

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 432**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2011 PCT/US2011/059890**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12064805**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2011 E 11791110 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2638030**

54 Título: **Sal succinato de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y procesos para su preparación**

30 Prioridad:

10.11.2010 US 412064 P

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

26.01.2021

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH y

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

CALIENNI, JOHN VINCENT;

CHEN, GUANG-PEI;

GONG, BAOQING;

KAPA, PRASAD KOTESWARA y

SAXENA, VISHAL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 803 432 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

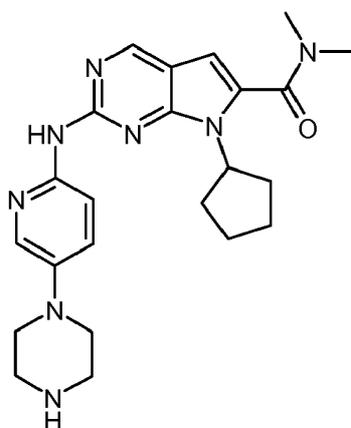
Sal succinato de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y procesos para su preparación

Campo de la invención

Esta invención se refiere a la sal succinato de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico; composiciones farmacéuticas que la comprenden; y dicha sal succinato para su uso en el tratamiento de ciertas enfermedades tal como se describe en las reivindicaciones.

Técnica anterior relacionada

El compuesto dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico de Fórmula (I)



(I)

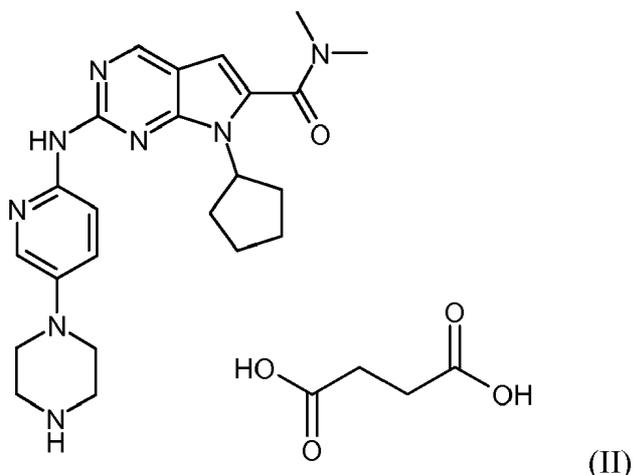
y su síntesis se describe específicamente en el Ejemplo 74 del documento WO 2010/020675 A1. El documento WO2010/020675 da a conocer que el compuesto de Fórmula (I) tiene propiedades farmacológicas valiosas y se puede utilizar, por ejemplo, (1) como inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (en particular, cinasas dependientes de ciclinas seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK9); y (2) como moduladores y/o inhibidores de la cinasa 3 de la glucógeno sintasa (GSK-3).

El documento WO2010/020675 no da a conocer ni sugiere la sal succinato de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a la sal succinato de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

La sal succinato se describe mediante la Fórmula (II):



La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden la sal succinato tal como se muestra en la Fórmula (II), y al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención también se refiere a la sal succinato tal como se muestra en la Fórmula (II) para su uso en el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de cinasas dependientes de ciclinas, tal como se describe en las reivindicaciones.

10 Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 muestra la gráfica isotérmica de la sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés) del Compuesto de Fórmula (II) (ciclo de 0-90-0% de humedad relativa (HR)).

15 La Figura 2 muestra la difracción de rayos X en polvo (DRXP) después de DVS del Compuesto de Fórmula (II) (ciclo de 0-90-0% de HR).

La Figura 3 muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) del Compuesto de Fórmula (II) después de DVS (ciclo de 0-90-0% de HR).

20 La Figura 4 muestra el análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) del Compuesto de Fórmula (II) después de DVS (ciclo de 0-90-0% de HR).

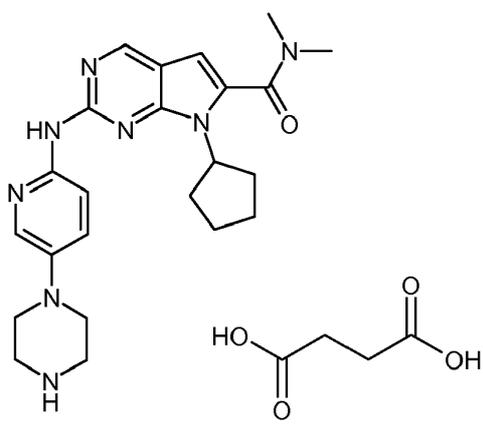
La Figura 5 muestra la gráfica isotérmica de DVS del Compuesto de Fórmula (II) (ciclo de 0-80-0% de HR).

25 La Figura 6 muestra la DRXP después de DVS del Compuesto de Fórmula (II) (ciclo de 0-80-0% de HR).

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se refiere a la sal succinato de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

La sal succinato se describe mediante la Fórmula (II):



(II)

La sal succinato de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico puede estar en ya sea formas no hidratadas, hidratadas o mezclas de estas.

5

En una realización, la sal succinato se encuentra en más del 99,9% en forma no hidratada.

En una realización, la sal succinato se encuentra en más del 99% en forma no hidratada.

10

En una realización, la sal succinato se encuentra en más del 97% en forma no hidratada.

En una realización, la sal succinato se encuentra en más del 95% en forma no hidratada.

15

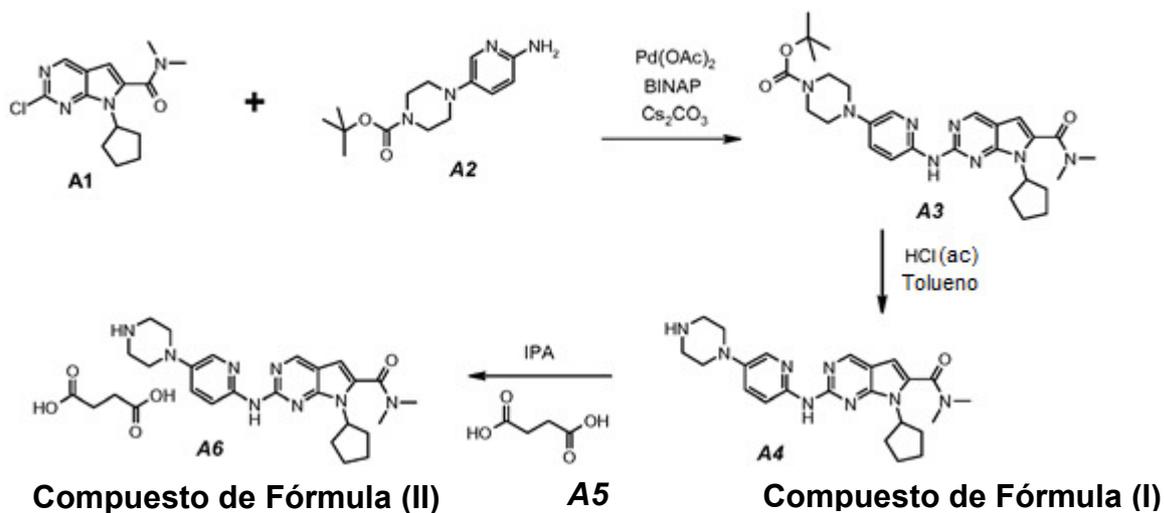
En una realización, la sal succinato se encuentra en más del 90% en forma no hidratada.

La forma no hidratada de la sal succinato de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico tiene buena estabilidad, no tiene higroscopicidad y tiene buena solubilidad.

20

Los métodos de preparación del compuesto de Fórmula (I), el compuesto de Fórmula (II) y el compuesto de Fórmula (III) son los siguientes:

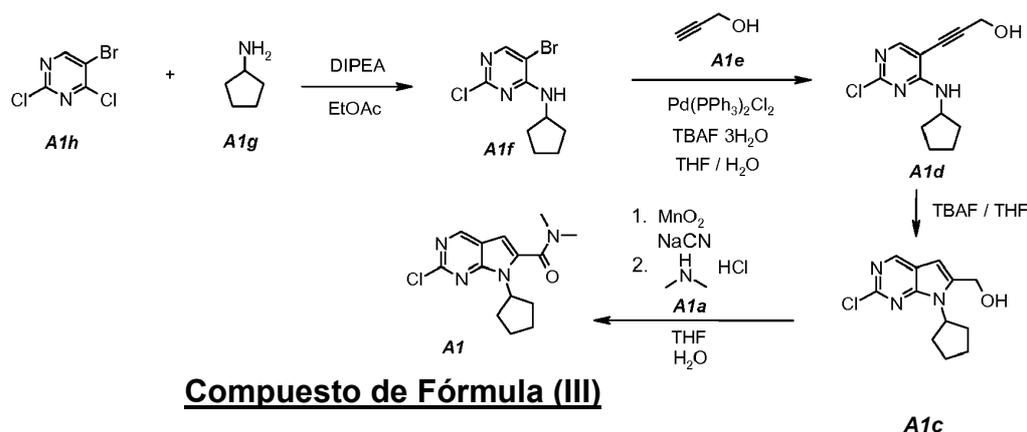
Esquema del proceso para preparar el Compuesto de Fórmula (I) y el Compuesto de Fórmula (II)



25

30

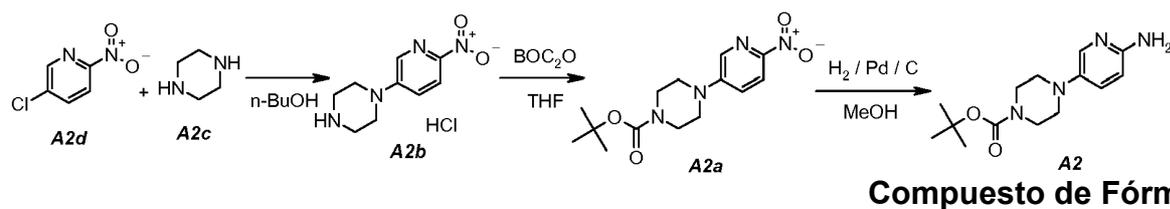
Esquema del proceso para preparar el Compuesto de Fórmula (III)



5 En comparación con el método previo de preparación del Compuesto de Fórmula (III), el proceso de la presente mejoró el rendimiento global del compuesto de Fórmula (III) (es decir, A1) de un 4% a un 30%. Además, los cinco pasos de purificación en columna requeridos por el método previo no son necesarios en este proceso mejorado.

10 Un método de preparación del compuesto de Fórmula (IV) es el siguiente:

Esquema del proceso para preparar el compuesto de Fórmula (IV)



15 En la síntesis de la presente del Compuesto de Fórmula (IV) (es decir, A2), se desarrolla un método simple para reemplazar el cloruro en A2d con A2c utilizando *n*-butanol como disolvente. Este proceso incrementa el rendimiento y evita la purificación cromatográfica del Compuesto de Fórmula (IV) para procesos posteriores.

20 Resumiendo, se describe un proceso escalable, más seguro, más simple, de rendimiento más alto, y más rentable para fabricar los materiales de partida A1 (Compuesto de Fórmula (III)), A2 (Compuesto de Fórmula (IV)), la base libre A4 (Compuesto de Fórmula (I)) y la sal succinato A6

25 (Compuesto de Fórmula (II)). En comparación con los procesos de síntesis previos, el procedimiento global acortó los pasos sintéticos e incrementó el rendimiento global de un 0,9% a un 12%.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden la sal de Fórmula (II) y al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

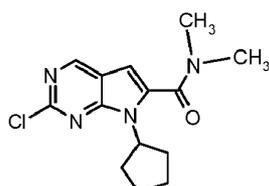
30 La presente divulgación también se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de cinasas dependientes de ciclinas (en particular, cinasas dependientes de ciclinas seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK9) que comprende el paso de administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (II).

35 Tal enfermedad que responde a una inhibición de cinasas dependientes de ciclinas incluye, pero no se limita a, cáncer de mama, cáncer genitourinario, carcinoma broncopulmonar, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer ovárico, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio cáncer renal, cerebral o gástrico; leucemias, hiperplasias, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de laringe, cáncer del sistema linfático, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de huesos, cáncer de próstata, carcinoma microcítico, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de epidermis, cáncer de hígado, cáncer de esófago, cáncer hematopoyético, linfoma, mieloma, cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimatoso, por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; sarcoma de Kaposi, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B grandes.

Se pretende que una «cantidad terapéuticamente eficaz» signifique la cantidad de la sal de la invención que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es suficiente para conseguir tratar procesos patológicos aliviados por la inhibición de la actividad de cinasas dependientes de ciclinas. La cantidad de una la sal de la invención que será terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el proceso patológico y su gravedad, la identidad del sujeto que la necesita, etc., cantidad que puede ser determinada rutinariamente por expertos capacitados en la técnica.

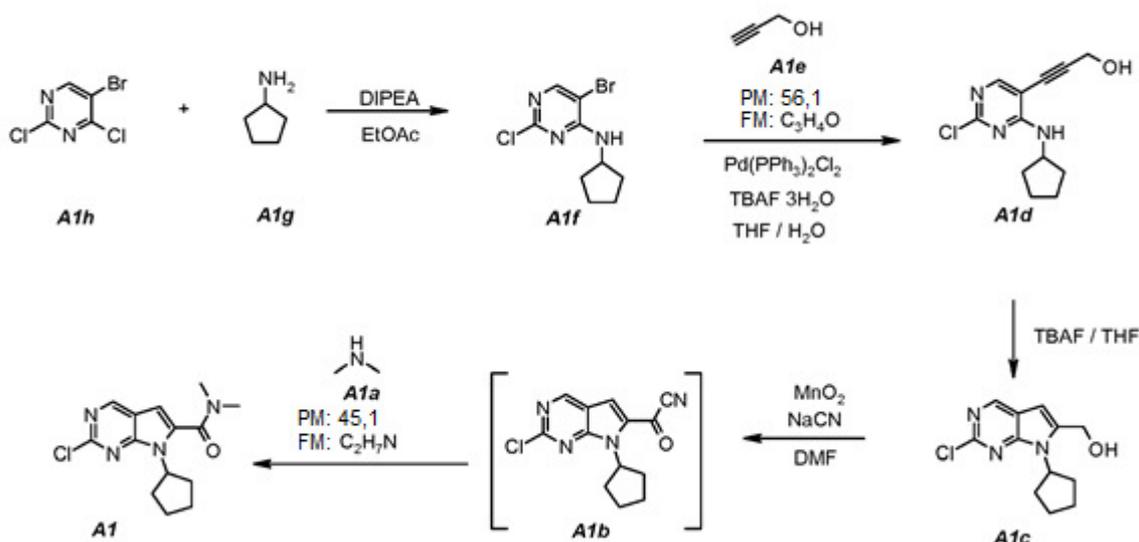
El «al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable» puede ser seleccionado fácilmente por una persona capacitada en la técnica y será determinado por el modo de administración deseado. Los ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden adoptar cualquier forma farmacéutica reconocible por el experto capacitado como adecuada. Las formas farmacéuticas adecuadas incluyen formulaciones sólidas, semisólidas, líquidas o liofilizadas, tales como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, suspensiones, liposomas y aerosoles.

Ejemplo de referencia 1 Preparación del Compuesto A1 (es decir, el Compuesto de Fórmula (III)):



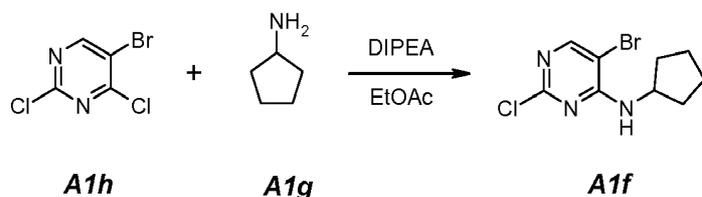
El Compuesto A1 (es decir, el Compuesto de Fórmula (III), 2-cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida) se prepara de acuerdo con el Esquema de síntesis siguiente.

Esquema de síntesis



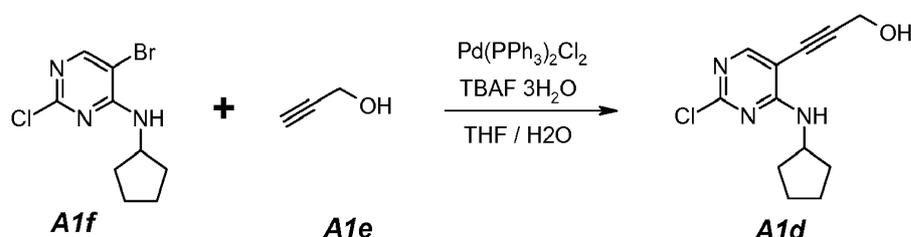
Se proporcionan detalles de cada uno de los pasos a continuación en los Pasos 1.1-1.4. El Paso 1.5 es un paso de purificación opcional.

1.1 5-Bromo-2-cloro-N-ciclopentilpirimidin-4-amina (A1f):



En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 5 litros, equipado debidamente y purgado con nitrógeno se introducen 250 g (1,097 mol, 140,4 mL, 1,0 eq.) de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (A1h) y 1127 g (1250 mL) de acetato de etilo. El contenido se agita a 20 °C y se añaden 283,5 g (2,194 mol, 382,0 mL, 2,0 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina. Se añade una disolución de 102,8 g (1,207 mol, 119 mL, 1,1 eq.) de ciclopentilamina (A1g) disueltos en 1127 g (1250 mL) de acetato de etilo en 60 min. Se observa una exoterma de 18 °C a 36 °C. La disolución se calienta hasta 40 °C. Esta temperatura se mantiene durante al menos 6 h o hasta que todo el material de partida A1h se haya consumido según se determina mediante análisis por HPLC. La suspensión densa resultante se enfría hasta 25 °C y se añaden 500 g (500 mL) de agua. El contenido se agita durante 15 min y se deja que las fases se separen. Se retira la capa inferior (acuosa) y la capa orgánica se lava una vez más con 500 g (500 mL) de agua. La muestra se agita durante 15 min y se deja que las fases se separen. Se retira la capa inferior (acuosa). La fase orgánica se concentra (presión atmosférica) hasta un volumen de 1500 mL (temp. de lote = 82 °C). Se añaden 684 g (1 L) de heptano y la concentración se reanuda hasta un volumen de 1500 mL (temp. de lote = 85 °C). Nuevamente, se añaden 684 g (1 L) de heptano y la concentración se reanuda hasta un volumen de 1500 mL (temp. de lote = 96 °C). La muestra se enfría hasta 50 °C y se siembra. Se continúa enfriando hasta 4 °C y la temperatura se mantiene a 4 °C durante 1 h. Los sólidos se filtran y la masa retenida en el filtro se lava una vez con 137 g (200 mL) de heptano frío (4 °C). Los sólidos se secan a 50 °C durante 16 h, para obtener 259,0 g (88,0%, corregido) del Compuesto A1f como un sólido cristalino, blanco, pf = 95 – 96 °C.

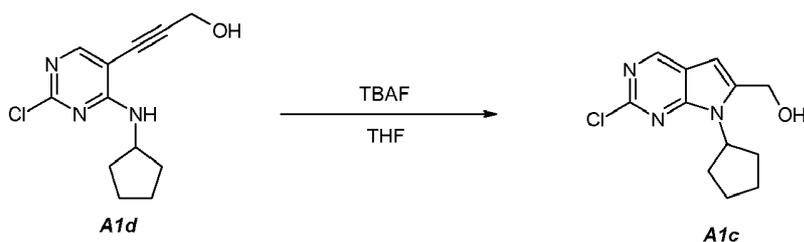
1.2 3-[2-Cloro-4-(ciclopentilamino)pirimidin-5-il]prop-2-in-1-ol (A1d)



En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 5 litros, equipado debidamente y purgado con nitrógeno se introducen 200 g (0,723 mol, 1,0 eq.) de 5-bromo-2-cloro-*N*-ciclopentilpirimidin-4-amina (A1f) y 2303 g (2600 mL) de tetrahidrofurano. La mezcla se agita, se calienta a reflujo (67 °C) y se recogen 200 mL de destilado. La muestra se enfría hasta 25 °C, y se añaden 52,7 g (0,940 mol, 55,6 mL, 1,3 eq.) de alcohol propargílico (A1e), 570,3 g (1,808 mol, 2,5 eq.) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado y 25,4 g (0,036 mol, 0,05 eq.) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). La muestra se agita, se calienta a reflujo (67 °C) y se mantiene a esta temperatura durante 2 h o hasta que haya un 5–7% del material de partida A1f remanente según se determina mediante análisis por HPLC. La muestra se enfría hasta 25 °C y se concentra a presión reducida (100 mbar, temperatura interna máxima de 30 °C) hasta un volumen de 1150 mL para eliminar el tetrahidrofurano. Se añaden 541 g (600 mL) de acetato de etilo. La muestra se concentra de nuevo a presión reducida (100 mbar, temperatura interna máxima de 30 °C) hasta un volumen de 1150 mL para eliminar el tetrahidrofurano residual. Se añaden 2706 g (3000 mL) de acetato de etilo y una disolución de 63 g de bicarbonato de sodio disueltos en 1500 g (1500 mL) de agua. La muestra se agita a 25 °C durante 10 min y las fases se separan. La fase orgánica (superior) se lava una vez con 1500 g (1500 mL) de agua. La muestra se agita durante 10 min y las fases se separan. La fase orgánica (superior) se concentra a presión reducida (100 mbar, temperatura interna máxima de 30 °C) hasta un volumen de 625 mL para eliminar el acetato de etilo. Se añaden 1582 g (2000 mL) de acetona al concentrado. La muestra se agita, se calienta a reflujo (58 °C) y se mantiene a esta temperatura durante 30 min. A continuación se enfría hasta 40 °C y se clarifica filtrando a través de un lecho de filtro Cel. El matraz y la masa retenida en el filtro se lavan dos veces con 158 g (200 mL, 2 x 100 mL por lavado) de acetona. La muestra se concentra a presión reducida (100 mbar, temperatura interna máxima de 30 °C) hasta un volumen de 460 mL. A continuación se enfría hasta 4 °C y se mantiene a esta temperatura durante 1 h. Los sólidos se filtran y la masa retenida en el filtro se lava dos veces con 158 g (2 x 100 mL) de acetona fría (4 °C). Los sólidos se secan a 50 °C durante 16 h, para obtener 85,6 g (47,4%, corregido) del Compuesto A1d como un sólido cristalino, pardo, pf = 162 – 163°C.

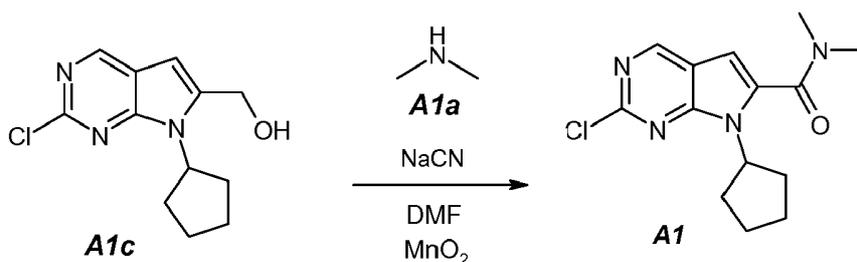
1.3 (2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il)metanol (A1c)

50



5 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 5 L y purgado con nitrógeno seco se introducen 100 g (Pureza: 98%, 0,389 mol 1,0 eq.) de 3-(2-cloro-4-(ciclopentilamino)pirimidin-5-il)prop-2-in-1-ol, (A1d), 880 g (1000 mL) de tetrahidrofurano exento de peróxidos y 753 g (856 mL) de fluoruro de tetrabutilamonio, disolución 1,0M en THF. El contenido se agita a 25 °C durante 10 min, y a continuación la disolución se calienta hasta 60 °C. Esta temperatura se mantiene durante 1,5 h hasta que el contenido del material de partida, A1d, sea de $\leq 2,5 \pm 0,5\%$ según se determina mediante análisis por HPLC. La disolución resultante se enfría hasta por debajo de $30 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}^2$, y se destila a presión reducida para eliminar el THF. Se añaden 79 g (100 mL) de 2-propanol. La muestra se agita durante 15 min y a continuación se añaden lentamente 1000 g (1000 mL) de agua en 30 min. La muestra se agita a $20 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min y a continuación se filtra. La masa retenida en el filtro se lava dos veces con 200 g (2 x 100 mL) de agua. Los sólidos se secan a 50 °C durante 16 h para obtener el Compuesto A1c como un sólido cristalino, pardo, $p_f = 174 - 176 \text{ }^\circ\text{C}$.

15 1.4 2-Cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (A1)



20 En un recipiente de reacción ACE-100L, purgado con nitrógeno y seco se introducen 97,3 g de cianuro de sodio, 2500 g de (2-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)metanol, A1c, 16 680 g (19,5 L) de dimetilamina, A1a (disolución 2,0M en THF) y 28 320 g (30,0 L) de N,N-dimetilformamida anhidra. La mezcla se agita a $20 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 min. A continuación se añaden 2,06 kg de óxido de manganeso (IV). La suspensión densa oscura se agita durante 30 min y se añaden 12,36 Kg de óxido de manganeso (IV) en tres porciones (1.^a porción: 2,06 kg; 2.^a porción: 4,12 g y 3.^a porción: 6,18 kg) cada 30 min. Después de que se haya añadido la última porción, la muestra se deja reposar durante 1h y a continuación se añaden 6,18 kg de óxido de manganeso (IV). La muestra se deja reposar durante 1 h. A continuación se toma una muestra de la mezcla de reacción. Se considera que la reacción finaliza si el contenido del material de partida, A1c es $\leq 1,0 \pm 0,5\%$ según se determina mediante análisis por HPLC. La mezcla de reacción se filtra a continuación a través de un lecho de Celite para eliminar el óxido de manganeso (IV). El reactor y la masa retenida en el filtro se aclaran con 23 L de acetato de etilo. El filtrado y el destilado se combinan a presión reducida ($45 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$, 20 mbar) para eliminar THF, dimetilamina y acetato de etilo. La muestra se destila además a presión reducida ($70 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$, 5 mbar) para eliminar DMF. El concentrado se diluye con 35 L de acetato de etilo. La disolución oscura resultante se lava con disolución acuosa de sulfato ferroso (1 kg de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en 14 L de agua), 15 L de agua y, por último, 15 L de disolución acuosa al 10% de NaCl. Las fases se separan después de cada lavado. La fase orgánica se destila ($45 \text{ }^\circ\text{C}$, 50 mbar) para eliminar azeotrópicamente el agua. El A1 bruto resultante (2788 g de un residuo semisólido, denso y oscuro) se puede utilizar directamente en el siguiente paso.

35 1.5 Procedimiento: Aislamiento de A1 puro a partir de A1 bruto:

40 Opcionalmente el A1 bruto del paso 1.4 se puede purificar mediante ya sea el Método 1 o 2 siguientes.

Método-1:

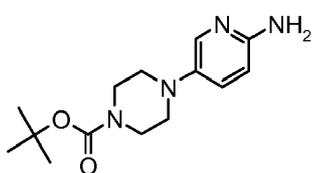
45 Se calientan 10 g de A1 bruto y 9 mL de 1-propanol cuidadosamente hasta que se obtenga una disolución oscura, homogénea. La disolución se enfría hasta $25 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$, y se añaden lentamente de 30 a 40 mL de hexano. La muestra se siembra y se agita hasta que se observen cristales. Se añaden lentamente de 50 a 60 mL adicionales de hexano. El volumen total de hexano añadido es de aproximadamente 90 mL. La suspensión densa se mantiene a $22 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h, a continuación se enfría hasta $4 \text{ }^\circ\text{C}$ y se deja reposar durante 2 h más. Los sólidos se filtran. El matraz y

la masa retenida en el filtro se lavan con hexano según sea necesario. La masa retenida en el filtro se seca a 50 °C, 50 mbar para obtener 6,35 g de A1 purificado como un sólido cristalino, pardo claro. Recuperación: 63,5%.

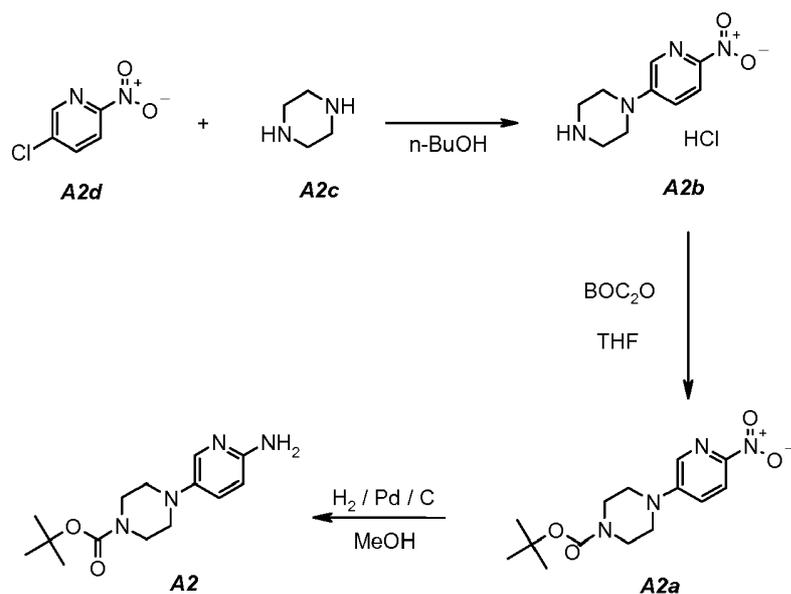
Método 2:

5 Se prepara una disolución de 10 g de A1 bruto en 10 mL de EtOAc y se coloca sobre un lecho de 100 g de gel de sílice. La columna se eluye con 300 mL de EtOAc / hexano (2/8) y el eluyente se descarta. La columna se eluye a continuación con 800 mL de EtOAc/hexano (5/5) y el eluyente se recoge (#2) para aislar el producto. El eluyente (#2) se concentra hasta obtener un aceite fluido. Se añaden 100 mL de hexano lentamente y la muestra se agita a 22 ± 3 °C durante 2 h. La muestra se enfría hasta 4 °C y se deja reposar 2 h más. Los sólidos se filtran. El matraz y la masa retenida en el filtro se lavan con hexano según sea necesario. La masa retenida en el filtro se seca a 50 °C, 50 mbar para obtener 6,05 g de A1 purificado como un sólido cristalino, pardo claro. Recuperación: 60,5%.

Ejemplo de referencia 2 Preparación del Compuesto A2 (es decir, el Compuesto de Fórmula (IV), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo):

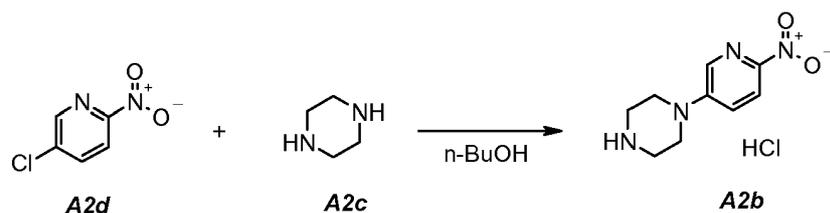
20 El Compuesto A2  (es decir, el Compuesto de Fórmula (IV), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo) se prepara de acuerdo con el Esquema de síntesis siguiente.

Esquema de síntesis



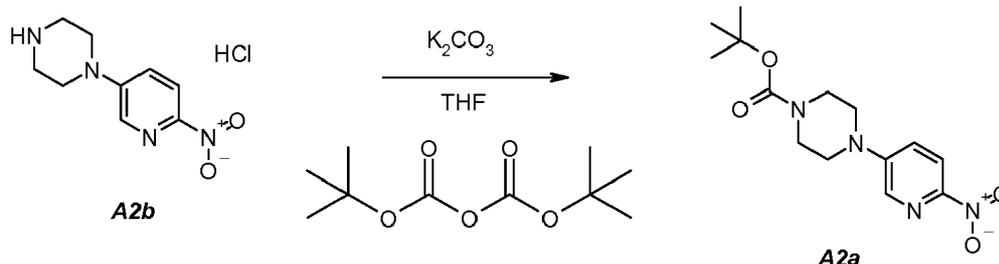
25 Se proporcionan detalles de cada uno de los pasos a continuación en los Pasos 2.1-2.4.

2.1 Clorhidrato de 1-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (A2b)



En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 22 L, debidamente equipado y purgado con nitrógeno se introducen 1392 g (8,78 mol, 1,0 eq.) de 5-cloro-2-nitropiridina (A2d), 1512 g (17,56 mol, 2,0 eq.) de piperazina (A2c) y 11 340 g (14 000 mL) de *n*-butanol. La suspensión resultante se agita y se calienta hasta 95 °C. Esta temperatura se mantiene durante al menos 24 h o hasta que el remanente del material de partida, A2d, sea de $\geq 2\%$ (normalización de área) según se determina mediante análisis por HPLC. La suspensión densa resultante se enfría hasta 25 °C en 1 h. Los sólidos se filtran a través de un lecho de filtro de polipropileno. La masa retenida en el filtro se lava dos veces con un total de 2267 g (2 x 1300 mL) de acetato de isopropilo. Los sólidos se secan a 60 °C durante 16 h, para obtener 1769 g (82,3%, no corregido) de A2b como un sólido cristalino, amarillo, *mp* >230 °C (desc.).

2.2 4-(6-Nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (A2a)

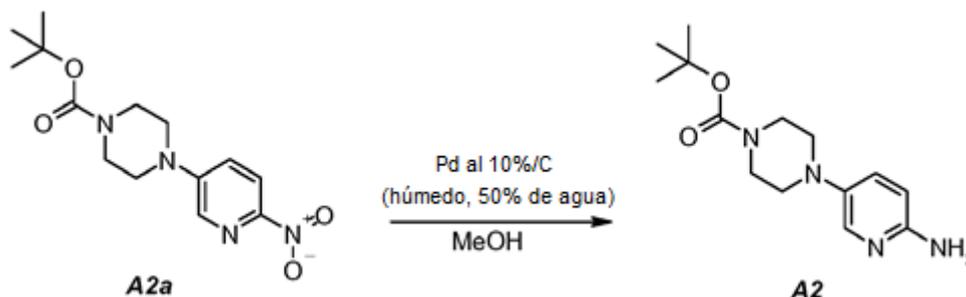


En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 22 L, debidamente equipado y purgado con nitrógeno se introducen 589 g (2,41 mol, 1,0 eq.) de clorhidrato de 1-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (A2b). Se prepara una disolución de 630,5 g (2,89 mol, 1,2 eq) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 10 223 g (11 500 mL) de tetrahidrofurano y se introduce en el matraz. La suspensión resultante se agita y se enfría hasta 8 ± 3 °C. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 5 L, debidamente equipado y purgado con nitrógeno se introducen 499 g (3,61 mol, 1,5 eq.) de carbonato de potasio. Se añaden 3600 g (3600 mL) de agua al matraz de 5 L. Tras agitar, se obtiene una disolución. Esta disolución se enfría hasta 25 ± 3 °C y se transfiere a la mezcla de reacción en 30 min. Se mantiene una temperatura de lote $\leq 12 \pm 3$ °C a lo largo de toda la adición. La mezcla se calienta hasta 22 ± 3 °C y se mantiene a esta temperatura durante 1 h más o hasta que el material de partida, A2b, deje de estar visible según se determina mediante análisis por TLC. La mezcla bifásica se filtra a través de un lecho de 250 g de Celite. La masa retenida en el filtro se lava dos veces con un total de 800 g (2 x 450 mL) de tetrahidrofurano. El lavado se combina con el filtrado. Las fases se separan y la fase acuosa (inferior) se descarta. El filtrado se concentra a presión reducida (100 mbar, MÁXIMO interno de 40 °C) hasta obtener una pasta espesa.

Este proceso entero se repite dos veces más. Los concentrados de las tres tandas se combinan en un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 22 L, debidamente equipado y purgado con nitrógeno. Se añaden 4719 g (6900 mL) de heptano a los lotes concentrados. La muestra se agita y se concentra a presión reducida (100 mbar, MÁXIMO interno de 40 °C) hasta obtener una pasta espesa. Nuevamente, se añaden 3146 g (4600 mL) de heptano al lote concentrado. La suspensión resultante se agita a 37 ± 3 °C durante 1 h; se enfría hasta 22 ± 3 °C, se deja reposar durante 15 min. Los sólidos se filtran a través de un lecho de filtro de polipropileno y se lavan dos veces con 615 g (2 x 450 mL) de heptano. Los sólidos se secan a 55 °C con un barrido² de nitrógeno durante 16 h, para obtener 2088 g (93,8%) del Compuesto A2a como un sólido cristalino, amarillo, *mp* 173–174 °C.

2.3 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (A2)

40



En una botella Parr de pared gruesa, de 2,5 L y purgada con nitrógeno (presión nominal de 60 psi) se introducen 68 g (0,22 mol) de 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (A2a), 6,8 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón activo, húmedo con un 50% de agua y 807 g (1020 mL) de metanol. Se crea una atmósfera inerte en el

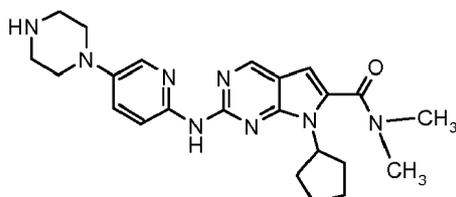
45

recipiente de reacción tres veces con nitrógeno (aprox. 30 psi), haciendo el vacío en la atmósfera sobre la mezcla de reacción cada vez. El recipiente se presuriza dos veces con hidrógeno (aprox. 30 psi), haciendo el vacío en la atmósfera sobre la mezcla de reacción cada vez. El recipiente de reacción se presuriza a 45 psi con hidrógeno. Se enciende el motor del agitador. La reacción es exotérmica. Se observa un aumento de la temperatura de 19 a 54 °C en 15 min, tiempo después del cual se detiene el consumo de hidrógeno. La mezcla se deja enfriar hasta 30 °C en 1 h momento en el que se detiene el agitador. La atmósfera de hidrógeno se reemplaza con nitrógeno tal como se ha descrito anteriormente (crear atmósfera inerte en el recipiente de reacción). El catalizador se elimina mediante filtración a través de un lecho de 10 g de filtro Cel. Este proceso entero se repite una vez más, ambos filtrados se combinan y se introducen en un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 3 L y limpio.

2.4 Aislamiento del producto.

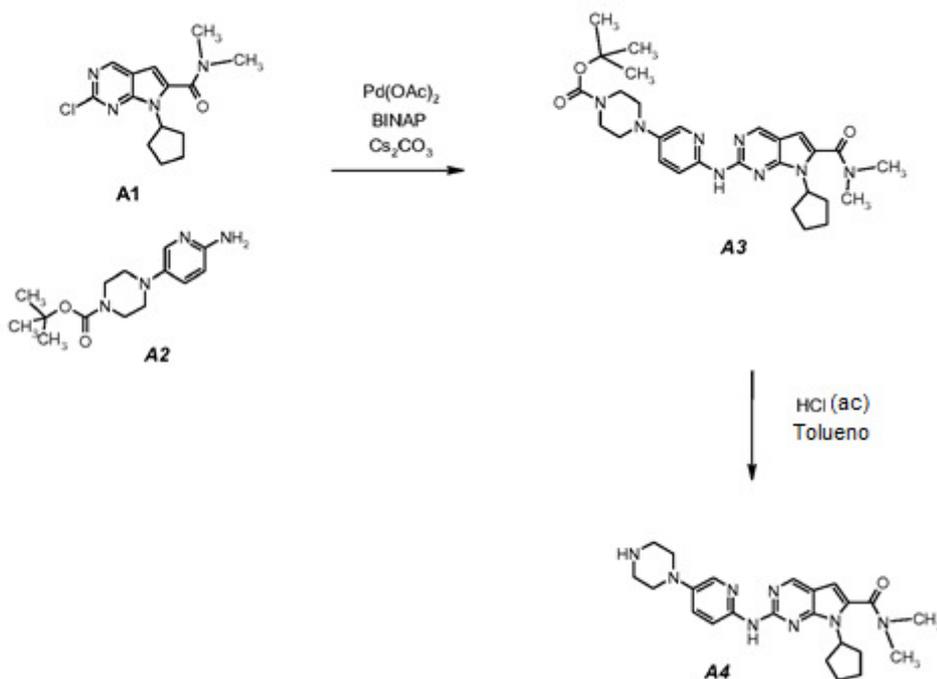
Los filtrados del Paso 2.3 se agitan y se concentran a presión reducida (50 mbar, MÁXIMO interno de 40 °C) hasta obtener una pasta espesa. Se añaden 190 g (250 mL) de éter *tert*-butil metílico al residuo. La muestra se agita de nuevo y se concentra a presión reducida (50 mbar, MÁXIMO interno de 30 °C) hasta obtener una pasta espesa. Se añaden 342 g (500 mL) de heptano al residuo y la suspensión resultante se agita durante 15 min a 22 ± 3 °C. Los sólidos se filtran y la masa retenida en el filtro se lava con 68 g (100 mL) de heptano. Secar los sólidos a 50 °C durante 16 h, para obtener 112,3 g (93,4%) del Compuesto A2 como placas pardas, pf 124 – 126 °C.

Ejemplo de referencia 3 Preparación de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (es decir, el Compuesto de Fórmula (I)):



El Compuesto A4 (es decir, el Compuesto de Fórmula (I), dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico) se prepara de acuerdo con el Esquema de síntesis siguiente.

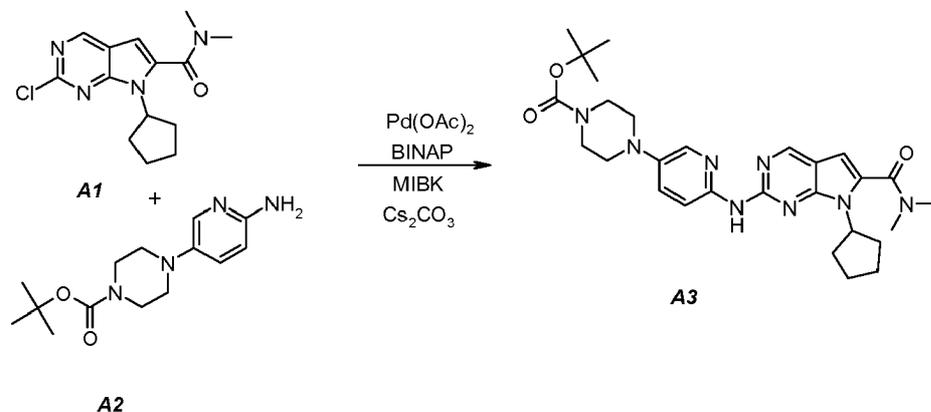
Esquema de síntesis:



Se proporcionan detalles de cada uno de los pasos a continuación en los Pasos 3.1-3.2.

3.1 4-(6-(7-Ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (A3):

5



10

15

20

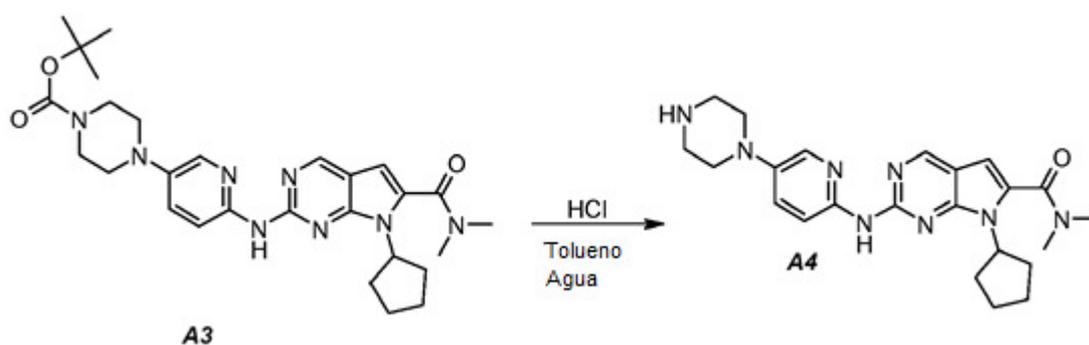
En un sistema reactor Argonaut, de 3 L y purgado con nitrógeno se introducen 43,9 g (0,15 mol, 1,0 eq) de 2-cloro-7-ciclopentil-N,N-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (A1 crudo, del Paso 1.4 anterior), 45,9 g (0,165 mol, 1,1 eq.) de 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (A2), 0,67 g (3,0 mmol, 0,02 eq) de acetato de paladio (II), 3,73 g (6,0 mmol, 0,04 eq) de (\pm) 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, \pm BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y 275 g (344 mL) de 4-metil-2-pentanona. La suspensión resultante se agita y se calienta hasta 40 ± 3 °C. Se añaden 73,3 g (0,225 mol, 1,5 eq) de carbonato de cesio en porciones de 5 a 10 g en 15 min. La suspensión resultante se agita y se calienta hasta 100 ± 3 °C. Esta temperatura se mantiene durante 3h o hasta que el remanente del material de partida, A1, sea $\leq 2\%$ (normalización de área) según se determina mediante análisis por HPLC. El avance de la reacción se comprueba utilizando el Control de monitorización del proceso. La muestra se enfría hasta 70 ± 3 °C y se añaden 344 g (344 mL) de agua en 5 min. La muestra se enfría hasta 50 ± 3 °C y se mantiene a esta temperatura durante 30 min. Se añaden 353 g (516 mL) de heptano en 30 minutos y la muestra se agita durante 2 h. La mezcla se enfría entonces hasta 22 ± 3 °C y se deja reposar al menos 4 h (punto de retención). Los sólidos se filtran a través de un lecho de filtro de polipropileno. La masa retenida en el filtro se lava con una mezcla fría (4 °C) de 24 g (30 mL) de 4-metil-2-pentanona y 41 g (60 mL) de heptano.

25

Los sólidos se secan a 60 °C hasta que HSGC PSC muestre que el contenido de disolventes orgánicos es $\leq 1\%$, para obtener 72,6 g de A3 como un sólido pardo, pf 215-217 °C (desc.).

3.2 7-Ciclopentil-N,N-dimetil-2-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (A4):

30

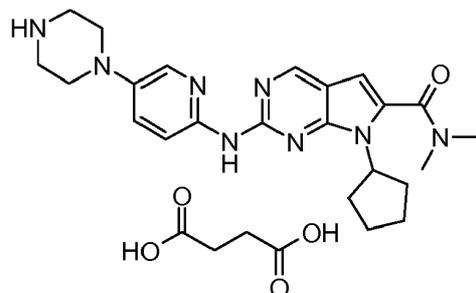


35

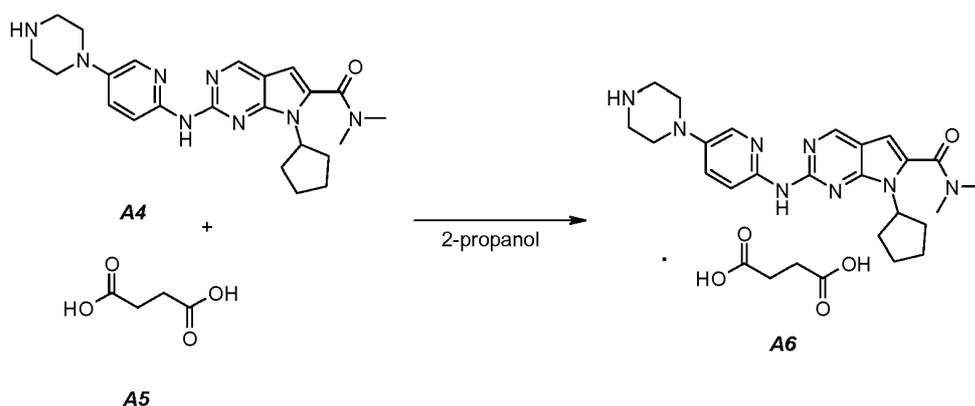
En un sistema reactor Argonaut de 3L y purgado con nitrógeno se introducen 67,4 g (0,126 mol, 1,0 eq.) de 4-(6-(7-ciclopentil-6-(dimetilcarbamoil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilaminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (A3) y 329 g (380 mL) de tolueno. La suspensión se agita y se enfría hasta 12 ± 3 °C. Se añaden 138 g (126 mL, 6,0 eq) de ácido clorhídrico acuoso 6N en 30 min manteniendo una temperatura de lote $\leq 15 \pm 3$ °C. La disolución bifásica resultante se calienta hasta 25 ± 3 °C y se mantiene a esta temperatura durante 30 min o hasta que el remanente del material de partida, A3, sea $\leq 2\%$ (normalización de área) según se determina mediante análisis por HPLC. El avance de la reacción se comprueba utilizando el Control de monitorización del proceso. Se añaden 250 g (250 mL) de ácido clorhídrico acuoso 1N y la mezcla se agita durante 5 min. La mezcla de reacción bifásica se filtra a

través de 25 g de filtro Cel. Las fases se separan. La fase acuosa (que contiene el producto) se introduce en un matraz de fondo redondo de 4 bocas y de 2 L (equipado tal como se describe en la entrada 4 de Aparato) y se enfría hasta 15 ± 3 °C. El pH se ajusta a $3,2 \pm 0,3$ con la adición lenta de 62 g (41 mL) de hidróxido de sodio acuoso al 50%, se mantiene una temperatura de lote $\leq 27 \pm 3$ °C a lo largo de la adición. Se añaden 16,4 g de gel de sílice funcionalizada con Si-tiol. La suspensión densa se agita durante 3 horas a 50 ± 3 °C. La resina se separa por filtración, el matraz y la masa retenida en el filtro se aclaran con 50 mL de agua. El lavado se combina con el filtrado. El filtrado se vuelve a transferir al matraz y se añaden 16,4 g de gel de sílice funcionalizada con Si-tiol. La suspensión densa se agita durante 3 horas a 50 ± 3 °C. El gel de sílice se separa por filtración. El matraz y la masa retenida en el filtro se aclaran con 50 mL de agua. El lavado se combina con el filtrado. En un sistema reactor Argonaut, de 3 L y purgado con nitrógeno se introduce el filtrado y se enfría hasta 15 ± 3 °C. El pH se ajusta a $12,5 \pm 0,5$ con la adición lenta de 17 g (18 mL) de hidróxido de sodio acuoso al 50% para hacer precipitar el producto (Volumen de lote = 900 mL, Vol. máx.). La muestra se agita durante al menos 6 h a 22 ± 3 °C. Los sólidos se filtran a través de un lecho de filtro de polipropileno. La masa retenida en el filtro se lava cuatro veces con 340 g (4 x 85 mL) de agua hasta que el pH del lavado sea ≤ 9 . Los sólidos se secan a 60 °C durante al menos 16 h o hasta que el LOD (siglas en inglés de límite de cuantificación) sea $\leq 1\%$ para obtener 45,7 g (84,9%, corregido) del compuesto A4 como un sólido pardo, pf 194–195 °C.

Ejemplo 4 Preparación de la sal succinato de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (es decir, el Compuesto A6, el Compuesto de Fórmula (II)):



El Compuesto A6 (es decir, el Compuesto de Fórmula (II), succinato de 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida) se prepara de acuerdo con el Esquema de síntesis siguiente.



En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 1L y purgado con nitrógeno se introducen 11,16 g (0,0945 mol, 1,05 eq.) de ácido succínico (A5) y 245 g (312 mL) de 2-propanol. La suspensión se agita y se calienta hasta 65 ± 3 °C para obtener una disolución transparente. La disolución se filtra estando caliente a través de papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se mantiene a 30 ± 3 °C durante su adición a A4. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L y purgado con nitrógeno se introducen 39,11 g (0,09 mol, 1,0 eq) de 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida (A4) y 1115 g (1420 mL) de 2-propanol. La suspensión resultante se agita y se calienta hasta 80 ± 3 °C para obtener una disolución amarilla turbia. La disolución se enfría hasta 70 ± 3 °C y se filtra a través de un lecho de 25 g de Celite. La disolución de A4 filtrada y caliente se transfiere a un sistema reactor Argonaut de 3 L y purgado con nitrógeno, y se recalienta hasta 80 ± 3 °C. La disolución de ácido succínico / 2-propanol se añade en 1 h manteniendo 80 ± 3 °C a lo largo de toda a la adición. El lote se siembre después de que se haya añadido el 80% de la disolución de ácido succínico. La muestra se agita a 80 ± 3 °C durante 1 h una vez finalizada la reacción y se enfría hasta 20 ± 3 °C en 1

h, se deja reposar 30 minutos y los sólidos se filtran. La masa retenida en el filtro se lava con 78 g (100 mL) de 2-propanol. Los sólidos se secan a 60 °C durante al menos 16 h o hasta que el LOD sea $\leq 1\%$ para obtener 47,16 g (94,9%, corregido) del Compuesto A6 como un sólido cristalino, amarillo, pf 202–203 °C.

5 Ejemplo 5 Caracterización de la forma física del Compuesto de Fórmula (II) en un 90% de HR:

Para comprender su naturaleza higroscópica, el Compuesto A6 obtenido en el Ejemplo 4 se expone a dos ciclos de humedad de 0 a 90 a 0% de HR. La Tabla 1 y la Figura 1 muestran que el Compuesto A6 absorbe hasta un 2% de humedad en un 90% de HR en cada ciclo, manifestando un comportamiento higroscópico ligero en condiciones de humedad alta. También se observa un aumento considerable en la absorción de humedad en condiciones de un 90% de HR en cada ciclo, y la diferencia en el comportamiento de sorción y desorción se traduce en que se está produciendo una formación de forma hidratada en condiciones de un 90% de HR. Las Figuras 2, 3 y 4 muestran un cambio de forma física tras la exposición a un 90% de HR para el compuesto A6 ya que se observa una forma cristalina diferente con una transición endotérmica que presenta una pérdida de peso de un 3% aproximadamente 100°C, ambas de las cuales la conversión en un forma hidratada tras la exposición a un 90% de HR.

En un 90% de HR, aproximadamente un 7,35% del Compuesto A6 obtenido en el Ejemplo 4 se convierte de la forma no hidratada en la forma hidratada.

20 Ejemplo 6 Caracterización de la forma física del Compuesto de Fórmula (II) en un 90% de HR:

Para confirmar que el cambio de forma observado en un 90% de HR no se produce en un 80% de HR, el compuesto A6 obtenido en el Ejemplo 4 se expone a un ciclo de humedad de 0 de 80 a 0 % de HR. La Tabla 2 y la Figura 5 muestran que el Compuesto A6 absorbe hasta un 0,5% de humedad en un 80% de HR manifestando un comportamiento casi no higroscópico a 80 °C. Las Figuras 5 y 6 muestran estabilidad de la forma física del Compuesto de Fórmula (II) tras la exposición a un 80% de HR lo cual es reflejo de la forma no hidratada. Dado que para la estabilidad de una sustancia farmacéutica y un producto farmacéutico es deseable estabilidad de la forma física en un 75% de HR, el Compuesto de Fórmula (II) (no hidratado) es adecuado para el desarrollo farmacéutico.

30 En un 80% de HR, solamente aproximadamente un 0,52% del Compuesto A6 obtenido en el Ejemplo 4 se convierte de la forma no hidratada en la forma hidratada.

Ejemplo 7 Solubilidad:

35 La solubilidad de la forma no hidratada en agua es de aproximadamente 30 mg/ml. En cambio, la solubilidad de la forma hidratada es significativamente menor y es menos de 0,5 mg/ml.

Tabla 1 Tabla isotérmica del Compuesto de Fórmula (II) (ciclo de 0-90-0% de HR)

	HR diana (%)	Cambio en masa (%) - ref		
		Sorción	Desorción	Histéresis
Ciclo 1	0,0	0,002	0,348	
	10,0	0,110	1,721	1,611
	20,0	0,156	1,977	1,821
	30,0	0,201	2,140	1,939
	40,0	0,222	2,254	2,032
	50,0	0,242	2,332	2,090
	60,0	0,261	2,403	2,142
	70,0	0,250	2,466	2,216
	80,0	0,251	2,514	2,262
	90,0	2,503	2,503	
Ciclo 2	0,0	0,348	0,441	
	10,0	1,617	2,634	1,017
	20,0	1,904	3,004	1,100

ES 2 803 432 T3

30,0	2,078	3,216	1,138
40,0	2,207	3,378	1,170
50,0	2,303	3,492	1,188
60,0	2,377	3,593	1,215
70,0	2,426	3,675	1,249
80,0	2,474	3,750	1,277
90,0	3,808	3,808	

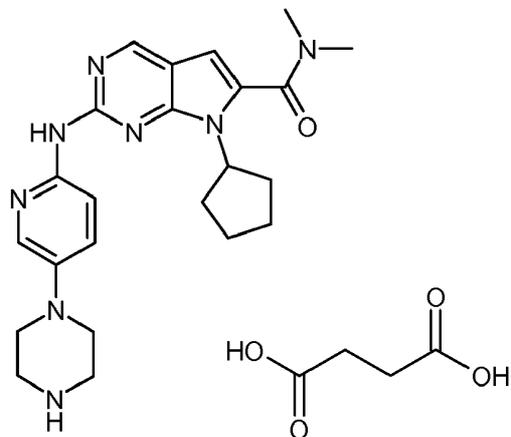
Tabla 2 Tabla isotérmica del Compuesto de Fórmula (II) (ciclo de 0-80-0% de HR)

	HR diana (%)	Cambio en masa (%)		
		Sorción	Desorción	Histéresis
Ciclo 1	0,0	0,0019	0,0434	
	10,0	0,2087	0,2958	0,0871
	20,0	0,2728	0,3436	0,0708
	30,0	0,3597	0,3806	0,0209
	40,0	0,3904	0,4037	0,0133
	50,0	0,4237	0,4311	0,0074
	60,0	0,4474	0,4614	0,0140
	70,0	0,4793	0,4952	0,0159
	80,0	0,5200	0,5200	

REIVINDICACIONES

1. Una sal succinato de dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, donde la sal se describe mediante la Fórmula (II)

5



(II).

2. Una composición farmacéutica que comprende:

10 (a) una sal de acuerdo con la reivindicación 1; y

(b) al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 3. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de cinasas dependientes de ciclinas, donde dicha enfermedad es cáncer de mama, cáncer genitourinario, carcinoma broncopulmonar, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer ovárico, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello, cáncer de vejiga, cáncer renal, cerebral o gástrico, leucemia, hiperplasia, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de laringe, cáncer del sistema linfático, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de huesos, cáncer de próstata, carcinoma microcítico, glioma, 20 cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de epidermis, cáncer de hígado, cáncer de esófago, cáncer hematopoyético, linfoma, mieloma, cáncer folicular de tiroides, un tumor de origen mesenquimatoso, un tumor del sistema nervioso central o periférico, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto o linfoma de linfocitos B grandes.

25 4. Una sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el tumor de origen mesenquimatoso es fibrosarcoma o rabdomiosarcoma.

30 5. Una sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el tumor del sistema nervioso central o periférico es astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma.

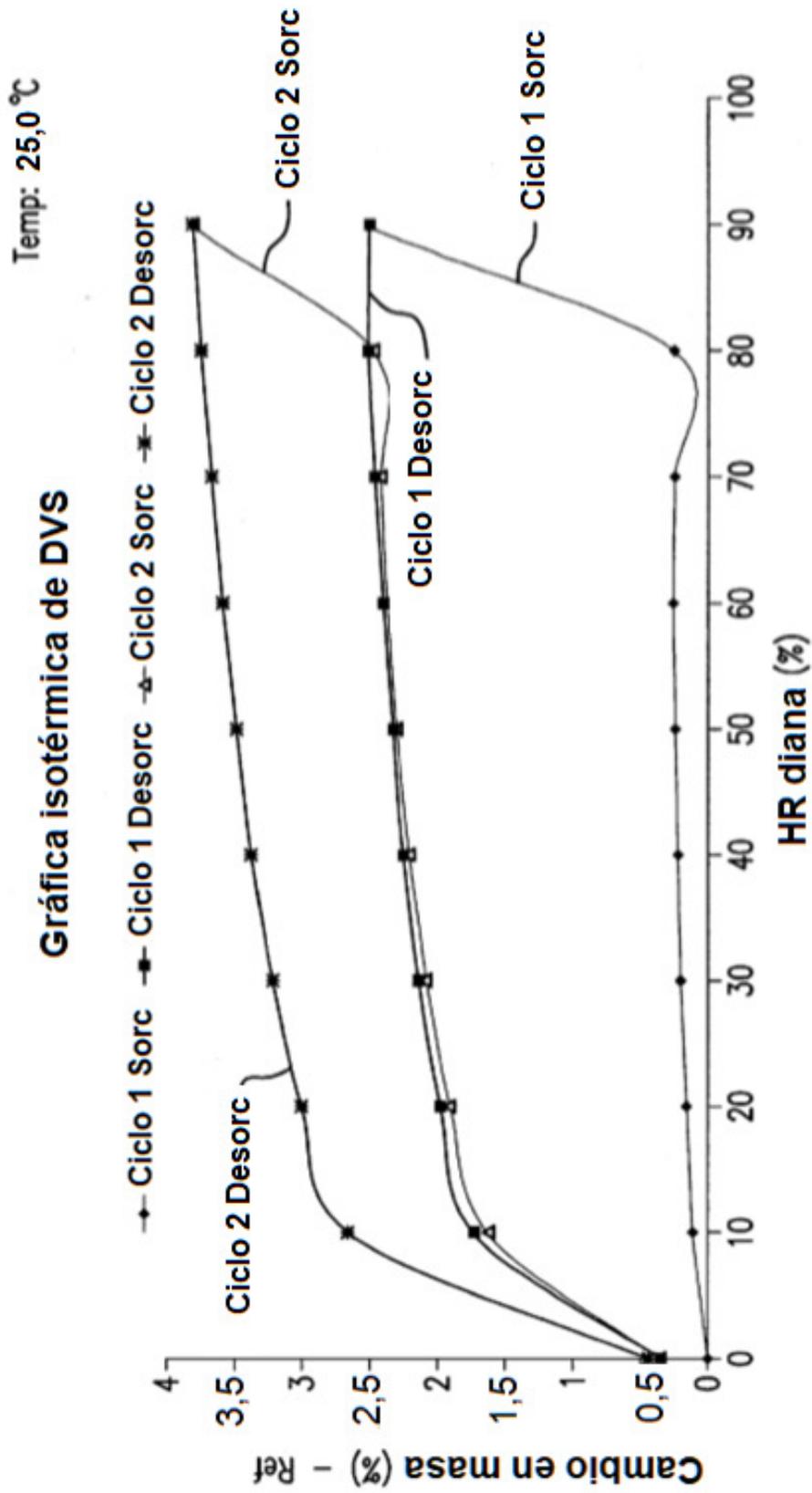


FIG.1

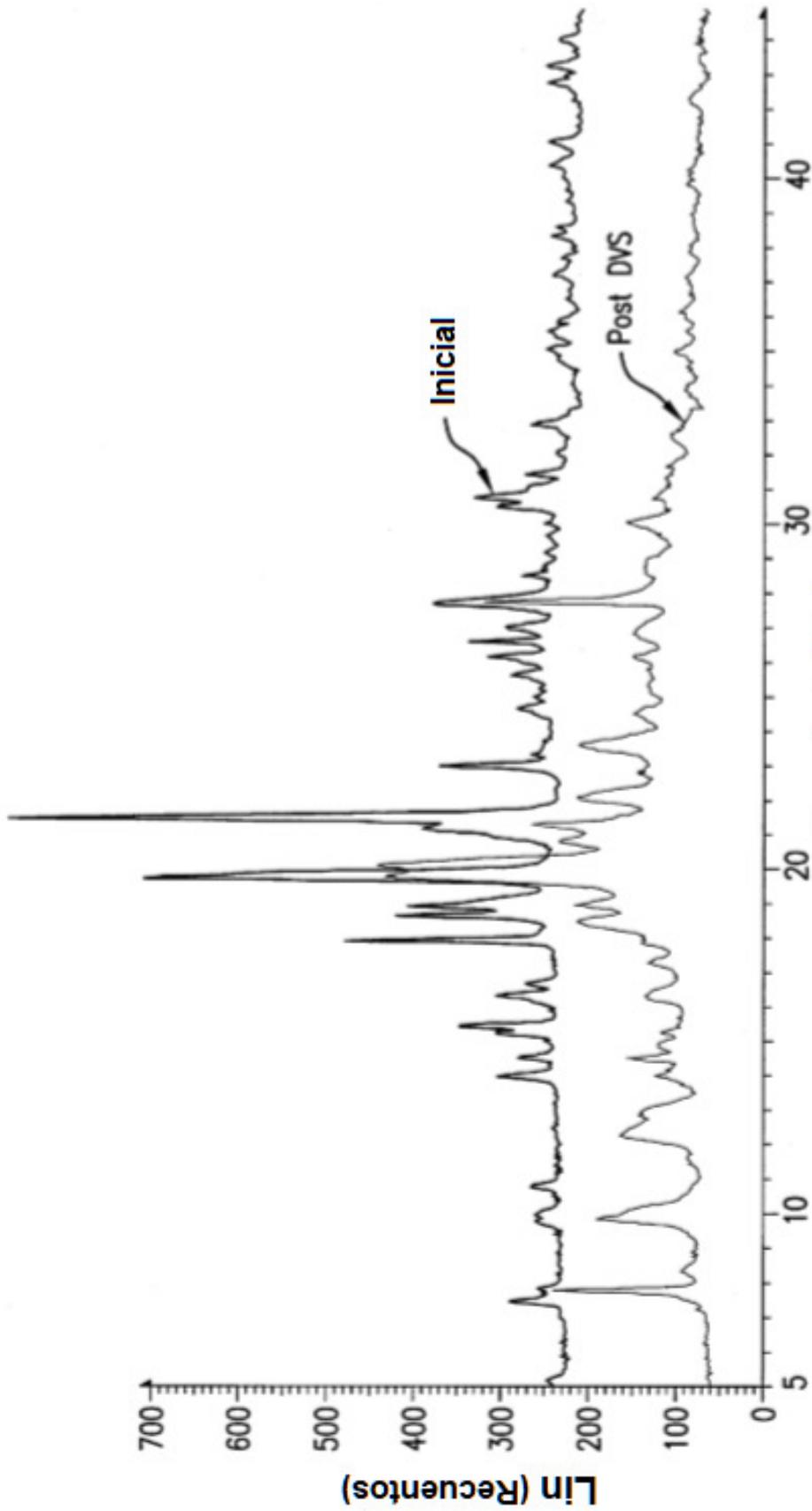


FIG.2
Escala 2-Theta

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

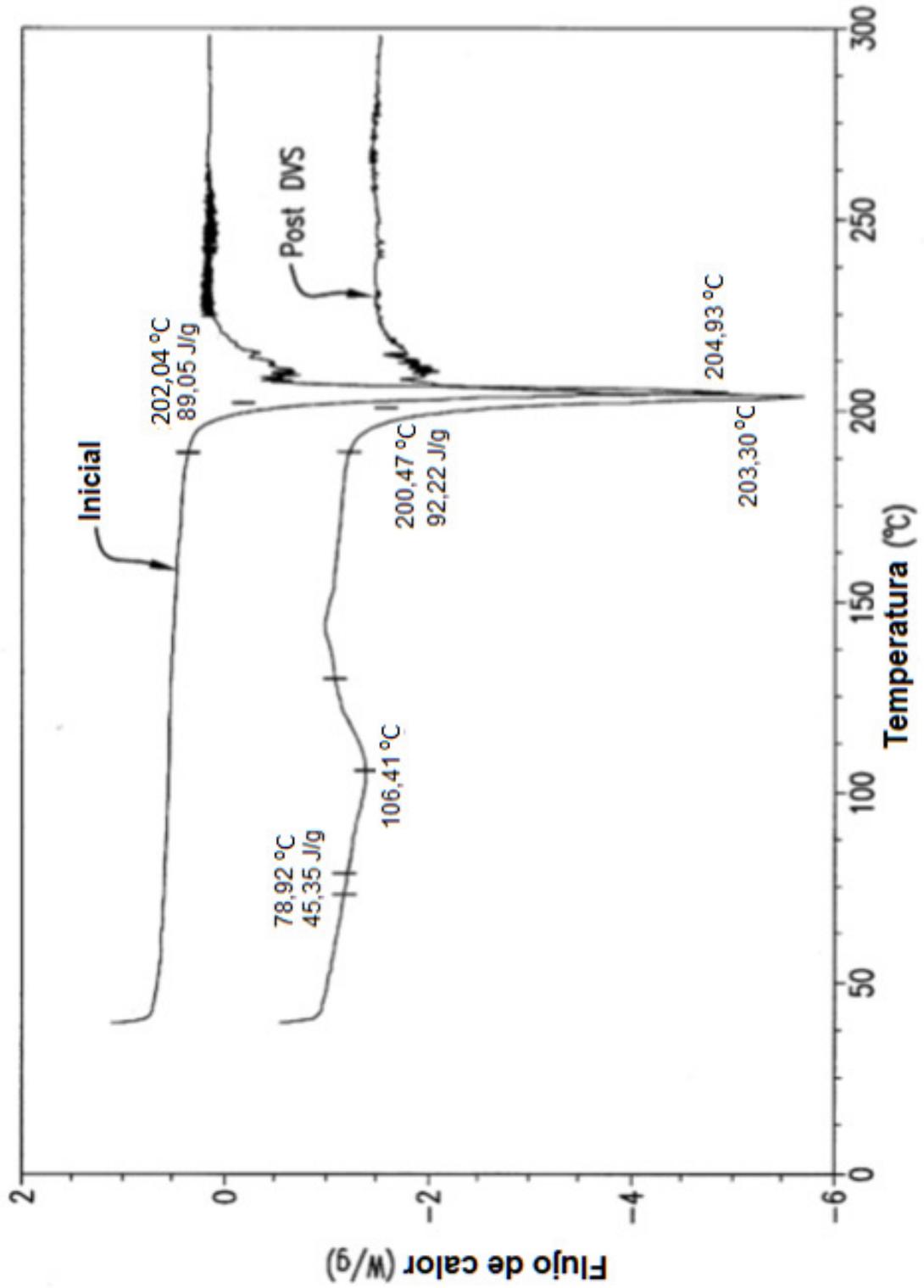


FIG.3

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

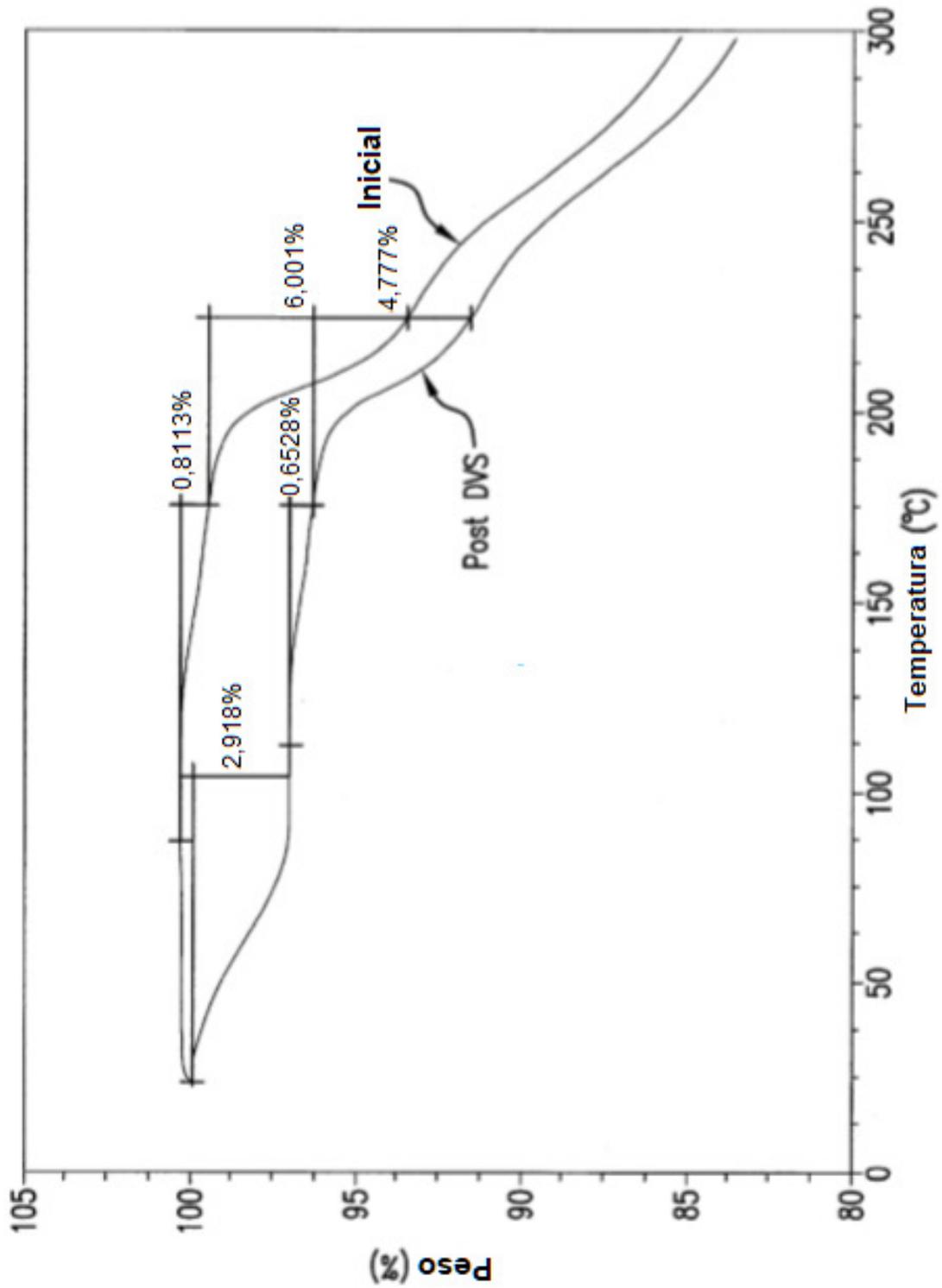


FIG.4

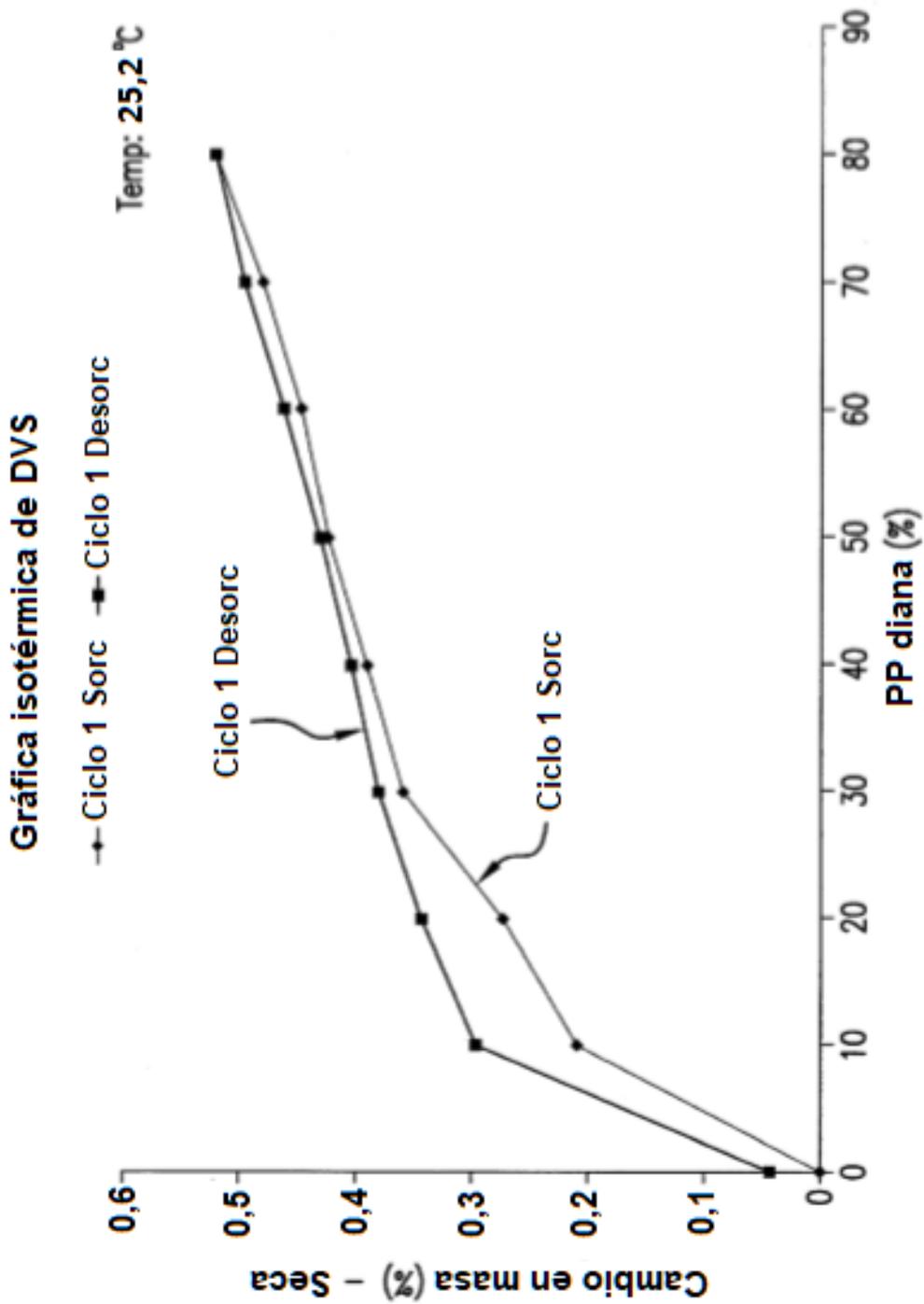
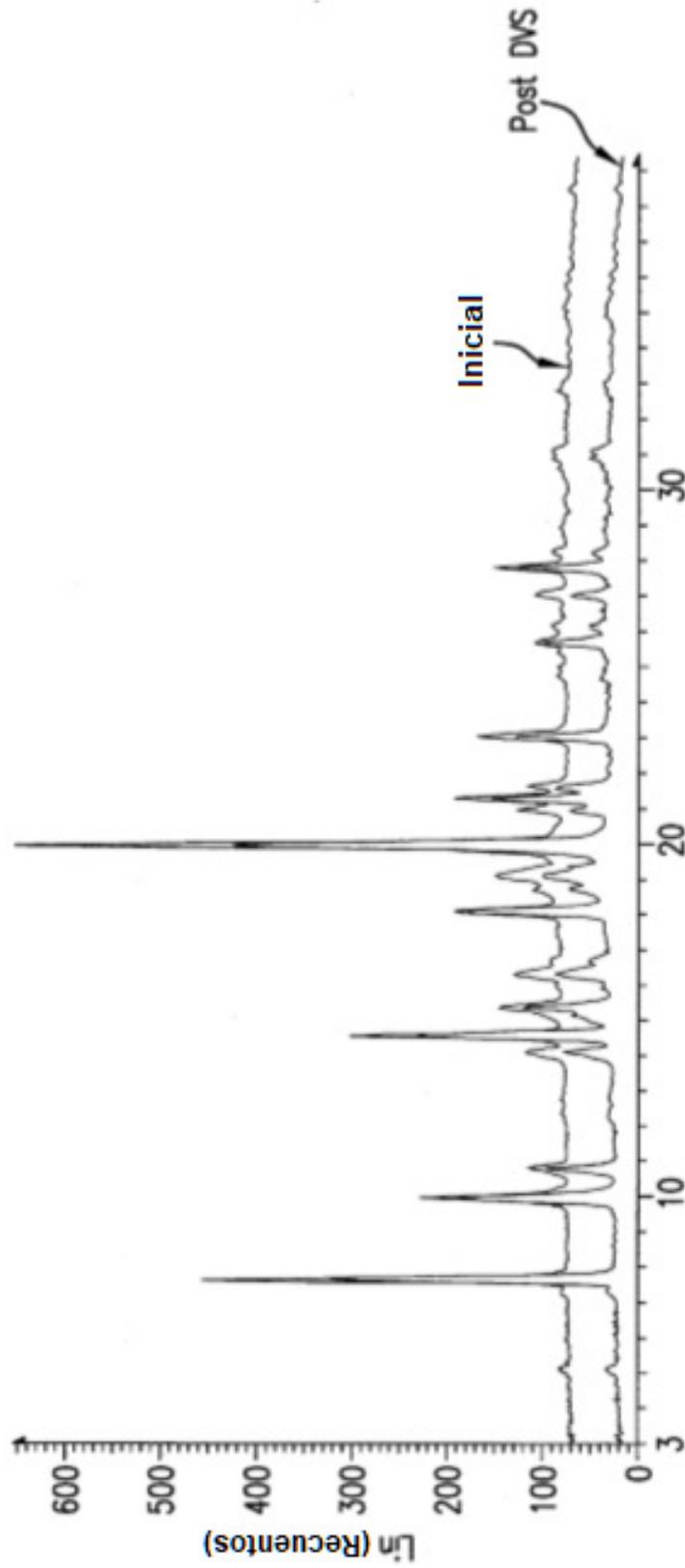


FIG.5



Escala 2-Theta

FIG.6