República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012029374-5 B1

(22) Data do Depósito: 17/05/2011

(45) Data de Concessão: 25/05/2021

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPLEXO ÁCIDO

(51) Int.Cl.: C07D 487/14; A61K 31/506.

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2010 US 61/345,831.

(73) Titular(es): TEVA SANTÉ; CEPHALON, INC..

(72) Inventor(es): SHAWN P. ALLWEIN; ARNAUD GRANDEURY; GUY PIACENZA; SÉBASTIEN ROSE.

(86) Pedido PCT: PCT US2011036814 de 17/05/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/146488 de 24/11/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/11/2012

(57) Resumo: COMPLEXO ÁCIDO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPLEXO ÁCIDO, USO DE UM COMPLEXO ÁCIDO, MÉTODO PARA A PURIFICAÇÃO DE UM COMPOSTO E FORMA CRISTALINA DE UM COMPLEXO ÁCIDO A presente invenção refere-se a um método para purificar um composto pirrolocarbazol conhecido como 11-isobutil-2- metil-8- (2-pirimidinilamino)-2,5,6,11,12,13-hexaidro-4H- indazol[5,4-a]pirrolo[3,4 c]carbazol-4-ona usando um complexo ácido do mesmo. A presente invenção refere-se também a uma forma cristalina do complexo ácido.

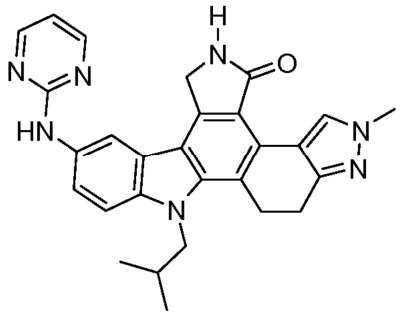
"MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPLEXO ÁCIDO"

Campo da invenção

[0001] A presente invenção refere-se a um método para purificar um derivado de pirrolocarbazol (composto de fórmula (I) ou composto (I)) usando um complexo ácido do mesmo. A presente invenção refere-se também a uma forma cristalina de um complexo ácido de fórmula (Ia).

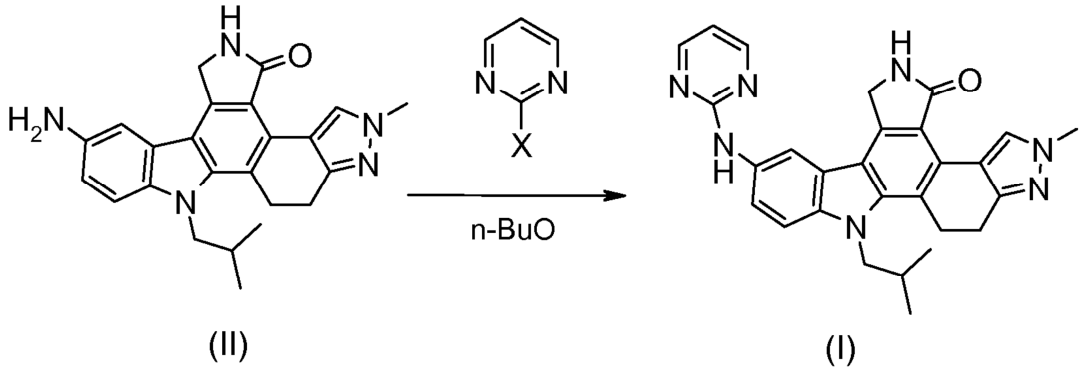
Histórico da invenção

[0002] Um composto pirrolocarbazol fundido específico conhecido como 11-isobutil-2-metil-8-(2-pirimidinilamino)-2,5,6,11,12,13-hexaidro-4H-indazol [5,4-a]pirrolo[3,4-c] carbazol-4-ona é um potente inibidor de TIE-2/VEGF-R 40 ativo oralmente tendo atividade antitumor e antiangiogênica e é representado pela fórmula (I) seguinte:



(I)

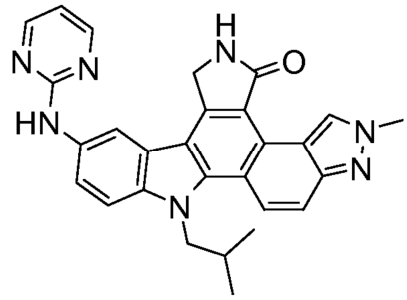
[0003] Este composto é aqui referido como composto (I). A patente U.S. nº 7.169.802 descreve o composto (I) e sua utilidade. Notavelmente, esta patente divulga um método de preparação deste composto de acordo com o esquema 1:



(II) (I)

rendimento total= 38%) esquema I

[0004] Entretanto, os inventores mostraram que o composto (I) resulta com rendimentos baixos de cerca de 38% e com baixa pureza de acordo com tal procedimento. Em particular, mostrou-se que o composto de fórmula (I) assim resultante, continha um alto nível do subproduto de fórmula (IV).



(IV)

[0005] Este subproduto resultante da eliminação de dois átomos de hidrogênio na parcela indazolila do composto de fórmula (I) e daí da aromatização do sistema de anel, tornou-se particularmente difícil de separar do composto de fórmula (I).

[0006] Consequentemente, foram requeridas várias etapas de purificação, principalmente por cromatografia de coluna, para obter o composto (I) com uma pureza farmaceuticamente aceitável, notadamente de mais que 95%, consequentemente diminuindo ainda mais os rendimentos.

[0007] Portanto, há necessidade de um processo melhorado para a fabricação do composto (I) a partir do composto (II) que supere as desvantagens da técnica anterior e, em particular permita obter pureza e rendimentos satisfatórios.

Sumário da invenção

[0008] Num aspecto, a presente invenção provê um complexo ácido de composto (I). Inesperadamente, os inventores descobriram que a cristalização de tal complexo permite remover a maior parte das impurezas, principalmente aquelas que são difíceis de eliminar por técnicas convencionais, tal como cromatografia, e daí obter um elevado nível de pureza.

[0009] Portanto, o complexo ácido do composto (I) de acordo com a invenção torna mais fácil a purificação subsequente de composto (I) e provê, assim, um processo que é operável numa escala industrial. Em particular, ele reduz a necessidade de grandes volumes de solvente geralmente requeridos para purificação por cromatografia.

[0010] Outro objetivo da presente invenção é prover um método para preparar o complexo ácido de fórmula (I) a partir do composto (II). Vantajosamente, demonstrou-se o uso de uma base durante a etapa de substituição nucleofílica permite aumentar os rendimentos do complexo ácido e, consequentemente, do composto de fórmula (I), bem como reduzir as impurezas resultantes. Em particular, mostrou-se que a presença de uma base não aumenta a degradação de composto (I).

[0011] Outro objetivo da presente invenção é prover o uso de tal complexo ácido para purificar composto (I) e principalmente atingir uma pureza de mais que 95%.

[0012] Outro objetivo da presente invenção é prover um

método para a purificação de composto (I), principalmente compreendendo o tratamento do complexo ácido com um agente de descoloração a fim de remover o composto subproduto de fórmula (IV).

[0013] Ainda outro objetivo da presente invenção é prover uma forma cristalina do complexo ácido de fórmula (Ia).

[0014] Estes e outros objetivos, características e vantagens da invenção serão divulgados na descrição detalhada seguinte.

Descrição das figuras

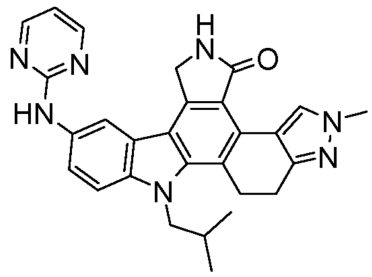
[0015] A Figura 1 representa um difractograma de pó por raios-X de forma A_0 de composto (I).

[0016] A Figura 2 representa um difractograma de pó por raios-X do complexo de ácido acético do composto de fórmula (I).

[0017] A Figura 3 representa o espectro de NMR de ^1H do complexo de ácido acético do composto de fórmula (I).

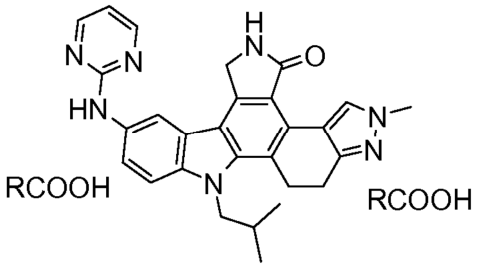
Descrição detalhada da invenção

[0018] Portanto, num aspecto, a invenção provê um complexo ácido de um composto de fórmula (I):



(I)

[0019] o dito complexo ácido tendo a fórmula (Ia) seguinte:



(Ia)

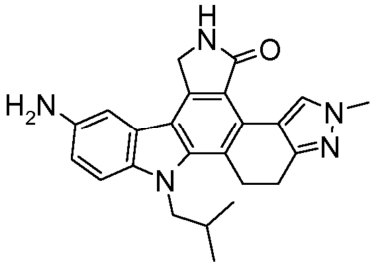
na qual R representa alquila de C_1–C_8.

[0020] O ácido carboxílico RCOOH pode ser selecionado da lista consistindo de ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido valérico, ácido hexanóico, ácido heptanóico ou ácido octanóico.

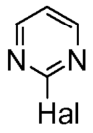
[0021] Num aspecto particular, RCOOH representa ácido acético. Deve-se entender que o complexo de ácido acético de composto (I) pode ser referido como um complexo ácido de fórmula (Ia) na qual R representa alquila de C_1.

[0022] Num aspecto adicional, R representa alquila de C_2–C_8.

[0023] Num aspecto adicional, a invenção provê um método para a preparação do complexo ácido de fórmula (Ia), tal como aqui definido, compreendendo: (i) contatar um composto de fórmula (II) com um composto de fórmula (III) na presença de uma base num solvente;



(II)



(III)

sendo que Hal representa Br, Cl, ou I; (ii) contatar o composto resultante de fórmula (I) com um ácido de fórmula

RCOOH; e, opcionalmente, (iii) recuperar o complexo ácido resultante de fórmula (Ia).

Etapa (i)

[0024] Noutro aspecto, a base é uma amina, principalmente uma amina secundária ou terciária. Noutro aspecto ainda, a amina é uma trialquilamina. Já noutro aspecto, a amina é da fórmula $R_1R_2R_3N$, na qual R_1 representa alquila de C_1–C_6 e R_2 e R_3 são selecionados independentemente da lista consistindo de H e alquila de C_1–C_6. Preferivelmente, a amina é uma trialquilamina na qual R_1, R_2 e R_3 representam independentemente alquila de C_1–C_6, principalmente diisopropilamina ou trietilamina, trietilamina sendo particularmente preferida.

[0025] Vantajosamente, mostrou-se que a presença da base melhora a cinética de reação, permitindo ao mesmo tempo aumentar o rendimento e a pureza da reação, principalmente reduzindo as quantidades de subprodutos, em particular aqueles relacionados à degradação dos compostos de fórmula (II). Adicionalmente, observou-se que a base não aumenta a quantidade de subproduto de fórmula (IV).

[0026] Num aspecto adicional ainda, a razão molar da base relativamente ao composto de fórmula (II) varia de 1 a 2, e principalmente é de cerca de 1,5 equivalentes.

[0027] Num aspecto adicional ainda, a razão molar do composto de fórmula (III) em relação ao composto de fórmula (II) varia de 1 a 2, e principalmente é de cerca de 1,5 equivalentes.

[0028] Não há nenhuma restrição sobre a natureza do solvente a ser empregado, contanto que ele não tenha nenhum efeito adverso sobre a reação ou sobre os reagentes

envolvidos. Exemplos de solventes apropriados incluem solventes polares, principalmente álcoois, em particular álcoois tendo um ponto de ebulição acima de 100°C, tal como n-butanol.

[0029] A reação pode ocorrer numa ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. Em geral, a mistura reagente é aquecida a refluxo, principalmente numa temperatura variando de 100 a 120°C.

[0030] O tempo requerido para a reação também pode variar amplamente, dependendo de muitos fatores, principalmente a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Embora o progresso da reação possa ser monitorado por HPLC, geralmente, é suficiente um período de cerca de 18 a 22 horas.

Etapa (ii)

[0031] De acordo com a etapa (ii), contata-se o composto de fórmula (I) com um ácido carboxílico de fórmula RCOOH. Numa incorporação preferida, adiciona-se o ácido carboxílico na mistura reagente resultante no final da etapa (i).

[0032] Preferivelmente, o volume de RCOOH que se adiciona na mistura reagente varia de 1 a 20 volumes, principalmente de 5 a 15 volumes, em relação ao composto de fórmula (II) ou (I).

[0033] A temperatura de adição do ácido RCOOH na mistura reagente não é crítica. Ela pode ser escolhida principalmente entre o ponto de ebulição e o ponto de fusão do ácido RCOOH, e em particular na faixa de 60 a 120°C. Preferivelmente, resfria-se a mistura reagente da etapa (i) até cerca de 75°C antes de se adicionar o ácido RCOOH.

[0034] Depois, aquece-se a mistura reagente até uma temperatura variando de 60°C a 80°C, principalmente até 75°C, por um período de cerca de 10 a 30 minutos.

Etapa (iii)

[0035] Num aspecto adicional, recupera-se o complexo ácido de fórmula (Ia) da mistura reagente.

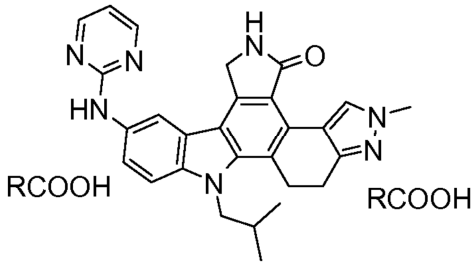
[0036] Numa incorporação particular, a etapa (iii) compreende: (a) cristalizar o complexo ácido de fórmula (Ia) resultante; e (b) recuperar o complexo de fórmula (Ia) cristalizado.

[0037] O complexo de fórmula (Ia) pode ser cristalizado da mistura reagente por métodos convencionais, incluindo principalmente resfriamento ou congelamento, semeadura de cristal, evaporação de uma porção da solução, ou precipitação adicionando um anti-solvente tal como metil terciobutil éter (MTBE).

[0038] Uma incorporação preferida compreende resfriar a mistura reagente até cerca de 20°C. Em particular, a mistura reagente pode ser resfriada rapidamente por métodos padronizados de resfriamento, tipicamente com uma taxa de resfriamento na faixa de −0,1°C/min a −10°C/min.

[0039] O complexo de fórmula (Ia) cristalizado pode ser isolado por quaisquer métodos convencionais incluindo filtração e centrifugação. Os cristais recuperados do complexo ácido podem então ser lavados com um solvente, por exemplo, com metil terciobutil éter (MTBE).

[0040] Num aspecto adicional, a invenção provê uma forma cristalina de um complexo ácido de fórmula (Ia):



(Ia)

na qual R representa alquila de C_1, caracterizada por difractograma de pó por raios-X compreendendo um ou mais dos seguintes picos: 2θ de (5,19 ± 0,2)°, 2θ de (6,17 ± 0,2)°, 2θ de (6,44 ± 0,2)°, 2θ de (14,36 ± 0,2)°, e 2θ de (26,09 ± 0,2)°, quando medidos usando radiação Cu-Kα. Num aspecto, o difractograma de pó por raios-X compreende um pico em 2θ de (6,44 ± 0,2)° e um ou mais dos seguintes picos: 2θ de (5,19 ± 0,2)°, 2θ de (6,17 ± 0,2)°, 2θ de (14,36 ± 0,2)°, e 2θ de (26,09 ± 0,2)°, quando medidos usando radiação Cu-Kα. Noutro aspecto, o difractograma de pó por raios-X compreende picos em 2θ de (6,44 ± 0,2)° e 2θ de (6,17 ± 0,2)° e um ou mais dos seguintes picos: 2θ de (5,19 ± 0,2)°, 2θ de (14,36 ± 0,2)°, e 2θ de (26,09 ± 0,2)°, quando medidos usando radiação Cu-Kα. Num aspecto adicional, o difractograma de pó por raios-X compreende picos em 2θ de (6,44 ± 0,2)°, 2θ de (6,17 ± 0,2)° e 2θ de (26,09 ± 0,2)° e um ou mais dos seguintes picos: 2θ de (5,19 ± 0,2)°, e 2θ de (14,36 ± 0,2)°, quando medidos usando radiação Cu-Kα. Num outro aspecto adicional, o difractograma de pó por raios-X compreende picos em 2θ de (5,19 ± 0,2)°, 2θ de (6,17 ± 0,2)°, 2θ de (6,44 ± 0,2)°, 2θ de (14,36 ± 0,2)°, e 2θ de (26,09 ± 0,2)° e um ou mais dos seguintes picos: 2θ de (10,51 ± 0,2)°, 2θ de (15,84 ± 0,2)°, 2θ de (18,33 ± 0,2)°, 2θ de (20,69 ± 0,2)°, e 2θ de (23,71 ± 0,2)° quando medidos usando radiação Cu-Kα. Ainda num aspecto adicional, o complexo de ácido acético cristalino de fórmula (Ia) tem um difractograma de pó por raios-X

substancialmente tal como representado na Figura 2.

[0041] Numa incorporação preferida, a forma cristalina de um complexo ácido de fórmula (Ia), onde R representa alquila de C_1, tem uma pureza de pelo menos cerca de 92%. Numa incorporação mais preferida, a forma cristalina de um complexo ácido de fórmula (Ia), onde R representa alquila de C_1, tem uma pureza de pelo menos cerca de 97%. Numa incorporação ainda mais preferida, a forma cristalina de um complexo ácido de fórmula (Ia), onde R representa alquila de C_1, tem uma pureza de pelo menos cerca de 99,5%.

[0042] Vantajosamente, mostrou-se que a cristalização do complexo de fórmula (ia) permite eliminar a maior parte das impurezas resultantes das etapas de preparação de um composto de fórmula (I). Consequentemente, após a cristalização, o complexo resultante é geralmente recuperado numa pureza variando de 92 a 99,5% ou mais. Em particular, a remoção da maior parte das impurezas permite, geralmente, uma pureza variando de 92 a 97%. As impurezas restantes são principalmente subproduto de fórmula (IV) que tende a cristalizar juntamente com o complexo ácido de fórmula (I). A remoção adicional do composto de fórmula (IV) permite a obtenção de uma pureza maior ou igual a 99,5%.

[0043] Num aspecto adicional, a invenção provê um complexo ácido de fórmula (Ia) obtenível de acordo com o método aqui divulgado.

[0044] Num aspecto adicional ainda, a invenção provê o uso de um complexo ácido de fórmula (Ia) para purificar ou num método para purificar o correspondente composto de fórmula (Ia) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0045] Numa incorporação preferida, o composto de fórmula

(Ia) purificado tem uma pureza maior que 98%, preferivelmente, maior que 99%.

[0046] Num aspecto adicional, a invenção provê um método para a purificação do composto de fórmula (I) aqui definido, compreendendo: (i) converter o complexo ácido de fórmula (Ia) aqui definido no correspondente composto de fórmula (I); (ii) contatar o correspondente composto de fórmula (I) com um agente de descoloração; e, opcionalmente, (iii) recuperar o composto de fórmula (I) purificado.

[0047] Já noutro aspecto, executa-se a etapa de converter o complexo ácido de fórmula (Ia) no composto de fórmula (I) secando o complexo numa temperatura compreendida na faixa de 70°C a 90°C, principalmente numa temperatura de cerca de 80°C.

[0048] Alternativamente, pode-se executar a etapa de converter o complexo ácido de fórmula (Ia) no composto de fórmula (I) dissolvendo num solvente apropriado para cristalizar o composto de fórmula, por exemplo na forma polimórfica A_0. A forma polimórfica A_0 do composto (I) foi divulgada no pedido de patente internacional nº PCT/US2009/065099, o conteúdo do qual aqui se incorpora por referência.

[0049] A Figura 1 representa um difractograma de pó por raios-X da forma A_0 do composto (I). Ela apresenta picos representativos de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1

Pico nº	Ângulo 2θº	Espaçamento-d (Angstrom)	Intensidade (%)
1	6,70	13,19	100
2	7,00	12,62	67
3	8,19	10,78	63
4	10,97	8,06	16
5	13,22	6,69	15
6	13,39	6,61	51
7	13,69	6,46	84
8	14,45	6,12	8
9	15,35	5,77	6
10	15,98	5,54	11
11	16,24	5,45	59
12	16,80	5,27	16
13	17,19	5,15	5
14	17,44	5,08	41
15	18,79	4,72	11
16	19,34	4,59	35
17	19,94	4,45	5
18	20,57	4,31	15
19	21,04	4,22	13
20	21,19	4,19	7
21	21,51	4,13	13
22	21,72	4,09	13
23	22,72	3,91	8
24	23,30	3,82	10
25	23,72	3,75	5
26	24,26	3,67	91
27	27,05	3,29	23
28	28,64	3,11	7
29	31,26	2,86	6

[0050] Os solventes apropriados para cristalizar o composto de fórmula (I) na forma polimórfica A_0 podem ser selecionados principalmente da lista consistindo de 1-butanol, 1-pentanol, 1-propanol, 2-butanol, 2-butanona, 2-pentanona, 3-pentanona, acetona, acetonitrila, butironitrila, cloro-benzeno, ciclo-hexano, diclorometano, diisopropilamina, sulfóxido de dimetila, EGDE, etanol, acetato de etila, etileno glicol, heptano, iPrOH, acetato de isopropila,

metanol, acetato de metila, metil etil cetona, metil isopropil cetona, metil terciobutil éter, acetato de n-butila, pentanol, propanonitrila, piridina, secbutanol, tetraidrofurano, tetraidropirano, tolueno, trietilamina, água, xileno, e misturas dos mesmos, incluindo mistura 6:4 de N-metil pirrolidona:água, mistura 1:1 de N-metil pirrolidona:água, mistura 9:1 de 1,2-diclorometano:N-metil pirrolidona, mistura 7:3 de 1,2-diclorometano:acetato de isopropila.

[0051] Pode-se executar a dissolução do complexo numa temperatura na faixa de 60°C e 80°C, principalmente de cerca de 70°C, sob agitação.

[0052] O progresso da reação de conversão do complexo ácido no composto de fórmula (I) pode ser monitorado por difração de raios-X. Consequentemente, pode-se executar a reação de conversão por um período suficiente para converter todo complexo ácido de fórmula (Ia) no composto de fórmula (I).

[0053] Numa incorporação preferida, recupera-se o composto de fórmula (I) resultante da mistura reagente antes da etapa de tratamento com o agente de descoloração, principalmente cristalizando o composto de fórmula (I) e isolando os cristais.

[0054] Pode-se executar a cristalização por quaisquer métodos convencionais, incluindo principalmente resfriamento ou congelamento, semeadura de cristal, evaporação de uma porção da solução, ou precipitação adicionando um anti-solvente.

[0055] Uma incorporação preferida compreende resfriar a mistura reagente até cerca de 10°C, principalmente

rapidamente por métodos padronizados de resfriamento com uma taxa de resfriamento na faixa de −0,1 a −10°C/min.

[0056] O composto de fórmula (I) cristalizado pode ser isolado por quaisquer métodos convencionais incluindo filtração e centrifugação. Os cristais recuperados do composto de fórmula (I) podem então ser lavados com um solvente, por exemplo, com acetato de isopropila. O produto isolado pode então ser secado a vácuo.

[0057] Num aspecto particular, executa-se a etapa de contatar o composto de fórmula (I) com um agente de descoloração num solvente selecionado da lista consistindo de diclorometano, metanol, etanol, ou qualquer solvente capaz de solubilizar o composto (I) ou qualquer mistura binária ou ternária dos mesmos.

[0058] Já num aspecto adicional, o agente de descoloração é um carvão vegetal ativado, principalmente um carvão vegetal ativado quimicamente ou por vapor d'água. Exemplos de carvões vegetais ativados apropriados são aqueles providos com as denominações comerciais LSM™, L3S™, 3S™, DARCO G60™ para carvões vegetais ativados por vapor d'água e CPL™, ENO PC™, CAP SUPER™ para carvões vegetais ativados quimicamente, tipicamente de fabricante Ceca ou Norit.

[0059] Vantajosamente, mostrou-se que o agente de descoloração permite remover substancialmente por adsorção, quaisquer subprodutos residuais que podem estar presentes na mistura reagente juntamente com o composto de fórmula (I) (ou com o complexo ácido de fórmula (Ia) respectivamente), em particular o subproduto de fórmula (IV).

[0060] O composto de fórmula (I) purificado pode então ser recuperado filtrando a mistura reagente, e evaporando a vácuo

o solvente.

[0061] O composto de fórmula (I) recuperado pode então ser opcionalmente recristalizado, principalmente na forma polimórfica A_0. Num determinado aspecto, o composto de fórmula (I) pode ser dissolvido em acetato de isopropila e depois resfriado até uma temperatura de cerca de 10°C a 20°C até formação completa da forma polimórfica A_0.

[0062] Os cristais do composto de fórmula (I) purificado podem então ser recuperados por quaisquer métodos convencionais, principalmente centrifugação, e lavados com um solvente tal como acetato de isopropila.

[0063] Noutro aspecto, a invenção provê um método para a purificação do composto de fórmula (I) aqui definido, o dito método compreendendo as etapas de: (i) contatar o complexo ácido de fórmula (Ia) conforme definido pela reivindicação 10 com um agente de descoloração num solvente; (ii) converter o complexo ácido de fórmula (Ia) resultante no correspondente composto de fórmula (I); e, opcionalmente, (iii) recuperar o composto de fórmula (I) purificado.

[0064] As etapas de tratamento com um agente de descoloração (etapa (i)) e de conversão do complexo ácido de fórmula (Ia) no composto de fórmula (I) (etapa (ii)) podem ser executadas de acordo com os mesmos procedimentos que aqueles aqui divulgados.

[0065] Num aspecto adicional ainda, o composto de fórmula (I) purificado resultante reage ainda com um ácido a fim de se obter um sal de adição de ácido, preferivelmente um sal de adição de monoácido.

[0066] Noutro aspecto, o ácido é o ácido para-toluenossulfônico (PTSA).

[0067] As expressões e termos seguintes aqui usados têm os significados indicados.

[0068] Quando aqui usado, o termo "cerca de" refere-se a uma faixa de valores de ± 10% de um valor especificado. Por exemplo, a frase "cerca de 50 mg" inclui ± 10% de 50, ou de 45 a 55 mg.

[0069] Quando aqui usado, o termo "complexo" refere-se à associação não ligada covalentemente de duas moléculas do ácido RCOOH com uma molécula do composto de fórmula (I).

[0070] Quando aqui usado, o termo "alquila" refere-se a um grupo alquila de cadeia normal ou ramificada tendo de 1 a 8 átomos de carbono, tais como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, secbutila, terciobutila, pentila, isoamila, neopentila, 1-etil-propila, 3-metil-pentila, 2,2-dimetil-butila, 2,3-dimetil-butila, hexila, octila, etc. Grupos alquila inferiores, que são preferidos, são grupos alquila definidos acima contendo de 1 a 4 átomos de carbono. Uma designação tal como "alquila de C_1-C_4" refere-se a um radical alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono.

[0071] Quando aqui usado, o termo "solvente" significa uma substância, tipicamente um líquido, que é capaz de dissolver parcialmente ou completamente outra substância, tipicamente um sólido, e que não reage com os reagentes de partida, com os intermediários ou com os produtos, na temperatura de reação considerada, sendo possível para a última variar do ponto de solidificação ao ponto de ebulição do solvente.

[0072] Quando aqui usado, o termo "anti-solvente" significa um solvente no qual um composto é substancialmente insolúvel.

[0073] Quando aqui usado, o termo “agente de descoloração” refere-se a um carbono finamente dividido ou poroso, principalmente ativado, com uma grande área de superfície, que pode adsorver impurezas coloridas da mistura reagente líquida, notadamente impurezas aromáticas.

[0074] Quando aqui usado, o termo “volume” ou “V”, quando se referir a uma razão, significa uma razão (litro/quilograma) (L/kg).

Exemplos

[0075] Outras características da invenção tornar-se-ão evidentes no curso das descrições seguintes de incorporações exemplares. Estes exemplos são dados como ilustração da invenção e não têm a intenção de limita-la.

Materiais e métodos

[0076] O composto (II) é fornecido por Cephalon (pureza típica > 92% LCAP); ele pode ser preparado de acordo com a preparação do exemplo I-29 de WO-2005/063763.

[0077] A trietilamina foi adquirida de SAFC (pureza típica > 99%). O composto 2-bromo-pirimidina foi adquirido de Acros (pureza típica > 98%). Os solventes foram adquiridos de SDS Carlo Erba (pureza típica: grau PPS).

HPLC

[0078] Um método de HPLC de fase reversa foi desenvolvido e qualificado para determinar a identidade, o ensaio e pureza da substância fármaco de composto de fórmula (I). Executa-se a análise numa coluna MS C18 de XTerra (150 x 4,6 mm, adensamento de 5 μm) usando um gradiente orgânico de 55-85% durante 27 minutos, e medindo a absorbância a 270 nm.

Parâmetros de análise

Coluna: MS C18 de XTerra, 150 x 4,6 mm, 5 μ.

Temperatura de coluna: 30°C.

Volume de injeção: 10 μL.

Detecção: UV, 270 nm.

Taxa de fluxo: 1,0 mL/min

Tempo de operação: 27 minutos.

Fase móvel A: acetato de amônio aquoso 10 mM.

[0079] Fase móvel B; acetato de amônio 10 mM em acetonitrila/metanol 50:50.

Gradiente:

Tempo (min)	% de A	% de B
0,0	45	55
7,0	40	60
11,0	40	60
23,0	15	85
23,1	45	55
27,0	45	55

Difração de pó por raios-X (XRPD)

[0080] O modelo de difração de pó por raios-X (XRPD) para o complexo de ácido acético de composto de fórmula (I) foi resultante usando um difratômetro Miniflex II de Rigaku usando radiação Cu-Kα.

[0081] A Figura 2 representa difractograma de pó por raios-X do complexo de ácido acético de composto de fórmula (I). Ele apresenta picos representativos de XRPD de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2: Picos de XRPD do complexo de ácido acético cristalizado de fórmula (Ia).

Pico nº	Ângulo 2θ°	Espaçamento-d (Angstrom)	Intensidade (%)
1	5,19	17,01	17,5
2	6,17	14,31	53,3
3	6,44	13,71	100,0
4	8,38	10,54	1,7
5	10,51	8,41	13,0
6	11,03	8,01	8,6
7	12,34	7,17	8,1
8	13,19	6,71	2,0
9	14,36	6,16	29,7
10	15,20	5,82	1,2
11	15,84	5,59	14,9
12	16,19	5,47	8,5
13	17,19	5,15	4,8
14	17,51	5,06	4,1
15	18,33	4,84	16,7
16	19,51	4,55	2,8
17	20,69	4,29	17,2
18	21,51	4,13	5,9
19	22,39	3,97	5,1
20	22,98	3,87	8,5
21	23,71	3,75	13,1
22	24,89	3,57	5,4
23	26,09	3,41	33,8
24	26,73	3,33	4,0
25	27,84	3,21	1,5
26	28,28	3,15	1,5
27	28,55	3,12	1,6
28	29,52	3,02	2,9
29	29,85	2,99	5,5
30	30,87	2,89	2,5
31	32,06	2,79	1,6
32	33,02	2,71	2,5
33	33,80	2,65	1,0
34	34,13	2,62	1,0
35	34,84	2,57	2,7
36	35,21	2,55	2,1
37	36,38	2,47	3,4
38	36,81	2,44	5,9

Ressonância magnética nuclear (NMR)

[0082] Os espectros de NMR foram adquiridos num espectrômetro Avance AV-400 de Bruker operando em 400 MHz para espectros de ^{1}H e 100 MHz para espectros de ^{13}C usando $CDCl_3$ como o solvente.

[0083] A Figura 3 representa o espectro de NMR de ^{1}H do complexo de ácido acético do composto de fórmula (I). Ele apresenta picos representativos de acordo com a Tabela 3. Picos em 0,88 (correspondente ao composto (I)) e em 2,13 (correspondente ao ácido acético) confirmam a presença de duas moléculas de ácido acético para uma molécula do composto de fórmula (I).

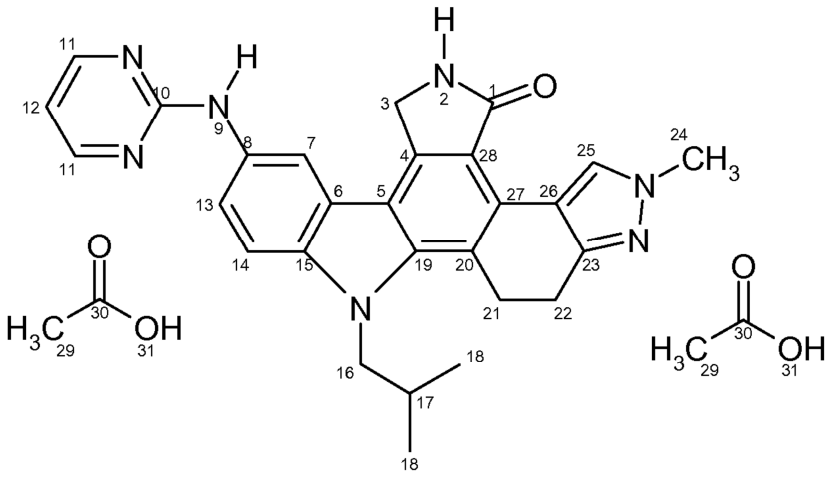


Tabela 3

Posição	Grupo	1H δ/TMS (ppm)	13C δ/TMS (ppm)
1	C	---	174,03
2	NH	8,58	---
3	CH_2	4,86	44,64
4	C	---	117,68
5	C	---	116,78
6	C	---	118,29
7	CH	8,22	112,73
8	C	---	149,76
9	NH	---	---
10	C	---	160,25
11	CH	8,41	157,93
12	CH	6,72	111,75
13	CH	7,59	119,81
14	CH	7,41	110,51
15	C	---	138,87
16	CH_2	4,35	53,21
17	CH	2,22	30,31
18	CH_3	0,88	20,21
19	C	---	139,77
20	C	---	122,07
21	CH_2	2,98	21,00
22	CH_2	3,48	25,68
23	C	---	141,77
24	CH_3	3,95	38,77
25	CH	8,82	132,41
26	C	---	127,47
27	C	---	114,38
28	C	---	138,87
29	CH_3	2,13	21,56
30	C=O	---	175,87
31	OH	---	---

Exemplo 1: Preparação do complexo de ácido acético de fórmula (Ia)

[0085] Carregou-se um reator a cerca de 20°C com o composto de fórmula (II) (12,99 kg, 1 eq) e butanol-1 (130 L; 10 V). Agitou-se a mistura (80 rpm) a 20°C por 5 minutos. Adicionaram-se trietilamina (6,82 L; 1,5 eq) e 2-bromo-pirimidina (7,79 kg; 1,5 eq) a 20°C. Depois, a mistura reagente agitada em 100 rpm foi aquecida até refluxo (TM=

117°C) pelo menos 20 h (checando que a reação foi completa por HPLC, se for necessário, continuar o refluxo) Após resfriar a mistura até 60°C, adicionou-se ácido acético (195 L). A mistura foi aquecida até 75°C (desaparecimento de partículas sólidas) e agitada por 15 minutos. Depois, a mistura foi resfriada até 20°C (-0,3°C/min) e foi agitada por 2 horas. Os sólidos precipitados foram isolados por centrifugação e lavados com metil terciobutil éter (MTBE). Secou-se a vácuo o produto a 40°C para produzir 17,9 kg do complexo de ácido acético de fórmula (Ia) com um rendimento de 92% e uma pureza de 96,5%.

Exemplo 2: Conversão do complexo de ácido acético no composto de fórmula (I) via uma transformação polimórfica.

[0086] Carregou-se um reator a cerca de 20°C com o complexo de ácido acético do exemplo 1 (9,02 kg, 1 eq) e acetato de isopropila (9,02 kg; 1 eq). Agitou-se a mistura (80 rpm) a 20°C por 15 minutos. Após aquecimento a 70°C, a mistura foi agitada em 80 rpm até formação completa de forma polimórfica A_0 (checando que a reação foi completa por RX). Depois a mistura foi resfriada até 10°C e agitada por pelo menos 2 horas. Os sólidos precipitados foram isolados por centrifugação e lavados com acetato de isopropila. Secou-se a vácuo o produto a 40°C para produzir 6,11 kg de composto (I) como forma A_0 (rendimento de 85,6%).

Exemplo 3: Tratamento com carvão vegetal e transformação polimórfica no composto de fórmula (I) purificado.

[0087] Carregou-se um reator a cerca de 30°C com a forma A_0 do composto de fórmula (I) bruto (4,040 kg; 1 eq), diclorometano (222 L; 40 V) e etanol (56 L; 10 V). A mistura foi agitada (80 rpm) a 20°C por 15 minutos a fim de obter uma

solução perfeitamente transparente. A mistura foi purificada com 50% w/w de lentilhas de carvão vegetal ativado (2 x 1 kg; 49,5% w/w). Depois as soluções foram filtradas através de cartucho de filtro Cuno de 0,3 μm para remover partículas insolúveis (carvão vegetal ativado). Os solventes foram evaporados a vácuo até secura. Adicionou-se acetato de isopropila (265 L; 58 V) à mistura e se evaporou a vácuo 50 L de mistura azeotrópica. Após resfriar a mistura até 20°C, a mistura foi agitada em 80 rpm até formação completa da forma polimórfica A_0 (checando que a reação foi completa por RX/DSC, se necessário, aquecer até 70°C). Depois, resfriou-se a mistura até 10°C. Os sólidos precipitados foram isolados por centrifugação e lavados com acetato de isopropila. Secou-se a vácuo o produto a 40°C para produzir o composto (I) na forma A_0 (3,280 kg; rendimento= 81,19%; pureza= 99,2%).

Exemplo 4: Preparação do sal de adição de ácido do composto de fórmula (I) com PTSA (monotosilato)

[0088] Carregou-se um reator a cerca de 20°C com a forma A_0 do composto de fórmula (I) (6,075 kg; 1 eq) e diclorometano (92 L; 15 V). Agitou-se a mistura (80 rpm) a 20°C por 15 minutos. Após resfriar a mistura até 10°C, adicionou-se em porções o ácido para-toluenossulfônico (PTSA – 2,417 kg, 1 eq). Agitou-se a mistura em 80 rpm a 10°C por 1 hora. Depois, adicionou-se em porções MTBE (122 L; 15 V) via um recipiente de alimentação. Aqueceu-se a mistura até 45°C por pelo menos 1 hora (checando que a reação foi completa por RX/DSC, se for necessário, continuar o contato). Após resfriar a mistura até 10°C, os sólidos precipitados foram isolados por filtração e lavados com MTBE. Secou-se a vácuo o produto a 40°C para produzir o sal de adição de ácido do

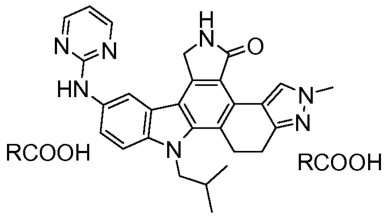
composto (I) com PTSA (8,045 kg; rendimento= 97,3%; pureza= 99,1%).

Exemplo 5: Preparação do composto de fórmula (I), e da base livre de composto de fórmula (I) a partir do composto de fórmula (II)

[0089] Carregou-se um reator a cerca de 20°C com o composto de fórmula (II) (1 eq) e butanol-1 (10 V). Agitou-se a mistura (80 rpm) a 20°C por 5 minutos. Adicionaram-se trietilamina (1,4 eq) e 2-bromo-pirimidina (1,4 eq) a 20°C. Depois, a mistura agitada em 100 rpm foi aquecida até refluxo (TM= 117°C) por pelo menos 20 h (checando que a reação foi completa por HPLC, se for necessário, continuar o refluxo). Após resfriar a mistura até 75°C, adicionou-se ácido acético. Agitou-se a mistura a 75°C até desaparecimento de sólidos precipitados. Depois, resfriou-se a mistura até 20°C (-0,3°C/min). Os sólidos precipitados (composto (I) úmido/complexo de ácido acético de fórmula (Ia)) foram isolados por centrifugação e lavados com metil terciobutil éter (MTBE). Secou-se a vácuo o produto a 80°C para produzir o composto (I) como sua base livre de fórmula (I).

REIVINDICAÇÕES

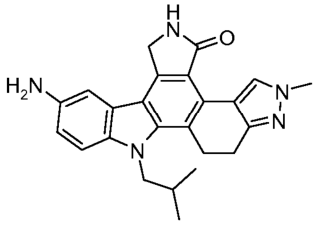
1. Método para preparar um complexo ácido, de fórmula (Ia):



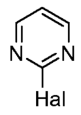
(Ia)

dito método sendo caracterizado pelo fato de R ser alquila C_1, e compreender as etapas de:

i) contatar um composto da fórmula (II) com um composto da fórmula (III) na presença de um amina da fórmula $R_1R_2R_3N$ e em um álcool como um solvente:



(II)



(III)

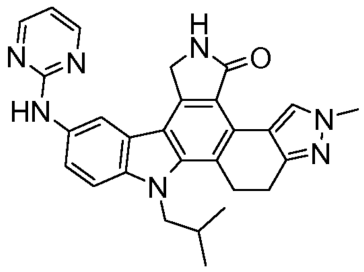
Onde:

Hal é Br, Cl, ou I;

R_1 é alquila C_1–C_6; e

R_2 e R_3 são independentemente H ou alquila C_1–C_6;

(ii) contatar o composto resultante da fórmula (I):



(I)

com um ácido RCOOH, onde R é alquila C_1, e opcionalmente,

(iii) recuperar o complexo ácido resultante de fórmula (Ia).

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o solvente ser um álcool tendo um ponto de ebulição variando de 100°C a 120°C.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de o solvente ser n-butanol.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de R_1, R_2, e R_3 são cada um independentemente alquila C_1-C_6.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de a base ser trietilamina.

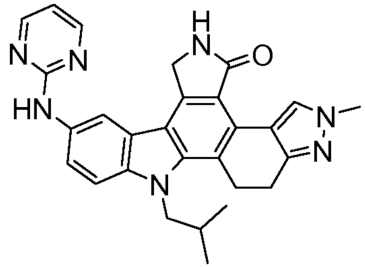
6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de a etapa de recuperação do complexo ácido de fórmula (Ia) resultante compreender as etapas de:

(a) cristalizar o complexo de fórmula (Ia); e

(b) recuperar o complexo cristalizado de fórmula (Ia).

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato compreender ainda:

(i) converter o complexo ácido de fórmula (Ia) dentro do correspondente composto de fórmula (I):



(I)

tanto por

- secagem do complexo da fórmula (I) em uma temperatura compreendida na faixa de 70°C a 90°C; ou
- dissolver o complexo da fórmula (Ia) em acetato de isopropila;

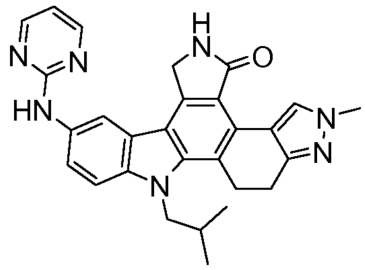
(ii) contatar o correspondente composto de fórmula (I) com um agente de descoloração; e, opcionalmente,

(iii) recuperar o composto de fórmula (I) purificado.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender ainda:

(i) contatar o complexo ácido de fórmula (Ia) com um agente de descoloração num solvente;

(ii) converter o complexo ácido de fórmula (Ia) resultante no correspondente composto de fórmula (I):



(I)

tanto por:

- secagem do complexo da fórmula (Ia) em uma temperatura compreendida na faixa de 70°C a 90°C; ou
- dissolver o complexo da fórmula (Ia) em um acetato de

isopropila; e opcionalmente,

(iii) recuperar o composto de fórmula (I) purificado.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de o composto purificado da fórmula (I) ter uma pureza de mais que 98%.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 ou 8, caracterizado pelo fato de o composto purificado da fórmula (I) ter uma pureza de mais que 99%.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 ou 8, caracterizado pelo fato de a etapa de converter o complexo ácido de fórmula (Ia) dentro do composto de fórmula (I) ser realizada por secagem do complexo numa temperatura compreendida na faixa de 70°C a 90°C.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 ou 8, caracterizado pelo fato de a etapa de converter o complexo ácido de fórmula (Ia) dentro do composto de fórmula (I) ser realizada por dissolução do complexo de fórmula (Ia) em acetato de isopropila.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 ou 8, caracterizado pelo fato de a etapa de contatar o composto de fórmula (I) ou o complexo ácido de fórmula (Ia) com um agente de descoloração ser realizada em um solvente selecionado do grupo consistindo de diclorometano, metanol e etanol, ou qualquer mistura binária ou ternária dos mesmos.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 13, caracterizado pelo fato de o agente de descoloração ser um carvão vegetal ativado.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 ou 14, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a etapa de reagir o composto purificado da fórmula (I) com um

ácido a fim de obter um sal de adição de ácido da fórmula (I).

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de o ácido ser um sal de adição de monoácido.

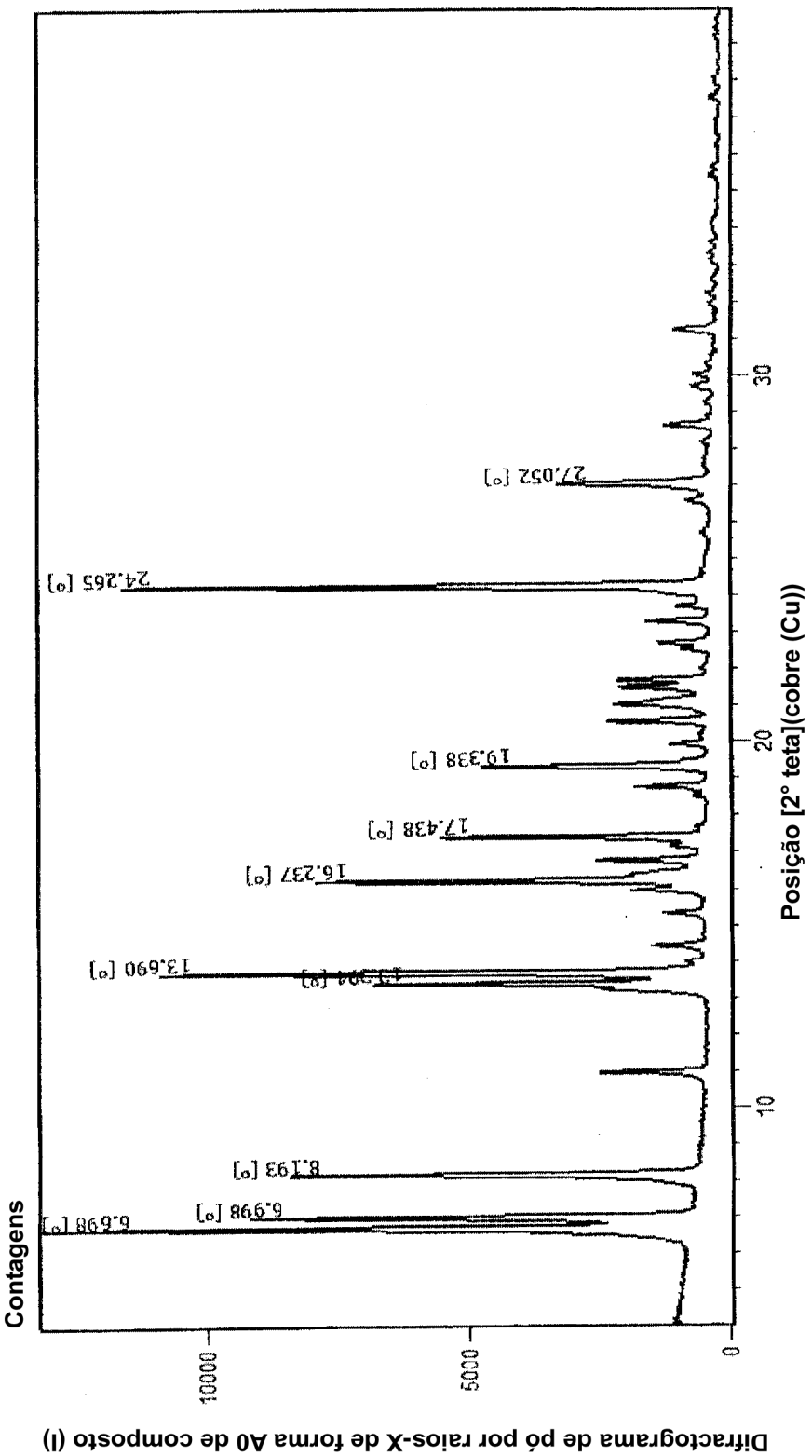

Difractograma de pó por raios-X de forma A0 de composto (I)
Contagens
10000
5000
0
10
20
30
Posição [2° teta](cobre (Cu))
6,698 [°]
6,998 [°]
8,193 [°]
13,690 [°]
16,237 [°]
17,438 [°]
19,338 [°]
24,265 [°]
27,052 [°]

FIG.1

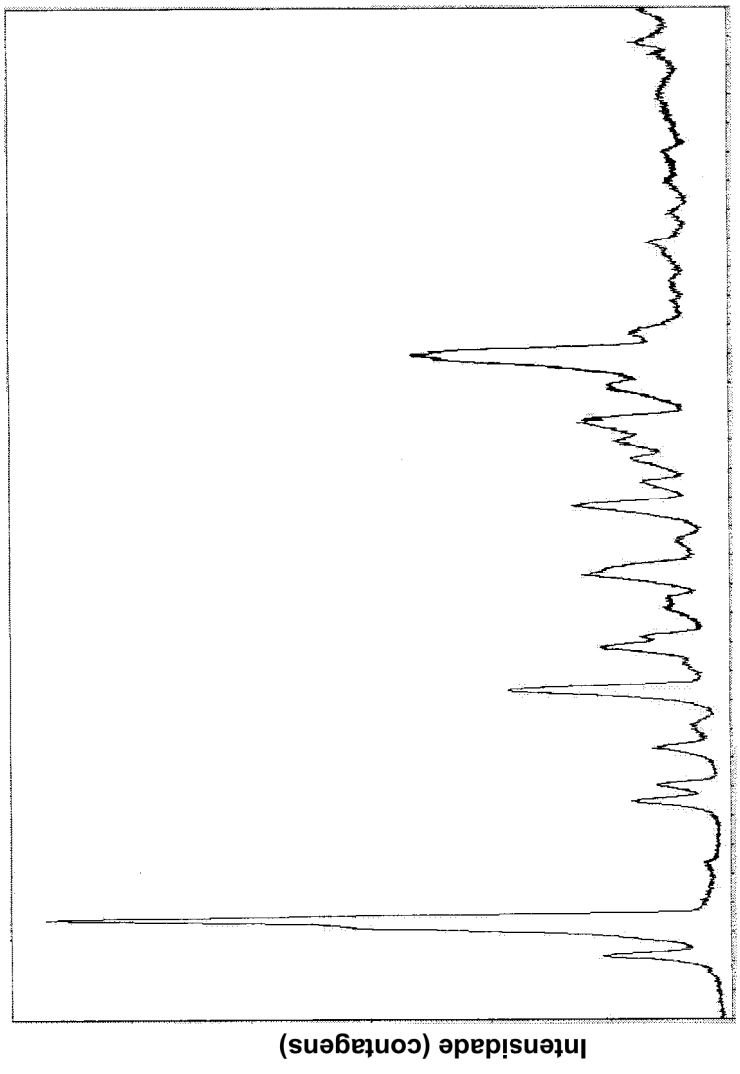
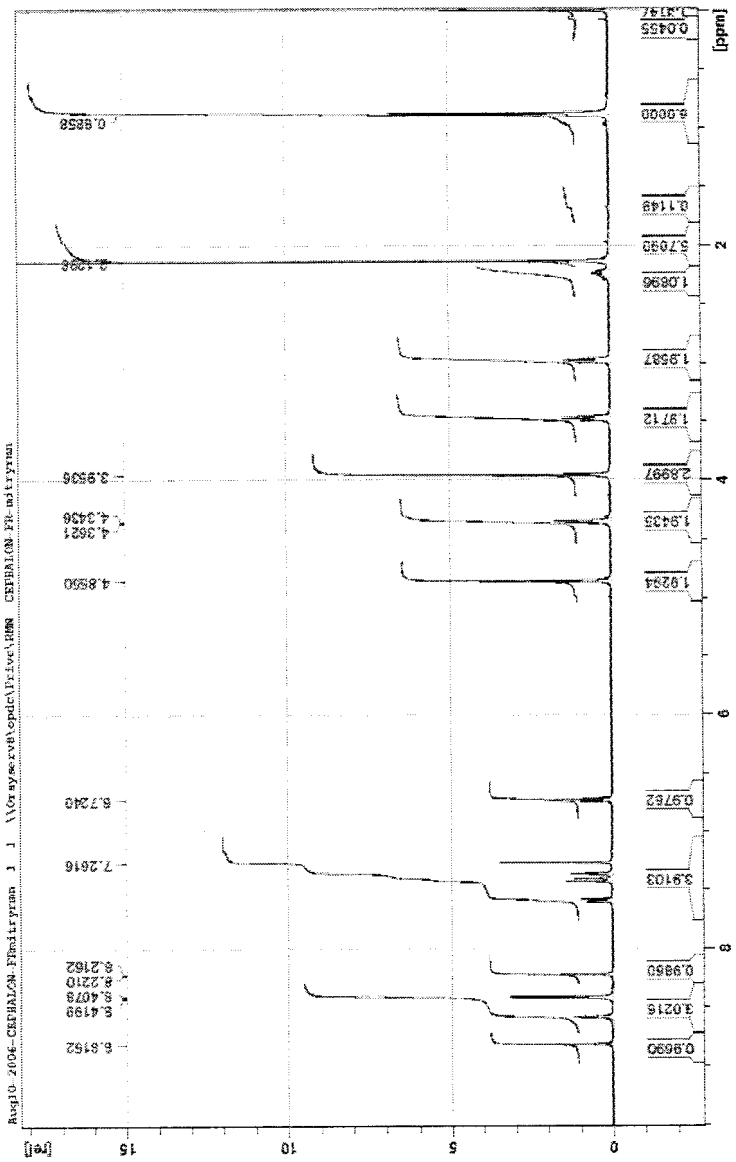

Intensidade (contagens)
2 teta (°)
Difractograma de pó por raios-X do complexo de ácido acético de composto de fórmula (I)

FIG.2



Espectro de NMR de 1H do complexo de ácido acético de composto de fórmula (I)

FIG.3