

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 199**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2020 PCT/CN2020/089119**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2020 WO20224633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2020 E 20803029 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3909953**

54 Título: **Compuesto de sal de upadacitinib y método de preparación**

30 Prioridad:

09.05.2019 CN 201910385804

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

08.11.2023

73 Titular/es:

**SUZHOU PENGXU PHARMATECH CO., LTD.
(100.0%)
3rd Floor, Building 7 2358 Changan Road
Wujiang
Suzhou, 215200, CN**

72 Inventor/es:

**WANG, PENG;
LI, PIXU;
WEI, QIANG y
CHENG, WEN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 953 199 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

Compuesto de sal de upadacitinib y método de preparación

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo técnico de la invención

10 **[0001]** La presente solicitud está relacionada con la síntesis de fármacos y, más particularmente, con la sal de upadacitinib y su método de preparación.

2. Antecedentes de la invención

15 **[0002]** Se desconocen las causas específicas de la artritis reumatoide (AR) y la artritis psoriásica (APs), pero se presume, a partir de la práctica médica, que existe una relación importante entre la AR y los defectos parciales de la función inmune del paciente. La artritis reumatoide tiene un curso de enfermedad prolongado y una disfunción inmunitaria asociada, de modo que los pacientes a menudo mueren por complicaciones, como enfermedades cardiovasculares, infecciones y deterioro de la función renal.

20 **[0003]** Actualmente, los inhibidores de JAK son uno de los tratamientos más eficaces para estas enfermedades del sistema inmunitario. Entre ellos se encuentra upadacitinib, un nuevo fármaco innovador de AbbVie para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica, y un nuevo inhibidor del JAK1 objetivo. JAK1 es una quinasa que desempeña un papel clave en los procesos fisiopatológicos de diversas enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide (AR), la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU), la artritis psoriásica (APs),
25 etc. Actualmente, AbbVie también está evaluando la potencial eficacia del upadacitinib para otras enfermedades inmunitarias, como la APs, la espondilitis anquilosante (EA) y la dermatitis atópica.

30 **[0004]** Hasta el momento existen pocas patentes relacionadas con el upadacitinib. La ruta de patente principal es una ruta sintética de la innovadora original AbbVie (WO2017066775A1), que está relacionada con el clorhidrato, el tartrato, el maleato y otras sales.

35 **[0005]** La forma polimórfica de un compuesto tiene que ver con la existencia de dos o más formas cristalinas diferentes en dicho compuesto. El polimorfismo es un fenómeno muy extendido en los compuestos orgánicos. Existen diferencias significativas en la solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la estabilidad, etc. para las diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, que afectan en diverso grado a la estabilidad y uniformidad del compuesto. Las diferentes formas cristalinas presentan diferencias evidentes en cuanto a la capacidad de purificación del compuesto a través de la cristalización en el proceso de purificación del compuesto. Así, el cribado polimórfico exhaustivo y sistemático y la selección de la forma cristalina más adecuada son uno de los aspectos más importantes y significativos de la investigación y el desarrollo de procesos farmacéuticos.

40 **[0006]** El control eficaz de las impurezas es muy importante en la producción de fármacos y resulta de gran importancia para garantizar la calidad de los mismos. Para ser responsables con los pacientes, los departamentos de I+D de las empresas farmacéuticas deberían prestar mucha atención al control de impurezas. Las investigaciones sobre la forma salina, la forma cristalina y el proceso de purificación de los compuestos intermedios farmacéuticos favorecen el control de calidad de los ingredientes activos farmacéuticos, garantizando así la calidad y seguridad de los medicamentos.

RESUMEN DE LA INVENCION

50 **[0007]** La presente solicitud proporciona una nueva forma salina y nuevas formas cristalinas de upadacitinib. Las nuevas formas cristalinas que se desvelan en la presente solicitud presentan propiedades favorables, como una buena estabilidad, un fácil manejo, un proceso desarrollable, menores costes, etc., que son importantes para la optimización y el desarrollo del fármaco en el futuro. Su ventaja más sobresaliente es que las impurezas producidas en el proceso de síntesis pueden purificarse eficazmente mediante este proceso de formación de sales.

55 **[0008]** El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar la forma salina del compuesto I de upadacitinib y la correspondiente forma cristalina. Una forma cristalina de la sal de upadacitinib Di-p-toluoil-L-tartrato se denomina 'Forma cristalina A' y se ha caracterizado mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial ('DSC'), análisis termogravimétrico ('TGA') y los procesos para su preparación.

60 **[0009]** La presente invención proporciona la Forma cristalina A de upadacitinib Di-p-toluoil-L-tartrato, que se caracteriza por un patrón de XRPD que se representa en la Figura 1 y que comprende picos en los ángulos 2-theta de aproximadamente 3,9°±0,2°, 7,5°±0,2°, 7,7°±0,2°, 10,4°±0,2°, 15,2°±0,2° y 23,4°±0,2°.

65 **[0010]** Además, las correspondientes sales formadas por upadacitinib, ácido oxálico y ácido p-toluenosulfónico también tienen mejores efectos de purificación. El compuesto I también puede formar las correspondientes sales con

ácidos como ácido canforsulfónico, ácido benzoico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido malónico, ácido succínico, ácido metilmalónico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido fumárico, etc.

5 **[0011]** La divulgación de la presente invención también proporciona un proceso para preparar una sal cristalina de upadacitinib mediante un proceso de cristalización con el ácido y el solvente correspondientes.

[0012] Asimismo, el proceso de cristalización incluye la agitación, el calentamiento y el enfriamiento de una suspensión, la volatilización o solventes en contracorriente.

10 **[0013]** Asimismo, el solvente incluye un sistema simple o mixto de agua, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, nitrilos, nitroalcanos y solventes de hidrocarburos alifáticos.

15 **[0014]** Otro objetivo de la presente solicitud consiste en proporcionar el uso del compuesto I y su correspondiente Di-p-toluoíl-L-tartrato para la síntesis y la preparación del fármaco para el sistema inmunitario upadacitinib.

[0015] La presente solicitud tiene los siguientes efectos beneficiosos:

La forma salina y la forma cristalina proporcionadas por la presente invención tienen una mejor estabilidad;

20 En comparación con la sal de tartrato de upadacitinib desvelada en la literatura en este campo, el método de cristalización que proporciona la presente solicitud puede mejorar eficazmente la pureza del compuesto farmacológico y reducir eficazmente el contenido de impurezas;

El método de preparación de la nueva forma cristalina que proporciona la presente invención es simple, fácilmente repetible, controlable y adecuado para la producción industrial.

25

DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

[0016]

30 La Figura 1 (Fig. 1) es la imagen de XRPD de la forma cristalina A de Di-p-toluoíl-L-tartrato del compuesto I;

La Figura 2 es un gráfico de DSC de la forma cristalina A de Di-p-toluoíl-L-tartrato del compuesto I;

La Figura 3 es un gráfico de TGA de la forma cristalina A de Di-p-toluoíl-L-tartrato del compuesto I;

La Figura 4 es un gráfico de HNMR de la forma cristalina A de Di-p-toluoíl-L-tartrato del compuesto I.

35 DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

[0017] La presente divulgación se explica con más detalle mediante las siguientes realizaciones específicas, pero no debe inferirse que estas limitan el alcance de protección de la presente divulgación. Las personas versadas en este campo pueden introducir mejoras en el método de preparación y en el uso de los instrumentos dentro del alcance de las reivindicaciones. Estas mejoras también deben considerarse dentro del alcance de protección de la presente divulgación. Por consiguiente, el alcance de protección de la presente invención está sujeto a las reivindicaciones anexas.

40

[0018] En las siguientes realizaciones, normalmente el método de ensayo se implementa de acuerdo con las condiciones habituales o las condiciones recomendadas por el fabricante; el compuesto I se prepara mediante el método de la patente WO2017066775.

45

[0019] A continuación se detallan las abreviaturas utilizadas en la presente divulgación:

50 XRPD: difracción de rayos X en polvo

DSC: calorimetría de barrido diferencial

TGA: análisis termogravimétrico

55

[0020] El patrón de difracción de rayos X en polvo de la presente invención se tomó en el difractor de rayos X en polvo 'D2PHASER' de Bruker Company.

[0021] Los parámetros del método de XRPD de la presente invención son los siguientes:

60

Tamaño de paso [$^{\circ}2\theta$.]: 0,0201	Tiempo de paso de escaneo [s]: 0,1
K-Alfa1 [\AA]: 1,54060	K-Alfa2 [\AA]: 1,54439
Ajustes del generador: 10 mA, 30 kV	Rango de escaneo [$^{\circ}2\theta$.]: 3-40

65

[0022] El gráfico de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la presente invención se tomó en un calorímetro de barrido diferencial 'DSC2000' de TA Instruments.

5 [0023] Los parámetros del método de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la presente invención son los siguientes:

Bandeja de muestras	Placa de aluminio, estanca
Rango de temperatura (°C)	RT-250
Tasa de escaneo (°C/min)	10
Gas protector	Nitrógeno

20 [0024] El gráfico del análisis termogravimétrico (TGA) de la presente invención se tomó en el analizador termogravimétrico 'TGA Q500' de TA Instruments. Los parámetros del método de análisis termogravimétrico (TGA) de la presente invención son los siguientes:

Bandeja de muestras	Placa de aluminio, estanca
Rango de temperatura (°C)	RT-250
Tasa de escaneo (°C/min)	10
Gas protector	Nitrógeno

40 [0025] Los resultados de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de la presente invención se recogieron en un 'Waters 2695'. Los parámetros del método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de la presente invención son los siguientes:

45 Columna de cromatografía líquida: Agilent Zorbax Plus-C18, 4,6* 100 mm, 3,5 µm;
 Fase móvil: sistema de agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético;
 Velocidad de flujo: 1 mL/min;
 Temperatura de la columna: 40°C;
 Longitud de onda de detección: 220 nm.

50 Ejemplo 1

Método de preparación del compuesto I oxalato (compuesto de referencia)

[0026] Se disolvieron 380 mg del compuesto I en 6 mL de acetato de isopropilo y, a 20°C, se añadieron lentamente (gota a gota) 100 mg/2 mL de ácido oxálico en acetato de isopropilo, se removió a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró y se tomaron muestras para el ensayo. La pureza mediante HPLC fue del 99,51%.

Ejemplo 2

Método de preparación de la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto I (compuesto de referencia):

60 [0027] Se disolvieron 380 mg del compuesto I en 6 mL de acetato de isopropilo, a 20°C se añadieron lentamente (gota a gota) 360 mg/2 mL de ácido p-toluenosulfónico en acetato de isopropilo, se removió a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se tomaron muestras para el ensayo. La pureza mediante HPLC fue del 98,73%.

65

Ejemplo 3

Método de preparación del compuesto I Di-p-toluoíl-L-tartrato:

5 **[0028]** Se disolvieron 380 mg del compuesto I en 6mL de acetato de isopropilo, a 20°C se añadieron lentamente (gota a gota) 390 mg/2mL de ácido Di-p-toluoíl-L-tartárico en solución de acetato de isopropilo, se removió a temperatura ambiente durante 2h, se filtró y se tomaron muestras para el ensayo. La pureza mediante HPLC fue del 99,32%.

10 Ejemplo 4 (Resumen de los resultados de la comparación)

[0029] Comparación del efecto de purificación de formación de sales del compuesto I:

Entrada	Ácido	HPLC
18603097-0	Base libre (material de partida para la formación de sales)	84.58%
18603097-22	Ácido oxálico	99.51%
18603097-23	Ácido p-Toluenosulfónico	98.73%
18603097-24	Ácido di-p-toluoíl-L-tartárico	99.32%
18603099-24	Ácido L-tartárico	93.49%

30

Ejemplo 5

Método de preparación de la Forma cristalina A de Di-p-toluoíl-L-tartrato del compuesto I:

35 **[0030]** Se disolvieron 390 mg del compuesto I en una solución mixta de 1 mL de acetato de isopropilo, 0,5 mL de isopropanol y 0,3 mL de agua y se dejaron caer lentamente 400 mg/2 mL de ácido Di-p-toluoíl-L-tartárico a 50°C. La solución de acetato de isopropilo se removió a 50°C durante 2 horas y después se añadieron 5 mL de solución de acetato de isopropilo para reducir lentamente a temperatura ambiente, se filtró y se colaron 740 mg de sólido. La pureza de la muestra mediante HPLC fue del 99,78%.

40

Datos de HNMR:

45 **[0031]** 1H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 12,29 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,89 (4H, d), 7,40-7,60 (2H, m), 7,38 (4H, d), 6,95-7,06 (2H, m), 5,81 (2H, s), 4,35 (1H, dd), 5,65-5,93 (5H, m), 3,27 (1H, dd), 2,50-2,62 (1H, m), 2,40 (6H, S), 1,05-1,15 (1H, m), 0,75-0,88 (1H, m), 0,64 (3H, t).

[0032] Los resultados de la prueba de XRPD son los siguientes:

2theta	Valor d	Intensidad (%)
3,88	22,80	41,36
7,47	11,83	33,28
7,70	11,48	100,00
10,40	8,50	62,44
13,03	6,80	22,55
13,40	6,61	79,74

(continuación)

	2theta	Valor d	Intensidad (%)
5	15,26	5,81	40,57
	16,46	5,39	24,26
10	18,40	4,82	32,10
	19,32	4,60	46,82
15	19,98	4,44	49,06
	23,13	3,85	25,62
20	23,44	3,79	42,78
	23,96	3,71	24,54
25			

Ejemplo 6

30

Método de preparación de la Forma cristalina A de Di-p-toluóil-L-tartrato del compuesto I:

[0033] Se añadieron 415 mg del compuesto I y 430 mg de ácido Di-p-toluóil-L-tartárico al matraz de reacción, después se añadió una solución mezclada de 8 mL de acetato de isopropilo, 0,5 mL de isopropanol y 0,3 mL de agua y se removió a 50°C durante 2 horas. Se enfrió lentamente a temperatura ambiente, se filtró y se colaron 755 mg de sólido. La pureza de la muestra mediante HPLC fue del 99,79%.

35

Datos de HNMR:

[0034] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 12,29 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,89 (4H, d), 7,40-7,60 (2H, m), 7,38 (4H, d), 6,95-7,06 (2H, m), 5,81 (2H, s), 4,35 (1H, dd), 5,65-5,93 (5H, m), 3,27 (1H, dd), 2,50-2,62 (1H, m), 2,40 (6H, S), 1,05-1,15 (1H, m), 0,75-0,88 (1H, m), 0,64 (3H, t).

40

[0035] Los resultados de la prueba de XRPD son los siguientes:

45

	2theta	Valor d	Intensidad (%)
	3,87	22,81	43,59
	7,48	11,82	52,26
	7,69	11,50	100,00
	10,37	8,53	70,43
	13,28	6,66	60,79
	15,00	5,91	20,68
	15,24	5,81	60,49

ES 2 953 199 T3

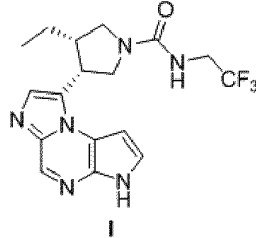
(continuación)

2theta	Valor d	Intensidad (%)
16,39	5,41	24,30
18,27	4,86	30,15
19,21	4,62	28,37
19,97	4,45	32,89
23,12	3,85	22,23
23,36	3,81	58,03

REIVINDICACIONES

1. Di-p-toluoíl-L-tartrato de un compuesto con la fórmula I:

5



10

15

o un hidrato del di-p-toluoíl-L-tartrato.

2. El di-p-toluoíl-L-tartrato o un hidrato del di-p-toluoíl-L-tartrato de la reivindicación 1 en su forma cristalina.

20

3. El di-p-toluoíl-L-tartrato o un hidrato del di-p-toluoíl-L-tartrato de la reivindicación 2, de manera que la forma cristalina es la Forma A del compuesto con la fórmula I Di-p-toluoíl-L-tartrato, **que se caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en los ángulos ($^{\circ} 2\theta$) de $3,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$, $7,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ y $15,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$.

25

4. El di-p-toluoíl-L-tartrato o un hidrato del di-p-toluoíl-L-tartrato de la reivindicación 3, de manera que el patrón de difracción de rayos X en polvo también comprende picos en los ángulos ($^{\circ} 2\theta$) de $7,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$, $10,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ y $23,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$.

30

5. Una composición farmacéutica que comprende el di-p-toluoíl-L-tartrato o un hidrato del di-p-toluoíl-L-tartrato de la reivindicación 1.

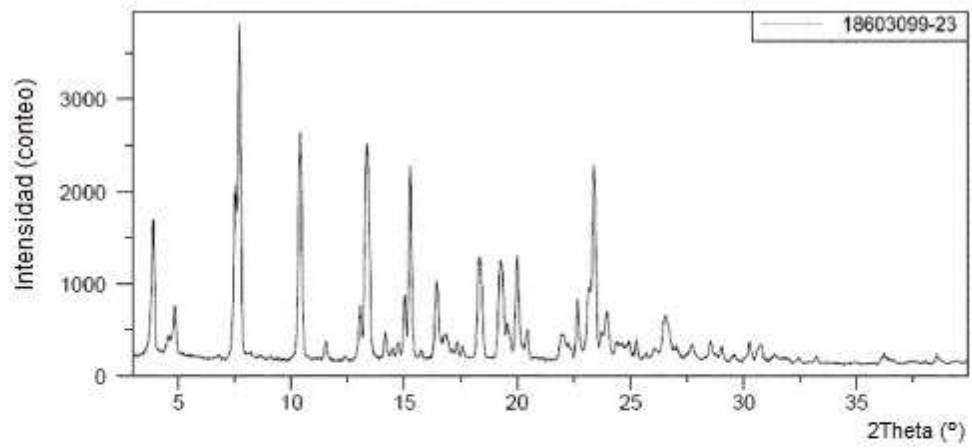


Fig. 1

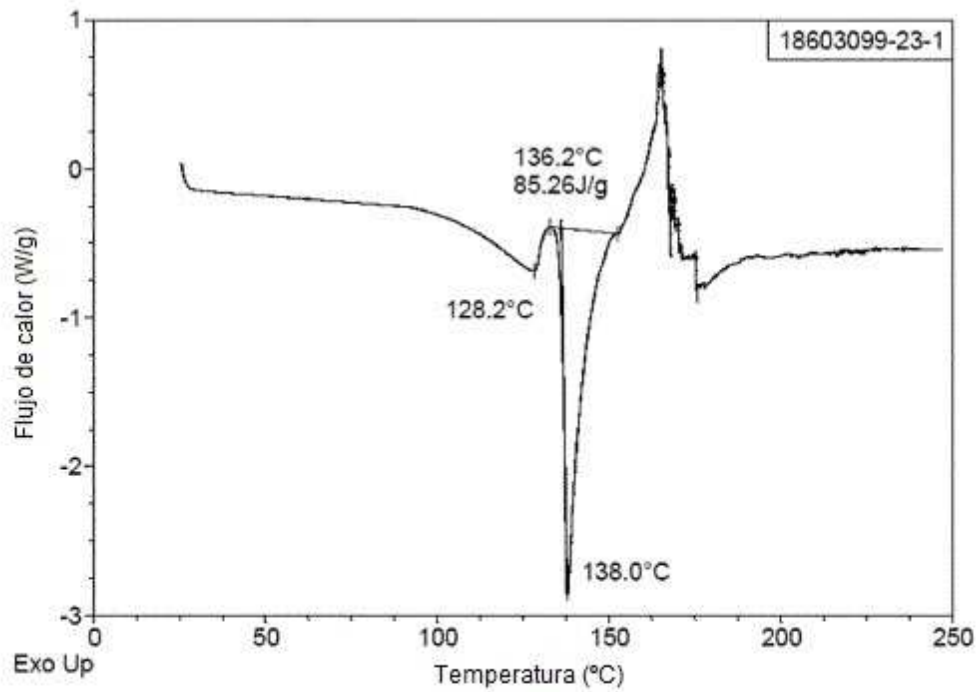


Fig. 2

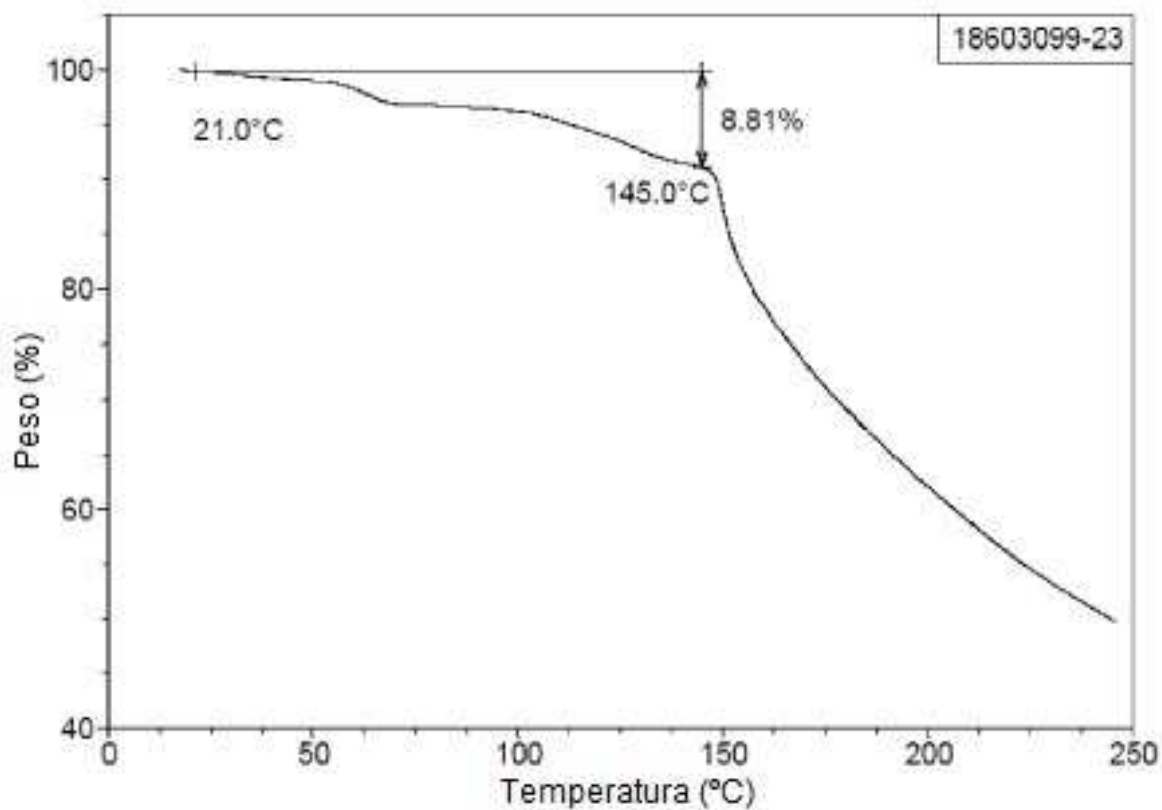


Fig. 3

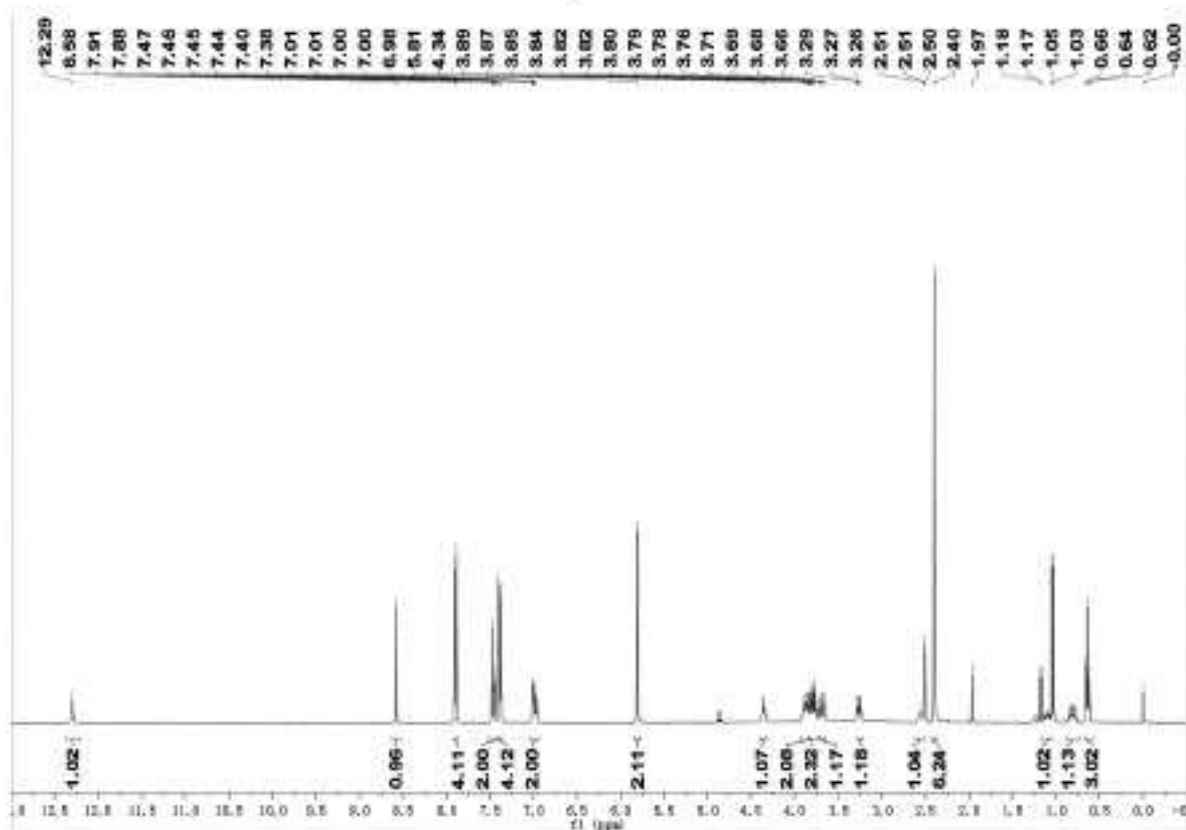


Fig. 4