(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 014 254**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2020 PCT/IB2020/054629**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2020 WO20230100**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2020 E 20726960 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024 EP 3969445**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de N-[4-(clorodifluorometoxi)fenil]-6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-5-(1H-pirazol-5-il)piridina-3-carboxamida**

(30) Prioridad:

16.05.2019 US 201962848869 P
04.11.2019 US 201962929995 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2025

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

BLANK, JARRED;
KOECHER, CHRISTIAN;
PACHINGER, WERNER HEINZ;
PAREDES, GALATEA y
SPAETI, MARKUS

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

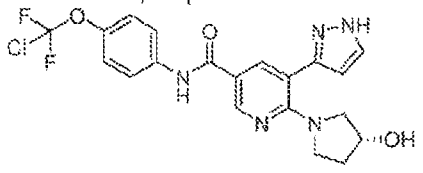
Procedimiento para la preparación de N-[4-(clorodifluorometoxi)fenil]-6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-5-(1H-pirazol-5-il)piridina-3-carboxamida

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento químico para la síntesis del compuesto N-[4-(clorodifluorometoxi)fenil]-6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-5-(1H-pirazol-5-il)piridina-3-carboxamida.

Antecedentes de la invención

[0002] El compuesto N-[4-(clorodifluorometoxi)fenil]-6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-5-(1H-pirazol-5-il)piridina-3-carboxamida, al que en esta memoria también se alude como compuesto de fórmula (1),



(1),

es un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL (proteína quimérica de Abelson con región de agrupamiento de puntos de ruptura). El documento WO 2013/171639 A1 proporciona compuestos de Fórmula (1) como útiles en el tratamiento de enfermedades que responden a la inhibición de la actividad enzimática de la tirosina quinasa de la proteína Abelson (ABL1), la proteína relacionada con Abelson (ABL2) y proteínas quiméricas relacionadas, en particular BCR-ABL1. El compuesto de Fórmula (1) también se conoce como (R)-N-(4-(clorodifluorometoxi)fenil)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)nicotinamida o asciminib.

[0003] El compuesto de Fórmula (1), la preparación del compuesto de Fórmula (1) y composiciones farmacéuticas del compuesto de Fórmula (1) se describen originalmente en el documento WO 2013/171639 A1 como Ejemplo 9.

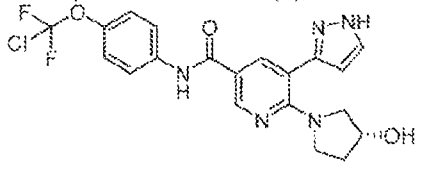
[0004] No obstante, sigue existiendo la necesidad de proporcionar procedimientos mejorados para la preparación del compuesto de fórmula (1), que sean económicamente más eficientes, más seguros y más adecuados para la escala de producción a gran escala.

Descripción de la invención

[0005] La presente invención se dirige a una síntesis mejorada de compuesto de fórmula (1) y su purificación, utilizando compuestos químicos y/o condiciones de reacción menos peligrosos, generando menos residuos y proporcionando un procedimiento reproducible que es más fácil de manipular a escala de producción. La presente invención también se dirige a medios más eficientes para generar el compuesto de fórmula (1) con un mayor rendimiento y una mayor pureza, genera menos subproductos y requiere una menor carga de catalizador en comparación con los métodos descritos en la técnica anterior.

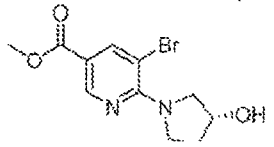
[0006] A este respecto, la presente invención se proporciona en los siguientes aspectos.

[0007] De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1),



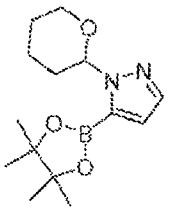
(1),

o una sal del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2),



(2),

o una sal del mismo, y el compuesto de fórmula (3),



(3),

con un álcali o una sal alcalina en presencia de un catalizador de complejo metálico para obtener el compuesto de fórmula (4) como se muestra a continuación o una sal del mismo.

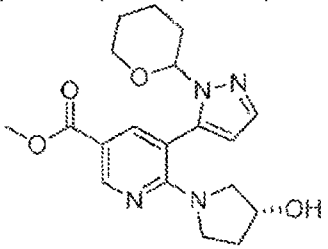
[0008] En donde el catalizador de complejo metálico es (dtbpf)$PdCl_2$ y la sal alcalina es K_2CO_3.

[0009] El documento WO 2013/171639 A1, Ejemplo 9 describe un procedimiento similar en la Etapa 9.5, mediante el cual el catalizador de complejo metálico preconformado $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y la sal alcalina K_3PO_4 en tolueno se utilizan para producir el compuesto intermedio 6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1-tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)nicotinato de metilo. Sin embargo, cuando se aumentó progresivamente a 3 kg, la síntesis dio como resultado una conversión incompleta de los materiales de partida y requirió cantidades adicionales del compuesto de fórmula (3) y K_3PO_4 para completar la reacción, por lo que no es adecuada para la fabricación a gran escala del compuesto de fórmula (1).

[0010] La reacción proporcionada en esta memoria proporciona una alta tasa de conversión [> 98 % de conversión al compuesto de fórmula (1)] y una alta pureza [> 96 % de pureza medida como control en proceso (IPC)]. El compuesto de fórmula (1) se obtiene con un alto rendimiento (> 80 %).

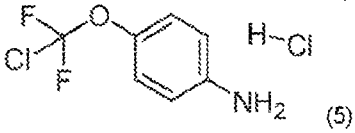
[0011] Una ventaja de este procedimiento frente al procedimiento de la técnica anterior es la reducción de los subproductos producidos y la carga de catalizador necesaria para una conversión más completa de los materiales de partida. Por lo tanto, el procedimiento de la invención es adecuado para su aumento progresivo a fines de producción comercial.

[0012] De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona el procedimiento de acuerdo con el primer aspecto, que comprende, además, la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4)



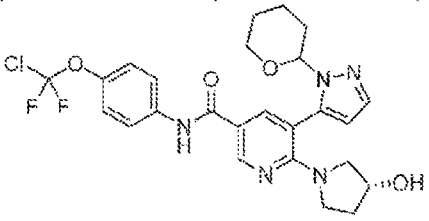
(4),

o una sal del mismo, con el compuesto de fórmula (5),



(5)

para obtener el compuesto de fórmula (6)



(6),

o una sal del mismo.

[0013] El documento WO 2013/171639 A1, Ejemplo 9, describe un procedimiento similar en la Etapa 9.1 alternativa sustituyendo un compuesto de fórmula (4) con ácido 6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)nicotínico en NMM y combinándolo con HOBt·H_2O y EDCI·HCl en THF. Sin embargo, se encontró que el ácido 6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)nicotínico era difícil de

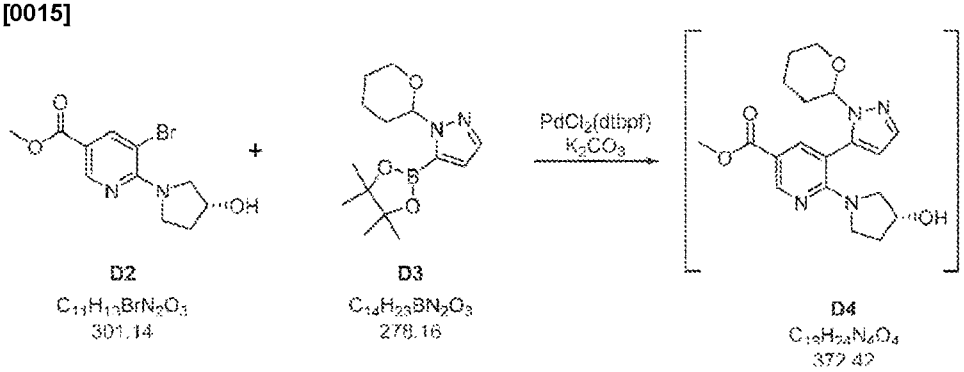
cristalizar, extraer y proporcionar un rendimiento constante a partir de la reacción. La síntesis también dio como resultado impurezas problemáticas que son difíciles de eliminar y afectan negativamente al rendimiento.

[0014] Una ventaja del procedimiento descrito en esta memoria con respecto al procedimiento de la técnica anterior es que evita los problemas encontrados con el ácido 6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)nicotínico y proporciona un rendimiento constante del compuesto de fórmula (6). Por lo tanto, el procedimiento de la invención es adecuado para su aumento progresivo para fines de producción comercial.

Ejemplos

Ejemplo 1: Etapa D2 + D3 -> D4

[0015]



D2
$C_{11}H_{13}BrN_2O_3$
301.14

D3
$C_{14}H_{23}BN_2O_3$
278.16

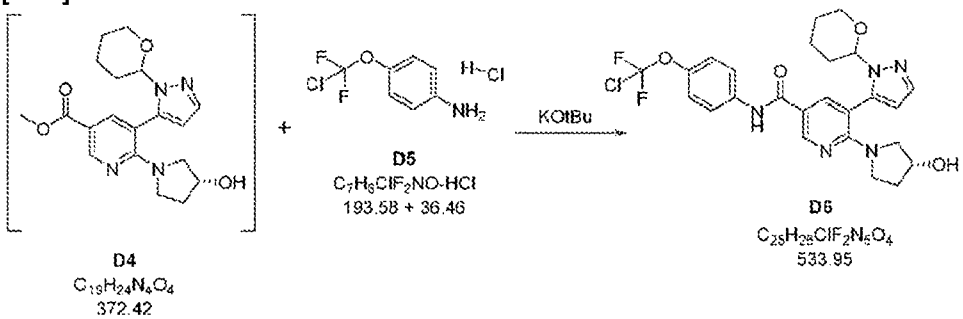
D4
$C_{19}H_{24}N_4O_4$
372.42

Procedimiento básico:

[0016] Una mezcla de 5-bromo-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)nicotinato de (R)-metilo (45,6 kg, D2), éster pinacólico del ácido 1-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (50,5 kg, D3) y K_2CO_3 (41,8 kg) en tolueno (282 mL) a un recipiente seco. La suspensión se agitó y se añadió agua. Se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (500 g) y la suspensión se agitó a aproximadamente 50 °C hasta que se logró la conversión completa. Después de completar la reacción, se añadió QuadraSil MP a la mezcla de reacción. Los residuos sólidos se eliminaron por filtración sobre un filtro de carbón vegetal activado y el residuo del filtro se lavó con tolueno, agua potable y nuevamente con tolueno. Las fases orgánica y acuosa se separaron y la capa acuosa se lavó con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio, se secaron usando [Na_2SO_4] y se evaporaron *in situ* para proporcionar 6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)nicotinato de metilo (D4). El rendimiento de D4 se estimó en aproximadamente 54 kg D4 / kg D2 (~ 95 %).

Ejemplo 2: Etapa D4 + D5 -> D6

[0017]



D4
$C_{19}H_{24}N_4O_4$
372.42

D5
$C_7H_6ClF_2NO$-HCl
193.58 + 36.46

D6
$C_{25}H_{28}ClF_2N_5O_4$
533.95

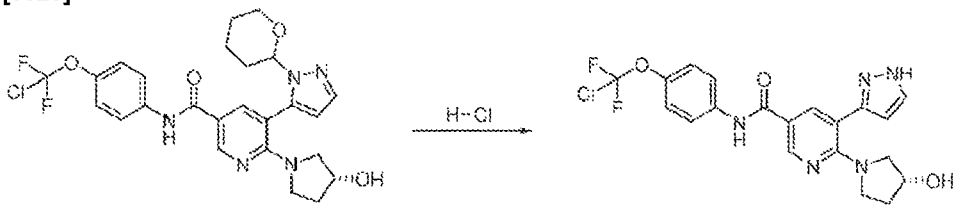
[0018] A un recipiente vacío, una solución de hidróxido de sodio (15,8 kg) y agua se añadió a una mezcla de 31,6 kg de 4-(clorodifluorometoxi)anilina HCl (D5) en metiltetrahidrofurano (344 kg) y la mezcla de reacción se agitó a alrededor de 25 °C. La mezcla bifásica se separó y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se concentró por destilación, seguida de la adición de metiltetrahidrofurano de reciente aportación (2 x 148 kg) para obtener una solución concentrada de 4-(clorodifluorometoxi)anilina en metiltetrahidrofurano.

[0019] A la solución al 10-20 % de 660 kg de 6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1-tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)nicotinato de metilo (D4) en tolueno, se añadió metiltetrahidrofurano (239 kg) y la solución se concentró por destilación. A esta solución concentrada, se añadieron 148 kg de solución concentrada de D5 en metiltetrahidrofurano. A la mezcla obtenida, se dosificó 20 % de terc.-butóxido de potasio (258 kg) en tetrahidrofurano (169 kg) a alrededor de 25 °C. Una vez completada la reacción, se añadió solución acuosa de

cloruro de sodio (602 kg) y se separó la mezcla bifásica. La fase orgánica se extrajo con solución acuosa de cloruro de sodio (602 kg). La capa orgánica se filtró sobre un filtro de carbón vegetal activado. El disolvente se intercambió por destilación de metiltetrahidrofurano a isopropanol. A esta solución se añadieron cristales de siembra de N-(4-(clorodifluorometoxi)fenil)-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)nicotinamida (0,16 kg, D6), seguido de n-heptano (1274 kg). D6 se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de n-heptano e isopropanol y se secó al vacío. Se estimó que el rendimiento de D6 era de aproximadamente el 79-87 % de D6 en base a la cantidad de D3 cargada.

Ejemplo 3: Etapa D6 -> A1

[0020]



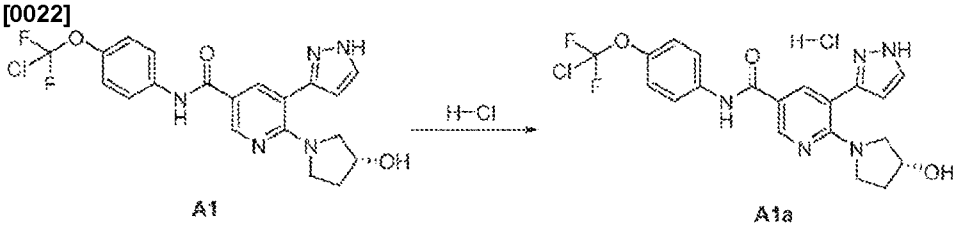
D6
$C_{25}H_{28}ClF_2N_5O_4$
533.95

A1
$C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3$
449.84

[0021] A una suspensión de N-(4-(clorodifluorometoxi)fenil)-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)nicotinamida (39,1 kg, D6) en metanol (346 kg), se añadió una solución de HCl al 37 % (9 kg) a 22 °C (pH < 1). A continuación, la solución transparente se agitó durante 1 h a 22 °C (IPC). A continuación, la mezcla se enfrió rápidamente con NaOH al 30 % (4 kg) (pH = 10). Se añadió agua a la mezcla y el pH se ajustó a entre 2,5 a 3,0 mediante la adición de NaOH al 30 %. La solución se filtró sobre un filtro de carbón vegetal activo y luego se ajustó el pH a 3,0 - 3,5 mediante la adición de más de 30% de hidróxido de sodio antes de sembrar con N-(4-(clorodifluorometoxi)fenil)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)nicotinamida (0,027 kg, A1). Se realizó un ajuste final del pH a pH 7,5 - 9,0 mediante la adición de aproximadamente solución de hidróxido de sodio al 1 %, lo que dio como resultado la precipitación del producto. La suspensión se enfrió a 10 °C y se agitó antes de aislar el producto A1 por filtración, lavarlo con una mezcla 4:1 de agua/metanol y secarlo. Se estimó que el rendimiento de A1 fue de aproximadamente 76 %.

Ejemplo 4: A1 -> A1a

[0022]



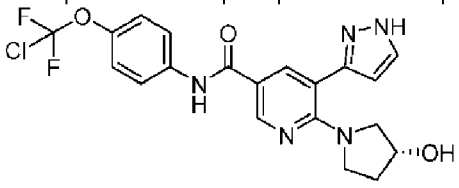
A1
$C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3$
449.84

A1a
$C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3$·HCl
449.84 + 36.46

[0023] Una mezcla de N-(4-(clorodifluorometoxi)fenil)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)nicotinamida (29,2 kg, A1), metanol (190 kg) y ácido clorhídrico al 37 % (7 kg) se calentó a aproximadamente 50 °C y la solución resultante se filtró. La primera porción de éter metílico de t-butilo TBME (146 kg) y cristales de siembra de hidrocloruro de N-(4-(clorodifluorometoxi)fenil)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)nicotinamida (0,26 kg, A1a) se añadieron al filtrado a aproximadamente 50 °C. Se añadió la segunda porción de TBME (271 kg) y la suspensión se enfrió a aproximadamente 0 °C y se agitó para permitir que se completara la cristalización. A1a se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de TBME (78 kg) y metanol (9 kg) y se secó al vacío. Se estimó que el rendimiento de A1a fue de aproximadamente 96 %.

REIVINDICACIONES

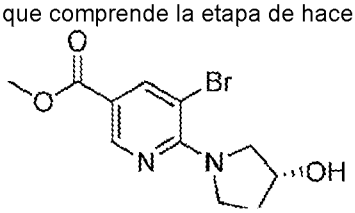
1. Un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1),



(1),

o una sal del mismo,

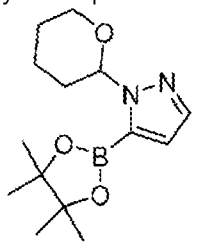
que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2),



(2),

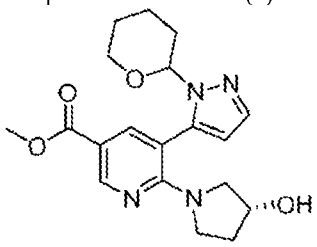
o una sal del mismo;

y el compuesto de fórmula (3),



(3),

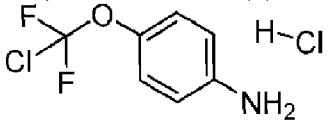
con un álcali o una sal alcalina en presencia de un catalizador de complejo metálico para obtener el compuesto de fórmula (4) o una sal del mismo,



(4),

en donde el álcali o la sal alcalina es K_2CO_3 y el catalizador de complejo metálico es (dtbpf)$PdCl_2$.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4), o una sal del mismo, con el compuesto de fórmula (5),



(5),

o una sal del mismo.