (33 mL) con diisopropiltilamina (2,7 mL, 15 mmoles) en una porción. Se añadió lentamente una disolución de metilpiperazin-1-carboxilato (2,1 g, 15 mmoles) en tolueno (1,1 mL) mediante jeringa para mantener entre 23-29 °C. La reacción se agitó durante 16 horas tras la adición. Un ensayo de HPLC después de este tiempo mostró que la reacción estaba completa. Se añadió 20 % de NH₄Cl acuoso (11 mL) a 20-25 °C. Se agitó la mezcla bifásica durante 15 minutos, y se separaron las fases. Este proceso se repitió usando 9 % de bicarbonato sódico acuoso (11 mL). Entonces se filtró la fase de tolueno sobre Celite a 20-25 °C. Se añadieron 2-propanol (50 mL) y agua (1,1 mL) a la disolución de tolueno y la mezcla se calentó hasta 55-60 °C. Entonces se trató la mezcla con 37 % en peso de HCl (1,6 mL, 18,7 mmoles) durante 20 minutos. Se observó un precipitado tras la adición. Cuando se completó la adición, la mezcla se dejó enfriar gradualmente hasta 20-25 °C y se agitó durante horas antes de filtrarse y lavarse con IPA (2 volúmenes de lecho).

Entonces se secó la torta a un vacío para proporcionar clorhidrato de 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperazin-1-carboxilato (2,41 g, 54 %, 90 % de ABC por HPLC, 88 % en peso por HPLC).

Base libre nitropiperazina:

- 25 En un reactor de 60 L equipado con un condensador de reflujo/retorno, se agitó mecánicamente una mezcla de nitropiperazina-HCl (2,0 kg, 5,99 moles, 1,0 equiv.) y acetato de isopropilo (6,0 L, 3,0 volúmenes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución de bicarbonato sódico (629 g, 7,49 moles, 1,25 equiv.) y agua (7,5 L, 3,75 volúmenes), preparada en un recipiente separado. Se agitó la mezcla bifásica (15 min), y se separaron las fases. Se transfirió la fase orgánica superior (que contenía producto) a un recipiente separado, mientras que el reactor se aclaró con agua e isopropanol. Entonces se transfirió de nuevo al reactor de 60 L limpio la fase orgánica a través de un cartucho de 5 µm de Teflon® en línea. Se lavó la línea de filtros con 4,0 L (2,0 volúmenes) de isopropanol en el reactor de 60 L. Se añadieron 12,0 L adicionales (6,0 volúmenes) de isopropanol al reactor de 60 L y se calentó hasta 40 °C. Bajo presión reducida (67 mbar (50 torr)), se concentró el lote hasta aproximadamente 6 L (3,0 volúmenes). Se enfrió la disolución desde 27 °C hasta 20 °C en un modo lineal durante 10 minutos. Se añadió agua (4,0 L, 2,0 volúmenes) a 20 °C durante 30 minutos, seguido por semilla de base libre de nitropiperazina (18 g, 0,06 moles, 0,01 equiv). Se envejeció la mezcla durante 5 minutos y se añadió el agua restante (24,0 L, 12,0 volúmenes) durante 90 minutos. Después de mantener durante la noche a 20 °C, se midió la concentración de sobrenadante de la base libre de nitropiperazina (< 10 mg/mL). Se filtró la mezcla a través de un filtro aurora equipado con una tela de 12 µm de Teflon®. Se lavó la torta de filtración con una mezcla de agua (3,3 L, 1,65 volúmenes) e isopropanol (700 mL, 0,35 volúmenes) y se secó hasta peso constante (definido como ≤ 1,0 % de pérdida de peso durante 2 medidas de TGA consecutivas durante un periodo de 2 horas) sobre filtro con vacío y un barrido de nitrógeno (48 h). Las pérdidas combinadas de base libre de nitropiperazina en las aguas madres y el lavado fueron aproximadamente 7,5 %. Se aisló base libre de nitropiperazina, 1,67 kg, con 92,5 % de rendimiento corregido con 100,0 % en peso y 99,4 % de pureza de LCAP.

Síntesis de API SM Carbamato de fenilo-HCl



- 50 Se cargó un reactor de 60 L encamisado con revestimiento de vidrio establecido a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y ventilado a través de un lavador (que contenía NaOH 5 N) con 2,5 kg de aminopiridina (1,0 equiv, 23,1 moles), seguido por 25 L (19,6 kg, 10 vol) de acetonitrilo. Después de iniciar la agitación y disolución (endotérmica) de la aminopiridina, se cargó el recipiente con 12,5 L de *N*-metil-2-pirolidinona (12,8 kg, 5 vol). Se cargó un embudo de adición con 1,8 L (0,6 equiv, 13,9 moles) de clorofornato de fenilo, que entonces se añadió durante 68 minutos a la disolución de la aminopiridina manteniendo la temperatura interna ≤ 30 °C. Se agitó la reacción durante > 30 minutos a una temperatura interna de 20 ± 5 °C. Entonces se cargó el recipiente con 61 ± 1 g

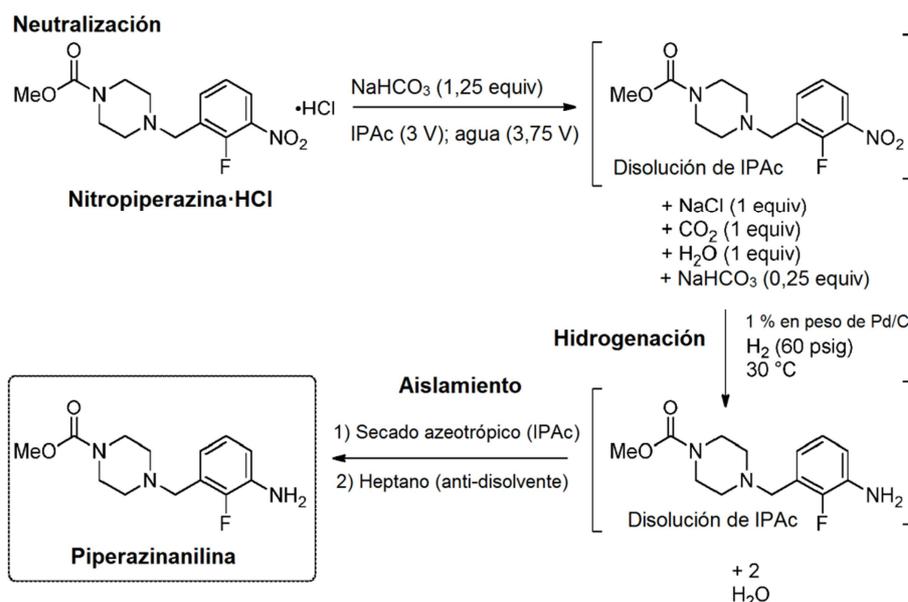
de semilla como una suspensión en 200 mL de acetonitrilo y se envejeció durante ≥ 30 min. Se cargó el embudo de adición con 1,25 L (0,45 equiv, 9,7 moles) de cloroforniato de fenilo, que luego se añadió durante 53 minutos a la suspensión de reacción, mientras que otra vez se mantenía la temperatura a ≤ 30 °C. Se envejeció el contenido del reactor ≥ 30 horas a 20 ± 5 °C. Después de ensayar el sobrenadante (≤ 15 mg/g para tanto el producto como el material de partida), se filtraron los sólidos usando un filtro Aurora equipado con una tela de teflón de 12 μm . Se pasaron las aguas madres a un 2º reactor de 60 L encamisado con revestimiento de vidrio. Se aclararon el reactor y la torta con 1 x 10 L de 5:10 de NMP/ACN y 1 x 10 L de ACN. Se pasaron los lavados al 2º reactor también. La torta se secó a vacío con una alimentación de nitrógeno durante ≥ 24 horas para proporcionar 5,65 kg (90,2 % de rendimiento) del producto, carbamato de fenilo-HCl como un sólido blanquecino con 98,8 % en peso con 99,2 % de pureza de LCAP.

Clorhidrato de (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo (Carbamato de fenilo-HCl): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,24 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,85 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,48 - 7,44 (m, 2 H), 7,32 - 7,26 (m, 3 H), 2,69 (s, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 151,66, 150,01, 147,51, 136,14, 133,79, 129,99, 129,49, 127,75, 125,87, 121,70, 18,55: HR-MS: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 228,0899, $\text{M} + \text{H}^+ = 229,0972$; masa observada: 229,0961

Síntesis alternativa de carbamato de fenilo-HCl

Se cargaron 5-amino-2-metilpiridina (53,2 kg, 1,0 equiv) y acetonitrilo (334 kg, 8,0 mL/g) a un reactor revestido con vidrio lavado con nitrógeno. Se agitó el contenido del reactor mientras que se calentó hasta 25-30 °C. Entonces se recirculó la mezcla a través de un filtro relleno con carbono activo (11 kg, 20 % en peso) durante intervalos de 3 h mientras se mantenía a 25-30 °C. Tras cada intervalo de 3 h, se analizó una muestra de la mezcla para color por comparación con un patrón de color y absorbancia de UV a 440 nm. Una vez se logró un resultado satisfactorio, se sopló el filtro en el reactor y el filtro se aclaró con acetonitrilo (85 kg, 2,0 mL/g). El aclarado de acetonitrilo se transfirió a la mezcla de reacción. Se cargó 1-metil-2-pirrolidinona (274 kg, 5,0 mL/g) a la mezcla de reacción en el reactor revestido con vidrio. Se añadió lentamente cloroforniato de fenilo (46,6 kg, 0,6 equiv) a la mezcla mientras se mantenía a 15-30 °C (normalmente 60-70 min). Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 60 minutos mientras se mantenía a 20-25 °C. Se cargaron cristales de semilla de clorhidrato de fenil(6-metilpiridin-3-il)carbamato (0,58 kg, 0,010 equiv) a la mezcla con agitación. Entonces se agitó la suspensión durante aproximadamente 4 h a 20 ± 5 °C. Se añadió lentamente cloroforniato de fenilo (33,4 kg, 0,45 equiv) a la suspensión mientras se mantenía a 15-30 °C. Entonces se dejó que la mezcla envejeciera mientras se agitaba durante 8 ± 1 h, tras lo cual se comprobaron por HPLC la concentración de 5-amino-2-metilpiridina (objetivo ≤ 15 mg/mL) y clorhidrato de (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo (objetivo ≤ 15 mg/mL). Entonces se filtró a vacío el lote y se lavó con una mezcla de acetonitrilo (112 kg, 2,68 mL/g) y 1-metil-2-pirrolidinona (72 kg, 1,32 mL/g), seguido por aclarar tres veces con acetonitrilo (167 kg, 4,0 mL/g). Se deshidrataron los sólidos, seguido por transferencia a un secador de bandejas mantenido entre 20-40 °C y 90-44 mbar (1,3-0,65 psia) hasta que se logró una LOD de < 1 % en peso, tras lo cual se aisló el clorhidrato de (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo 106,3 kg (81,6 % de rendimiento) del secador.

4-(3-Amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo (piperazinanilina)



en donde 60 psig corresponde a 4,13 barg.

A un reactor de 100 L encamisado revestido con vidrio se añadieron clorhidrato de 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo (2,00 kg, 1,00 equiv) y acetato de isopropilo (6,00 L, 3,00 vol con respecto al material de partida). Se agitó la suspensión resultante bajo un barrido de nitrógeno. A la mezcla se añadió gota a gota durante 45 ± 30 min: 7,7 % p/p de disolución acuosa de bicarbonato sódico (629 g, 1,25 equiv de bicarbonato sódico disuelto en 7,50 L de agua), manteniendo una temperatura interna de 20 ± 5 °C por control de camisa (NOTA: la adición es endotérmica, y puede desprender hasta 1 equiv de gas dióxido de carbono). Se agitó la mezcla durante ≥ 15 min, dando como resultado una mezcla bifásica clara. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases sedimentaran.

Se drenó la fase inferior (acuosa) y se analizó por papel de pH para garantizar que la fase tuviera pH > 6. El análisis de HPLC cuantitativo de la fase superior (orgánica) reveló 97-100 % de rendimiento del ensayo de base libre de 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo (1,73 - 1,78 kg). Se transfirió la fase superior (orgánica) a través de un filtro en línea a un hidrogenador de Hastelloy® de 20 L, y se aclararon el reactor de 100 L y las líneas con una alícuota adicional de acetato de isopropilo (2,00 L, 1,00 vol). Se purgó el hidrogenador con nitrógeno y se ventiló hasta presión atmosférica. A la mezcla de reacción se añadió una suspensión de 5,0 % en peso de paladio sobre carbono (20,0 g, Strem/BASF Escat™ 1421, aproximadamente 50 % de agua) en acetato de isopropilo (400 mL), seguido por un aclarado de 400 mL. Se diluyó la mezcla de reacción resultante con una alícuota adicional de acetato de isopropilo (1,2 L; la cantidad total de acetato de isopropilo es 10,0 L, 5,00 vol). Se purgó el hidrogenador tres veces con nitrógeno (se presurizó hasta 4,13 ± 0,69 barg (60 ± 10 psig), luego se ventiló hasta presión atmosférica), luego se presurizó hasta 4,13 ± 0,34 barg (60 ± 5 psig) con hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a < 100 rpm a 30 ± 5 °C mientras se mantenía a 4,13 ± 0,34 barg (60 ± 5 psig) de hidrógeno, durante >2 horas hasta que la reacción se consideró completa. Esta temperatura y presión corresponden a un valor de kLa medido de aproximadamente 0,40 en un hidrogenador de 20 L. Se determina el fin de la reacción por la espectacular disminución en el consumo de hidrógeno, acompañado por un alivio en el desprendimiento de calor de la reacción. Para controlar las posibles impurezas diméricas, la reacción continúa durante al menos 30 minutos después de este cambio en el perfil de reacción, y se realiza análisis de HPLC para confirmar que se logra >99,5 % de conversión de la hidroxilamina a la anilina.

Al final de la reacción, se purgó dos veces el hidrogenador con nitrógeno (se presurizó hasta 4,13 ± 0,69 barg (60 ± 10 psig), luego se ventiló hasta presión atmosférica). Se filtró la mezcla de reacción en bruto a través de un filtro de 5 µm, seguido por un filtro de 0,45 µm en serie, en un reactor revestido con vidrio de 40 L. Se lavaron el hidrogenador y las líneas con una alícuota adicional de acetato de isopropilo (2,00 L). El análisis de HPLC cuantitativa de la mezcla de reacción en bruto reveló 95-100 % de rendimiento del ensayo (1,52 - 1,60 kg de producto de anilina). Se destiló la mezcla de reacción bajo presión reducida (normalmente 250 - 300 mbar) a una temperatura del lote de 50 ± 5 °C hasta que el volumen de reacción total fue aproximadamente 8,00 L (4,00 vol). Se sometió el lote a una destilación a volumen constante a 50 ± 5 °C, 250 - 300 mbar, añadiendo heptano para controlar el volumen de lote total. Después de añadir aproximadamente 8,00 L (4,00 vol) de heptano, el análisis de CG indica que la composición de disolvente era aproximadamente 50 % de acetato de isopropilo, 50 % de heptano. Se rompió el vacío, y se mantuvo la temperatura interna del lote a 50 ± 5 °C. A la mezcla de reacción se añadió una suspensión de semilla (20,0 gramos del producto 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo, en una mezcla de disolventes de 80 mL de heptano y 20 mL de acetato de isopropilo). Se dejó con agitación la suspensión resultante a 50 ± 5 °C durante 2 ± 1 horas, luego se enfrió hasta 20 ± 5 °C durante 2,5 ± 1,0 h. Se añadió gota a gota heptano adicional (24,0 L, 12,0 vol) durante 2 horas, y se dejó el lote con agitación a 20 ± 5 °C durante ≥ 1 hora (normalmente durante la noche). El análisis de HPLC cuantitativa de este sobrenadante filtrado reveló < 5 mg/mL de producto en disolución, y los cristales de producto tuvieron bastones birrefringentes de 50 - 400 µm. Se filtró la suspensión de reacción a 20 °C sobre una tela de filtro, y se lavó con desplazamiento la torta con heptano (6,00 L, 2,00 vol). Se secó la torta sobre el filtro bajo barrido de nitrógeno a temperatura ambiente durante > 4 horas, hasta que se confirmó la sequedad de la muestra por análisis de LOD (indicó <1,0 % en peso de pérdida). Se aisló el producto 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo (1,56 kg) como un polvo amarillo pálido con 86 % de rendimiento a 99,8 % en peso por HPLC con 100,0 de LCAP₂₁₀. [El análisis de los filtrados combinados y lavados reveló 108 gramos (7,0 %) de pérdida de producto a las aguas madres. El balance de masas restante comprende retención de producto en el reactor (ensuciamiento)]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 6,81 (dd, J = 7,53, 7,82 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,33 (m, 4H). ¹⁹F RMN (d₆-DMSO, 376 MHz) δ: - 140,2. ¹³C RMN (d₆-DMSO, 125 MHz) δ: 155,0, 150,5, 148,2, 136,2 (m), 123,7 (m), 117,6, 115,1, 73,7, 54,9 (m), 52,1 (m), 43,4. PF = 89,2 °C.

Vía alternativa a la piperazinanilina

A un reactor encamisado revestido con vidrio se añadieron clorhidrato de 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo (46,00 kg, 1,00 equiv) y acetato de isopropilo (200 kg, 5,0 mL/g). Se agitó la suspensión resultante bajo un barrido de nitrógeno. A la mezcla se añadió 7,4 % p/p de disolución acuosa de bicarbonato sódico (1,25 equiv) mientras se mantenía una temperatura interna de 25 ± 5 °C. Se agitó la mezcla durante ≥ 30 min, dando como resultado una mezcla bifásica clara. Se detuvo la agitación y se descargó la fase inferior (acuosa). El análisis de la fase acuosa indica pH ≥ 6. Se cargó agua (92 kg, 2,0 mL/g) a la fase orgánica y se agitó durante ≥ 15 min. Entonces se detuvo la agitación y se descargó la fase inferior (lavado de agua). Se cargó agua (92 kg, 2,0 mL/g) a la fase orgánica y se agitó durante ≥ 15 min. Entonces se detuvo la agitación y se descargó la fase inferior (lavado de agua). Se destiló el lote a presión reducida mientras se mantenía la temperatura del lote entre 40-50 °C. Se mantuvo

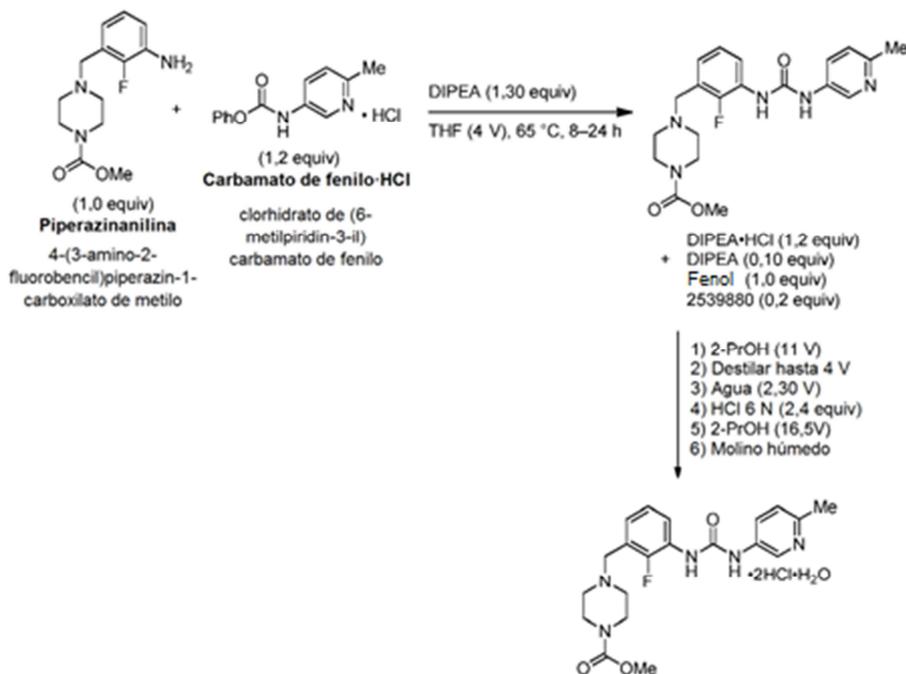
el volumen del lote constante durante toda la destilación por la adición continua de acetato de isopropilo. Una vez el contenido de agua del lote fue < 1.500 ppm, se pasó la disolución a través de un filtro en línea a un reactor de Hastelloy que contenía 5,0 % en peso de paladio sobre carbono (BASF Escat 1421, 0,69 kg, 1,5 % en peso). Se aclaró el reactor encamisado revestido con vidrio con acetato de isopropilo (100 kg, 2,5 mL/g) y se añadió al reactor de Hastelloy a través del filtro en línea.

Se ajustó el lote a aproximadamente 25-35 °C (preferentemente 30 °C) y se añadió gas hidrógeno para mantener aproximadamente 4 barg con agitación vigorosa. La hidrogenación continuó durante 1 h después de que hubiera cesado la absorción de hidrógeno, y se logró ≥99,0 % de conversión por HPLC. Se recogió por filtración el catalizador de paladio sobre carbono y el sobrenadante se recogió en un reactor. Se cargó acetato de isopropilo (40 kg, 1,0 mL/g) al reactor de Hastelloy y se transfirió a través del filtro y se recogió en el reactor encamisado revestido con vidrio.

Se concentró el lote a presión reducida mientras se mantenía la temperatura del lote entre 35-55 °C hasta que el volumen final fue aproximadamente 4,0 mL/g. Se añadió heptano (219 kg, 7,0 mL/g) al reactor encamisado revestido con vidrio mientras se mantenía el lote entre 50-60 °C, hasta que se logró 20-25 % de acetato de isopropilo en heptano como se mide por CG. Se enfrió la disolución hasta entre 40-50 °C y se sembró con 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo (0,46 kg, 1,0 % en peso) como una suspensión en heptano (6,4 kg, 0,20 mL/g). Se envejeció la suspensión durante aproximadamente 2 h, tras lo cual, el lote se destiló a presión reducida mientras se mantenía la temperatura del lote entre 35-45 °C. Se mantuvo constante el volumen del lote durante toda la destilación por la adición continua de heptano (219 kg, 7,0 mL/g). Entonces se enfrió el lote hasta entre 15-25 °C durante aproximadamente 3 h. Se midió que la concentración del sobrenadante era ≤5 mg/mL de 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo por HPLC.

Se filtró el lote y se lavaron sucesivamente los sólidos resultantes con heptano (63 kg, 2,0 mL/g), luego heptano (94 kg, 3,0 mL/g). Se secaron los sólidos sobre el filtro con una corriente de nitrógeno seco con vacío hasta que se logró un LOD de ≤ 1 % en peso, tras lo cual se aislaron 33,88 kg (90,7 % de rendimiento) de la secadora de filtro.

Procedimiento de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbii



A un reactor de 15 L revestido con vidrio se cargaron 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo (1,202 g, 4,50 moles), clorhidrato de (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo (1,444 g, 5,40 moles) y tetrahydrofurano (4,81 L). Se agitó la suspensión resultante bajo un barrido de nitrógeno y entonces se cargó *N,N*-diisopropiletilamina (1,019 L, 5,85 moles) a la suspensión que produjo una disolución marrón. La temperatura de la disolución aumentó hasta 65 °C y se agitó durante 22 h, hasta que quedó <1 % de ABC de piperazinanilina por análisis de HPLC.

Se enfrió el lote hasta 50 °C y se destiló a presión reducida mientras se mantenía la temperatura interna del recipiente por debajo de 50 °C ajustando la presión de vacío. Se añadió 2-propanol con vacío residual a una tasa para mantener un volumen constante en el reactor de 15 L. Se requirieron un total de 10,5 kg de 2-propanol para lograr <5 % de THF por CG. Entonces se cargó agua (2,77 kg) al reactor, seguido por la adición de HCl 6 N (1,98 kg) a una tasa para mantener la temperatura interna por debajo de 60 °C. El reactor se llevó a presión ambiente bajo un

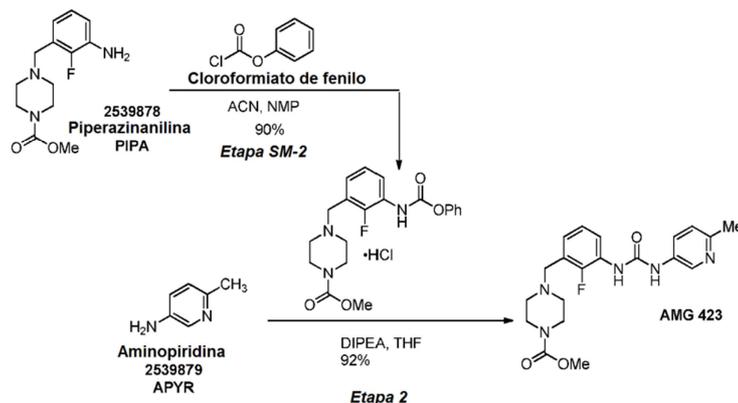
barrido de nitrógeno. Entonces se calentó la disolución hasta 60 °C, y se transfirió a un reactor de 60 L revestido con vidrio a través de un filtro en línea. Entonces se aclaró el reactor de 15 L con 1:1 de agua/2-propanol (1,2 L) que se envió a través del filtro en línea al reactor de 60 L.

5 Se ajustó el reactor de 60 L a 45 °C y se añadió una suspensión de semilla (114 g, 0,23 moles) en 2-propanol (0,35 L) al reactor dando como resultado una suspensión. Se envejeció el lote a 45 °C durante 1 h, seguido por la adición de 2-propanol (3,97 kg) a través de un filtro en línea durante 2 h. Se calentó el lote hasta 55 °C durante 1 h y se mantuvo durante 0,25 h, luego se enfrió de nuevo hasta 45 °C durante 1 h y se mantuvo durante la noche a 45 °C. Entonces se añadió 2-propanol (11,71 kg) a través de un filtro en línea al lote durante 3 h. Se envejeció el lote durante 1 h y luego se enfrió hasta 20 °C durante 2 h y se mantuvo a 20 °C durante 0,5 h. Entonces se recirculó el lote a través de un molino húmedo fijado con 1 rotor-estator medio y 2 finos que operaba a 56 Hz durante 2,15 h, hasta que no se observó reducción adicional del tamaño de partículas por microscopía.

15 Entonces se filtró el lote a través de un filtro de Hastelloy® de 50,8 cm (20 pulgadas) provisto de una tela de filtro de 12 µm bajo 667 mbar (500 Torr) de vacío. Se cargó una disolución de lavado de 95:5 de 2-propanol:agua (1,82 L) a través de un filtro en línea al reactor de 60 L, luego sobre el filtro. Se cargó un segundo lavado de 2-propanol (2,85 L) a través de un filtro en línea al reactor de 60 L, luego sobre el filtro. Entonces se secó el lote bajo 345 mbar (5 psi) de presión de nitrógeno humidificado hasta que quedaron <5.000 ppm de 2-propanol, y 2,5-5 % de agua. Se descargó el sólido final del filtro proporcionando 2,09 kg de 4-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo como un sólido cristalino blanquecino con 89 % de rendimiento a 99,88 % en peso por HPLC, 100,0 % de ABC. Las pérdidas a los líquidos fue 0,10 kg (4,7 %).

20 DSC: T_{aparición}= 61,7 °C, T_{máx}= 95,0 °C; TGA = 2,2 %, aparición de degradación = 222 °C; ¹H NMR (D₂O, 500 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,18 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,83 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,24 (s a, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (s a, 6H), 2,68 (s, 3H); ¹³C NMR (D₂O, 150 MHz) δ 156,8, 154,2, 153,9 (J= 249 Hz), 147,8, 136,3, 136,1, 130,1, 129,4, 128,0, 127,2, 125,5 (J= 11,8 Hz), 125,1 (J= 4,2 Hz), 116,1 (J= 13,5 Hz), 53,54, 53,52, 53,49, 50,9, 40,5, 18,2.

25 Proceso alternativo para el acoplamiento (fenilcarbamato de anilina)



30 Se cargó un recipiente de reacción con 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo (2,5 g, 1,0 equiv), acetonitrilo (25,0 mL, 10,0 mL/g) y 1-metil-2-pirrolidinona (12,5 mL, 5,0 mL/g). Se enfrió el lote hasta 0 °C, tras lo cual se añadió cloroformiato de fenilo (1,20 mL, 1,02 equiv) durante aproximadamente 5 min. Después de 45 minutos, se dejó calentar la suspensión resultante hasta 20 °C. Se recogieron los sólidos por filtración y se aclararon dos veces con acetonitrilo (10,0 mL, 4,0 mL/g). Se secaron los sólidos bajo una corriente de nitrógeno seco proporcionando clorhidrato de 4-(2-fluoro-3-((fenoxicarbonil)amino)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo, 2,8 g (71 % de rendimiento) como un sólido blanco.

35 Clorhidrato de 4-(2-fluoro-3-((fenoxicarbonil)amino)bencil)piperazin-1-carboxilato: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,08 (s a., 2 H), 3,24 - 3,52 (m, 4 H), 3,62 (s, 3 H), 4,03 (d, J=11,25 Hz, 2 H), 4,38 (s a., 2 H), 7,11 - 7,35 (m, 4 H), 7,35 - 7,49 (m, 2 H), 7,49 - 7,66 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 10,12 (s a, 1 H), 11,79 (s a, 1 H); EM-AR = 388,1676 hallada, 388,1667 calculada.

40 Se cargó un recipiente de reacción con clorhidrato de 4-(2-fluoro-3-((fenoxicarbonil)amino)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,0 equiv), 6-metilpiridin-3-amina (0,15 g, 1,2 equiv), tetrahidrofurano (2,0 mL, 4,0 mL/g) y N,N-diisopropiletilamina (0,23 mL, 1,1 equiv). Se calentó el lote hasta 65 °C durante 22 h, tras lo cual el análisis de HPLC cuantitativa indicó 0,438 g (92 % de rendimiento de ensayo) de omecamtiv mecarbil.

Procedimiento alternativo de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil

Se cargó omecamtiv mecarbil, base libre (3,0 kg, 1,0 equiv), a un recipiente encamisado purgado con nitrógeno seguido por agua (4,6 L, 1,5 mL/g) y 2-propanol (6,1 L, 2,60 mL/g). Se agitó la suspensión y se calentó hasta

5 aproximadamente 40 °C, tras lo cual se cargó HCl 6 N (2,6 L, 2,10 equiv) a la suspensión dando como resultado una disolución homogénea incolora. Se calentó la disolución hasta entre 60-65 °C y se transfirió a través de un filtro en línea hasta un reactor de 60 L precalentado hasta 60 °C. Se enfrió el lote hasta 45 °C, tras lo cual se cargó hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil (150 g, 5,0 % en peso) al recipiente como una suspensión en 95:5 (v/v) de 2-propanol/agua (600 mL, 0,20 mL/g). La suspensión resultante se mantuvo a 45 °C durante 0,5 h, seguido por enfriamiento hasta aproximadamente 20 °C, luego se mantuvo durante 3-16 h. Se añadió 2-propanol (33,0 L, 11,0 mL/g) durante ≥ 2 h seguido por un mantenimiento isotérmico de ≥ 1 h a aproximadamente 20 °C (pH del sobrenadante ≤ 7).

10 Se recirculó el lote a través de un molino húmedo durante 5-10 reposiciones de lote hasta que se logró reducción de partículas suficiente en comparación con la referencia de microscopía visual calibrada fuera de línea. Se filtró la suspensión a vacío y se lavaron los sólidos resultantes con dos lavados de 95:5 (v/v) de 2-propanol/agua (3,0 L, 1,0 mL/g) y un lavado de torta final con 2-propanol (6,0 L, 2,0 mL/g). Se secó la torta sobre el filtro empujando el nitrógeno humidificado a través de la torta hasta que se midieron ≤ 5.000 ppm de 2-propanol y 2,5-5 % de agua por análisis de CG y KF, respectivamente. Se aisló hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil como sólido cristalino incoloro (3,40 kg, 93 % de rendimiento).

Perfiles de liberación dependiente del pH

Se prepararon una formulación de hemihidrato de omecamtiv mecarbil (base libre) e hidrato de diclorhidrato (forma A) que tenían los siguientes componentes, todos los componentes informados como % p/p:

20 Base libre (comprimido de matriz de 75 mg) Granulación activa: 15,37 % de base libre; 30 % de hipromelosa, HPMC K100 MPrem CR; 10 % de ácido cítrico monohidratado; 11,88 % de celulosa microcristalina, Avicel PH 101; 6,75 % de lactosa monohidratada, FastFlo 316; 12,5 % de agua purificada; y granulación de ácido cítrico: 20 % de ácido cítrico monohidratado; 5 % de celulosa microcristalina, Avicel PH 101; y 1 % de estearato de magnesio, no bovino.

25 Forma A (comprimido de matriz de 75 mg) Intra-granulación: 18,37 % de forma A; 30 % de hipromelosa, HPMC K100 MPrem CR; 0,50 % de estearato de magnesio; y extra-granulación: 16,88 % de celulosa microcristalina, Avicel PH 101; 18,37 % de ácido cítrico anhidro; y 0,5 % de estearato de magnesio, no bovino.

Las formulaciones se probaron a pH 2 y pH 6,8 y se midió la cantidad de fármaco liberada con el tiempo. Los resultados de este perfil de liberación de fármaco se muestran en la Figura 6.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.
2. La sal de la reivindicación 1, en donde la sal de diclorhidrato es un monohidrato.
3. La sal de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal es cristalina.
- 5 4. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sal se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en 6,6, 14,9, 20,1, 21,4 y $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α .
5. La sal de la reivindicación 4, en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende además picos en 8,4, 24,2, 26,0 y $33,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α .
- 10 6. La sal de la reivindicación 4 o 5, en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende además picos en 6,2, 9,7, 13,2, 14,3, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,7, 21,8, 22,8, 23,6, 25,1, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5, y $39,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α .
7. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2.
8. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene una transición endotérmica a 230 °C hasta 240 °C, como se mide por calorimetría diferencial de barrido, por ejemplo, en donde la transición es a 235 °C.
- 15 9. Un método de preparación de sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil que comprende mezclar 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo y (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo en presencia de una base de trialquilamina para formar omecamtiv mecarbil; y
- 20 que comprende además cristalizar omecamtiv mecarbil en presencia de ácido clorhídrico acuoso y un disolvente de alcohol para formar la sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil, por ejemplo, en donde el disolvente de alcohol comprende alcohol isopropílico.
- 25 10. El método de la reivindicación 9, en donde la sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos en 6,6, 14,9, 20,1, 21,4, y $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α , opcionalmente en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende además picos en 8,4, 24,2, 26,0, y $33,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α , y/u opcionalmente en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende además picos en 6,2, 9,7, 13,2, 14,3, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,7, 21,8, 22,8, 23,6, 25,1, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5, y $39,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α .
- 30 11. Un método según la reivindicación 9, que comprende:
 - (a) hidrogenar 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;
 - (b) mezclar 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de metilo y (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo en presencia de una base de trialquilamina para formar omecamtiv mecarbil como una base libre; y
 - (c) cristalizar la base libre de omecamtiv mecarbil en presencia de ácido clorhídrico acuoso y un disolvente de alcohol para formar sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil.
- 35 12. El método de la reivindicación 11, en donde el catalizador de hidrogenación comprende paladio, preferentemente paladio sobre carbono.
13. El método de la reivindicación 11 o 12, en donde la base de trialquilamina es trietilamina, diisopropiletilamina, o una combinación de las mismas, preferentemente en donde la base de trialquilamina comprende diisopropiletilamina.
- 40 14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el disolvente de alcohol comprende alcohol isopropílico.
- 45 15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde la sal de hidrato de diclorhidrato de omecamtiv mecarbil tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos en 6,6, 14,9, 20,1, 21,4, y $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α , opcionalmente en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende además picos en 8,4, 24,2, 26,0, y $33,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α , y/u opcionalmente en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende además picos a 6,2, 9,7, 13,2, 14,3, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,7, 21,8, 22,8, 23,6, 25,1, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5, y $39,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α .

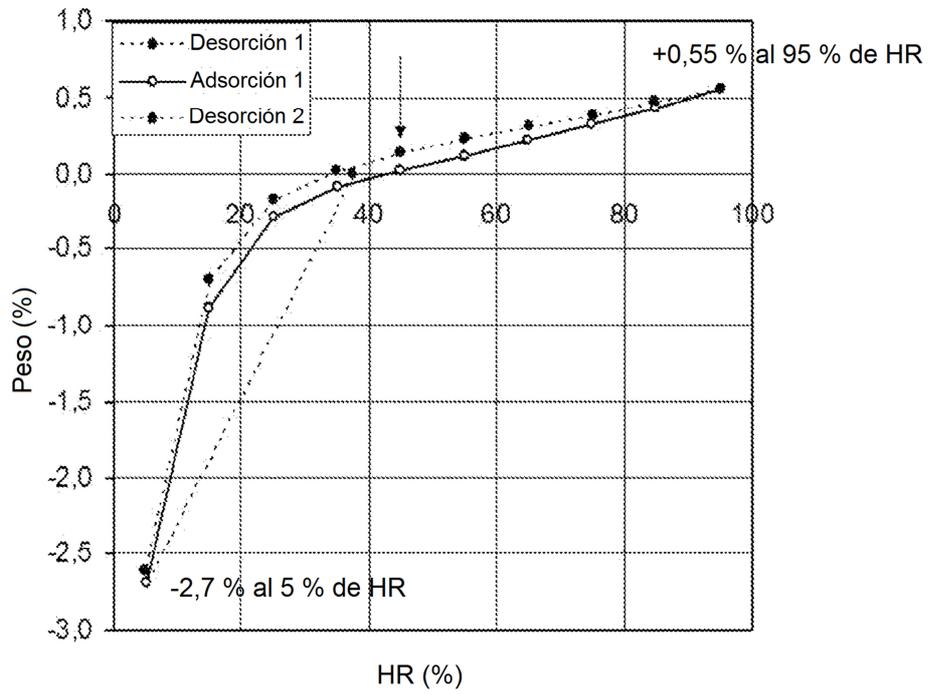
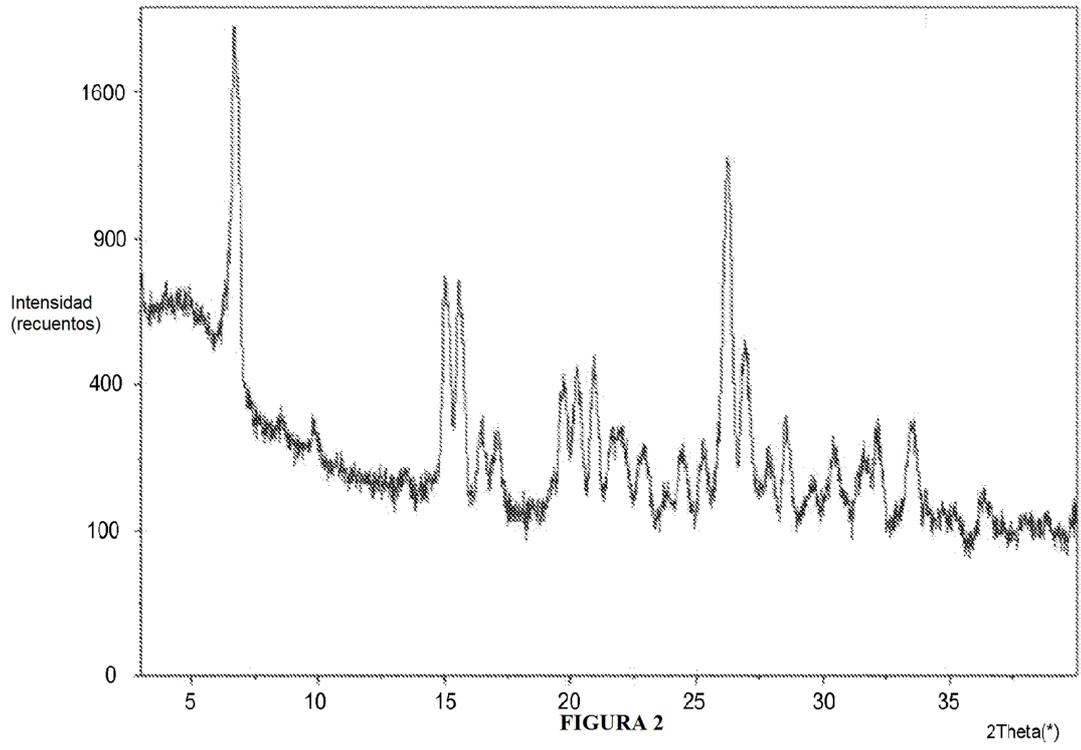


FIGURA 1



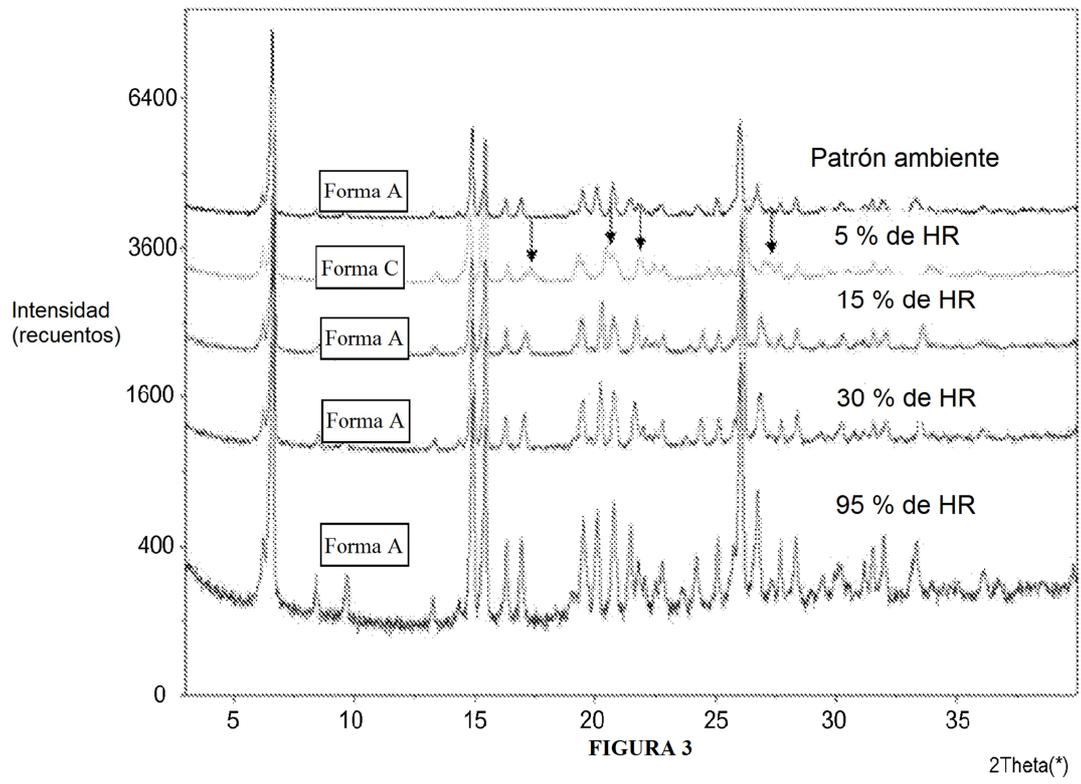
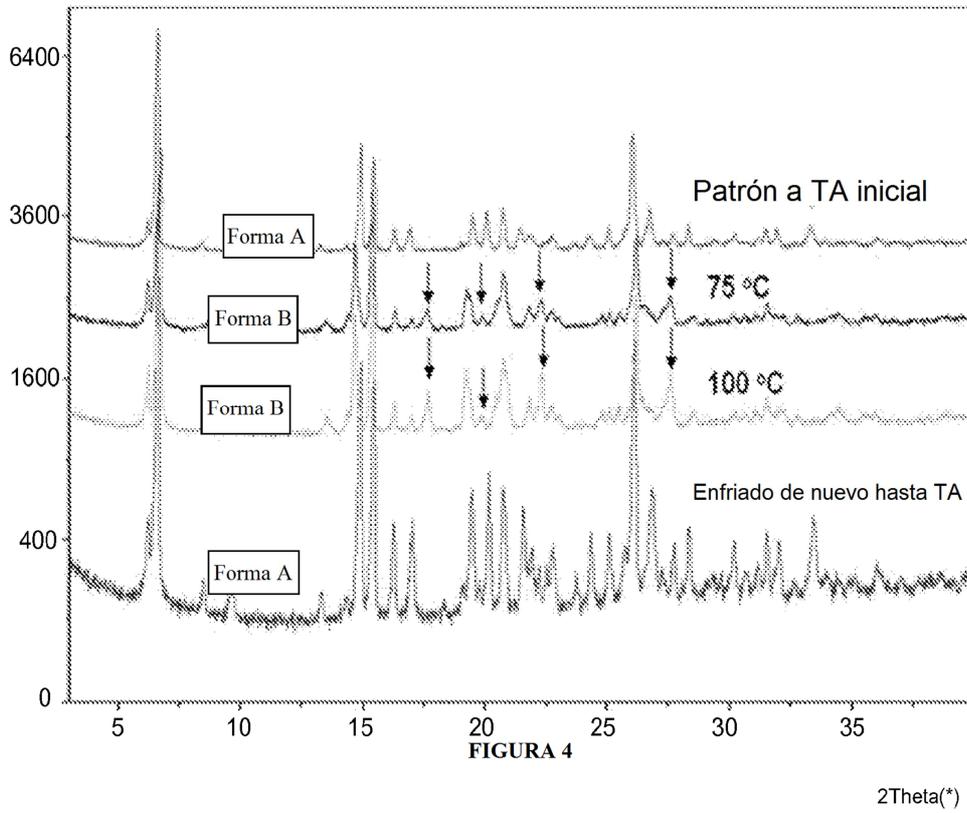
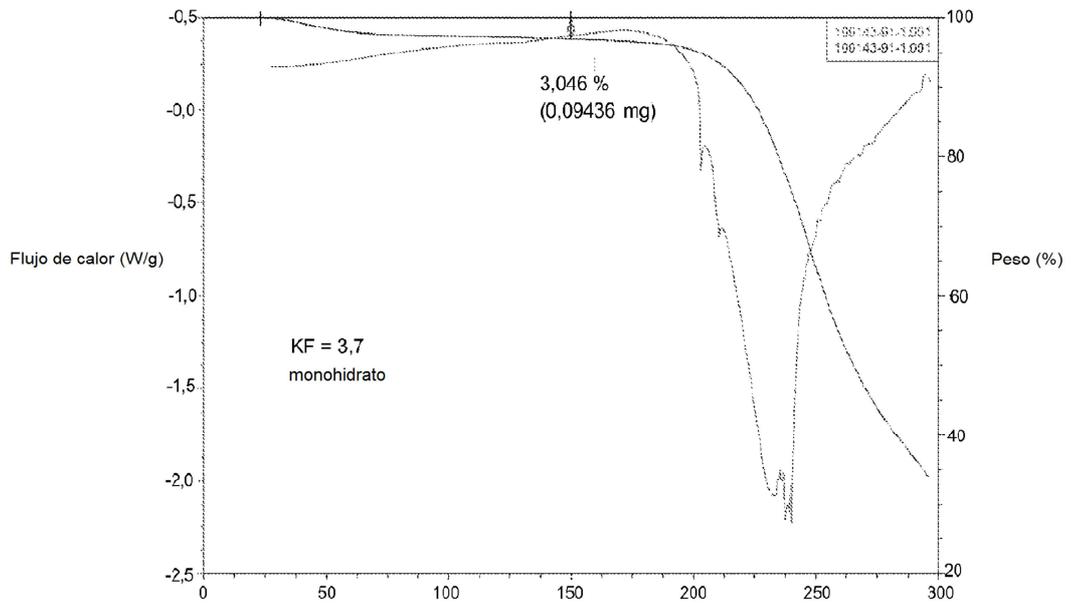


FIGURA 3

2Theta(*)



ES 2 750 676 T3



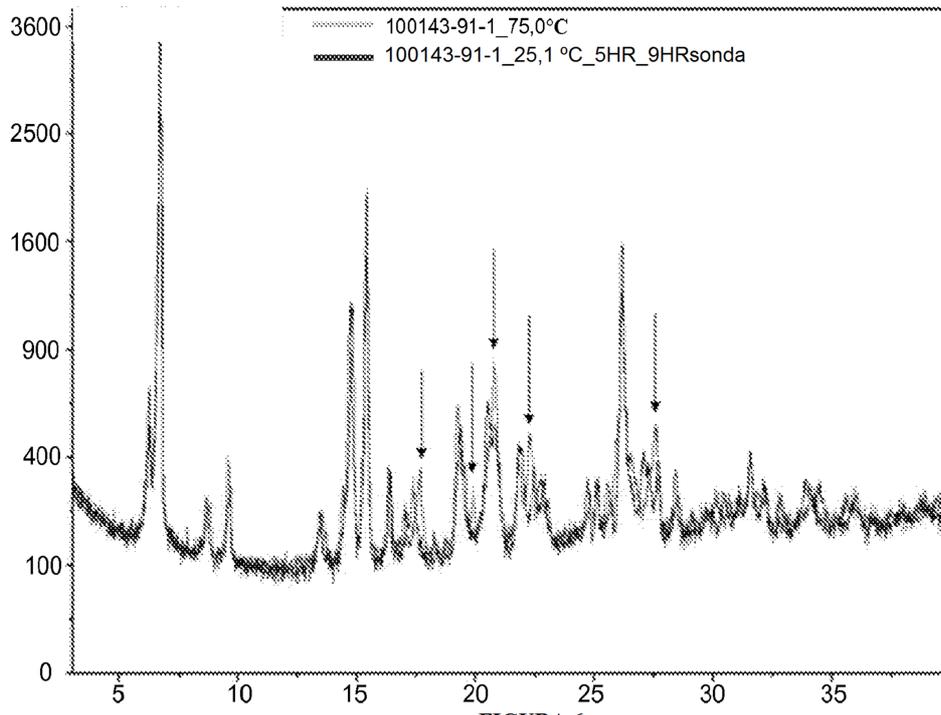


FIGURA 6

103424-1 (AMG423 hemihidrato + ácido cítrico monohidrato a 1:2), pH 6,8

103424-1 (AMG423 hemihidrato + ácido cítrico monohidrato a 1:2), pH 2

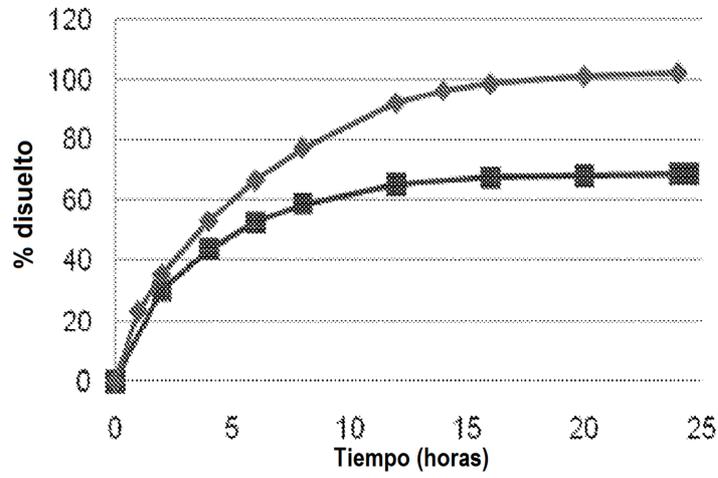


FIGURA 7A

103424-1 (AMG423 HCl + ácido fumárico a 1:1), pH 6,8

103424-1 (AMG423 HCl + ácido cítrico anhidro a 1:1), pH 6,8

103424-1 (AMG423 HCl + ácido cítrico anhidro a 1:1), pH 2

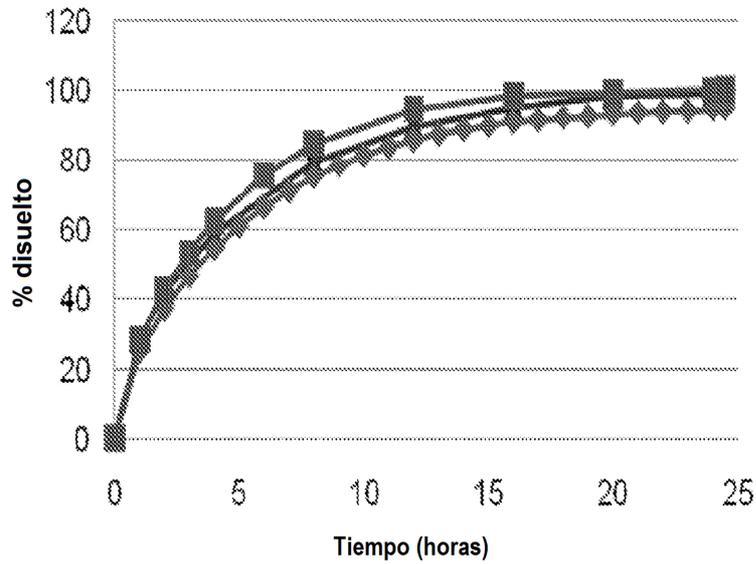


FIGURA 7B