

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 498**

51 Int. Cl.:

C07D 235/06 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2013 PCT/US2013/065633**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14063024**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2013 E 13847106 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 2909182**

54 Título: **Preparación de un inhibidor MEK y formulación que comprende el mismo**

30 Prioridad:

19.10.2012 US 201261716169 P

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

07.07.2020

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**KRELL, CHRISTOPH, MAX;
MISUN, MARIAN;
NIEDERER, DANIEL, ANDREAS;
PACHINGER, WERNER, HEINZ;
WOLF, MARIE-CHRISTINE;
ZIMMERMANN, DANIEL;
LIU, WEIDONG;
STENGEL, PETER, J. y
NICHOLS, PAUL**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 772 498 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

Preparación de un inhibidor MEK y formulación que comprende el mismo

Campo de invención

5 En la presente memoria se proporcionan procedimientos de preparación de (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, procedimientos de preparación de (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada y productos intermedios útiles para ello. En la presente memoria, se describen también composiciones farmacéuticas que comprenden este compuesto cristalizado.

Antecedentes

10 Las señales proliferativas mediadas por el factor de crecimiento se transmiten desde el entorno extracelular al núcleo a través de diversas vías, incluida la vía RAS/RAF/MEK. La vía de transducción de señal de RAS/RAF/MEK quinasa se activa mediante una unión extracelular inicial y una estimulación de las quinastas receptoras de tirosina (RTKs) por sus ligandos afines respectivos. Tras la autofosforilación de residuos de tirosina específicos en el dominio citosólico de las RTKs, el complejo Grb2-Sos se transloca a la membrana plasmática y convierte el RAS•GDP inactivo en RAS•GTP activo. La interacción entre la proteína de acoplamiento Grb2 y las quinastas activadas o las proteínas asociadas con el receptor fosforilado está mediada por el dominio de homología Src (SH2) de la proteína de señalización que reconoce secuencias de fosfotirosina específicas. RAS experimenta un cambio conformacional tras la unión de guanosina 5'-trifosfato (GTP) y causa el reclutamiento de RAF-1 a la membrana citoplasmática donde es fosforilada por diversas quinastas y es desfosforilada simultáneamente en los residuos clave por la proteína fosfatasa-2B. La RAF activada fosforila la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) en dos residuos de serina en el bucle de activación, lo que resulta en la activación de esta proteína quinasa. A continuación, MEK fosforila y activa la quinasa regulada por señal extracelular (ERK), permitiendo su translocación al núcleo donde fosforila los factores transcripcionales que permiten la expresión de una diversidad de genes.

25 La vía de transducción de señales RAS/RAF/MEK se desregula, frecuentemente por mutaciones que resultan en la activación ectópica de la proteína, en aproximadamente 1/3 de los cánceres humanos. Esta desregulación a su vez resulta en una amplia gama de cambios celulares que son integrales a la etiología y al mantenimiento de un fenotipo canceroso que incluyen, pero no están limitados a, la promoción de la proliferación y la evasión de la apoptosis (Dhillon et al., *Oncogene*, 2007, 26: 3279-3290). Por consiguiente, el desarrollo de inhibidores de moléculas pequeñas de miembros clave de la vía de transducción de señales RAS/RAF/MEK ha sido objeto de un intenso esfuerzo en la industria farmacéutica y la comunidad oncológica.

35 MEK es una proteína importante en la vía RAS/RAF/MEK, que señala hacia la proliferación y la supervivencia celular, y se activa frecuentemente en tumores que tienen mutaciones en los oncogenes RAS o RAF o en los receptores tirosina quinastas de factor de crecimiento. MEK es un participante clave en la vía RAS/RAF/MEK ya que está aguas abajo de RAS y RAF. A pesar de que rara vez están mutados en el cáncer (Murugan et al., *Cell Cycle*, 2009, 8: 2122-2124; Sasaki et al., *J. Thorac. Oncol.*, 2010, 5: 597-600), los inhibidores de las proteínas MEK1 y MEK2 han sido también el objetivo de la inhibición de moléculas pequeñas debido a su posición central en la cascada de señalización de la vía de transducción de señales RAS/RAF/MEK (Fremin y Meloche, *J. Hematol. Oncol.*, 2010, 3:8) Recientemente, un potente inhibidor de MEK no demostró eficacia en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (Haura et al., *Clin. Cancer Res.*, 2010, 16: 2450-2457) La razón del fracaso en este ensayo no está clara.

40 La (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (en adelante, "Compuesto A") es un compuesto de benzimidazol conocido por ser un inhibidor potente y selectivo de las proteínas MEK1 y MEK2, y útil en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, particularmente cáncer, en mamíferos. Por ejemplo, en un estudio de Fase I publicado recientemente de 28 pacientes que padecen cáncer biliar no resecable, localmente avanzado o metastásico y que recibieron ≤ 1 terapias sistémicas previas, el tratamiento oral con Compuesto A (60 mg dos veces al día) resultó en 1 regresión completa, 1 regresión parcial y 11 diagnósticos estables de la enfermedad después de al menos 6 semanas de tratamiento (Finn et al., *J. Clin. Oncol.* 30, 2012 (Suplemento 4, 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium, Resumen N° 220). Se ha demostrado también que el compuesto A es eficaz en el tratamiento de pacientes con melanoma con mutación BRAFV600 o NRAS (Ascierto et al., *J. Clin. Oncol.* 30, 2012 (Suplemento, 2012 ASCO Annual Meeting, Resumen N° 8511).

El compuesto, así como un procedimiento para su preparación, se divulga en la publicación PCT N° WO 03/077914. El procedimiento de fabricación para preparar el Compuesto A se describe en el Ejemplo 18 de este documento. Los procedimientos de fabricación descritos en el mismo, aunque adecuados, se consideran desventajosos para la producción comercial.

Debido a la alta potencia de este compuesto de bencimidazol, en particular como inhibidor de MEK, existe una necesidad de procedimientos de fabricación mejorados de dichos compuestos. En particular, existe una necesidad de proporcionar procedimientos que cumplan uno o más de los siguientes criterios: escalables, más seguros, más simples, con mayor rendimiento y más económicos en comparación con los procedimientos conocidos.

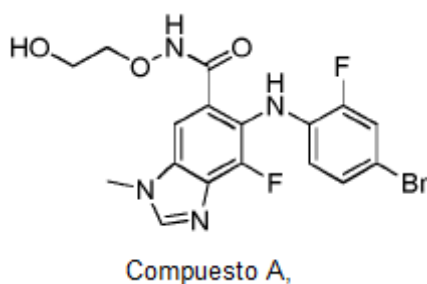
5 Sigue existiendo también una necesidad de nuevas formas sólidas para el tratamiento del cáncer.

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la producción del Compuesto A que es adecuado para la fabricación a pequeña o gran escala, y de productos intermedios útiles del mismo. La presente invención se refiere además a un procedimiento para la producción de Compuesto A cristalizado, así como a una nueva composición farmacéutica adecuada para la administración de este compuesto cristalizado. Se ha descubierto sorprendentemente que el Compuesto A cristalizado preparado según los procedimientos de la invención tiene un perfil de pureza mejorada y una morfología física mejorada que son ventajosos en el desarrollo y la fabricación de fármacos.

Sumario de la invención

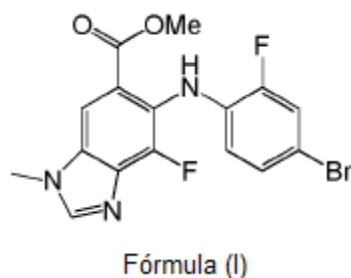
En la presente memoria se proporcionan procedimientos de preparación de (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, procedimientos de preparación de (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada y productos intermedios útiles para las mismas. En la presente memoria se describen también composiciones farmacéuticas que comprenden este compuesto cristalizado.

En un aspecto, en la presente memoria se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (al que se hace referencia en la presente memoria como "Compuesto A"):

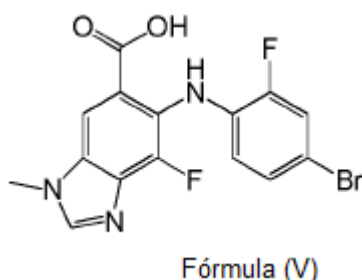


en el que el procedimiento comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I):

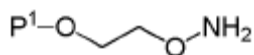


con una base adecuada seguido de una reacción con un ácido para formar un producto intermedio de Fórmula (V):



y cristalizar el producto intermedio de Fórmula (V); y

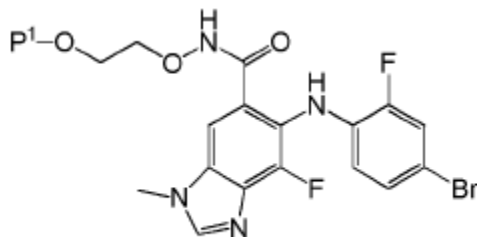
b) hacer reaccionar dicho producto intermedio cristalizado de Fórmula (V) con un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II),

5

en presencia de un agente de acoplamiento y una fuente de protones para proporcionar un compuesto de Fórmula (III):



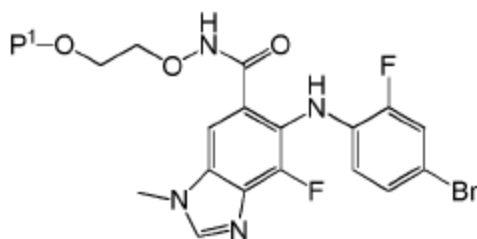
Fórmula (III)

10

o un hidrato del mismo, en la que P^1 es t-butilo; desproteger dicho compuesto de Fórmula (III) o un hidrato del mismo con un reactivo desprotector adecuado en un disolvente aprótico polar adecuado, a continuación, hacer reaccionar el compuesto desprotegido con una base adecuada para proporcionar el Compuesto A.

15

En otro aspecto, en la presente memoria se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (III):



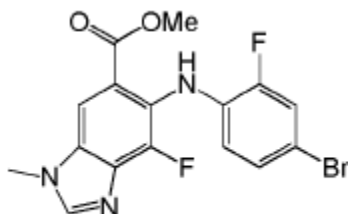
Fórmula (III)

20

o un hidrato del mismo, en el que el procedimiento incluye las etapas de:

25

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I):

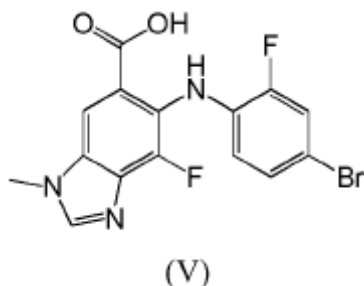


Fórmula (I)

30

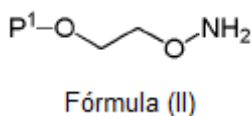
con una base adecuada seleccionada de entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de litio, trimetilsilanolato de potasio, trimetilsilanolato de litio y trimetilsilanolato de sodio seguido de reacción con un ácido para formar un producto intermedio de Fórmula (V):

35



y cristalizar el producto intermedio de Fórmula (V); y

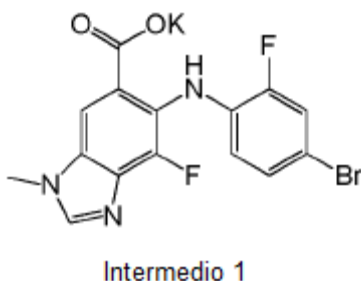
b) hacer reaccionar dicho producto intermedio con un compuesto de Fórmula (II):



en la que P^1 es t-butilo, de manera que se forme el compuesto de Fórmula III o un hidrato del mismo.

15 En ciertas realizaciones de ambos procedimientos, las etapas a) y b) se realizan como una síntesis de "un recipiente", en la que el producto intermedio de la etapa a) se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula (II) sin ser aislado primero de la mezcla de reacción de la etapa a). En una realización particular, la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada para formar el Intermedio 1 (estructura mostrada a continuación), y la etapa b) comprende hacer reaccionar el Intermedio 1 con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización, el Intermedio 1 no se aísla de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la etapa b). En otra realización, el Intermedio 1 es parte de una solución que comprende disolventes seleccionados del grupo que consiste en DMF y THF.

20

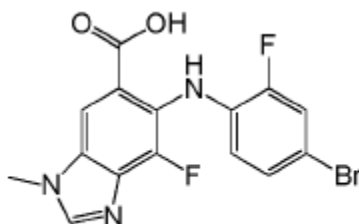


30 Por el contrario, en otras realizaciones, el intermedio formado en la etapa a) se aísla de la mezcla de reacción antes de reaccionar con el compuesto de Fórmula (II). En una realización, la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada para formar un intermedio de Fórmula (V) (estructura mostrada a continuación), y aislar el intermedio de la mezcla de reacción; y la etapa b) comprende hacer reaccionar el intermedio de Fórmula (V) con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. De esta manera, en esta realización, las etapas a) y b) no se realizan como un procedimiento de "un recipiente" sino como etapas de producción separadas en las que el intermedio de la etapa a) se aísla antes de la reacción con el compuesto de Fórmula (II) en la etapa b). En una realización particular, la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada seguido de una reacción con un ácido para formar un intermedio de Fórmula (V), y aislar el intermedio de la mezcla de reacción; y la etapa b) comprende hacer reaccionar el intermedio de Fórmula (V) con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización del procedimiento, la etapa a) comprende cristalizar y recoger el intermedio desde la mezcla de reacción. En una realización, el intermedio se cristaliza y se recoge mediante filtración. Esta etapa de aislamiento adicional puede ser ventajosa ya que elimina los materiales de partida y las impurezas del procedimiento antes de la reacción de acoplamiento con el compuesto de Fórmula (II). En ciertas realizaciones de los procedimientos, el aislamiento del intermedio de la etapa a) mejora los rendimientos de síntesis.

35

40

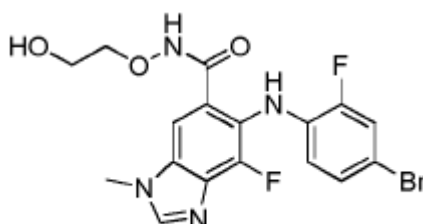
5



Fórmula (V)

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento de preparación de una forma cristalizada del Compuesto A:

10



Compuesto A,

15

El procedimiento incluye las etapas de:

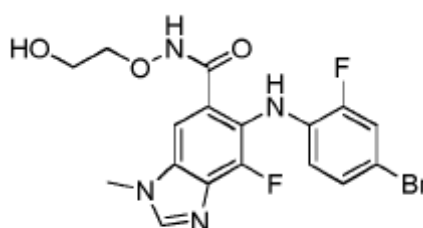
- a) disolver el Compuesto A en una solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y (ii.) agua para proporcionar una solución;
- b) añadir una suspensión de cristal semilla a la solución para proporcionar una mezcla de suspensión;
- d) añadir agua a la mezcla de suspensión para proporcionar una mezcla tratada; y

20

- e) enfriar la mezcla tratada, para proporcionar la (2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento de preparación de una forma cristalizada del Compuesto A:

25



Compuesto A,

El procedimiento incluye las etapas de:

30

- a) disolver el Compuesto A en una solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y (ii.) agua para proporcionar una solución;
- b) añadir una suspensión de cristal semilla a la solución para proporcionar una mezcla de suspensión;
- c) enfriar la mezcla de suspensión para proporcionar una mezcla de suspensión enfriada;
- d) añadir agua a la mezcla de suspensión enfriada para proporcionar una mezcla tratada; y

35

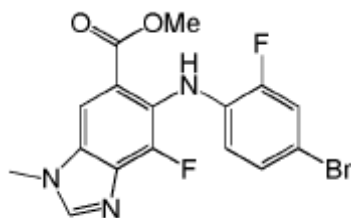
- e) enfriar la mezcla tratada, para proporcionar la (2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada.

En otro aspecto, se proporciona una (2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-

benzoimidazol-5-carboxílico cristalizada preparada según el procedimiento descrito en la presente memoria.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I):

5



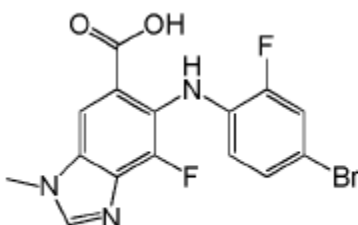
Fórmula (I),

10

Dicho compuesto de fórmula (I) es útil como compuesto intermedio para la síntesis del Compuesto A según la presente invención.

En otro aspecto, en la presente memoria se proporciona un compuesto de fórmula (V):

15



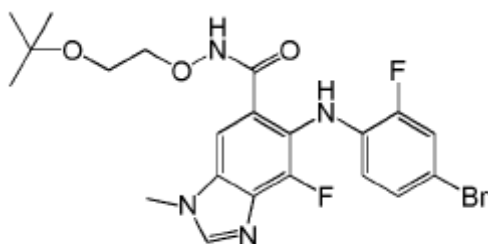
Fórmula (V),

Dicho compuesto de Fórmula (V) es útil como compuesto intermedio para la síntesis del Compuesto A según la presente invención.

20

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (IV):

25



Fórmula (IV),

30

o un hidrato del mismo. En una realización preferente, el compuesto de fórmula (IV) está en forma de su monohidrato. Dicho compuesto de fórmula (IV), que incluye el monohidrato, es útil como compuesto intermedio para la síntesis del Compuesto A según la presente invención.

Además, se describe una composición farmacéutica que comprende (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico cristalizada, al menos un azúcar, y al menos un excipiente derivado de celulosa.

35

Además, se describe un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesita la composición farmacéutica que comprende (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico cristalizada, al menos un azúcar y al menos un excipiente derivado de celulosa.

Descripción detallada de las figuras

La Figura 1 muestra dos imágenes de microscopía de la sustancia farmacológica aglomerada Compuesto A producida por procedimientos anteriores.

5 La Figura 2 muestra una imagen de microscopía del Compuesto A cristalino producido por el nuevo procedimiento de cristalización de la presente invención: (a) sin molienda, (b) con molienda por chorro, y (c) con molienda por púas.

Descripción detallada de la invención

10 En la presente memoria, se proporcionan procedimientos útiles para la preparación y la síntesis de un inhibidor potente y selectivo de MEK 1/2 (2-hidroxietoxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico ("Compuesto A"), e intermedios útiles del mismo. La presente invención se refiere además a un procedimiento para la síntesis del Compuesto A cristalizado y describe una composición farmacéutica adecuada para la administración de este compuesto cristalizado.

Estos procedimientos son ventajosos con relación a los procedimientos conocidos previamente (por ejemplo, el documento WO 03/077914) de varias maneras. Por ejemplo, los presentes procedimientos para la formación del Compuesto A tienen un perfil de pureza mejorado con niveles bajos (menos de 1 ppm) de paladio.

15 Los términos generales usados en la presente memoria se definen con los siguientes significados, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

"Sujeto" para los propósitos de la presente invención incluye seres humanos y otros animales, particularmente mamíferos y otros organismos. De esta manera, los procedimientos son aplicables tanto a terapia humana como a aplicaciones veterinarias. En una realización preferente, el paciente es un mamífero y, en una realización más preferente, el paciente es un ser humano.

20 Las expresiones "cantidad efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refieren a una cantidad suficiente de un agente para proporcionar el resultado biológico, terapéutico y/o profiláctico deseado. Ese resultado puede ser la reducción, mejora, paliación, disminución, retraso y/o alivio de uno o más de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. En referencia al cáncer, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para causar que un tumor se encoja y/o disminuya la tasa de crecimiento del tumor (tal como para suprimir el crecimiento del tumor) o para prevenir o retrasar otra proliferación celular no deseada. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la recurrencia. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más administraciones. La cantidad efectiva del fármaco o composición puede: (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar en cierta medida, y preferentemente detener la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia del tumor; y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer.

35 A menos que se indique lo contrario, "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno o síndrome, tal como se usa en la presente memoria, significa inhibir la enfermedad, el trastorno o el síndrome, es decir, detener su desarrollo; y aliviar la enfermedad, el trastorno o el síndrome, es decir, causar la regresión de la enfermedad, el trastorno o el síndrome. Tal como se conoce en la técnica, en el contexto del tratamiento, pueden necesitarse ajustes para la administración sistémica versus localizada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la interacción farmacológica y la gravedad de la afección, y podrán ser comprobados con la experimentación de rutina por una persona experta en la materia.

40 "Prevención" significa prevenir la ocurrencia de la enfermedad, trastorno o síndrome en un ser humano, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o síndrome no se desarrollen en un animal que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, trastorno, o síndrome, pero todavía no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome.

"Composición farmacéutica" significa una mezcla o solución que contiene al menos un agente terapéutico a ser administrado a un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un ser humano, para prevenir o tratar una enfermedad o afección particular que afecta al mamífero.

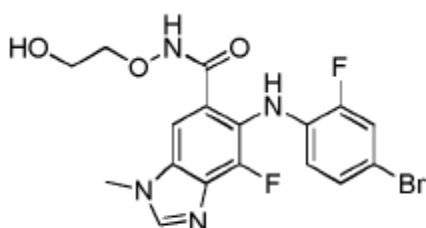
50 "Farmacéuticamente aceptable" significa aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un ser humano, sin toxicidad excesiva, respuesta alérgica con irritación y otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Las expresiones "que comprende" y "que incluye" se usan en la presente memoria en su sentido abierto y no limitativo, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en la presente memoria, los términos "aproximadamente" o "más o menos" indican generalmente una posible variación de no más del 10%, el 5% o el 1% de un valor.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "aislado" significa que un compuesto se separa de la mezcla de reacción en la que se forma o detecta. Un compuesto aislado comprende menos del 15%, menos del 10%, menos del 6% o menos del 3% en peso de disolventes orgánicos o agua. Los ejemplos no limitados de los procedimientos de separación incluyen filtración, centrifugación, secado al vacío, precipitación, cristalización y cromatografía en columna.

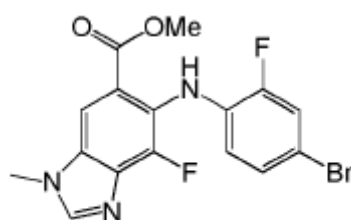
10 En un aspecto, en la presente memoria se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de (2-hidroxietoxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (al que se hace referencia en la presente memoria como "Compuesto A")



Compuesto A,

en el que el procedimiento comprende las etapas de:

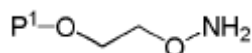
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

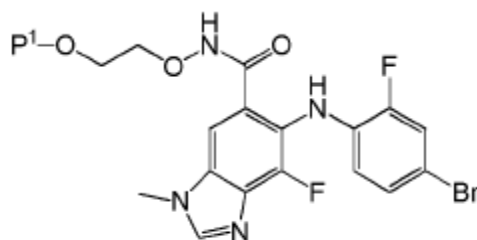
con una base adecuada para formar un intermedio; y

b) hacer reaccionar dicho intermedio con un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II),

para proporcionar un compuesto de Fórmula (III):



Fórmula (III),

o un hidrato del mismo,

en las que P^1 es un grupo protector;

c) disolver dicho compuesto de Fórmula (III) o un hidrato del mismo en un disolvente o sistema disolvente adecuado; y

d) desproteger dicho compuesto de Fórmula (III) o un hidrato del mismo con un reactivo desprotector adecuado,

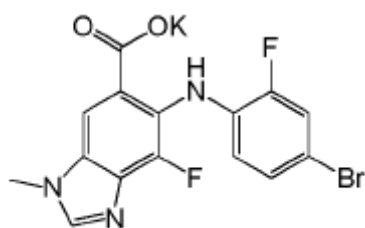
5 en las que P^1 , en cada caso, puede ser igual o diferente y es un grupo protector adecuado para proporcionar el Compuesto A.

10 En el procedimiento de la etapa a), el compuesto de Fórmula (I) se hace reaccionar con una base adecuada para producir un intermedio. Los ejemplos de bases adecuadas para la reacción anterior incluyen, pero no están limitados a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de litio, trimetilsilanolato de potasio, trimetilsilanolato de litio y trimetilsilanolato de sodio. En una realización preferente, la base adecuada es trimetilsilanolato de potasio. En otra realización preferente, la base adecuada es hidróxido de sodio.

15 El procedimiento de la etapa a), en el que un compuesto de Fórmula (I) se hace reaccionar con una base adecuada, puede realizarse en cualquier disolvente o sistema disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos polares tales como acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Los sistemas disolventes adecuados incluyen cualquier combinación de disolventes adecuada. En una realización preferente, la reacción se realiza en una mezcla de N,N-dimetilformamida y THF. Los sistemas disolventes adecuados pueden incluir también uno o más disolventes adecuados en combinación con agua. En una realización particular, la reacción se realiza en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua.

20 En una realización del procedimiento descrito anteriormente, las etapas a) y b) se realizan como una síntesis de "un recipiente", en la que el intermedio de la etapa a) se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula (II) sin ser aislado primero de la mezcla de reacción de la etapa a) (véase, por ejemplo, el Ejemplo 2A). En una realización, el intermedio de la etapa a) es el Intermedio 1:

25



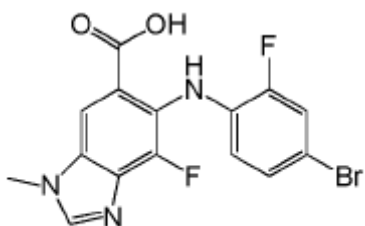
Intermedio 1.

30 En una realización particular del procedimiento que comprende la síntesis de "un recipiente", la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada para formar el Intermedio 1, y la etapa b) comprende hacer reaccionar el Intermedio 1 con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización, el Intermedio 1 no se aísla de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la etapa b). En otra realización, el Intermedio 1 es parte de una solución que comprende disolventes seleccionados del grupo que consiste en DMF y THF.

35

En otra realización del procedimiento, las etapas a) y b) se realizan con aislamiento del intermedio de la etapa a) de la mezcla de reacción antes de reaccionar con el compuesto de Fórmula (II). En una realización, el intermedio de la etapa a) es un compuesto de Fórmula (V):

40



Fórmula (V).

45 En otra realización del procedimiento en la que el intermedio de la etapa a) se aísla de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la reacción de la etapa b), el procedimiento comprende aislar el intermedio (por ejemplo, el

compuesto de Fórmula (V)) de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la etapa b). En una realización, el procedimiento de aislamiento comprende cristalizar y recoger el intermedio (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (V)) de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la etapa b). En una realización, el intermedio se cristaliza y se recoge mediante filtración.

5 En otra realización, la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada para formar un intermedio de Fórmula (V), y aislar el intermedio de la mezcla de reacción; y la etapa b) comprende hacer reaccionar el intermedio de Fórmula (V) con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización particular del procedimiento en el que el intermedio de la etapa a) se aísla de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la reacción de la etapa b), la etapa a) comprende hacer reaccionar el
10 compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada seguida de una reacción con un ácido para formar el intermedio de Fórmula (V) y aislar el intermedio de Fórmula (V) de la mezcla de reacción; y la etapa b) comprende hacer reaccionar el intermedio de Fórmula (V) con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico. En otra realización, la etapa a) del procedimiento comprende cristalizar y recoger el intermedio de Fórmula (V) de la mezcla de reacción de la etapa a). En una realización, el
15 intermedio se cristaliza y se recoge mediante filtración.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "grupo protector" pretende hacer referencia a aquellos grupos usados para prevenir que los grupos reactivos (tales como los grupos carboxi, amino, hidroxilo y mercapto) experimenten reacciones no deseadas. En particular, los grupos protectores adecuados para P^1 tal como se usa a lo largo de la aplicación incluyen grupos protectores inestables al ácido. Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores lábiles a los
20 ácidos adecuados para P^1 tal como se usa a lo largo de la solicitud incluye, pero no se limita a: grupos alquilo, tales como alquilo terciarios (por ejemplo, alquilo C_4 - C_7 terciarios tales como t-butilo o amilo terciario); grupos alqueno; grupos aril-alquilo terciarios, tales como 1-metil-1-feniletilo (cumilo) o trifenilmetilo (trilito); grupos que resultan en acetales, tales como metoximetilo, 1-etoxietilo, 2-tetrahidropirano o 2-tetrahidrofuranilo; y grupos sililo, tales como trimetilsililo, trietilsililo o tert-butildimetilsililo. En una realización preferente, P^1 es t-butilo

25 El procedimiento de la etapa b), en el que el intermedio de la etapa a) se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (II), puede realizarse en presencia de cualquier agente de acoplamiento y una fuente de protones. Las fuentes de protones adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, clorhidrato de imidazol, clorhidrato de piridinio, clorhidrato de trietilamina, clorhidrato de N-metil morfolina y ácidos sulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico y preferentemente clorhidrato de imidazol. Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen, pero no están limitados a
30 1,1'-carbonildiimidazol, cloroformiato de isobutilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), y preferentemente 1,1'-carbonildiimidazol. En la realización preferente de la presente invención, el procedimiento de la etapa b) se realiza en presencia del agente de acoplamiento 1,1'-carbonildiimidazol y la fuente de protones clorhidrato de imidazol. Está dentro del conocimiento de una persona experta en la materia optimizar el procedimiento de la
35 presente invención para agentes de acoplamiento distintos del 1,1'-carbonildiimidazol y fuentes de protones distintas del clorhidrato de imidazol.

El procedimiento de la etapa c), en el que el compuesto de Fórmula (III) o un hidrato del mismo se disuelve en un disolvente o sistema disolvente adecuado y se desprotege, puede realizarse en cualquier disolvente o sistema disolvente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen (a) disolventes próticos polares tales como metanol, etanol e isopropanol, y (b) disolventes apróticos polares tales como acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo y tetrahidrofurano. Los sistemas disolventes adecuados incluyen cualquier combinación de disolventes adecuados.

En una realización, la reacción se realiza en un disolvente aprótico polar. En una realización preferente, la reacción se realiza en acetonitrilo.

45 El grupo protector para P^1 puede eliminarse usando cualquier agente desprotector adecuado. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores hidroxilo variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Los grupos alquilo o grupos alqueno pueden eliminarse, por ejemplo, con un ácido acuoso, tal como ácido fosfórico. Los grupos aril-alquilo terciarios pueden eliminarse, por ejemplo, con ácido acuoso. Los grupos sililo pueden eliminarse, por ejemplo, con fluoruro o con ácido acuoso. Una persona experta en la materia entenderá que los grupos protectores lábiles al ácido pueden eliminarse con un ácido acuoso. Los agentes de desprotección adecuados para esos grupos protectores ilustrados anteriormente pueden incluir, pero no están limitados a, un ácido acuoso tal como ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; ácidos no acuosos tales como ácido de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico u otros disolventes orgánicos adecuados tales como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, cloruro de trimetilsililo, ácido trifluoroacético o ácido p-toluenosulfónico.

55 En una realización, cuando el grupo protector P^1 es t-butilo, un agente de desprotección adecuado puede seleccionarse de un ácido acuoso tal como ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; ácido clorhídrico 5 M en alcohol

isopropílico, cloruro de trimetilsililo o ácido p-toluenosulfónico (hidrato). Preferentemente, cuando el grupo protector **P**¹ es t-butilo, el agente de desprotección adecuado es ácido fosfórico acuoso.

En una realización, cuando el grupo protector **P**¹ es t-butilo, el disolvente o sistema disolvente adecuado en la etapa c) se selecciona de entre acetonitrilo, tetrahidrofurano, metanol y etanol, y el agente de desprotección es ácido fosfórico.

5 En una realización adicional, cuando el grupo protector **P**¹ es t-butilo, el disolvente o sistema disolvente adecuado en la etapa c) se selecciona de entre acetonitrilo, tetrahidrofurano, metanol y etanol, y el agente de desprotección es ácido clorhídrico.

10 En una realización adicional de este aspecto de la invención, la etapa d) es seguida por el Compuesto A proporcionado en la etapa d) que puede convertirse adicionalmente en cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos y básicos que pueden estar presentes en los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención. Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia diversidad sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de acetato, benzoato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, lactato, maleato, mandelato, nitrato, oxalato, salicilato, succinato y tartrato. Debido a que un único compuesto puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un único compuesto.

20 En el caso de un resto ácido en un compuesto obtenido mediante el procedimiento de la presente invención, puede formarse una sal mediante el tratamiento de un compuesto obtenido mediante el procedimiento de la presente invención con un compuesto básico, particularmente una base inorgánica. Las sales inorgánicas preferentes son aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales básicas orgánicas preferentes incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis (2-hidroxiethyl)amonio, feniletibencilamina, dibencil-etilendiamina y sales similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglusammina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Una sal especialmente preferente es una sal de sodio o potasio de un compuesto obtenido mediante el procedimiento de la presente invención.

25 Con respecto a los restos básicos, se forma una sal mediante el tratamiento de un compuesto obtenido mediante el procedimiento de la presente invención con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico. Las sales inorgánicas preferentes de este tipo pueden incluir, por ejemplo, las sales clorhídrica, bromhídrica, sulfúrica, fosfórica o similares. Las sales orgánicas preferentes de este tipo pueden incluir, por ejemplo, sales formadas con ácidos cetico, succínico, cítrico, maleico, fumárico, D-glutámico, glicólico, benzoico, cinámico y ácidos orgánicos similares. Una sal especialmente preferente de este tipo es una sal de clorhidrato o sulfato del Compuesto A.

30 Se entiende que, según la presente invención, puede añadirse una base a la mezcla de reacción ácida formada en la etapa de desprotección d) para alcanzar un pH comprendido en el intervalo de 5-9. Preferentemente, se añade una base para neutralizar la mezcla de reacción ácida formada en la etapa de desprotección d) a pH = aproximadamente 8-8,5. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de amonio. Preferentemente, la base adicional es hidróxido de potasio.

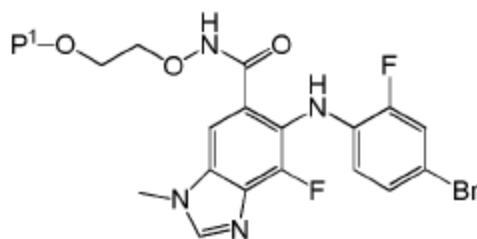
35 En una realización preferente, la base adecuada en la etapa a) es trimetilsilanolato de potasio, el grupo protector **P**¹ es t-butilo, el disolvente o sistema disolvente adecuado de la etapa c) es acetonitrilo, y el agente de desprotección adecuado en la etapa d) es ácido fosfórico acuoso.

40 En otra realización preferente, la base adecuada en la etapa a) es hidróxido de sodio, el grupo protector **P**¹ es t-butilo, el disolvente o sistema disolvente adecuado de la etapa c) es acetonitrilo, y el agente de desprotección adecuado en la etapa d) es ácido fosfórico acuoso.

45 En otra realización preferente, la base adecuada en la etapa a) es trimetilsilanolato de potasio, el grupo protector **P**¹ es t-butilo, el disolvente o sistema disolvente adecuado de la etapa c) es acetonitrilo, el agente de desprotección adecuado en la etapa d) es ácido fosfórico y se añade una base adicional, en el que la base adicional es hidróxido de potasio.

50 En todavía otra realización preferente, la base adecuada en la etapa a) es hidróxido de sodio, el grupo protector **P**¹ es t-butilo, el disolvente o sistema disolvente adecuado de la etapa c) es acetonitrilo, el agente de desprotección adecuado en la etapa d) es ácido fosfórico, y se añade una base adicional, en el que la base adicional es hidróxido de potasio.

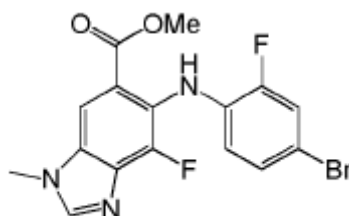
En otro aspecto, en la presente memoria se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (III),



Fórmula (III)

10 o un hidrato del mismo, en el que el procedimiento incluye las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

con una base adecuada para formar un intermedio; y

b) hacer reaccionar dicho intermedio con un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II)

en las que P^1 es un grupo protector, de manera que se forma el compuesto de Fórmula (III) o un hidrato del mismo.

25 El procedimiento de la etapa a), en el que el compuesto de Fórmula (I) se hace reaccionar con una base adecuada para producir un intermedio. Los ejemplos de bases adecuadas para la reacción anterior incluyen, pero no están limitados a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de litio, trimetilsilanolato de potasio, trimetilsilanolato de litio y trimetilsilanolato de sodio. En una realización preferente, la base adecuada es trimetilsilanolato de potasio. En otra realización preferente, la base adecuada es hidróxido de sodio.

30 El procedimiento de la etapa a), en el que un compuesto de Fórmula (I) se hace reaccionar con una base adecuada, puede realizarse en cualquier disolvente o sistema disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos polares tales como acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Los sistemas disolventes adecuados incluyen cualquier combinación de disolventes adecuados. En una realización preferente, la reacción se realiza en una mezcla de N,N-dimetilformamida y THF. Los sistemas disolventes adecuados pueden incluir también uno o más disolventes adecuados en combinación con agua. En una realización particular, la reacción se realiza en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua.

40 En una realización del procedimiento, las etapas a) y b) se realizan como una síntesis de "un recipiente" tal como se ha descrito anteriormente. En una realización, el intermedio de la etapa a) es el Intermedio 1. En otra realización, la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada para formar el Intermedio 1, y la etapa b) comprende hacer reaccionar el Intermedio 1 con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización, el Intermedio 1 no se aísla de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la etapa b). En otra realización, el Intermedio 1 es parte de una solución que comprende disolventes seleccionados de entre el grupo que consiste en DMF y THF.

En otra realización del procedimiento, las etapas a) y b) se realizan con aislamiento del intermedio de la etapa a) antes de la reacción de la etapa b) tal como se ha descrito anteriormente. En una realización, el intermedio de la etapa a) es un compuesto de Fórmula (V). En otra realización, el procedimiento comprende aislar el intermedio (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (V)) de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la etapa b). En una realización, el procedimiento de aislamiento comprende cristalizar y recoger el intermedio (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (V)) de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la etapa b). En una realización, el intermedio se cristaliza y se recoge mediante filtración.

En otra realización del procedimiento en la que el intermedio de la etapa a) se aísla de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la reacción de la etapa b), la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada para formar un intermedio de Fórmula (V), y aislar el intermedio de la mezcla de reacción; y la etapa b) comprende hacer reaccionar el intermedio de Fórmula (V) con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización particular, la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada seguido de una reacción con un ácido para formar el intermedio de Fórmula (V) y aislar el intermedio de Fórmula (V) de la mezcla de reacción; y la etapa b) comprende hacer reaccionar el intermedio de Fórmula (V) con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico.

Los ejemplos de grupos protectores P^1 adecuados incluyen los divulgados anteriormente.

El procedimiento de la etapa b), en el que el intermedio de la etapa a) se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (II), puede realizarse en presencia de cualquier agente de acoplamiento y una fuente de protones. Las fuentes de protones adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, clorhidrato de imidazol, clorhidrato de piridinio, clorhidrato de trietilamina, clorhidrato de N-metil morfina y ácidos sulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico y preferentemente clorhidrato de imidazol. Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen, pero no están limitados a 1,1'-carbonildiimidazol, cloroformiato de isobutilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), y preferentemente 1-1'- carbonildiimidazol. En la realización preferente de la presente invención, el procedimiento de la etapa b) se realiza en presencia del agente de acoplamiento 1,1'-carbonildiimidazol y la fuente de protones clorhidrato de imidazol. Está dentro del conocimiento de una persona experta en la materia optimizar el procedimiento de la presente invención para agentes de acoplamiento distintos de 1,1'-carbonildiimidazol y fuentes de protones distintas de clorhidrato de imidazol.

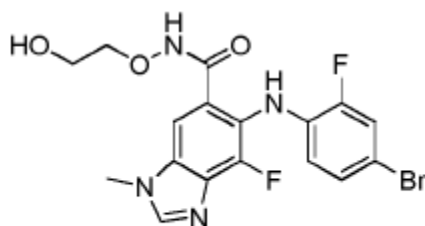
En otro aspecto de la invención, se ha descubierto un nuevo procedimiento de preparación de una nueva forma cristalizada del Compuesto A. Se ha demostrado que los procedimientos de síntesis anteriores del Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, los del documento WO03/077914, poseen las siguientes desventajas clave para el desarrollo de fármacos: (a) la sustancia farmacológica sintetizada formaba típicamente grandes masas (aglomerados) de polvo, (b) perfil de pureza y rendimiento insuficientes, y (c) la sustancia farmacológica sintetizada tenía una morfología "pegajosa" con poca fluidez. Los procedimientos anteriores producirían material altamente aglomerado del Compuesto A que produciría grumos, algunos con un diámetro de hasta 15 mm. Estos problemas son problemas importantes que dificultan la producción a gran escala fiable, repetible y controlada de composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se ha descubierto un nuevo procedimiento de preparación de una forma cristalizada del Compuesto A que sorprendentemente produce una forma cristalina del Compuesto A que tiene un perfil de pureza significativamente mejorado y una morfología física mejorada (por ejemplo, reducción de cristales/partículas pegajosas, fluidez mejorada). Se ha encontrado que el compuesto A tiene una solubilidad muy baja en la mayoría de los disolventes estándar (es decir, menos del 1% a temperatura ambiente). Debido a esta baja solubilidad, es difícil realizar la cristalización mediante procedimientos de enfriamiento estándar y controlar el crecimiento de los cristales. Sin embargo, se ha descubierto que el agua, que en general es un antidisolvente (solubilidad <0,01% en un amplio intervalo de temperaturas), actúa también inesperadamente como un disolvente para el Compuesto A cuando se usa en una nueva mezcla de disolventes que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y de esta manera aumenta significativamente la solubilidad del Compuesto A. Aunque una pequeña cantidad adicional de antidisolvente al disolvente puede aumentar ligeramente la solubilidad, la adición de agua a una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano y metanol aumentó la solubilidad del Compuesto A en aproximadamente un 50% en comparación con la mezcla disolventes de metanol y tetrahidrofurano sin agua. Esta mejora en la solubilidad contribuye a una mejora en el perfil de pureza de la sustancia farmacológica final.

Además, el nuevo procedimiento de preparación de una forma cristalizada del Compuesto A produce una nueva forma cristalina del Compuesto A con un menor comportamiento pegajoso y una mayor capacidad de flujo. Esta mejora se demuestra con o sin una etapa de molienda posterior tal como se describe a continuación (véase la Figura 1 en comparación con la Figura 2). Sin embargo, la etapa de molienda adicional proporciona una mejora adicional ventajosa para el comportamiento pegajoso y la fluidez del Compuesto A.

De esta manera, en un aspecto, se proporciona un procedimiento de preparación de una forma cristalizada del Compuesto A:

5



Compuesto A,

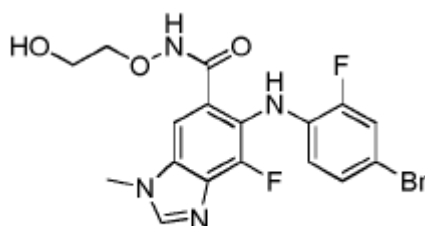
10 incluyendo el procedimiento las etapas de:

- a) disolver el Compuesto A en una solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y (ii.) agua para proporcionar una solución;
- b) añadir una suspensión de cristal semilla a la solución para proporcionar una mezcla de suspensión;
- d) añadir agua a la mezcla de suspensión para proporcionar una mezcla tratada; y
- e) enfriar la mezcla tratada, para proporcionar la (2-hidroxi-etioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada.

15

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento de preparación de una forma cristalizada del Compuesto A:

20



Compuesto A,

incluyendo el procedimiento las etapas de:

- a) disolver el Compuesto A en una solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y (ii.) agua para proporcionar una solución;
- b) añadir una suspensión de cristal semilla a la solución para proporcionar una mezcla de suspensión;
- c) enfriar la mezcla de suspensión para proporcionar una mezcla de suspensión enfriada;
- d) añadir agua a la mezcla de suspensión enfriada para proporcionar una mezcla tratada; y
- e) enfriar la mezcla tratada, para proporcionar la (2-hidroxi-etioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada.

30

35

Según la etapa a) de este aspecto de la presente invención, el Compuesto A se disuelve en una solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y (ii.) agua. Se entiende que la etapa a) puede realizarse: (a) añadiendo el Compuesto A a una solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y (ii.) agua, o (b) añadiendo cada componente de la solución al Compuesto A.

Los éteres adecuados incluyen THF.

40

Según la presente invención, la solución de la etapa a) no requiere la inclusión de un alcohol. Sin embargo, es preferente una solución que comprenda tanto un éter como un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen, pero no están limitados a metanol, etanol e isopropanol. Preferentemente, el alcohol es metanol.

En una realización, el Compuesto A se disuelve en una solución que consiste en el disolvente THF y agua.

En una realización, el Compuesto A se disuelve en una solución que comprende o que consiste en (i.) un sistema disolvente que incluye tanto un éter como un alcohol, y (ii.) agua. Preferentemente, la solución comprende un sistema disolvente que incluye un alcohol y THF y agua.

- 5 En una realización preferente, el Compuesto A se disuelve en una solución que consiste en (i.) un sistema disolvente que consiste en metanol y THF, y (ii.) agua.

La disolución del Compuesto A en la solución de la etapa a) se facilita calentando la mezcla del Compuesto A y la solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y un alcohol, y (ii.) agua a una temperatura interna de aproximadamente 52-56°C antes de la adición de la suspensión de cristal semilla.

- 10 En un aspecto, la mezcla del Compuesto A y la solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y un alcohol, y (ii.) agua se calienta a una temperatura interna de aproximadamente 53-55°C.

La suspensión de cristal semilla se añade a la solución en la etapa b) para proporcionar una mezcla de suspensión. La solución se enfría ventajosamente (i.) después de calentar la mezcla del Compuesto A y la solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y un alcohol, y (ii.) agua a una temperatura interna de aproximadamente 52-56°C y (ii.) antes de la adición de la suspensión de cristal semilla.

15

En un aspecto, se añade agua a la mezcla de suspensión para proporcionar una mezcla tratada. En otro aspecto, la mezcla de suspensión se enfría a una temperatura de aproximadamente 30-50°C antes de añadir agua. En una realización preferente, la mezcla de suspensión se enfría a una temperatura de aproximadamente 47-48°C antes de añadir agua.

- 20 Tal como se ha descrito anteriormente, el procedimiento de cristalización usa un sistema de enfriamiento antidisolvente. En la etapa d), se añade agua a la suspensión o a la mezcla de suspensión enfriada para proporcionar una mezcla tratada. El agua, que en general actúa como un antidisolvente (solubilidad <0,01% en un amplio intervalo de temperaturas), actúa también inesperadamente como un disolvente para el Compuesto A cuando forma parte del sistema disolvente agua/metanol/tetrahidrofurano. De esta manera, la adición de agua tiene inesperadamente el efecto de aumentar significativamente la solubilidad del Compuesto A. Usando este procedimiento, se encuentra que, a 65°C, se alcanza la solubilidad máxima del Compuesto A con una mezcla de agua (24%), metanol (38%) y tetrahidrofurano (38%), disminuyendo la solubilidad del Compuesto A con una adición adicional de agua.

25

El agua puede añadirse durante un período de 5 a 35 horas, de manera que el agua no exceda el 70% p/p, preferentemente el 65% (p/p), del sistema disolvente. En una realización, el agua se añade durante un período de 10-25 horas, preferentemente 25 horas. En otra realización, el agua se añade durante un período de 25 horas, de manera que se añada el 33% en 15 horas y el 66% en 10 horas.

30

En otro aspecto, los componentes en el sistema disolvente tras completar la adición de agua a la suspensión o a la mezcla de suspensión enfriada tienen una relación final de alcohol/éter/agua comprendida en el intervalo entre 40/40/20 y 15/15/70 p/p, donde p/p se refiere al porcentaje en peso de cada componente con respecto a los otros componentes del sistema disolvente/antidisolvente. En una realización preferente, la relación final de alcohol/éter/agua es aproximadamente 20/20/60 p/p (20/20/60 p/p).

35

En la etapa e), el Compuesto A cristalizado se obtiene finalmente enfriando la mezcla tratada. La mezcla tratada se enfría ventajosamente durante un período de 5 a 25 horas. En un aspecto, la mezcla tratada se enfría durante un período de 8 a 15 horas, de 8 a 12 horas o de 9 a 11 horas. En una realización preferente, la mezcla tratada se enfría durante un período de aproximadamente 10 horas. La mezcla tratada se enfría ventajosamente a una temperatura interna de aproximadamente 1-10°C, preferentemente de aproximadamente 3-5°C. En una realización preferente, la mezcla tratada se enfría a una temperatura interna de aproximadamente 3-5°C durante un período de aproximadamente 9-11 horas.

40

Después de filtrar el Compuesto A cristalizado, puede secarse, por ejemplo, al vacío o en un horno de vacío.

- 45 En una realización adicional, el Compuesto A cristalizado proporcionado en la etapa e) en el procedimiento de la invención anterior puede ser molido posteriormente. Las técnicas de molienda adecuadas serían conocidas para una persona experta en la materia e incluirían, pero no se limitarían a, molienda con púas o molienda por chorro.

Las partículas primarias más pequeñas frecuentemente conducen a una mayor aglomeración. Sin embargo, después de la molienda, el Compuesto A cristalizado mostró inesperadamente una pegajosidad reducida, incluso después de tiempos de almacenamiento de más de tres meses.

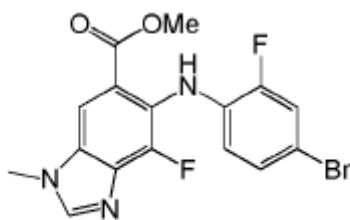
50

En un aspecto adicional, se proporciona un procedimiento de preparación de una forma cristalizada del Compuesto A

que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I):

5

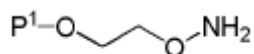


Fórmula (I)

con una base adecuada para formar un intermedio; y

10

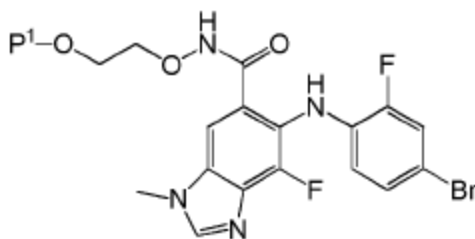
b) hacer reaccionar dicho intermedio con un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II),

para proporcionar un compuesto de Fórmula (III):

15



Fórmula (III)

20

o un hidrato del mismo, en las que **P¹** es un grupo protector;

c) disolver dicho compuesto de Fórmula (III) o un hidrato del mismo en un disolvente o sistema disolvente adecuado;

25

d) desproteger dicho compuesto de Fórmula (III) o un hidrato del mismo con un reactivo desprotector adecuado,

en las que **P¹** en cada caso puede ser igual o diferente, y es un grupo protector adecuado, para proporcionar el Compuesto A;

e) disolver el Compuesto A en una solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y (ii.) agua para proporcionar una solución;

30

f) añadir una suspensión de cristal semilla a la solución para proporcionar una mezcla de suspensión;

g) añadir agua a la mezcla de suspensión para proporcionar una mezcla tratada; y

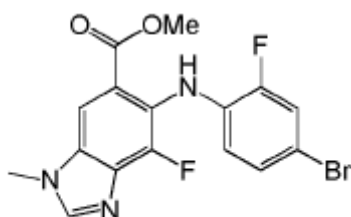
h) enfriar la mezcla tratada, para proporcionar la (2-hidroxiethoxy)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada.

35

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento de preparación de una forma cristalizada del Compuesto A que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I):

5

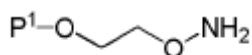


Fórmula (I)

con una base adecuada para formar un intermedio; y

10

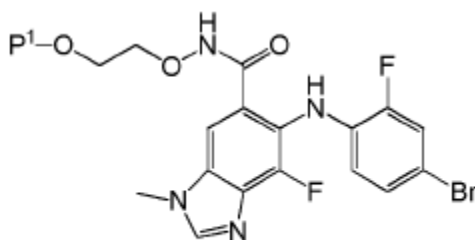
b) hacer reaccionar dicho intermedio con un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II),

para proporcionar un compuesto de Fórmula (III):

15



Fórmula (III)

20

o un hidrato del mismo, en las que P^1 es un grupo protector;

c) disolver dicho compuesto de Fórmula (III) o un hidrato del mismo en un disolvente o sistema disolvente adecuado;

d) desproteger dicho compuesto de Fórmula (III) o un hidrato del mismo con un reactivo desprotector adecuado,

25

en las que P^1 en cada caso puede ser igual o diferente, y es un grupo protector adecuado, para proporcionar el Compuesto A,

e) disolver el Compuesto A en una solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y (ii.) agua para proporcionar una solución;

30

f) añadir una suspensión de cristal semilla a la solución para proporcionar una mezcla de suspensión; enfriar la mezcla de suspensión para proporcionar una mezcla de suspensión enfriada;

g) añadir agua a la mezcla de suspensión enfriada para proporcionar una mezcla tratada; y

h) enfriar la mezcla tratada, para proporcionar la (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada.

35

El procedimiento de la etapa a), en el que el compuesto de Fórmula (I) se hace reaccionar con una base adecuada para producir un intermedio. Los ejemplos de bases adecuadas para la reacción anterior incluyen, pero no están limitados a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de litio, trimetilsilanolato de potasio, trimetilsilanolato de litio y trimetilsilanolato de sodio. En una realización preferente, la base adecuada es trimetilsilanolato de potasio. En otra realización preferente, la base adecuada es hidróxido de sodio.

40

El procedimiento de la etapa a), en el que un compuesto de Fórmula (I) se hace reaccionar con una base adecuada, puede realizarse en cualquier disolvente o sistema disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen

disolventes apróticos polares tales como acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Los sistemas disolventes adecuados incluyen cualquier combinación de disolventes adecuados. En una realización preferente, la reacción se realiza en una mezcla de N,N-dimetilformamida y THF. Los sistemas disolventes adecuados pueden incluir también uno o más disolventes adecuados en combinación con agua. En una realización particular, la reacción se realiza en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua.

En una realización del procedimiento, las etapas a) y b) se realizan como una síntesis de "un recipiente" tal como se ha descrito anteriormente. En una realización, el intermedio de la etapa a) es el Intermedio 1. En otra realización, la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada para formar el Intermedio 1, y la etapa b) comprende hacer reaccionar el Intermedio 1 con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización, el Intermedio 1 es una solución que comprende disolventes seleccionados de entre el grupo que consiste en DMF y THF.

En otra realización del procedimiento, las etapas a) y b) se realizan con aislamiento del intermedio de la etapa a) antes de la reacción de la etapa b) tal como se ha descrito anteriormente. En una realización, el intermedio de la etapa a) es un compuesto de Fórmula (V). En otra realización, el procedimiento comprende aislar el intermedio (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (V)) de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la etapa b). En una realización, el procedimiento comprende cristalizar y recoger el intermedio (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (V)) de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la etapa b). En una realización, el intermedio se cristaliza y se recoge mediante filtración.

En otra realización del procedimiento en la que el intermedio de la etapa a) se aísla de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la reacción de la etapa b), la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada para formar un intermedio de Fórmula (V), y aislar el intermedio de la mezcla de reacción; y la etapa b) comprende hacer reaccionar el intermedio de Fórmula (V) con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización particular, la etapa a) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base adecuada seguido de una reacción con un ácido para formar el intermedio de Fórmula (V) y aislar el intermedio de Fórmula (V) de la mezcla de reacción; y la etapa b) comprende hacer reaccionar el intermedio de Fórmula (V) con el compuesto de Fórmula (II) para formar el compuesto de Fórmula (III), o un hidrato del mismo. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico.

Los grupos protectores y reactivos desprotectores adecuados de las etapas b) y d) se han proporcionado anteriormente.

El procedimiento de la etapa b), en el que el intermedio de la etapa a) se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (II), puede realizarse en presencia de cualquier agente de acoplamiento y una fuente de protones. Las fuentes de protones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de imidazol, clorhidrato de piridinio, clorhidrato de trietilamina, clorhidrato de N-metilmorfolina y ácidos sulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico y preferentemente clorhidrato de imidazol. Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen, pero no están limitados a, 1,1'-carbonildiimidazol, cloroformiato de isobutilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), y preferentemente 1,1'-carbonildiimidazol. En la realización preferente de la presente invención, el procedimiento de la etapa b) se realiza en presencia del agente de acoplamiento 1,1'-carbonildiimidazol y la fuente de protones clorhidrato de imidazol. Está dentro del conocimiento de una persona experta en la materia optimizar el procedimiento de la presente invención para agentes de acoplamiento distintos de 1,1'-carbonildiimidazol y fuentes de protones distintas de clorhidrato de imidazol.

Se entiende que, según la presente invención, puede añadirse una base a la mezcla de reacción ácida formada en la etapa de desprotección d) para alcanzar un pH en el intervalo de 5-9. Preferentemente, se añade una base para neutralizar la mezcla de reacción ácida formada en la etapa de desprotección d) a pH = aproximadamente 8-8,5. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no están limitados a, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de amonio. Preferentemente, la base adicional es hidróxido de potasio.

Según la etapa e) de este aspecto de la presente invención, el Compuesto A se disuelve en una solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y (ii.) agua. Se entiende que la etapa e) puede realizarse: (a) añadiendo el Compuesto A a una solución premezclada que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y opcionalmente un alcohol, y (ii.) agua, o (b) añadir cada componente de la solución al Compuesto A.

Los éteres adecuados incluyen THF.

Según la presente invención, la solución de la etapa e) no requiere la inclusión de un alcohol. Sin embargo, es preferente una solución que comprenda tanto un éter como un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen, pero no

están limitados a, metanol, etanol e isopropanol. Preferentemente, el alcohol es metanol.

En una realización preferente, el Compuesto A se disuelve en una solución que consiste en (i.) un sistema disolvente que consiste en metanol y THF, y (ii.) agua.

5 La disolución del Compuesto A en la solución de la etapa e) se facilita calentando la mezcla del Compuesto A y la solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y un alcohol, y (ii.) agua a una temperatura interna de aproximadamente 52-56°C antes de la adición de la suspensión de cristal semilla. En un aspecto, la mezcla del Compuesto A y la solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y un alcohol, y (ii.) agua se calienta a una temperatura interna de aproximadamente 53-55°C.

10 La suspensión de cristal semilla se añade a la solución en la etapa f) para proporcionar una mezcla de suspensión. La solución se enfría ventajosamente (i.) después de calentar la mezcla del Compuesto A y la solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y un alcohol, y (ii.) agua a una temperatura interna de aproximadamente 52-56°C y (ii.) antes de la adición de la suspensión de cristal semilla.

15 En un aspecto, se añade agua a la mezcla de suspensión para proporcionar una mezcla tratada. En otro aspecto, la mezcla de suspensión se enfría a una temperatura de aproximadamente 30-50°C antes de añadir agua. En una realización preferente, la mezcla de suspensión se enfría a una temperatura de aproximadamente 47-48°C antes de añadir agua.

20 En la etapa g), el agua puede añadirse durante un período de 5 a 35 horas, de manera que el agua no exceda el 70% p/p, preferentemente el 65% (p/p), del sistema disolvente. En una realización, el agua se añade durante un período de 10-25 horas, preferentemente 25 horas. En otra realización, el agua se añade durante un período de 25 horas, de manera que se añada el 33% en 15 horas y el 66% en 10 horas.

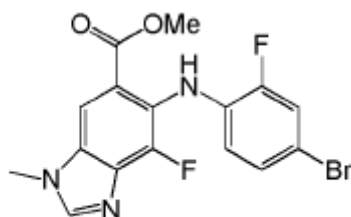
25 En otro aspecto, los componentes en el sistema disolvente tras completar la adición de agua a la suspensión o a la mezcla de suspensión enfriada tienen una relación final de alcohol/éter/agua comprendida en el intervalo entre 40/40/20 y 15/15/70 p/p, donde p/p se refiere al porcentaje en peso de cada componente con respecto a los otros componentes del sistema disolvente/antidisolvente. En una realización preferente, la relación final de alcohol/éter/agua es aproximadamente 20/20/60 p/p (20/20/60 p/p).

30 En la etapa h), el Compuesto A cristalizado se obtiene finalmente enfriando la mezcla tratada. La mezcla tratada se enfría ventajosamente durante un período de 5 a 25 horas. En un aspecto, la mezcla tratada se enfría durante un período de 8 a 15 horas, de 8 a 12 horas o de 9 a 11 horas. En una realización preferente, la mezcla tratada se enfría durante un período de aproximadamente 10 horas. La mezcla tratada se enfría ventajosamente a una temperatura interna de aproximadamente 1-10°C, preferentemente de aproximadamente 3-5°C. En una realización preferente, la mezcla tratada se enfría a una temperatura interna de aproximadamente 3-5°C durante un período de aproximadamente 9-11 horas. Después de filtrar el Compuesto A cristalizado, puede secarse, por ejemplo, al vacío o en un horno de vacío.

35 El Compuesto A cristalizado producido mediante el procedimiento de la invención puede ser molido adicionalmente (por ejemplo, molienda por chorro o molienda con púas).

En un aspecto adicional, se proporciona una (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada preparada según el procedimiento descrito anteriormente en la presente memoria. Se entiende que el Compuesto A cristalizado incluye la sustancia farmacológica preparada con o sin molienda adicional.

40 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



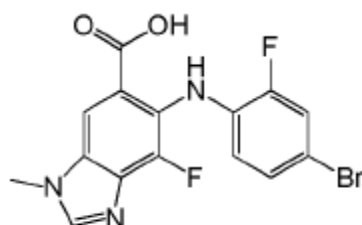
45

Fórmula (I).

Dicho compuesto de fórmula (I) es útil como compuesto intermedio para la síntesis del Compuesto A según la presente invención.

En otro aspecto, en la presente memoria se describe un compuesto de Fórmula (V):

5

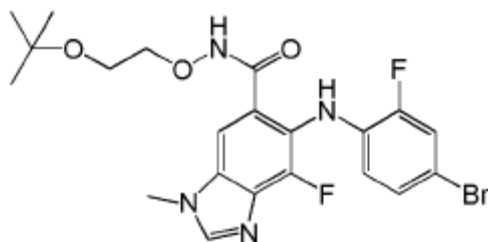


Fórmula (V).

10 Dicho compuesto de Fórmula (V) es útil como compuesto intermedio para la síntesis del Compuesto A según la presente invención.

En otro aspecto, se describe un compuesto de fórmula (IV):

15



Fórmula (IV),

20 o un hidrato del mismo. En una realización preferente, el compuesto de fórmula (IV) está en forma de su monohidrato. Dicho compuesto de fórmula (IV), incluyendo el monohidrato del mismo, es útil como compuesto intermedio para la síntesis del Compuesto A según la presente invención.

Composiciones farmacéuticas que comprenden compuesto cristalizado A

25 Además, se describe una composición farmacéutica que comprende el Compuesto A cristalizado y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica comprende el compuesto A cristalizado, al menos un azúcar y al menos un excipiente derivado de celulosa. La composición es particularmente útil para el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, preferentemente seres humanos.

30 En las composiciones farmacéuticas, el Compuesto A cristalizado está en forma cristalina producida mediante el procedimiento de cristalización descrito anteriormente, con o sin la etapa de molienda. En una realización de la composición farmacéutica descrita en la presente memoria, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 5-35% del Compuesto A cristalizado por peso de la composición. En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 5-11% del Compuesto A cristalizado del peso de la composición. En otra realización preferente, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 6,25% de Compuesto A cristalizado por peso de la composición. En otra realización preferente, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 10% del Compuesto A cristalizado por peso de la composición.

35 En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 15 mg o 45 mg de Compuesto A cristalizado.

40 Los azúcares adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no están limitados a, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, lactosa monohidrato), maltosa, fructosa, galactosa, azúcar de repostería, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, manitol, Nu-Tab, Di-Pac, Emdex y sacarosa. En una realización preferente, el azúcar usado en la composición farmacéutica es lactosa, particularmente lactosa monohidrato.

En una realización de la composición farmacéutica descrita en la presente memoria, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 30-70% de al menos un azúcar por peso de la composición. En una realización

adicional, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 50-60% de lactosa por peso de la composición. En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 50-60% de lactosa monohidrato por peso de la composición. En una realización preferente, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 55-56% de lactosa monohidrato por peso de la composición.

5 Los excipientes derivados de celulosa adecuados incluyen, pero no están limitados a, celulosa microcristalina, celulosa microfina, celulosa en polvo, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En una realización preferente, el excipiente basado de celulosa es celulosa microcristalina.

10 En una realización de la composición farmacéutica descrita en la presente memoria, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 20-40% de excipiente derivado de celulosa por peso de la composición. En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 20-40% de celulosa microcristalina por peso de la composición. En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 30-40% de celulosa microcristalina por peso de la composición. En una realización preferente, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 30-36% de celulosa microcristalina por peso de la composición.

15 La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral en una forma de dosificación unitaria, tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para una administración única de dosificaciones precisas. Se apreciará que no es necesario que el propio contenido unitario de sustancia acompañante en una combinación
20 contenida en una dosis individual constituya una cantidad efectiva, ya que la cantidad efectiva necesaria puede alcanzarse mediante la administración de múltiples unidades de dosificación.

25 Los procedimientos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o serán evidentes, para las personas expertas en esta técnica. Para consultar ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15ª Edición (1975). Si no se indica lo contrario, la formulación se prepara de una manera conocida en sí misma, por ejemplo, mediante diversos procedimientos convencionales de mezclado, trituración, compresión directa, granulación, revestimiento con azúcar, disolución, liofilización o técnicas de fabricación fácilmente evidentes para las personas expertas en la materia. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. En una realización preferente, la composición farmacéutica se prepara mediante compresión directa.

30 Tal como se describe a continuación, la composición farmacéutica puede comprender excipientes o vehículos adicionales, que incluyen, pero no están limitados a, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, aglutinantes, estabilizadores y cargas, diluyentes, colorantes, sabores y conservantes. Una persona experta en la materia puede seleccionar uno o más de los vehículos indicados anteriormente con respecto a las propiedades particulares deseadas de la forma de dosificación mediante experimentación de rutina y sin ninguna carga excesiva. La cantidad de cada
35 vehículo usado puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias divulgan técnicas y excipientes usados para formular formas de dosificación oral. Véase The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003). Estos vehículos convencionales adicionales opcionales pueden incorporarse a la forma de dosificación oral incorporando uno o más vehículos
40 convencionales a la mezcla inicial o añadidos durante las fases de mezclado.

45 Los ejemplos de desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, almidones; arcillas celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada o crospovidona, por ejemplo, POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa sódica reticulada o croscarmelosa sódica (por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC); y calcio carboximetilcelulosa reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar. El desintegrante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 10% en peso de la composición. En una realización, el desintegrante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-5%, o aproximadamente el 1-3%, o aproximadamente el 1,5-2,5% por peso de la composición.

50 En una realización, la composición farmacéutica incluye el desintegrante croscarmelosa sódica. En una realización adicional, la composición farmacéutica incluye aproximadamente el 2% de croscarmelosa sódica por peso de la composición.

55 Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, dióxido de silicio coloidal/sílice coloidal anhidra (por ejemplo, Aerosil 200®), trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa en polvo y celulosa microcristalina. El lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 10% por peso de la

composición. En una realización, el lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-1,5%, aproximadamente el 0,1-1%, o aproximadamente el 0,5-0,9% por peso de la composición. El deslizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-10%, aproximadamente el 0,1-5%, o aproximadamente el 0,1-1% por peso de la composición.

5 En una realización, la composición farmacéutica incluye el deslizante dióxido de silicio coloidal/sílice coloidal anhidra. En una realización adicional, la composición farmacéutica incluye aproximadamente el 0,25% (por peso de la composición) de dióxido de silicio coloidal/sílice coloidal anhidra.

10 En otra realización, la composición farmacéutica incluye el lubricante estearato de magnesio. En una realización adicional, la composición farmacéutica incluye aproximadamente el 0,75% de estearato de magnesio por peso de la composición.

En otra realización, la composición farmacéutica incluye dióxido de silicio coloidal/sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio. En una realización adicional, la composición farmacéutica incluye aproximadamente el 0,25% de dióxido de silicio coloidal/sílice coloidal anhidra por peso de la composición y aproximadamente el 0,75% de estearato de magnesio por peso de la composición.

15 Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, almidones; celulosas y derivados de las mismas, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropilcelulosa hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El aglutinante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0-50%, o aproximadamente el 2-20% por peso de la composición.

20 Los ejemplos de diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, azúcar de repostería, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. El diluyente, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0-80%, o aproximadamente el 0-50%, o aproximadamente el 1-40% o aproximadamente el 1-10% por peso de la composición.

25 En una realización particular, la composición farmacéutica comprende además uno o más de entre croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio y dióxido de silicio.

Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para la administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

30 En una realización particular, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 5-11% de Compuesto A cristalizado por peso de la composición, aproximadamente el 55-56% de lactosa monohidrato por peso de la composición y aproximadamente el 30-36% de celulosa microcristalina por peso de la composición.

35 En otra realización, la composición comprende aproximadamente el 5-11% de (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada, aproximadamente el 55-56% de lactosa monohidrato, aproximadamente el 30-36% de celulosa microcristalina, por peso de la composición, aproximadamente el 1,5-2,5% de croscarmelosa de sodio, aproximadamente el 0,5-0,9% de estearato de magnesio y aproximadamente el 0,1-1% por ciento de dióxido de silicio coloidal/sílice coloidal anhidra, por peso de la composición.

40 En otra realización, la composición comprende aproximadamente el 5-11% de Compuesto A cristalizado por peso de la composición, aproximadamente el 55-56% de lactosa monohidrato por peso de la composición, aproximadamente el 30-36% de celulosa microcristalina por peso de la composición, aproximadamente el 2% de croscarmelosa sódica por peso de la composición, aproximadamente el 0,75 por ciento de estearato de magnesio por peso de la composición y aproximadamente el 0,25 por ciento de dióxido de silicio coloidal/sílice coloidal anhidra por peso de la composición.

En otra realización de la composición farmacéutica, la composición farmacéutica está en forma de comprimido. En otra realización más, el comprimido es un comprimido revestido.

45 En un aspecto, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no están limitados a, agentes quimioterapéuticos o agentes antitumorales, tales como inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis y anti-andrógenos.

50 En una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en paclitaxel o everolimus.

Se entiende que el Compuesto A cristalizado y el agente adicional pueden administrarse en la misma o en diferentes formas de unidad de dosificación. Además, dichas sustancias acompañantes en una combinación pueden administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente.

Procedimientos de tratamiento de enfermedad proliferativa con compuesto A cristalizado

5 El presente documento describe un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una (2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada ("Compuesto A"). Se entiende que el Compuesto A cristalizado está en forma cristalina producida mediante el procedimiento de cristalización descrito anteriormente.

10 En un aspecto adicional, la presente memoria describe un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende (2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada ("Compuesto A"), al menos un azúcar y al menos un excipiente derivado de celulosa. Se entiende que el Compuesto A cristalizado está en forma cristalina producida mediante el procedimiento de cristalización descrito anteriormente.

15 Se entiende además que la presente memoria describe un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer, en un sujeto mediante la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende el Compuesto A cristalizado tal como se ha descrito en cada realización expuesta anteriormente.

20 Según el procedimiento de tratamiento descrito, el Compuesto A cristalizado se administra a un sujeto que lo necesita en una cantidad terapéuticamente efectiva.

25 El Compuesto A cristalizado puede administrarse a un sujeto adecuado diariamente en dosis únicas o divididas a una dosis efectiva comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a una cantidad de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día.

El Compuesto A cristalizado y/o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden usarse para el tratamiento de enfermedades proliferativas que son cancerosas o no cancerosas. Es preferente expresamente para el tratamiento del cáncer.

30 El "cáncer" que puede tratarse usando la composición farmacéutica descrita en la presente memoria se refiere a estados de enfermedad proliferativa celular, que incluyen, pero no están limitados a, tumores sólidos o líquidos. Los ejemplos de cánceres adecuados para el tratamiento incluyen, pero no están limitados a, cáncer de pulmón, cáncer de hueso, CMMML, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer intrauterino, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ano, cáncer de estómago o gástrico, cáncer de mama, cáncer de testículo, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides o cáncer de glándulas suprarrenales), sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos pediátricos, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, 35 cáncer de riñón o uretra (por ejemplo, carcinoma de células renales), carcinoma de pelvis renal, cáncer biliar, cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, células escamosas, cáncer peritoneal o neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, gliomas del tronco encefálico o adenomas pituitarios). En una realización, el cáncer es un tumor sólido. En una realización particular, el tumor sólido es metastásico o no resecable.

40 En una realización, el cáncer es cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovario, próstata, colon, recto, esófago, testículo, ginecológico o tiroides.

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de células escamosas, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de colon, cáncer de recto o melanoma.

50 En una realización particular, en la presente memoria se describe un procedimiento para tratar el melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, carcinoma de las trompas de Falopio, cáncer peritoneal, cáncer biliar, cáncer de colon o cáncer de recto en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el Compuesto A cristalizado o la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria.

5 En otra realización, la enfermedad proliferativa es un trastorno proliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis, próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB) o síndrome de Noonan. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no están limitados a, agentes quimioterapéuticos o agentes antitumorales, tales como inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalados, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

En una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en paclitaxel o everolimus.

10 Se entiende que el Compuesto A cristalizado y el agente adicional pueden administrarse en la misma o en diferentes formas de unidad de dosificación. Además, dichas sustancias acompañantes de una combinación pueden administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente.

15 Además, la presente memoria describe el uso del Compuesto A cristalizado para la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer. Se entiende que el Compuesto A cristalizado está en forma cristalina producida mediante el procedimiento de cristalización descrito anteriormente. En una realización, la enfermedad proliferativa es un tumor sólido. En una realización adicional, la enfermedad proliferativa es un cáncer tal como se ha expuesto anteriormente.

20 Además, la presente memoria describe el uso de la composición farmacéutica para la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer. En una realización, la enfermedad proliferativa es un tumor sólido. En una realización adicional, la enfermedad proliferativa es un cáncer tal como se ha expuesto anteriormente.

En una realización particular de cada aspecto, la enfermedad proliferativa se selecciona de entre melanoma, cáncer pancreático, cáncer de ovario, carcinoma de las trompas de Falopio, cáncer peritoneal, cáncer biliar, cáncer de colon o cáncer rectal.

25 Además, la presente memoria describe el Compuesto A cristalizado para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer. Se entiende que el Compuesto A cristalino está en forma cristalina producida mediante el procedimiento de cristalización descrito anteriormente. En una realización, la enfermedad proliferativa es un tumor sólido. En una realización adicional, la enfermedad proliferativa es un cáncer tal como se ha expuesto anteriormente.

30 Además, la presente memoria describe la composición farmacéutica, tal como se ha descrito anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer. En una realización, la enfermedad proliferativa es un tumor sólido. En una realización adicional, la enfermedad proliferativa es un cáncer tal como se ha expuesto anteriormente.

35 En una realización particular de cada aspecto, la enfermedad proliferativa se selecciona de entre melanoma, cáncer pancreático, cáncer de ovario, carcinoma de las trompas de Falopio, cáncer peritoneal, cáncer biliar, cáncer de colon o cáncer de recto.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

40 Los materiales de partida y los diversos intermedios pueden obtenerse de fuentes comerciales, pueden prepararse a partir de compuestos orgánicos disponibles comercialmente, o pueden prepararse usando procedimientos de síntesis bien conocidos.

Los ejemplos representativos de los procedimientos de la invención se exponen a continuación.

Ejemplos

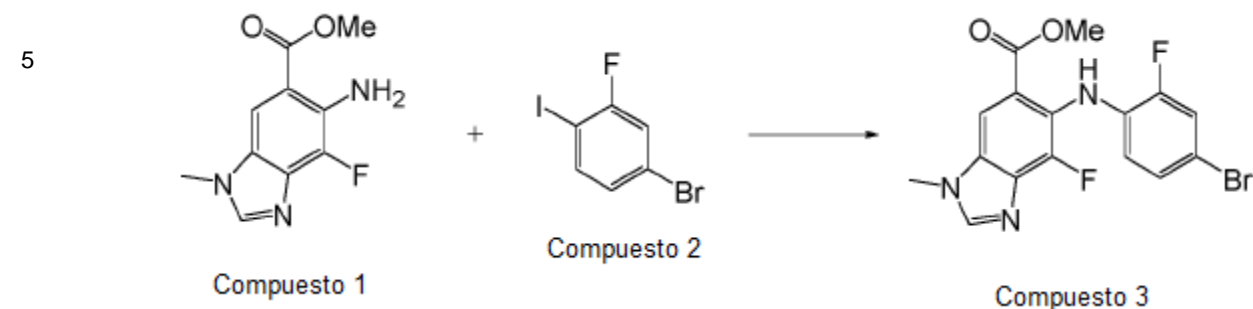
Abreviaturas

En el texto se usan las siguientes abreviaturas:

CDI	-1,1'-carbonildiimidazol
DMF	-N,N-dimetilformamida
KOTMS	-trimetilsilanolato de potasio

THF	-tetrahidrofurano
EKNs	-carbón activado
CEFOK	-celulosa microcristalina

Ejemplo 1. Preparación de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico



En un recipiente de reacción inertizado (N₂) a una temperatura interna de 20°C y bajo exclusión de humedad y aire, el **Compuesto 1** (1,0 eq.) y el **Compuesto 2** (1,2 eq.) se hicieron reaccionar en presencia de carbonato de cesio (2,4 eq.), tris(dibencilidenacetone)dipaladio (0) (0,035 eq.) y Xantphos (0,07 eq.) en una mezcla de tolueno y 1,4-dioxano a una temperatura interna de 99°C. Después de 8 horas, la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 60°C.

15 Posteriormente, se añadieron dimetilformamida (DMF), coadyuvante de filtración (CEFOK) y carbón activado (EKNS), y la mezcla se agitó y se enfrió a una temperatura interna de 35°C. Los sólidos se filtraron y se lavaron con una mezcla de dimetilformamida y tolueno. En el filtrado, que contenía el producto **Compuesto 3**, se introdujo a una temperatura interna de 25°C cloruro de hidrógeno gaseoso (CLC) tras lo cual la sal de HCl del **Compuesto 3** se cristalizó. El residuo de paladio permaneció principalmente en solución. Después de calentar a 60°C y enfriar a 0°C, los sólidos se filtraron usando una centrífuga y se lavaron con una mezcla de tolueno y dimetilformamida.

20

La sal HCl húmeda del **Compuesto 3** se cargó en un reactor (equipado con una sonda de pH) junto con dimetilformamida y se calentó a 60°C. Con la adición de un 4% en peso de solución acuosa de fosfato de tripotasio, el pH se ajustó a un intervalo de pH de 6,8-7,6 (con un objetivo de pH 7,2) mientras el **Compuesto 3** se cristalizó como base libre. Después de enfriar a 22°C y agitar, los sólidos se filtraron con una centrífuga y se lavaron con agua potable. Los sólidos húmedos se secaron a 50°C al vacío para dar el **Compuesto 3** bruto seco.

25

Con el fin de eliminar el paladio residual, el **Compuesto 3** seco y crudo se disolvió en dimetilformamida a una temperatura interna de 60°C y se agitó junto con Smopex-234 (disponible comercialmente de Johnson Matthey) y carbón activado durante 90 minutos. Los sólidos se filtraron a una temperatura interna de 60°C y se lavaron con dimetilformamida. Al filtrado se añadieron agua potable y cristales semilla del **Compuesto 3**. Se añadió más agua potable mientras el **Compuesto 3** cristalizaba. Después de enfriar a una temperatura interna de 20°C, los sólidos se filtraron usando una centrífuga y se lavaron con una mezcla de agua desionizada y dimetilformamida y con agua desionizada. Los sólidos húmedos se secaron a 50°C al vacío, proporcionando éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (**Compuesto 3**).

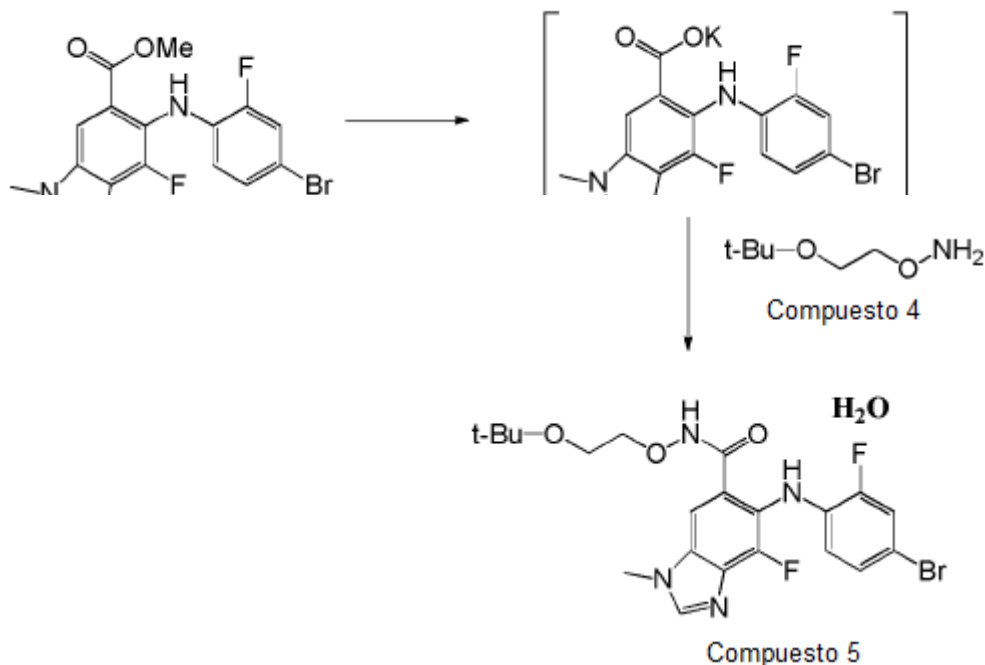
30

Ejemplo 2. Preparación de (2-tert-butoxi)amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

35

A. Síntesis "en un recipiente"

5



10

15

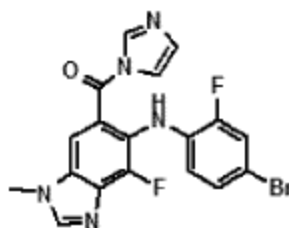
En un recipiente de reacción inertizado a temperatura interna de 20-25°C bajo nitrógeno, se añadió éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**Compuesto 3**, 1,0 eq.) a una mezcla de DMF y THF. A esta suspensión, se añadió una solución de trimetilsilanolato de potasio (1,05 eq.) en THF a la mezcla a una temperatura interna de 25°C durante un período de aproximadamente 40 minutos, y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 1 hora, proporcionando un potasio solución salina de **Intermedio 1**. A continuación, una mezcla de THF/metanol se destiló secuencialmente de la mezcla a 85-120°C durante aproximadamente 2 horas.

20

25

La solución de sal de potasio se añadió a continuación a una suspensión de CDI (1,25 eq.) y clorhidrato de imidazol (1,40 eq.) en THF a una temperatura interna de 25°C durante un período de aproximadamente 1 hora. La mezcla resultante se agitó a continuación durante aproximadamente 1 hora a 50°C, y se formó el siguiente intermedio de imidazolida:

30



El intermedio de imidazolida no se aisló adicionalmente.

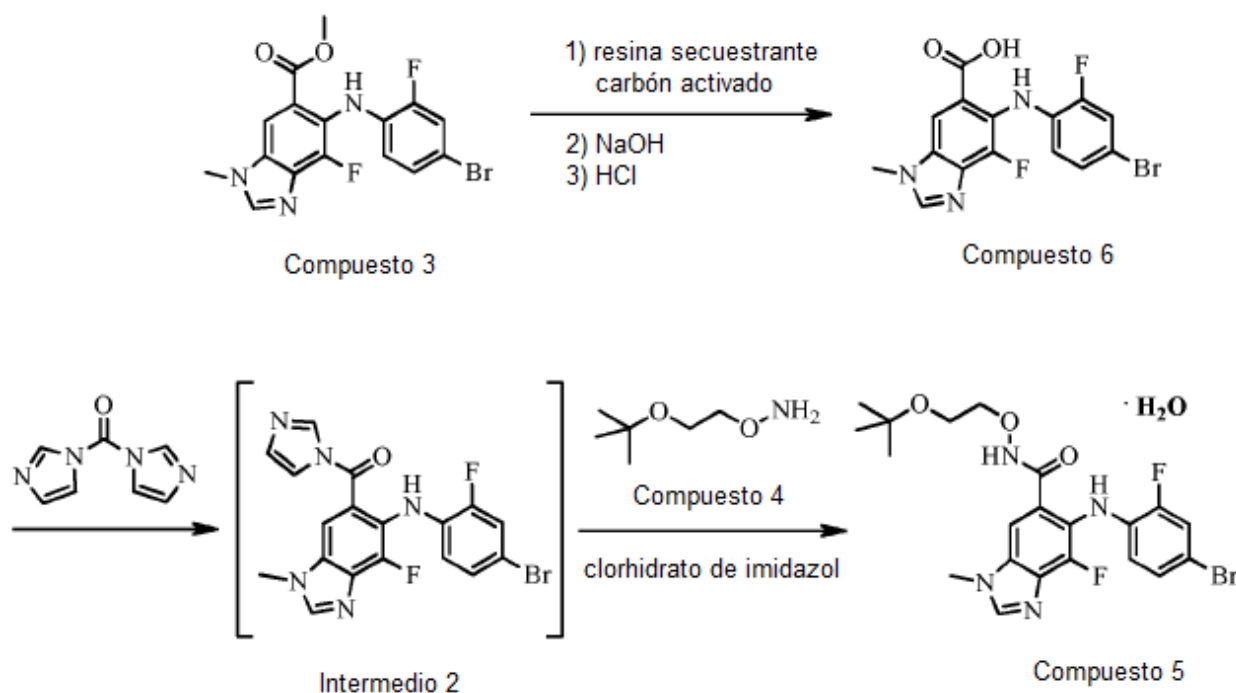
35

Posteriormente, se añadieron 1,2 eq. de O-(2-tert-butoxi)etilhidroxilamina (**Compuesto 4**, CAS N° 1023742-13-3, disponible de proveedores tales como Huhu Technology, Inc.®) durante un período de aproximadamente 30 minutos a 50°C y se agitó durante 1,5 horas. A continuación, se añadió agua desmineralizada a 50°C, produciendo un precipitado. Después de enfriar a 20°C y agitar durante aproximadamente 3-16 horas, la suspensión se filtró, se lavó con THF/agua desmineralizada (1:2) en 2 porciones y con agua desmineralizada en tres porciones, y se secó a 50°C/<70 mbar durante aproximadamente 17 horas, proporcionando (2-tert-butoxi)etoxi-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**Compuesto 5**) como monohidrato

40

B. Un procedimiento de síntesis con aislamiento del intermedio de la etapa a) de la mezcla de reacción de la etapa a) antes de la reacción de la etapa b)

De manera alternativa, la (2-tert-butoxi)amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**Compuesto 5**) puede prepararse mediante el procedimiento de síntesis según se muestra a continuación. El **Compuesto 3** que es un éster metílico, se convierte primero a un ácido carboxílico que, a continuación, se aísla mediante cristalización para formar el **Compuesto 6**. El **Compuesto 6** se une a continuación con el **Compuesto 4** para formar el **Compuesto 5** como monohidrato. La etapa de cristalización en este procedimiento elimina materiales de partida tales como el **Compuesto 1**, procesa las impurezas y el ligando dba del catalizador anterior antes de la reacción de acoplamiento con el **Compuesto 4** y al mismo tiempo mantiene el rendimiento global de la síntesis.



Ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico

En un recipiente de reacción inertizado (N₂) a una temperatura interna de 60°C, el **Compuesto 3** (1,0 eq.) se disolvió en DMF y se agitó con una fibra, que se comercializa bajo la marca registrada SMOPEX 234, y carbón activado para la eliminación de paladio hasta no más de 100 ppm. La fibra y el carbón activado se eliminaron mediante filtración a 60°C y se lavaron con DMF.

El filtrado (que contiene el **Compuesto 3**) se transfirió a un segundo recipiente de reacción inertizado (N₂) y enfriado a una temperatura interna de 30°C. Puede formarse una suspensión delgada en este momento. Se añadió hidróxido de sodio al 30% (1,1 eq.) y agua (para enjuagar), y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente durante 3 horas a una temperatura interna de 30°C. El éster metílico se saponificó. La conversión se verificó mediante una IPC (HPLC). En cuanto se cumplió el criterio de IPC, se añadió un filtro auxiliar, que se comercializa bajo la marca registrada HYFLO. La mezcla se agitó durante 15 minutos y, a continuación, se filtró a 30°C a través de un filtro de placa y un filtro pulido a un tercer recipiente de reacción inertizado (N₂).

Se añadió una solución acuosa de HCl al 7,5% al filtrado transparente en el tercer recipiente a una temperatura interna de 30°C hasta que se alcanzó un valor de pH de 8. A continuación, la solución se sembró a una temperatura interna de 30°C con **Compuesto 6** y se añadió una solución acuosa de HCl al 7,5% con agitación vigorosa hasta que se alcanzó un valor de pH de pH 2,8. El producto cristalizó gradualmente. La suspensión se enfrió durante 60 minutos a una temperatura interna de 25°C y se añadió agua. La suspensión se agitó durante al menos 4 horas a una temperatura interna de 25°C.

El sólido resultante se recogió mediante centrifugación o filtración. La torta del filtro se lavó primero con DMF/agua 1:1 (p/p) y, a continuación, con agua, se descargó y se secó al vacío a 50°C. El contenido de agua se controló mediante IPC. El producto cristalino **Compuesto 6** se descargó en cuanto se cumplió el criterio de IPC.

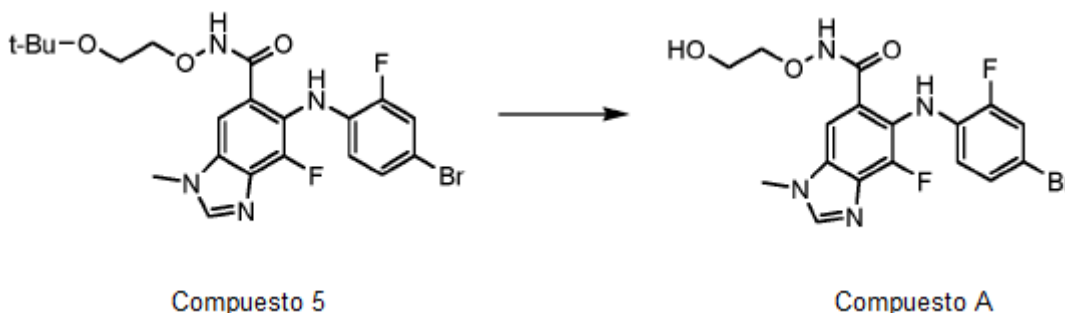
(2-tert-butoxi)amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico

Un recipiente de reacción inertizado (N₂) se cargó con **Compuesto 6** (1,0 eq.), DMF y THF a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 25°C bajo agitación con flujo de nitrógeno. Después de añadir CDI (1,13 eq.), la suspensión puede adelgazarse y puede observarse una ligera evolución de gases. Después de que la suspensión finalmente se convirtió en una solución, a continuación, se supervisó mediante IPC (HPLC).

En cuanto se cumplió el criterio de IPC (HPLC), la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 20 minutos y se añadió clorhidrato de imidazol (0,3 eq.), formando una solución de **Intermedio 2**.

A la solución de **Intermedio 2**, se añadió **Compuesto 4** (1,3 eq.) durante 60 minutos a una temperatura interna de 50°C bajo agitación a una velocidad de 300 rpm con flujo de nitrógeno. En cuanto se cumplió el criterio de IPC (HPLC), la mezcla se enfrió a 20-25°C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se almacenó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno sin agitación. Se añadió DMF a la mezcla seguido de calentamiento a 50°C durante 30 minutos. La conversión completa de **Intermedio 2** a **Compuesto 5** se confirmó mediante IPC (HPLC).

Se añadió agua a la mezcla a una temperatura interna de 50°C durante 20 minutos. A continuación, la solución se sembró con **Compuesto 5**. Después de agitar a 50°C durante 60 minutos, se añadió más agua a la suspensión a 50°C durante 90 minutos. Después de agitar vigorosamente, la suspensión se enfrió a 20°C durante 2 horas y se filtró. La torta del filtro se lavó dos veces con THF/agua (v/v: 1:2) a 20°C, y dos veces con agua a 20°C. Finalmente, la torta del filtro se secó a 50°C al vacío para proporcionar (2-tert-butoxi)amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**Compuesto 5**) como monohidrato.

Ejemplo 3. Preparación de (2-hidroxietoxi)amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (Compuesto A)

Se añadió (2-tert-butoxi)amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**Compuesto 5**) monohidrato en 3 porciones a una solución premezclada de acetonitrilo y ácido fosfórico en exceso (solución acuosa al 85%) a una temperatura interna de 20-25°C. Después de agitar durante aproximadamente 15 minutos, la suspensión se calentó a una temperatura interna de 50-53°C. La suspensión se mantuvo a esta temperatura durante 6 horas, se enfrió a una temperatura interna de 20-25°C. A continuación, la mezcla se calentó a una temperatura interna 35-37°C y se diluyó con etanol-agua (3:1 v/v). Se añadieron EKNS y CEFOK, la mezcla de reacción se agitó aproximadamente 15 minutos y se filtró sobre un embudo revestido con CEFOK. El filtrado se enfrió a aproximadamente 30°C. Se añadió hidróxido de potasio acuoso 3 N (KOH) al filtrado enfriado durante un período de 90 minutos hasta que se alcanzó un valor de pH de aproximadamente 8,1. La suspensión se calentó a una temperatura interna de 60-63°C, se agitó a esta temperatura durante un período de aproximadamente 2 horas, se enfrió a 20-23°C durante un período de aproximadamente 45 minutos, se filtró sobre un embudo y se secó a 50°C y a una presión <100 mbar durante un período de aproximadamente 17 horas, proporcionando (2-hidroxietoxi)amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (**Compuesto A**) como un polvo blanco.

Ejemplo 4. Preparación de (2-hidroxietoxi)amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizado (Compuesto A)

En un recipiente seco a temperatura ambiente, el **Compuesto A** se añadió a una solución disolvente premezclada de metanol/THF/agua (35/35/30 p/p). La suspensión se calentó a una temperatura interna de 53-55°C, y la solución resultante se filtró en caliente mediante filtración profunda y con membrana (a través de un filtro de papel y una membrana de PTFE) a una temperatura interna de 53-56°C. La solución transparente se agitó y se enfrió a 47-48°C, y se añadió la suspensión de cristales semilla (es decir, cristales semilla del **Compuesto A** cristalizado en agua, 10% m/m) (del 0,2 al 0,5% del **Compuesto A** cristalizado, rendimiento en masa esperado). Después de aproximadamente 20 minutos, se añadió agua lentamente durante 25 horas (el 33,3% en las 15 horas y el 66,6% en las 10 horas con al

5 menos 10 minutos de agitación después de la adición de agua) para obtener una relación final de metanol/THF/agua (20/20/60 p/p). Después de añadir el agua, la suspensión se enfrió a una temperatura interna de 3-5°C en 10 horas y se agitó durante 0,5 horas. La suspensión blanca se filtró sobre un filtro de succión de vidrio sinterizado (75 ml, diámetro = 6 cm, poro 3) y se lavó una vez con metanol helado/THF/agua helado (15/15/70 p/p a 2-4°C), y dos veces con agua helada (2-4°C). El secado se realizó en un secador de horno de vacío a 20°C durante 10 horas, y, a continuación, a 40°C durante 10 horas, y, a continuación, a 60°C durante al menos 12 horas con una presión <10 mbar, proporcionando el Compuesto A cristalizado.

Ejemplo 5. Composición farmacéutica

El Compuesto A cristalizado se formula tal como se indica en la Tabla 1:

10

Tabla 1

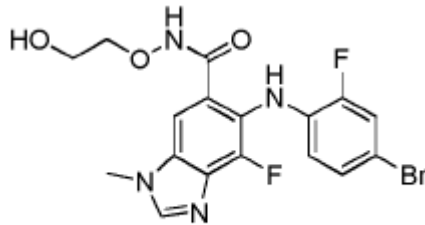
Formulación		Forma 1 (% en peso)	Forma 1 (en mg/unidad)	Forma 2 (% en peso)	Forma 2 (en mg/unidad)
Núcleo del comprimido					
Sustancia de fármaco cristalizado Compuesto A	Activo	6,25%	15	10,00%	15,00
Lactosa monohidrato	Relleno	55,63%	133,5	55,62%	83,43
Celulosa microcristalina	Relleno	35,13%	84,3	31,37%	47,06
Croscarmelosa sódica	Desintegrante	2,00%	4,8	2,00%	3
Estearato de magnesio	Lubricante	0,75%	1,8	0,75%	1,13
Dióxido de silicio coloidal/sílice coloidal anhidra (por ejemplo, Aerosil 200 ©)	Deslizante	0,25%	0,6	0,25%	0,38
TOTAL:			240		150
Revestimiento de comprimido					
Núcleo del comprimido (desde arriba)		100%		100%	
Opadry II (Amarillo)* *	Capa de película	3,50%	8,4	3,50%	8,4
Agua estéril para riego * **	Disolvente		--		--
* El peso de la sustancia farmacológica se toma con referencia a la sustancia seca (100%) en función del valor analizado. La diferencia de peso se ajusta por la cantidad de lactosa monohidrato.					
** El Opadry II se combina con el agua estéril para hacer una suspensión de capa de película Opadry II (85F) al 12% p/p, que luego se rocía sobre la tableta central.					
*** Eliminado durante el procesamiento					

Tras mezclar los componentes del núcleo del comprimido, la composición farmacéutica se convirtió en una forma de comprimido mediante compresión directa. El comprimido formado puede revestirse adicionalmente con el revestimiento de comprimidos proporcionado anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico del ácido:

5



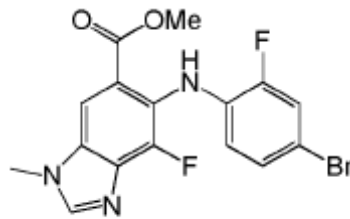
Compuesto A,

10

comprendiendo el procedimiento las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I):

15

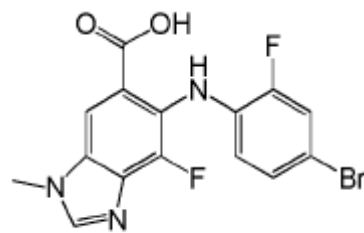


Fórmula (I)

20

con una base adecuada seguido de reacción con un ácido para formar un intermedio de Fórmula (V):

25

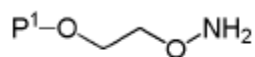


Fórmula (V)

y cristalizar el intermedio de Fórmula (V); y

b) hacer reaccionar dicho intermedio cristalizado de Fórmula (V) con un compuesto de Fórmula (II):

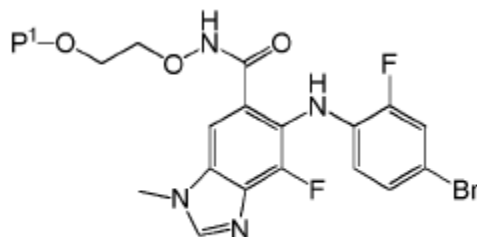
30



Fórmula (II),

35

en presencia de un agente de acoplamiento y una fuente de protones para proporcionar un compuesto de Fórmula (III):



Fórmula (III)

o un hidrato del mismo, en las que **P¹** es t-butilo;

c) desproteger dicho compuesto de Fórmula (III) o un hidrato del mismo con un reactivo desprotector adecuado en un disolvente aprótico polar adecuado, seguido de reacción del compuesto desprotegido con una base adecuada para proporcionar el Compuesto A.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente aprótico polar es acetonitrilo.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el reactivo desprotector adecuado es ácido fosfórico.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además las etapas de

d) disolver el Compuesto A en una solución que comprende (i.) un sistema disolvente que comprende un éter y un alcohol, y (ii.) agua y calentar a una temperatura interna entre 52°C y 56°C para proporcionar una solución;

e) añadir una suspensión de cristal semilla a la solución para proporcionar una mezcla de suspensión, en la que el cristal semilla es un cristal del Compuesto A;

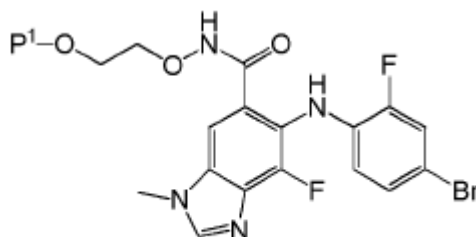
f) enfriar la mezcla de suspensión para proporcionar una mezcla de suspensión enfriada;

g) añadir agua a la mezcla de suspensión enfriada para proporcionar una mezcla tratada; y

h) enfriar la mezcla tratada, para proporcionar el Compuesto A cristalizado.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que la solución en la Etapa d) consiste en (i) un sistema disolvente que comprende metanol y tetrahidrofurano, y (ii) agua.

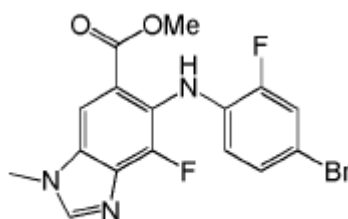
6. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (III),



Fórmula (III)

o un hidrato del mismo, en el que el procedimiento comprende las etapas de:

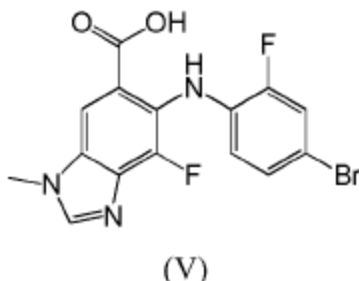
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

con una base adecuada seleccionada de entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de litio, trimetilsilanolato de potasio, trimetilsilanolato de litio y trimetilsilanolato de sodio seguido de reacción con un ácido para formar un intermedio de Fórmula (V):

5



10

y cristalizar el intermedio de Fórmula (V); y

b) hacer reaccionar dicho intermedio con un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II)

15

en la que P^1 es t-butilo, de manera que se forme el compuesto de Fórmula III o un hidrato del mismo.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la base adecuada es trimetilsilanolato de potasio.

8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la base adecuada es hidróxido de sodio.

20

9. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la mezcla tratada de la etapa d) tiene una relación de alcohol/éter/agua de aproximadamente 20/20/60 p/p/p, en el que el término "aproximadamente" indica una posible variación de no más del 10% de dicho valor.

10. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la mezcla de suspensión en la etapa f) se enfría a una temperatura de aproximadamente 47-48°C antes de añadir agua, en el que el término "aproximadamente" indica una posible variación de no más del 10% de dicho valor.

25

11. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el agua de la etapa g) se añade durante un período de 10 a 25 horas.

12. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la mezcla tratada de la etapa h) se enfría a una temperatura interna de aproximadamente 3°C a aproximadamente 5°C, en el que el término "aproximadamente" indica una posible variación de no más del 10% de dicho valor.

30

13. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende además la etapa de moler la (2-hidroxietioxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico cristalizada.

FIGURA 1

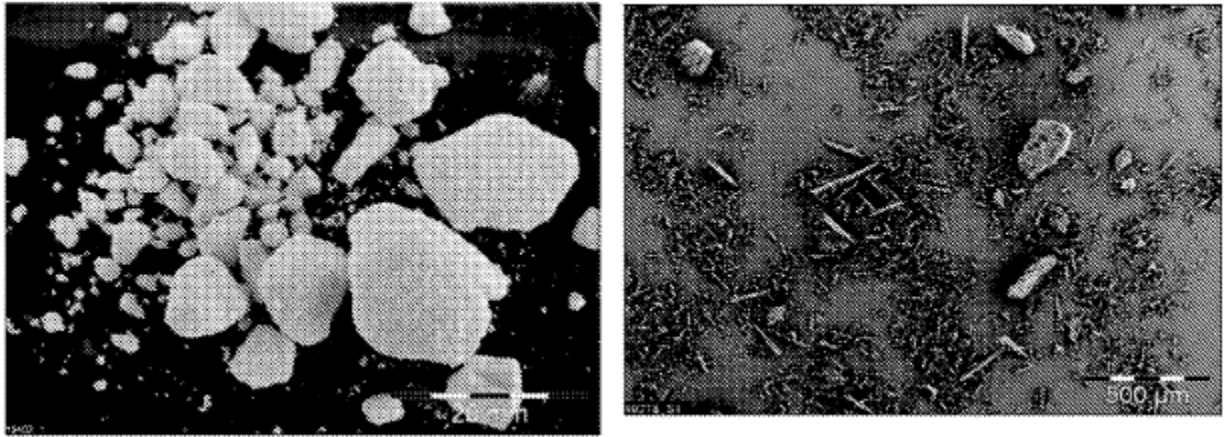


FIGURA 2

