



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

(11) BR 122020014933-7 B1



(22) Data do Depósito: 08/04/2015

(45) Data de Concessão: 29/11/2022

(54) Título: COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, BENZENOSSULFONATOS, FORMA A DE ÁCIDO PTOLUENOSSULFÔNICO, FORMA B DE ÁCIDO P-TOLUENSSULFÔNICO, FORMA I DO ÁCIDO NAFTALENODISSULFÔNICO E FORMA II DO ÁCIDO NAFTALENDISSULFÔNICO

(51) Int.Cl.: A61K 31/506.

(30) Prioridade Unionista: 09/04/2014 CN PCT/CN2014/075011.

(73) Titular(es): GENENTECH, INC..

(72) Inventor(es): ALEXANDRA CHESTAKOVA; WEI GU; HANS IDING; JING LI; XIN LINGHU; PATRIK MEIER; CHUNBO SHA; JEFFREY STULTS; YOUCHU WANG; HAIMING ZHANG; JIANQIAN ZHANG; TAO ZHANG; JINGUANG LIN.

(86) Pedido PCT: PCT CN2015076083 de 08/04/2015

(87) Publicação PCT: WO 2015/154674 de 15/10/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/07/2020

(62) Pedido Original do Dividido: BR112016023391-3 - 08/04/2015

(57) Resumo: A presente invenção se refere a um processo para a fabricação de um composto de Fórmula (VIIIa) e formas de sais de (VIIIa) em que Rc é um ácido sulfônico de arila.

**“COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS,
BENZENOSSULFONATOS, FORMA A DE ÁCIDO P-
TOLUENOSSULFÔNICO, FORMA B DE ÁCIDO P-TOLUENSSULFÔNICO,
FORMA I DO ÁCIDO NAFTALENODISSULFÔNICO E FORMA II DO ÁCIDO
NAFTALENDISSULFÔNICO”**

DIVIDIDO DO BR 11 2016 023391-3, DEPOSITADO EM 08/04/2015

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[001]Os processos envolvidos na progressão do crescimento tumoral e metástase são mediados através de vias de sinalização que são ativadas nas células cancerosas. A via de ERK desempenha um papel central na regulação do crescimento de células de mamíferos através da retransmissão dos sinais extracelulares a partir da quinase de tirosina do receptor de superfície celular ligado ao ligante (“de RTK”), tais como a família das quinases de tirosina do receptor de ErbB, PDGF, FGF e VEGF. A ativação de uma RTK induz uma cascata de eventos de fosforilação que se inicia com a ativação de Ras. A ativação de Ras conduz ao recrutamento e ativação de Raf, uma quinase de serina-treonina. A Raf ativada, em seguida, fosforila e ativa a MEK1/2 que, em seguida, fosforila e ativa a ERK1/2. Quando ativada, a ERK1/2 fosforila diversos alvos a jusante envolvidos em uma grande quantidade de eventos celulares, que inclui as alterações do citoesqueleto e ativação da transcrição. A via de ERK / MAPK, é uma das mais importantes para a proliferação celular, e se acredita que a via ERK/MAPK frequentemente está ativada em muitos tumores. Os genes de Ras, que estão a montante de ERK1/2, são transformados em diversos tipos de câncer, que inclui os tumores colorretais, de melanoma, de mama e do pâncreas. A atividade elevada de Ras é acompanhada pela atividade elevada de ERK em muitos tumores humanos. Além disso, as mutações de BRAF, uma quinase de serina-treonina da família Raf, estão associadas com o aumento da atividade de quinase. As mutações

no gene BRAF foram identificadas em melanomas (60%), cânceres da tireoide (superior a 40%) e cânceres colorretais. Estas observações indicam que a via de sinalização de ERK1/2 é uma via atrativa para as terapias anticânceres em um amplo espectro de tumores humanos (M. Hohno e J. Pouyssegur, *Prog. In Cell Cycle Res.* 2003 5: 219).

[002]A via ERK também foi citada como um alvo terapêutico promissor para o tratamento da dor e inflamação (Ma, Weiya e Remi, Quirion. "The ERK/MAPK Pathway, as a Target For The Treatment Of Neuropathic Pain" *Expert Opin. Ther. Targets.* 2005 9 (4): 699-713, e Sommer, Claudia e Frank Birklein "Resolvins and Inflammatory Pain" *F1000 Medicine Reports* 2011 3:19).

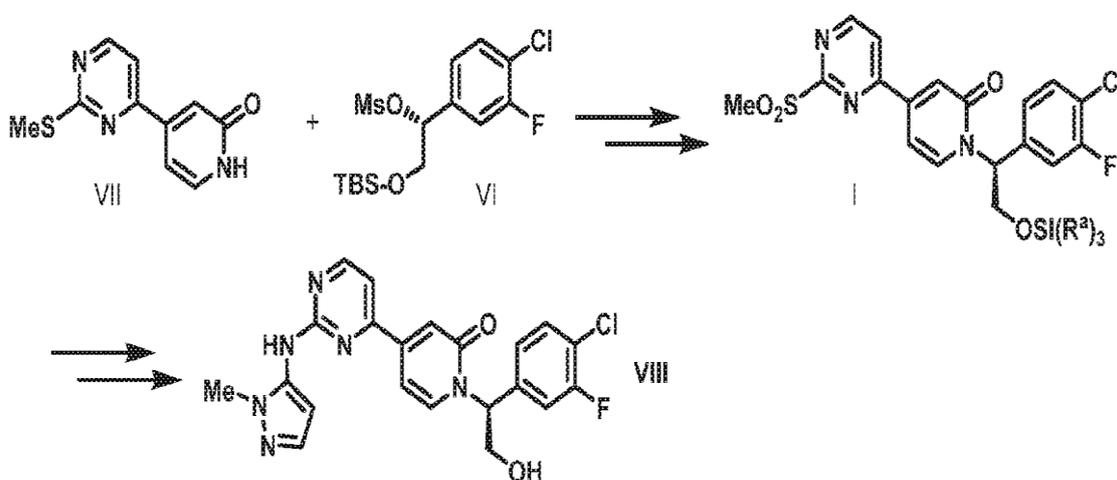
[003]Por conseguinte, os inibidores moleculares pequenos da atividade de ERK (isto é, a atividade ERK1 e/ou ERK2) seriam úteis para o tratamento de um amplo espectro de cânceres, tais como, por exemplo, o melanoma, câncer do pâncreas, câncer da tireoide, câncer colorretal, câncer do pulmão, câncer da mama e câncer de ovário, bem como um tratamento para a dor e a inflamação, tais como a artrite, dor lombar, doença inflamatória do intestino, e reumatismo. A presente invenção fornece um processo e intermediários para a produção de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-(1H)-ona), seus sais farmacologicamente aceitáveis, e formas cristalinas dos seus sais. A presente invenção também fornece as composições farmacêuticas que compreendem os seus sais ou formas cristalinas dos sais, e os métodos de utilização dos sais e formas cristalinas dos sais. A síntese de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-(1H)-ona é apresentada na publicação WO 2013/130976.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[004]A presente invenção fornece os processos para a fabricação

de (I), que é um intermediário útil que pode ser utilizado na fabricação de (VIII). (publicação WO 2013/130976). O composto (VIII) é um inibidor de ERK e um medicamento útil para o tratamento de distúrbios hiperproliferativos. O processo fornece uma via eficiente para (VIII) e para os intermediários úteis (VI) e (VII). A alquilação de (VII) com (VI) fornece o (I), que em última análise, é condensado com a 1-metil-1H-pirazol-5-amina (XIV). (Esquema A)

ESQUEMA A

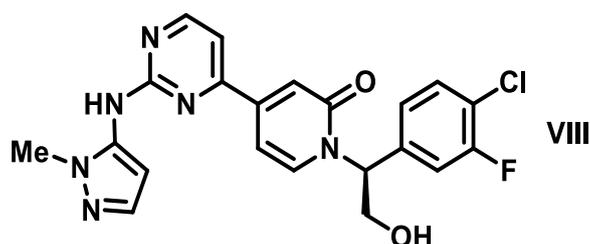


[005]A presente invenção ainda fornece uma redução assimétrica enzimática que possibilita a redução estereoespecífica de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietanona para fornecer o (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etan-1,2-diol (IV).

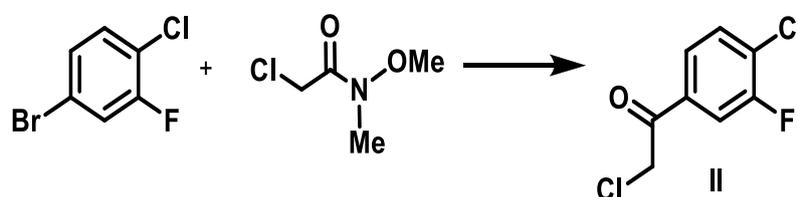
[006]A presente invenção também fornece um processo aprimorado para a preparação de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (VII).

[007]A presente invenção fornece um sal de besilato cristalino (VIIIb) com as propriedades físicas desejadas que possibilitam a formulação pronta e boa biodisponibilidade.

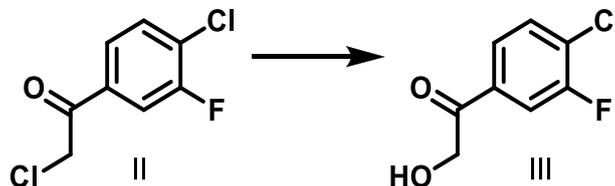
[008]Na realização 1, a presente invenção fornece os processos para a preparação de um composto de Fórmula VIII, os processos compreendem as etapas:



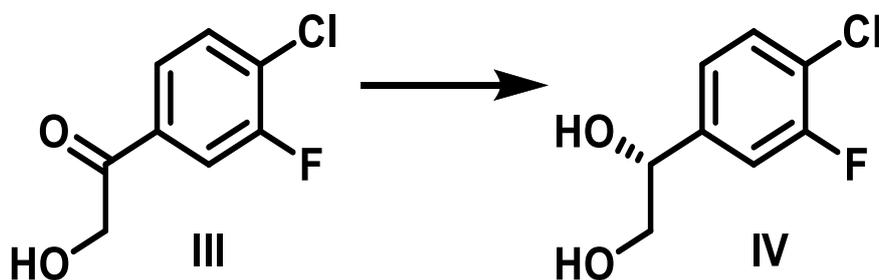
(a) do contato do 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenzeno com um agente de metalização, em um solvente orgânico aprótico, para obter um composto de organomagnésio, que é reagido com a 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida para obter a 2-cloro-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (II);



(b) do contato de (II) com o formato de sódio e ácido fórmico em etanol aquoso para obter a 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiacetona (III)

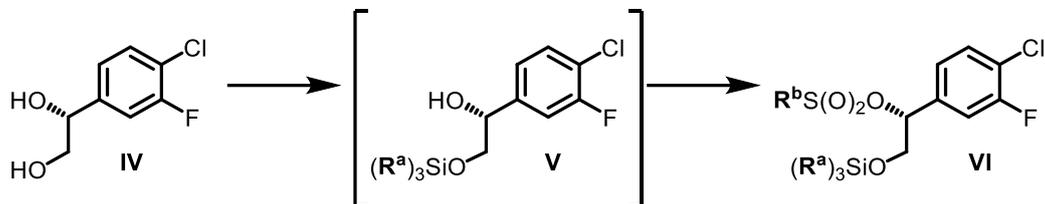


(c) do contato de (III) com uma cetorredutase para obter o (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etano-1,2-diol (IV);

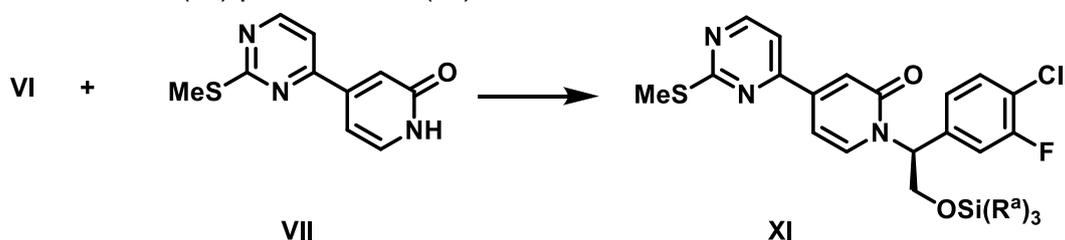


(d) do contato de (IV) com um cloreto de silila $(R^a)_3SiCl$ e, pelo menos, uma base em um solvente aprótico não polar para obter o (V) e, posteriormente, adicionando o cloreto de sulfonila $R^bS(O)_2Cl$ para obter o (VI), em que R^a , independentemente, em cada ocorrência, é a alquila C_1-C_6 ou fenila, e R^b é selecionado a partir de alquila C_1-C_4 ou fenila, opcionalmente

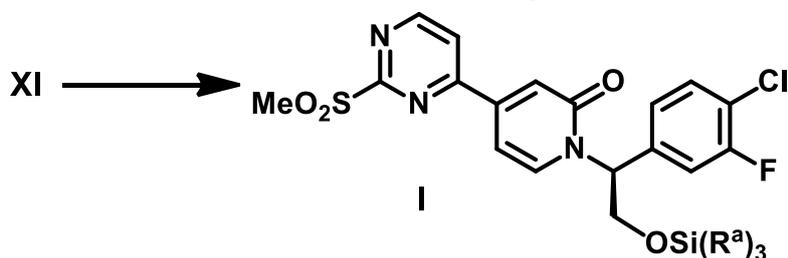
substituído por 1 a 3 grupos independentemente selecionados a partir de alquila C₁-C₃, halogênio, nitro, ciano, ou alcóxi C₁-C₃;



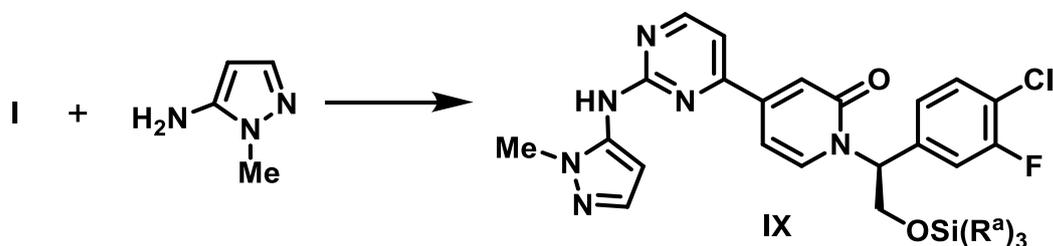
(e) do contato de 4-(2-(metilssulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (VII) com uma base forte em um solvente orgânico e, posteriormente, adicionando o (VI) para obter o (XI);



(f) do tratamento de (XI) com um agente oxidante para obter o (I);



(g) do tratamento de 1-metil-1H-pirazol-5-amina com uma base forte em um solvente aprótico, a temperatura reduzida e adicionando o composto de Fórmula I para obter o (IX); e,



(h) do contato de (IX) com um agente de de-sililação para obter o (VIII).

[009]Na realização 2, a presente invenção fornece os processos, de acordo com a realização 1, em que a cetorredutase na etapa (c) fornece um

excesso enantiomérico de, pelo menos, cerca de 98%.

[010]Na realização 3, a presente invenção fornece os processos da realização 2, em que a cetorredutase na etapa (c) é KRED-NADH-112.

[011]Na realização 4, a presente invenção fornece os processos da realização 2, em que a etapa (c) ainda compreende o NADH ou NADPH como um cofator.

[012]Na realização 5, a presente invenção fornece os processos da realização 4, em que o cofator é regenerado com um cossustrato selecionado a partir de um álcool secundário ou a partir de uma enzima adicional selecionado a partir de álcool desidrogenase, glicose desidrogenase, formato desidrogenase (*formatted dehydrogenase*), glicose-6-fosfato desidrogenase, fosfito desidrogenase ou hidrogenase.

[013]Na realização 6, a presente invenção fornece os processos de qualquer realização de 2 a 5, em que a etapa da cetorredutase é realizada em um meio aquoso, na presença do cossolvente orgânico a uma temperatura entre 1 e 50° C.

[014]Na realização 7, a presente invenção fornece os processos da realização 6, em que a etapa da cetorredutase produz uma suspensão homogênea.

[015]Na realização 8, a presente invenção fornece os processos da realização 1, em que o cloreto de silila é o cloreto de *terc*-butildimetilssilila, o cloreto de sulfonila é o cloreto de metanossulfonila, as bases na etapa (d) são o DMAP e TEA e o solvente aprótico não polar é o DCM e na etapa (e), o solvente orgânico é o dioxano.

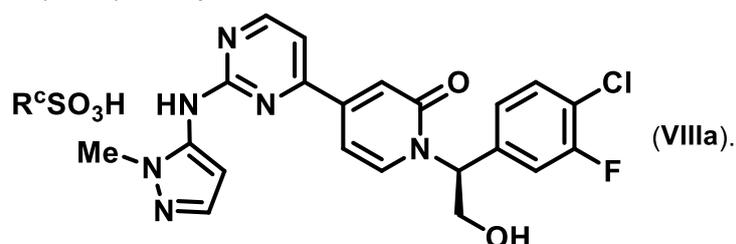
[016]Na realização 9, a presente invenção fornece os processos da realização 1, em que (R^a)₃Si é a *terc*-butildimetilssilila, R^b é a metila, e na etapa (e), a base forte é o hexametildisilazano de potássio e o solvente orgânico é a diglima.

[017]Na realização 10, a presente invenção fornece os processos da realização 1, em que na etapa (a), o agente de metalização é o *i*-PrMgCl e LiCl e o solvente é o THF, na etapa (c), a cetorredutase é KRED-NADH-112 e a etapa (c) ainda compreende o cofator NAD e o agente de reciclagem do cofator é a glicose desidrogenase, na etapa (d) (R^a)₃Si é a *terc*-butildimetilssilila, R^b é a metila, as bases são o DMAP e TEA e o solvente aprótico não polar é o DCM, e em a etapa (e), a base forte é o hexametildisilazano de potássio e o solvente orgânico é a diglima.

[018]Na realização 11, a presente invenção fornece os processos da realização 1, em que na etapa (a), o agente de metalização é o *i*-PrMgCl e LiCl e o solvente é o THF, na etapa (c), a cetorredutase é KRED-NADH-112 e a etapa (c) ainda compreende o NAD cofator e o agente de reciclagem do cofator é a glicose desidrogenase, na etapa (d) (R^a)₃Si é a *terc*-butildimetilssilila, R^b é a metila, as bases são o DMAP e TEA e o solvente aprótico não polar é o DCM, em a etapa (e), a base forte é o hexametildisilazano de potássio e o solvente orgânico é a diglima, e na etapa (g), a base forte é o hexametildisilazano de potássio e o solvente aprótico é o THF.

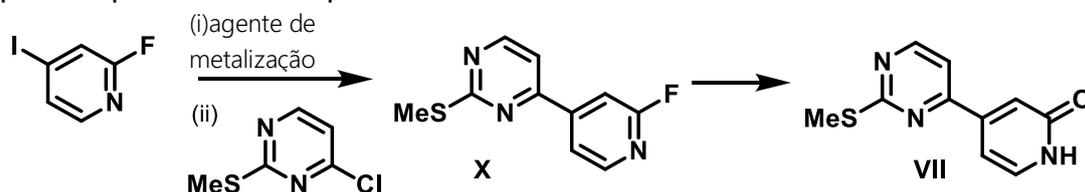
[019]Na realização 12, a presente invenção fornece os processos da realização 1, em que na etapa (a), o agente de metalização é o *i*-PrMgCl e LiCl e o solvente é o THF, na etapa (c), a cetorredutase é KRED-NADH-112 e a etapa (c) ainda compreende o NAD cofator e o agente de reciclagem do cofator é a glicose desidrogenase, na etapa (d) (R^a)₃Si é a *terc*-butildimetilssilila, R^b é a metila, as bases são o DMAP e TEA e o solvente aprótico não polar é o DCM, na etapa (e) a base forte é o hexametildisilazano de potássio e o solvente orgânico é a diglima, na etapa (g), a base forte é o hexametildisilazano de potássio e o solvente aprótico é o THF, e na etapa (h), o agente de de-sililação é o HCl metanólico.

[020]Na realização 13, a presente invenção fornece os processos, de acordo com a realização 1, em que o composto (VIII) a partir da etapa (h) entra em contato com um ácido sulfônico em um solvente orgânico e água para obter um sal de (VIIIa) em que R^c é um ácido sulfônico de arila



[021]Na realização 14, a presente invenção fornece os processos, de acordo com a realização 13, em que R^cSO₃H é o ácido benzenossulfônico e o solvente é metil etil cetona e água para obter o sal de besilato (VIIIb).

[022]Na realização 15, a presente invenção fornece os processos para a preparação de 4-(2-(metilssulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (VII), que compreende as etapas:



(a) do contato de 2-fluoro-4-iodopiridina com um agente de metalização, em um solvente orgânico aprótico, para obter um composto de organomagnésio, que é reagido com a 4-cloro-2(metiltio)pirimidina, na presença de um catalisador de paládio, para obter a 4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (X);

(b) do tratamento de (X) com o *tert*-butóxido de potássio em THF e, posteriormente, com um ácido aquoso, para obter a 4-(2-(metilssulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (VII).

[023]Na realização 16, a presente invenção fornece os processos, de acordo com a realização 15, em que o catalisador de paládio é o dicloreto de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridilo)paládio (II), o agente de

metalização é o *i*-PrMgCl e LiCl, e o solvente aprótico é o THF.

[024]Na realização 17, a presente invenção fornece o composto de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.

[025]Na realização 18, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas que compreendem o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[026]Na realização 19, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino.

[027]Na realização 20, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de difração em pó de raios X que compreende os picos em 6,16 a cerca de 0,2, 7,46 a cerca de 0,2, 16,36 a cerca de 0,2, 25,76 a cerca de 0,2 e 25,98 a cerca de 0,2 2 θ .

[028]Na realização 21, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de difração em pó de raios X, substancialmente conforme mostrado na Figura 1.

[029]Na realização 22, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de NMR ¹³C, substancialmente conforme mostrado na Figura 19.

[030]Na realização 23, a presente invenção fornece o

benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de NMR ¹⁹F, substancialmente conforme mostrado na Figura 20.

[031]Na realização 24, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de NMR ¹³C, substancialmente conforme mostrado na Figura 19 e um padrão de NMR ¹⁹F, substancialmente conforme mostrado na Figura 20.

[032]Na realização 25, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de NMR ¹⁹F, que compreende os picos em -111,1 a cerca de 0,4 ppm e -115,4 a cerca de 0,4 ppm em relação ao CFC₃ (a 293 K).

[033]Na realização 26, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de NMR ¹³C que compreende os picos em 157,7 a cerca de 0,2 ppm, 129,6 a cerca de 0,2 ppm, 125,8 a cerca de 0,2 ppm e 117,0 a cerca de 0,2 ppm em relação ao tetrametilsilano (a 293 K).

[034]Na realização 27, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de DSC, substancialmente conforme mostrado na Figura 2.

[035]Na realização 28, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas que compreendem o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, de acordo com qualquer uma das realizações de 19 a 27, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[036]Na realização 29, a presente invenção fornece o composto do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.

[037]Na realização 30, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas que compreendem o ácido *p*-toluenossulfônico (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[038]Na realização 31, a presente invenção fornece o ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino.

[039]Na realização 32, a presente invenção fornece a Forma A do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino.

[040]Na realização 33, a presente invenção fornece a Forma A do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de difração em pó de raios X que compreende os picos em 5,76 a cerca de 0,2, 13,44 a cerca de 0,2, 15,64 a cerca de 0,2, 19,40 a cerca de 0,2 2 θ .

[041]Na realização 34, a presente invenção fornece a Forma A do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de difração em pó de raios X, substancialmente conforme mostrado na Figura 12.

[042]Na realização 35, a presente invenção fornece a Forma A do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que

possui um padrão de DSC, substancialmente conforme mostrado na Figura 13.

[043]Na realização 36, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas que compreendem a Forma A do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, de acordo com as reivindicações de 31 a 35, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[044]Na realização 37, a presente invenção fornece a Forma B do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino.

[045]Na realização 38, a presente invenção fornece a Forma B do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de difração em pó de raios X que compreende os picos em 7,02 a cerca de 0,2, 16,30 a cerca de 0,2, 17,30 a cerca de 0,2, 21,86 a cerca de 0,2 2 θ .

[046]Na realização 39, a presente invenção fornece a Forma B do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de difração em pó de raios X, substancialmente conforme mostrado na Figura 15.

[047]Na realização 40, a presente invenção fornece a Forma B do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de DSC, substancialmente conforme mostrado na Figura 16.

[048]Na realização 41, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas que compreendem a Forma B do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, de acordo com

qualquer uma das realizações de 37 a 40, e um excipiente farmacologicamente aceitável.

[049]Na realização 42, a presente invenção fornece o composto do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.

[050]Na realização 43, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas que compreendem o ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona e um excipiente farmacologicamente aceitável.

[051]Na realização 44, a presente invenção fornece o ácido naftalenodissulfônico (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino.

[052]Na realização 45, a presente invenção fornece a Forma I do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino.

[053]Na realização 46, a presente invenção fornece a Forma I do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de difração em pó de raios X que compreende os picos em 12,50 a cerca de 0,2, 13,86 a cerca de 0,2 2 θ .

[054]Na realização 47, a presente invenção fornece a Forma I do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de difração em pó de raios X, substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

[055]Na realização 48, a presente invenção fornece a Forma I do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.

((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de DSC, substancialmente conforme mostrado na Figura 7.

[056]Na realização 49, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas que compreendem a Forma I do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, de acordo com qualquer uma das realizações de 44 a 48 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[057]Na realização 50, a presente invenção fornece a Forma II do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino.

[058]Na realização 51, a presente invenção fornece a Forma II do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de difração em pó de raios X que compreende os picos em 12,80 a cerca de 0,2, 22,42 a cerca de 0,2, 24,92 a cerca de 0,2 2θ .

[059]Na realização 52, a presente invenção fornece a Forma II do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de difração em pó de raios X, substancialmente conforme mostrado na Figura 8.

[060]Na realização 53, a presente invenção fornece a Forma II do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de DSC, substancialmente conforme mostrado na Figura 9.

[061]Na realização 54, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas que compreendem a Forma II do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-

metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, de acordo com as reivindicações de 50 a 53 e um excipiente farmacologicamente aceitável.

[062]Na realização 55, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona amorfo.

[063]Na realização 56, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona amorfo que possui um padrão de difração em pó de raios X, substancialmente conforme mostrado na Figura 21.

[064]Na realização 57, a presente invenção fornece o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona amorfo que possui um padrão de DSC, substancialmente conforme mostrado na Figura 22.

[065]Na realização 58, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas que compreendem o benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona amorfo, de acordo com qualquer uma das realizações de 55 a 57 e um excipiente farmacologicamente aceitável.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[066]A Figura 1 mostra o padrão de XRPD da Forma A do besilato cristalino (VIII).

[067]A Figura 2 mostra a análise por DSC e TGA da Forma A do besilato cristalino (VIII).

[068]A Figura 3 mostra a análise da estrutura de cristal único da Forma A do besilato cristalino (VIII).

[069]A Figura 4 mostra o padrão de XRPD da base livre (VIII).

[070]A Figura 5 mostra a análise por DSC de base livre (VIII).

[071]A Figura 6 mostra o padrão de XRPD da Forma I do ácido naftalenodissulfônico (VIII).

[072]A Figura 7 mostra a análise por DSC da Forma I do ácido naftalenodissulfônico (VIII).

[073]A Figura 8 mostra o padrão de XRPD da Forma II do ácido naftalenodissulfônico (VIII) com uma pequena quantidade de Forma I.

[074]A Figura 9 mostra a análise por DSC da Forma II do ácido naftalenodissulfônico (VIII).

[075]A Figura 10 mostra o padrão de DVS da Forma I do ácido naftalenodissulfônico (VIII).

[076]A Figura 11 mostra o padrão de XRPD do solvato IPA do ácido toluensulfônico (VIII).

[077]A Figura 12 mostra o padrão de XRPD da Forma A do ácido toluensulfônico (VIII).

[078]A Figura 13 mostra a análise por DSC da Forma A do ácido toluensulfônico (VIII).

[079]A Figura 14 mostra o padrão de DVS da Forma A do ácido toluensulfônico (VIII).

[080]A Figura 15 mostra o padrão de XRPD de uma mistura de ácido toluensulfônico (VIII) amorfo e a Forma B.

[081]A Figura 16 mostra a análise por DSC de uma mistura de ácido toluensulfônico (VIII) amorfo e a Forma B.

[082]A Figura 17 mostra o padrão de XRPD do ácido toluensulfônico (VIII) amorfo.

[083]A Figura 18 mostra a análise por DVS de sal de besilato (VIII), Forma A.

[084]A Figura 19 mostra o padrão de NMR de estado sólido ^{13}C da Forma A do besilato cristalino (VIII).

[085]A Figura 20 mostra o padrão de NMR de estado sólido ^{19}F da Forma A do besilato cristalino (VIII).

[086]A Figura 21 mostra o padrão de XRPD do besilato (VIII) amorfo.

[087]A Figura 22 mostra a análise por DSC do besilato (VIII) amorfo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[088]No momento, será feita referência em detalhes a determinadas realizações da presente invenção, seus exemplos estão ilustrados nas estruturas e fórmulas anexas. Enquanto a presente invenção será descrita em conjunto com as reivindicações enumeradas, será entendido que não pretender limitar a presente invenção a essas reivindicações. A invenção pretende abranger todas as alternativas, modificações e equivalências, que podem ser incluídas dentro do escopo da presente invenção conforme definido pelas reivindicações. Um técnico do assunto irá reconhecer diversos métodos e materiais similares ou equivalências aos descritos no presente, que podem ser utilizados na prática da presente invenção. A presente invenção não está de maneira alguma limitada aos métodos e materiais descritos. No caso em que uma ou mais das literaturas, patentes, e materiais similares incorporados diferirem ou contradizerem esta aplicação, que inclui, mas não está limitada à utilização dos termos definidos, técnicas descritas, ou similares, esta aplicação irá controlar.

[089]Conforme utilizado no presente relatório descritivo, em uma frase de transição ou no corpo da realização, os termos “compreende(m)” e “que compreende” devem ser interpretados como possuindo um significado aberto. Isto é, os termos devem ser interpretados como sinônimos dos termos “possui, pelo menos” ou “inclui, pelo menos”. Quando utilizado no contexto de um processo, o termo “que compreende” significa que o processo inclui, pelo

menos, as etapas citadas, mas pode incluir etapas adicionais. Quando utilizado no contexto de um composto ou composição, o termo “que compreende” significa que o composto ou a composição inclui, pelo menos, os aspectos ou componentes recitados, mas também pode incluir os aspectos ou componentes adicionais. Além disso, os termos “inclui”, “incluindo” e “que inclui”, quando utilizados no presente relatório descritivo e nas reivindicações que se seguem pretendem especificar a presença de aspectos estabelecidos, números inteiros, componentes, ou etapas, mas não excluem a presença ou adição de um ou mais outros aspectos, números inteiros, componentes, etapas, ou seus grupos.

[090]O termo “cerca de”, quando utilizado em conjunto com as horas, indica a cerca de 5 horas. O termo “cerca de”, quando utilizado em conjunto com as temperaturas indica a cerca de 5 graus Celsius. O termo “cerca de”, quando utilizado em conjunto com porcentagens ou outros valores, indica a cerca de 10%.

[091]O termo “quiral” se refere às moléculas que possuem a propriedade de não sobreponibilidade do parceiro de imagens em espelho, enquanto o termo “aquiral” se refere às moléculas que são sobreponíveis em seu parceiro de imagens em espelho.

[092]O termo “isômero” se refere aos compostos com a mesma Fórmula, mas um arranjo diferente de átomos na molécula e propriedades diferentes.

[093]O termo “estereoisômeros” se refere aos compostos que possuem a constituição química idêntica, mas diferem em relação à disposição dos átomos ou grupos no espaço.

[094]O termo “diastereômero” se refere a um estereoisômero com dois ou mais centros de quiralidade e cujas moléculas não são imagens em espelho uma da outra. Os diastereômeros apresentam diferentes propriedades físicas, por exemplo, os pontos de fusão, pontos de ebulição, propriedades

espectrais, e reatividades. As misturas de diastereoisômeros podem separar nos procedimentos analíticos de elevada resolução, tais como a eletroforese e cromatografia.

[095]O termo “enantiômeros” se refere a dois estereoisômeros de um composto que são imagens em espelho não sobreponíveis uma da outra.

[096]As definições estereoquímicas e convenções utilizadas no presente, em geral, seguem o S.P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York, e Eliel, E. e Wilen, S., “*Stereochemistry of Organic Compounds*”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Os compostos descritos no presente podem conter os centros assimétricos ou quirais e, por conseguinte, existem em diferentes formas estereoisoméricas. Muitos compostos orgânicos existem em formas opticamente ativas, isto é, eles possuem a capacidade de rodar o plano da luz polarizada no plano. Ao descrever um composto opticamente ativo, os prefixos D e L ou R e S são utilizados para indicar a configuração absoluta da molécula em torno do(s) seu(s) centro(s) quiral(is). Os prefixos d e l ou (+) e (-) são empregues para designar o sinal de rotação da luz polarizada no plano pelo composto, (-) ou l significa que o composto é levorrotatório. Um composto com o prefixo (+) ou d é dextrorrotatório. Para uma determinada estrutura química, estes estereoisômeros são idênticos exceto que são imagens em espelho um do outro. Um estereoisômero específico também pode ser referido como um enantiômero, e uma mistura desses isômeros é muitas vezes denominada uma mistura enantiomérica. Uma mistura 50:50 de enantiômeros é referida como uma mistura rásica ou um racemato, que pode ocorrer quando não se verificou nenhuma esteoseleção ou estereoespecificidade em uma reação ou processo químico. Os termos “mistura racêmica e “racemato” se referem a uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, desprovidas de atividade ótica.

[097]O presente processo, conforme descrito no presente,

também pode ser utilizado para a preparação dos compostos isotopicamente marcados da presente invenção, que são idênticos aos citados no presente, exceto no fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que possui uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento especial, conforme especificado são contemplados dentro do âmbito dos compostos da presente invenção e suas utilizações. Os exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da presente invenção incluem os isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, cloro e iodo, tais como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I . Determinados compostos isotopicamente marcados da presente invenção (por exemplo, aqueles marcados com ^3H e ^{14}C) são úteis no composto e/ou análises de distribuição do tecido de substrato. Os isótopos tritiados (^3H) e carbono-14 (^{14}C) são úteis devido à sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com os isótopos mais pesados tais como o deutério (isto é, ^2H) pode fornecer determinadas vantagens terapêuticas resultantes de uma maior estabilidade metabólica (por exemplo, aumento na meia-vida *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzida) e, por conseguinte, podem ser de preferência em algumas circunstâncias. Os isótopos emissores de pósitron, tais como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C e ^{18}F são úteis para os estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET) para examinar a ocupação do receptor do substrato. Os compostos isotopicamente marcados da presente invenção, em geral, podem ser preparados seguindo os procedimentos análogos aos descritos nos Exemplos abaixo no presente, substituindo um reagente isotopicamente marcado por um reagente não isotopicamente marcado.

[098]O termo “tautômero” ou “forma tautomérica” se refere aos isômeros estruturais de energias diferentes que são interconvertíveis através

de uma barreira de baixa energia. Por exemplo, os tautômeros de prótons (também conhecido como tautômeros prototrópicos) incluem as interconversões por meio da migração de um próton, tais como as isomerizações do ceto-enol e imina-enamina. Os tautômeros de Valence incluem as interconversões através da reorganização de alguns dos elétrons de ligação.

[099]O termo solvente “aprótico” (ou não polar) significa os solventes orgânicos, tais como o éter de dietila, ligroína, pentano, hexano, cicloexano, heptano, clorofórmio, benzeno, tolueno, dioxano, tetraidrofurano, diclorometano ou acetato de etila.

[0100]O termo “solvente aprótico polar” se refere aos solventes orgânicos tais como a formamida, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, N-metilpirrolidona ou hexamtilfosforamida.

[0101]O termo “solvente prótico polar” se refere aos solventes orgânicos, tais como os alcanóis inferiores, ácido fórmico ou ácido acético.

[0102]O termo “solvente etéreo” se refere aos solventes, tais como o tetraidrofurano, dimetoxietano, dioxano ou éteres de dialquila tais como o éter de dietila e éter metil-*terc*-butila.

[0103]O termo “derivado” de um composto, conforme utilizado no presente, significa um composto obtido a partir do composto original através de um processo químico simples.

[0104]O termo “grupo de proteção” conforme utilizado no presente, se refere a um grupo químico que (a) preserva um grupo reativo de participar em uma reação química indesejada; e (b) pode ser facilmente removido após a proteção do grupo reativo não ser mais necessária. Por exemplo, o grupo benzila é um grupo de proteção para uma função hidroxila primária.

[0105]O termo “grupo de proteção de hidroxila” ou “grupo de

proteção de álcool” significa um grupo de proteção que preserva um grupo hidróxi que de outra maneira seria modificado através de determinadas reações químicas. Um grupo de proteção de hidroxila pode ser um éter, um éster, ou silano que pode ser facilmente removido após a conclusão de todas as outras fases de reação, tal como um grupo acila inferior (por exemplo, o grupo acetila ou propionila ou um grupo dimetil-*t*-butilssilila), ou um grupo araquila (por exemplo, o grupo benzila, opcionalmente substituído no anel fenila). O termo “cloreto de silila” conforme utilizado no presente, se refere ao $(R^a)_3SiCl$, em que R^a , independentemente, em cada ocorrência, é a alquila C_1-C_6 ou fenila.

[0106]O termo “reagente de desproteção” conforme utilizado no presente, se refere aos reagentes em contato com uma porção química protegida para remover os grupos de proteção. Os reagentes e protocolos para a desproteção são bem conhecidos e podem ser encontrados em Greene e Wuts ou em Harrison e Harrison (*infra*). Um técnico no assunto nas artes químicas irá considerar que, em algumas ocasiões, os protocolos devem ser otimizados para uma molécula especial, e tal otimização é satisfatória para a capacidade do técnico no assunto.

[0107]O termo “opcional” ou “opcionalmente” conforme utilizado no presente, significa que um evento ou circunstância descrito posteriormente pode, mas não precisa ocorrer, e que a descrição inclui os exemplos em que o evento ou circunstância ocorre e os exemplos que não ocorrem. Por exemplo, o termo “grupo arila opcionalmente mono- ou dissustituído por um grupo alquila” significa que a alquila pode, mas não necessita estar presente, e a descrição inclui as situações em que o grupo arila é mono- ou dissustituído por um grupo alquila e as situações em que o grupo arila é não substituído pelo grupo alquila.

[0108] Conforme utilizado no presente, o termo “tratar”, “entrar em contato” ou “reagir” quando se refere a uma reação química significa adicionar

ou misturar dois ou mais reagentes sob condições adequadas para a produção do produto desejado e/ou indicado. Deve ser observado que a reação que produz o produto desejado e/ou indicado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois reagentes que foram inicialmente adicionados, isto é, pode existir um ou mais intermediários que são produzidos na mistura que em última análise conduzem à formação do produto desejado e/ou indicado.

[0109]O termo “grupo de saída” possui o significado convencionalmente associado a ele na química orgânica sintética, isto é, um átomo ou um grupo capaz de ser deslocado por um nucleófilo, e inclui o halo (tais como o cloro, bromo, e iodo), alcanossilfonilóxi, arenossilfonilóxi, alquilcarbonilóxi (por exemplo, o acetóxi), arilcarbonilóxi, mesilóxi, tosilóxi, trifluorometanossilfonilóxi, arilóxi (por exemplo, o 2,4-dinitrofenóxi), metóxi, N,O-dimetilidroxilamino, e similares. O termo “cloreto de sulfonila” se refere a um composto $R^bS(O)_2Cl$, em que R^b é selecionado a partir de alquila C_1-C_4 ou fenila, opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos independentemente selecionados a partir de alquila C_1-C_3 , halogênio, nitro, ciano, alcóxi C_1-C_3 .

[0110]Um reagente de Wittig pode ser utilizado para a formação de um alceno de um aldeído. O reagente de Wittig, em geral, é preparado a partir de um sal de fosfônio, o qual por sua vez é produzido através da reação de trifenilfosfina com um halogeneto de alquila. Para formar o reagente de Wittig (ileto), o sal de fosfônio, em suspensão em um solvente tal como o éter de dietila ou THF e tratado com uma base forte, tal como o fenil-lítio ou n-butil-lítio.

[0111]A diidroxilação de biidroxilação de Sharpless é utilizada na preparação enantiosseletiva de 1,2-dióis a partir de olefinas proquirais. Este procedimento é realizado com um catalisador de ósmio e um oxidante estequiométrico [por exemplo, o $K_3Fe(CN)_6$ ou óxido de N-metilmorfolina

(NMO)]; é realizada em uma solução tamponada para assegurar um pH estável, uma vez que a reação prossegue mais rapidamente sob condições ligeiramente básicas. A enantiosseletividade é alcançada através da adição de ligantes quirais enantiomericamente enriquecidos [(DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PHAL ou seus derivados]. Estes reagentes estão também disponíveis como misturas estáveis pré-embalados (AD-mix α e AD-mix β , AD = diidroxilação assimétrica) para ambos as preferências enantioméricas.

[0112]Os presentes processos podem utilizar o método de Karl Fischer para determinar quantidades vestigiais de água em uma amostra. Este método pode ser abreviado “KF”.

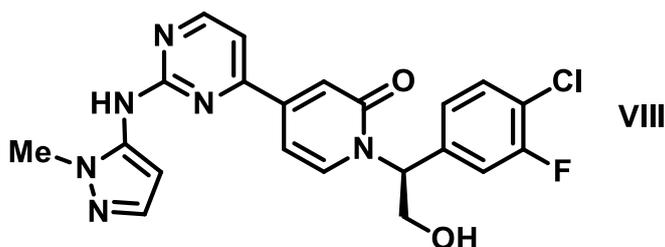
[0113]Nos métodos de preparação dos compostos descritos no presente, pode ser vantajoso separar os produtos de reação uns dos outros e/ou a partir de materiais de partida. Os produtos desejados de cada etapa ou série de etapas são separados e/ou purificados (daqui em diante separados) até ao grau desejado de homogeneidade através das técnicas comuns no estado da técnica. Normalmente, tais separações envolvem a extração de múltiplas fases, cristalização a partir de um solvente ou mistura de solvente, destilação, sublimação ou cromatografia. A cromatografia pode envolver qualquer número de métodos incluindo, por exemplo: a fase inversa e fase normal; exclusão de tamanho; troca iônica; pressão elevada, média e baixa, métodos e aparelhos de cromatografia líquida; pequena escala analítica; leito móvel simulado (SMB) e cromatografia de camada fina ou espessa preparativa, bem como as técnicas da camada fina em pequena escala e da cromatografia de modo *flash*.

[0114]Uma outra classe dos métodos de separação envolve o tratamento de uma mistura com um reagente selecionado para ligar ou, de outra maneira, tornar separável um produto desejado, material de partida não reagido, reação do produto, ou similares. Esses reagentes incluem os

adsorventes ou absorventes, tais como o carbono ativado, peneiras moleculares, meios de troca de íons, ou similares. De maneira alternativa, os reagentes podem ser os ácidos, no caso de um material básico, as bases, no caso de um material ácido, os reagentes de ligação, tais como os anticorpos, proteínas de ligação, os agentes quelantes seletivos tais como os éteres de coroa, reagentes de extração de íons líquido / líquido (LIX), ou similares.

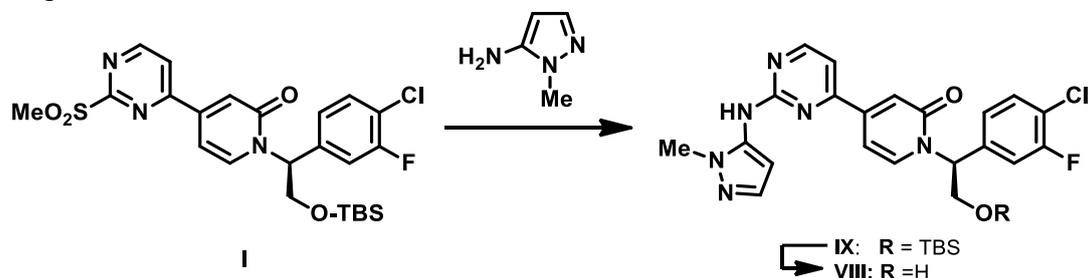
[0115]A seleção dos métodos adequados de separação depende da natureza dos materiais envolvidos. Por exemplo, o ponto de ebulição e o peso molecular na destilação e sublimação, a presença ou ausência dos grupos funcionais polares na cromatografia, estabilidade dos materiais em meios ácidos e básicos na extração de múltiplas fases, e similares. Um técnico no assunto irá aplicar as técnicas com maior probabilidade de alcançar a separação desejada.

[0116]A presente invenção fornece um processo para a preparação de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (VIII), que possui a estrutura

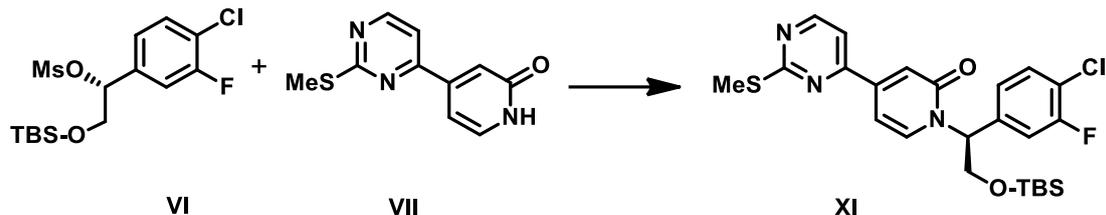


- e é um inibidor potente de quinase ERK e útil como um medicamento para o tratamento de câncer ou de outros distúrbios hiperproliferativos. A condensação de (I) e 1-metil-1H-pirazol-5-amina (XIV) na presença de uma base forte, fornecer o (IX), que é prontamente convertido em (VIII), através do contato do éter silílico com o ácido aquoso. A base livre amorfa obtida pode ser convertida em um sal cristalino de ácido sulfônico de arila. O termo “ácido sulfônico de arila”, conforme utilizado no presente, se refere a um ácido sulfônico de benzeno ou um grupo mono- ou dissulfônico de

naftaleno em que o anel arila é opcionalmente substituído por metila ou halogênio.



[0117]A presente invenção ainda fornece um processo para a fabricação de intermediário I primeiramente através do tratamento de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (VII) com uma base forte e a alquilação do composto resultante com o metansulfonato de (R)-2-((*tert*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etila (VI).

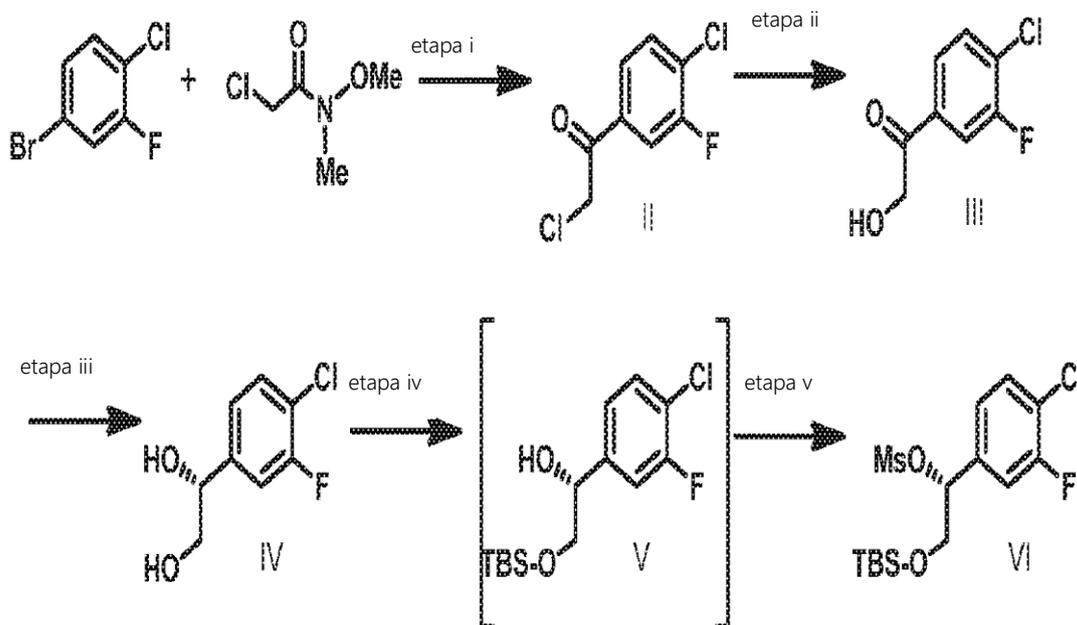


[0118]A N-alquilação de amidas pode ser realizada sob uma variedade de condições básicas bem conhecidas para o técnico no assunto. A reação normalmente é realizada em solventes apróticos tais como o THF, DMF, DMSO, NMP ou suas misturas, a temperaturas entre -78°C e 100°C . as bases normalmente utilizadas são os reagentes de Grignard, hidreto de sódio, hidreto de potássio, metóxido de sódio, *tert*-butóxido de potássio, hexametildisilazida de lítio, hexametildisilazida de sódio ou hexametildissilazida de potássio. O tratamento de (VII) com a hexametildisilazida de potássio em diglima à temperatura ambiente possibilita a formação do sal de lítio de (VII), após o que o mesilato (VI) foi introduzido e a reação aquecida a 90° durante 4 h.

[0119]A oxidação de um tio-éter para um sulfóxido ou uma sulfona, em geral, é fácil e numerosos reagentes são conhecidos que são

capazes de realizar esta transformação. As oxidações de enxofre, em geral, são realizadas com a solução aquosa de peróxido de hidrogênio, NaIO_4 , *terc*-butilipoclorito, nitritos de acila, perborato de sódio, persulfato de hidrogênio e potássio ou os perácidos tais como o ácido peracético e ácido metacloroperbenzóico. Normalmente, com cerca de um equivalente de oxidante, o sulfóxido pode ser isolado. A exposição a dois ou mais equivalentes resulta em oxidação para a sulfona. A oxidação de (XI) com o MCPBA em MTBE à temperatura ambiente fornece o (I).

ESQUEMA B



(i) $i\text{-PrMgCl}$, LiCl , THF; (ii) HCO_2Na , HCO_2H ; H_2O , EtOH; (iii) GDH-105, ácido morfolieetanosulfônico; MgCl_2 , PEG6000, heptano, 1% em peso de KRED-NADH-112, NAD, glicose (iv) TBSCl, DMAP, TEA, DCM, de 20 a 25°C , 15 h; (v) MsCl, DCM, de 20 a 25°C , 3h

[0120]O mesilato (VI) foi preparado em cinco etapas iniciando a partir de 1-bromo-4-cloro-3-fluorobenzeno, o qual foi convertido no reagente de Grignard e entra em contato com a 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida para obter a cetona (II). A condensação dos compostos de organolítio e de

organomagnésio com as N,O-dimetilhidroxiamidas fornece as cetonas correspondentes. (S. Nahm e D.M.Weinreb, S. M., *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3.815) O reagente de Grignard foi formado através do tratamento de 1-bromo-4-cloro-3-fluorobenzeno com o cloreto de magnésio de isopropila na presença de LiCl. Acredita-se que a adição de sais aumenta a reatividade dos reagentes de Grignard, promovendo a dissolução dos agregados poliméricos conhecidos por existir em soluções clássicas de reagentes de Grignard. (A. Krasovskiy e P. Knochel, *Angew Chem Int Ed.* 2004 43: 3.333). Após a reação de Grignard ser bruscamente resfriada com o HCl a 1 N, a fase orgânica foi lavada com água e concentrada. O formato de sódio, etanol, ácido fórmico e água foram adicionados e a mistura foi aquecida a de 80 a 90° C para obter a cetona α -hidróxi (III).

[0121]A redução catalisada por enzima de cetonas frequentemente prossegue com elevada estereosseletividade, em geral, na presença de NADH ou NADPH como cofator que é regenerada *in situ*. (J.C. Moore *et al.*, *Acc Chem Res*, 2007 40 (12): 1.412-1.419). As enzimas oxidoreductase microbianas de preferência encontradas em leveduras, bactérias ou células de mamíferos e a teoxidoreductase podem ser aplicadas sob a forma de enzima(s) isolada(s) ou células inteiras, opcionalmente na forma imobilizada através de um dos numerosos métodos convencionais descritos na literatura.

[0122]O cofator oxidado, como uma regra, é continuamente regenerado com um álcool secundário como cossustrato. Os cossustratos típicos podem ser selecionados a partir de 2-propanol, 2-butanol, pentan-1,4-diol, 2-pentanol, 4-metil-2-pentanol, 2-heptanol, hexan-1,5-diol, 2-heptanol ou 2-octanol, de preferência, o 2-propanol. De preferência, o cofator que é regenerado por meio do cossustrato na mesma enzima também catalisa a reação alvo. A acetona formada quando 2-propanol é utilizado como

cossustrato está em uma outra realização de preferência continuamente removida a partir da mistura de reação.

[0123]O cofator pode ser regenerado através da incorporação de uma enzima oxidando o seu substrato natural adicional e fornecendo o cofator reduzido. Por exemplo, a álcool secundário desidrogenase/álcool, glicose desidrogenase/glicose, formato desidrogenase /ácido fórmico , glicose-6-fosfato desidrogenase/glicose-6-fosfato, fosfito desidrogenase/fosfito ou hidrogenase/hidrogênio molecular e similares. Além disso, os métodos de regeneração eletroquímicos são conhecidos, bem como os métodos de cofator de regeneração química que compreendem um catalisador de metal e um agente de redução são adequados. Os sistemas de catalisador/cofator/cossustrato de preferência podem variar com diferentes cetonas.

[0124]A redução enzimática é realizada em um meio aquoso na presença de um cossolvente orgânico que pode ser selecionado, por exemplo, a partir de glicerol, 2-propanol, éter de dietila, éter de *terc*-butilmetila, éter de diisopropila, dibutiléter, acetato de etila, acetato de butila, heptano, hexano ou cicloexeno ou suas misturas. A presença de um cossolvente orgânico é especialmente vantajosa uma vez que uma suspensão homogênea pode ser formada, que possibilita a separação simples do álcool desejado de Fórmula IV. A temperatura de reação para a redução enzimática normalmente é mantida em um intervalo entre 1° C e 50° C, de preferência, entre 20° C e 40° C.

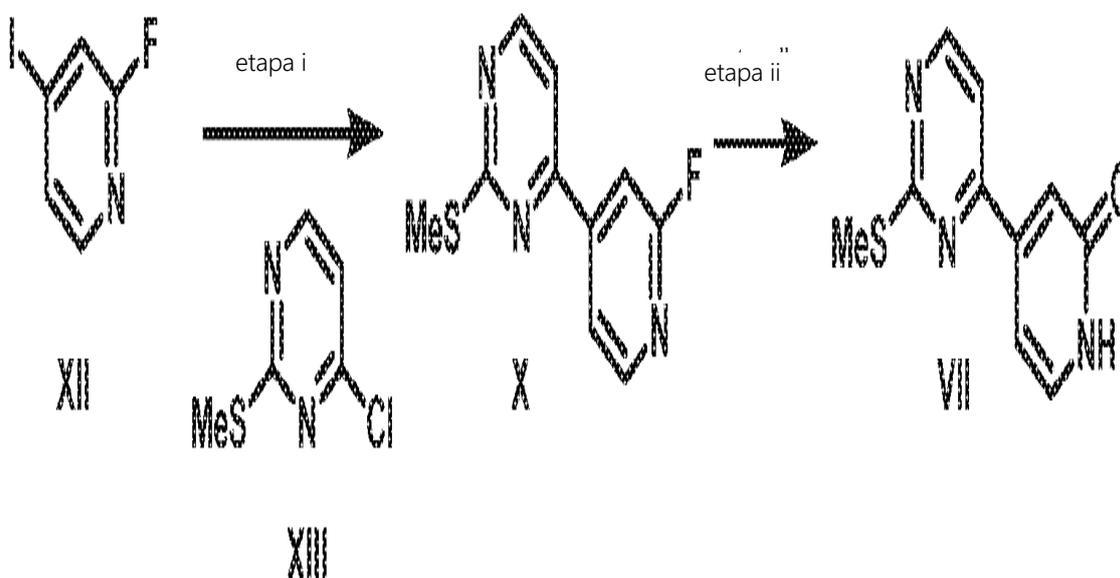
[0125]A concentração da reação (isto é, a concentração de cetona e álcool correspondente) normalmente é mantida a 1% a 25%, de preferência, entre 10 e 20%.

[0126]Em uma realização especial do presente processo, a redução assimétrica de (III) foi catalisada por KRED-NADH-112 (Codexis Inc., Redwood City, CA, EUA) na presença do cofator NAD oxidado, a enzima

reciclagem GDH-105 (Codexis Inc., Redwood City, CA, EUA) e a última glicose redutora obter o composto (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etano-1,2-diol em 99,5% de excesso enantiomérico de uma conversão química quantitativa.

[0127]As etapas finais incluem a proteção seletiva do álcool primário com o cloreto de *tert*-butildimetilssilila, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e trietilamina (TEA) em DCM e a posterior formação do éster de sulfonato de metano com o cloreto de sulfonila de metano DMAP e TEA em DCM, que pode ser sequencialmente transportado em um recipiente de reação para fornecer o metansulfonato de (R)-2-((*tert*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etila (VI).

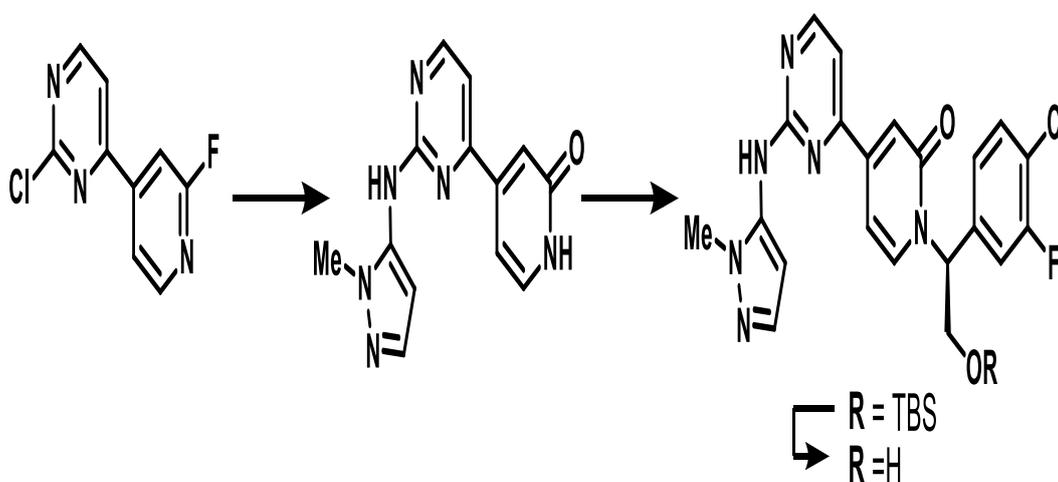
[0128]Um técnico no assunto irá considerar que o processo pode ser aplicado, de maneira vantajosa, em outros derivados substituídos de bromobenzeno.



(i) 1,0% de PEPPSI (i-Pr), i-PrMgCl, LiCl, THF; etapa (ii) (a) *tert*-BuOK, THF (b) 1N H₂SO₄, THF, RT

[0129]A 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (VII) foi preparada através do acoplamento catalisado por paládio de 4-cloro-2-tiometilpirimidina (XIII) e 2-fluoro-4-iodopiridina (XII). O reagente de Grignard foi

preparado através da transmetalização com *i*-PrMgCl na presença de LiCl (Krasovskiy, acima) e tratando a heteroarila resultante de Grignard com o (XIII), na presença de PEPPSI (*i*-Pr) dicloreto de ([1,3-bis (2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridilo)paládio (II), CASRN 905459-27-0). A reação de (X) com o *tert*-butóxido de potássio forneceu a 4-(2-(*tert*-butoxi)-piridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina, que foi tratada com o H₂SO₄ para remover o grupo *tert*-butila e fornecer o (VII).



[0130]A sequência das etapas pode ser modificada sem sair do âmbito da presente invenção conforme descrito no presente. Em uma variante, um derivado de pirimidina de 2,4-dissubstituído, tal como a 2,4-dicloro-pirimidina ou 4-cloro-2-metiltiopirimidina, é acoplado com o ácido 2-fluoropiridin-4-ilborônico (Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano), para obter a 2-cloro-4-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidina, que é condensada com a 1-metil-1H-pirazol-5-amina (LiHMDS, THF) e hidrolisada para obter a 4-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, que pode ser alquilada conforme descrito anteriormente utilizando dois equivalentes de base.

[0131]As abreviações normalmente utilizadas incluem: a acetila (Ac), aquoso (aq.), atmosferas (Atm), *tert*-butoxicarbonila (Boc), pirocarbonato de di-*tert*-butila ou anidrido de boc (BOC₂O), benzila (Bn), benzotriazol-1-iloxi-*tris*-(dimetilamino)fosfônio (BOP), butila (Bu), benzoíla

(Bz), Número de Registro nos Abstratos Químicos (CASRN), benzilaxicarbonila (CBZ ou Z), diimidazol de carbonila (CDI), dibenzilidenoacetona (DBA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietila (DEAD), di-*iso*-propilazodicarboxilato (DIAD), de di-*iso*-butilalumiohidrido (DIBAL ou DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetila (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etila (Et), éter dietílico (Et₂O), acetato de etila (EtOAc), etanol (EtOH), éster de etila do ácido 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxílico (EEDQ), éter de dietila (Et₂O), ácido acético O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluorofosfato (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografia líquida de pressão elevada (HPLC), *iso*-propanol (IPA), hexametildisilazida de lítio (LiHMDS), diisopropilamida de lítio (LDA), metanol (MeOH), ponto de fusão (mp), MeSO₂-(mesila ou Ms), metila (Me), acetonitrila (MeCN), ácido *m*-cloroperbenzóico (MCPBA), espectro de massa (ms), éter de metila de *terc*-butila (MTBE), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridínio (PCC), éter de petróleo (éter de petróleo, isto é, os hidrocarbonetos), fenila (Ph), propila (Pr), *iso*-propila (i-Pr), libras por polegada quadrada (psi), hexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino-fosfônio (PyBrOP), piridina (pir), temperatura ambiente (rt ou RT), satd. (saturado), éter de *terc*-butimetila (TBME), *terc*-butildimetilssilila ou t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA ou Et₃N), triflato ou CF₃SO₂-(Tf), ácido acético de trifluoro (TFA), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU), cromatografia de camada fina (TLC),

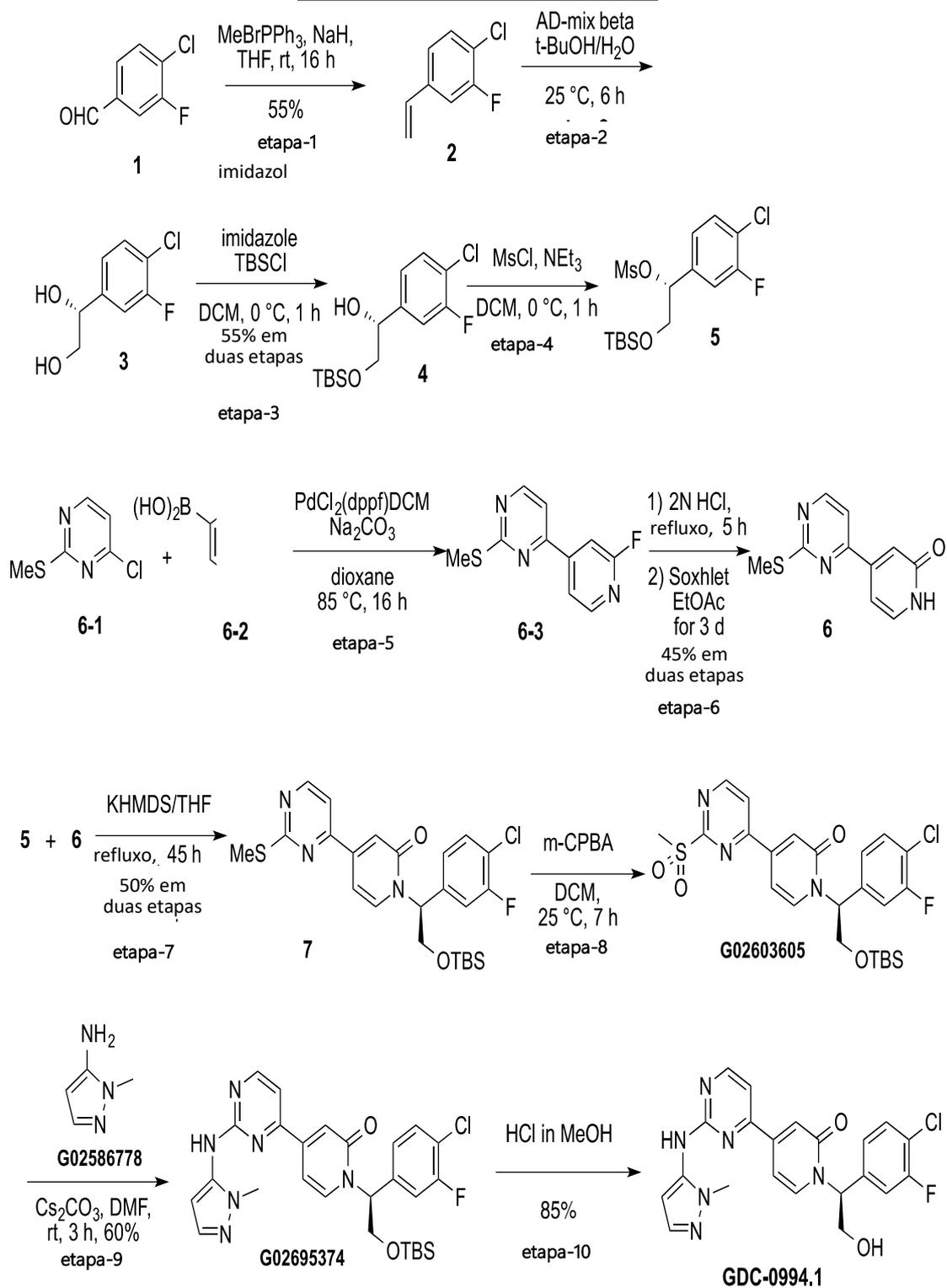
tetraidrofurano (THF), tetrametiletenodiamina (TMEDA), trimetilssilila ou Me₃Si (TMS), 2-(trimetilssilil)etoximetila (SEM), monoidrato do ácido p-toluenossulfônico (TsOH ou pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- ou tosila (Ts), N-uretano-N-carboxianidrido (UNCA), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantfos), quinase extracelular regulada por sinal (ERK), tetraidrofurano (THF), hora(s) (h), ácido metacloroperoxibenzóico (MCPBA ou mCPBA), dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD), fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADP), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), fenila (Ph), metila (Me), etila (Et), *terc*-butila (t-Bu), cloreto de *terc*-butildimetilssilila (TBSCl), mesila (Ms), acetato de etila (EtOAc), cromatografia em fase gasosa (GC), metil etil cetona (MEK), cromatografia líquida de pressão elevada (HPLC), difração em pó de raios X (XRPD), ressonância magnética nuclear (NMR), temperatura de transição vítrea (TG), análise termogravimétrica (TGA), calorimetria de varredura diferencial (DSC), politetrafluoroetileno (PTFE). A nomenclatura convencional incluindo os prefixos normal (*n*), iso (*i*), secundário (sec-), terciário (*terc*- ou *-t*) e *neo*- possuem o seu significado habitual quando utilizados com uma porção alquila. (J. Rigaudy e DP Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford).

[0132]A fim de ilustrar a presente invenção, os seguintes exemplos são incluídos. No entanto, deve ser entendido que estes Exemplos não limitam a presente invenção e apenas se destinam a sugerir um método para a prática da presente invenção. Os técnicos no assunto irão reconhecer que os procedimentos químicos descritos no presente podem ser adaptados ao equipamento e circunstâncias disponíveis. Além disso, os reagentes tais como a seleção dos grupos de saída, grupos de ativação, grupos e reagentes de proteção, tais como as bases fortes e catalisadores de paládio

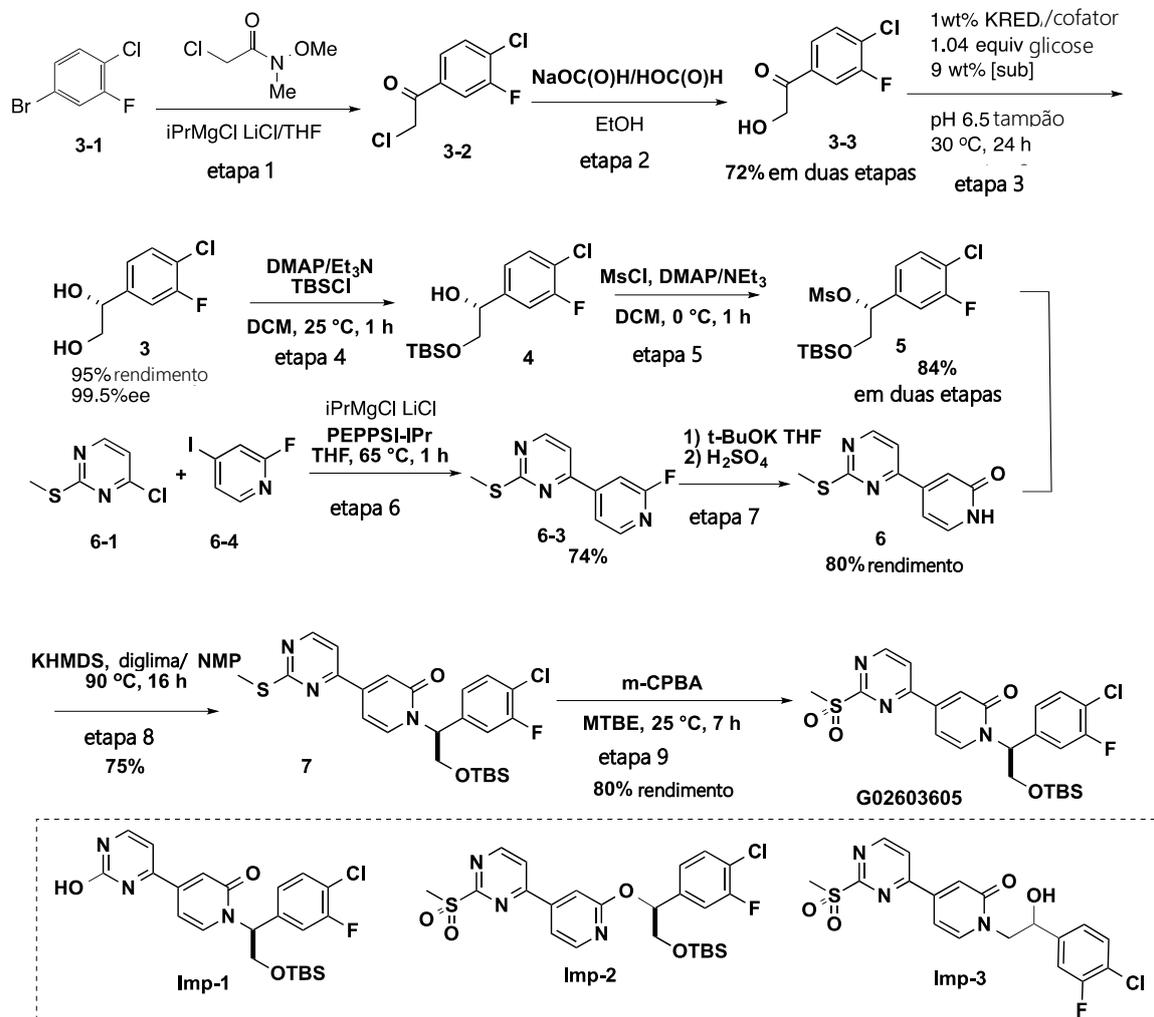
podem ser alterados sem se desviar do âmbito da presente invenção descrita.

ESQUEMA 1

PROCESSO DE SÍNTESE INICIAL



[0133] O processo de síntese inicial envolve uma síntese linear de oito etapas (10 etapas ao todo) a partir de três materiais comercialmente disponíveis, o 4-cloro-3-fluorobenzaldeído (1), 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (XIII) e ácido borônico de (2-fluoropiridin-4-il) (6-2) (Esquema 1). A reação de Wittig de (1) produziu o intermediário de olefina (2) com um rendimento de 55%. A di-hidroxilação assimétrica de Sharpless de estireno seguida por uma mono-proteção seletiva do diol (IV) com o TBSCl forneceu o intermediário (V) com um rendimento de 55% em duas etapas. Um dos intermediários (VI) foi obtido através de uma mesilação do álcool secundário. Por outro lado, o intermediário de piridona (VII) foi sintetizado através de um acoplamento cruzado de Suzuki entre (XIII) e (6-2), seguido por uma hidrólise com a solução aquosa de HCl. Foi necessária uma purificação de (VII) através de uma extração de Soxhlet com o EtOAc durante 3 dias para assegurar uma boa pureza de (6) e uma conversão razoável na reação posterior. O deslocamento de S_N2 de (VI) e (VII) foi capaz de suportar o intermediário (XI) com um rendimento de 50% ao longo de 2 etapas a partir do intermediário (V). A oxidação com o ácido m-CPBA forneceu o intermediário de sulfona (I) que sofreu um deslocamento S_NAr com o aminopirazol, 2-metilpirazol-3-amina, comercialmente disponíveis para gerar o intermediário (IX) com um rendimento de 60%. Finalmente um ácido de desproteção promovido TBS forneceu a base livre (VIII) com um rendimento de 85%. A química desta via sofreu baixos rendimentos em diversas etapas individuais. Diversas purificações tediosas, tais como a destilação, cromatografia de modo *flash* e extração Soxhlet foram necessárias devido aos perfis de reação bastante complicados. A utilização de menos solventes e reagentes desejados, tais como o diclorometano, hidreto de sódio e óxido de ósmio também deteriam a química de ser ampliada.

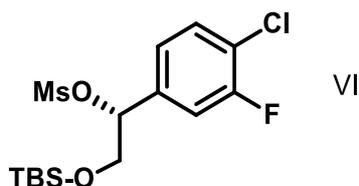
ESQUEMA 2**APRIMORAMENTO DO PROCESSO PARA (I)**

[0134] Uma via aprimorada para sintetizar o (I) foi identificada. O intermediário de hidroxila cetona (III) foi obtido com um rendimento de 72% em duas etapas. A troca de Grignard de areno (3-1) comercialmente disponível e posterior adição nucleofílica para a amida de Weinreb gerou o intermediário (II) que, em seguida, foi hidrolisado para fornecer o (III). Uma redução de cetona assimétrico enzimática forneceu o mesmo o intermediário de diol (IV) com elevado rendimento e enantioseletividade elevada. Os mesmos processos de proteção seletiva de TBS e mesilação foram utilizados para a produção do intermediário (VI). A síntese de piridona (VII) foi aprimorada. O acoplamento de Kumada catalisado por PEPPSI-IPR foi utilizado para gerar o intermediário (X)

com um rendimento mais elevado e melhor perfil de pureza. Uma sequência de duas etapas de hidrólise foi aplicada para evitar a formação de HF corrosivo durante o processo inicial. Um deslocamento de fluoreto com o t-BuOK em THF seguido de remoção do grupo *terc*-butila sob condições ácidas forneceu o intermediário de piridona (VII) com um rendimento de 80%. O deslocamento Sn2 foi aprimorado através da utilização de base diferente e solvente em relação à via inicial. O intermediário (XI) foi oxidado sob as mesmas condições para fornecer o (I).

EXEMPLO 1

- metansulfonato de 2-((*terc*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etila



ETAPA 1

[0135]O 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenzeno (64 kg) e tolueno seco (170 kg) foram carregados para o vaso de reação de aço de 2.000 L, sob nitrogênio. O reator foi evacuado e preenchido com o N₂ três vezes, e resfriado até entre -10 e 5° C sob atmosfera de nitrogênio. À solução foi adicionado gota a gota o *i*-PrMgCl.LiCl (280 kg, 1,3 M em THF) entre -10 e 10° C. A reação foi agitada durante 15 a 30 minutos adicionais, entre -10 e 10° C e, em seguida, aquecida até cerca de 20 a 25° C ao longo de 1 h. A mistura de reação foi agitada durante 6 horas adicionais de agitação para completar a troca. A solução resultante foi resfriada até entre -50 e -40° C. Uma solução de 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (44,5 kg) em tolueno seco (289 kg) foi adicionada gota a gota à solução anterior, mantendo a temperatura entre -50 e -30° C. A mistura de reação foi aquecida entre 20 e 25° C ao longo de 1 h e, em seguida, agitada durante 3 h para completar a reação. A reação foi bruscamente

resfriada através da adição de HCl aquoso a 1 N (808l g) a uma temperatura entre -5 e 15° C. A camada aquosa foi separada e a camada orgânica foi filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas. A camada orgânica foi lavada com a solução aquosa de NaCl a 10% (320 kg), duas vezes, em seguida, concentrada a cerca de 300 L para obter a 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-cloroetanona (51,8 kg, 81,9% de rendimento) como o produto em tolueno.

ETAPA 2

[0136]A solução de (II) (51,7 kg) em tolueno foi concentrada e com troca de solvente para o EtOH para obter uma suspensão de (II) em EtOH (326 kg). Uma solução de HCOONa.2H₂O (54,8 kg) e HCOOH (44,5 kg) em água (414 kg) foi adicionada a uma temperatura entre 15 e 35° C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi aquecida a refluxo e agitada durante 4 a 5 h. A solução foi resfriada até entre 20 e 30° C, em seguida, conversão de 95% ocorreu. A água (450 kg) foi adicionada gota a gota, entre 10 e 30° C por 2 h adicionais. A suspensão resultante foi resfriada até entre -10 e -3° C e a solução resfriada foi agitada durante 1 a 2 h. O sólido foi filtrado e o bolo de filtro foi lavado com água (400 kg) para remover o HCOONa e HCOOH residual. A 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietanona obtida foi suspensa em EtOAc (41 kg) e n-heptano (64 kg), em seguida, aquecida entre 45 e 50° C, agitada durante 2 h, em seguida, resfriada até entre -2 e 5° C durante 2 h adicionais e agitada a esta temperatura durante 2h. Os sólidos foram filtrados e secados *in vacuo* entre 40 e 50° C durante 12 h para fornecer o produto como sólido branco (40,0 kg, 99,3% de pureza, rendimento de 84,5%).

ETAPA 3

[0137]Um reator de 500 L sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com água purificada (150 kg), ácido 4-morfolinetansulfônico (0,90 kg), MgCl₂ anidro (0,030 kg), n-heptano (37 kg), 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietanona (30 kg), D -(+)-monidrato de glicose (34,8 kg) e PEG 6000

(30,0 kg). O pH da solução foi ajustado para entre 6,5 e 7,0 com o NaOH aquoso a 1 N entre 28 e 32° C. A enzima de reciclagem do cofator, glicose desidrogenase GDH-105 (0,300 kg) (Codexis Inc., Redwood City, CA, EUA), o cofator de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina NAD (0,300 kg) (Roche) e a oxidoreductase de NADH KRED-112 (0,300 kg) (Codexis Inc., Redwood City, CA, EUA) foram adicionados. A suspensão resultante foi agitada entre 29 e 31° C durante 10 a 12 h enquanto se ajusta o pH para manter o pH da mistura de reação entre 6,5 e 7,0 através da adição do NaOH aquoso a 1 N (160 kg). O pH da mistura de reação foi ajustado para entre 1 e 2 através da adição de H₂SO₄ a 49% (20 kg) para bruscamente resfriar a reação. O EtOAc (271 kg) foi adicionado e a mistura foi agitada entre 20 e 30° C durante 10 a 15 min, em seguida, filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas. O bolo de filtração foi lavado com o EtOAc (122 kg). As camadas orgânicas combinadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com o EtOAc (150 kg). A água (237 kg) foi adicionada às camadas orgânicas combinadas. O pH da mistura foi ajustado para entre 7,0 e 8,0 através da adição de NaHCO₃ sólido. A camada orgânica foi separada, concentrada e, em seguida, diluída com o DCM para fornecer o (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etano-1,2-diol (30,9 kg, rendimento de 100%) como o produto em DCM.

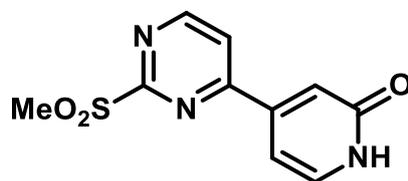
ETAPA 4

[0138]Um reator de 1.000 L sob nitrogênio foi carregado com o (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etano-1,2-diol (29,5 kg) e DCM seco (390 kg). A solução foi resfriada entre -5 e 0° C. o *terc*-butilclorodimetilssilano (25,1 kg) foi adicionado em porções enquanto se mantinha a temperatura entre -5 e 2° C. Uma solução de DMAP (0,95 kg) e TEA (41,0 kg) em DCM seco (122 kg) foi adicionada gota a gota à solução anterior entre -5 e 2° C. A solução de reação foi agitada durante 1 h, em seguida, aquecida entre 20 e 25° C e agitada durante 16 h. A solução de (R)-2-((*terc*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-

fluorofenil)etanol foi novamente resfriada para entre -10 e -5° C. Uma solução de cloreto de metanossulfonila (19,55 kg) em DCM seco (122 kg) foi adicionada gota a gota à solução acima, mantendo a temperatura entre -10 e 0° C. A solução de reação foi agitada entre -10 e 0° C durante 20 a 30 minutos, e em seguida, aquecida até entre 0 e 5° C durante mais de 1 h, e agitada. A solução de reação foi lavada com água (210 kg), seguida por ácido cítrico aquoso a 5% (210 kg), NaHCO₃ aquoso a 2% (210 kg) e finalmente com água (2 x 210 kg). A solução resultante de DCM foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada *in vacuo* abaixo de 15° C (temperatura de revestimento abaixo de 35° C) para fornecer o metanossulfonato de (R)-2-((*terc*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etila (49,5 kg, 83,5% de rendimento, KarlFischer = 0,01%) como o produto em DCM.

EXEMPLO 2

- 4-(2-(metilssulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona



ETAPA 1

[0139]Um reator de 1.000 L foi carregado com a 2-fluoro-4-iodopiridina (82,2 kg) e THF seco (205 kg). O reator foi evacuado e preenchido com o N₂ três vezes, em seguida, resfriado até entre -30 e -20° C. À solução foi adicionado gota a gota o *i*-PrMgCl.LiCl (319 kg, 1,3 M em THF). A reação foi aquecida entre -20 e -10° C e agitada durante 1,5 h para completar a transmetalização.

[0140]Um reator de 2.000 L foi carregado com a 4-cloro-2-metilpirimidina (45,6 kg), THF seco (205 kg) e dicloreto de [1,3-bis (2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridilo)paládio (II) (PEPPSI™ -iPr, 1,850 kg). O reator de 2.000 L foi evacuado e preenchido com o N₂ três vezes e

aquecido entre 55 e 57° C. Ao reator foi adicionada ao longo de 0,5 a 1 h, a solução de cloreto de (2-fluoropiridin-4-il)magnésio, enquanto se mantinha a temperatura entre 50 e 62°C. A mistura de reação resultante foi agitada entre 50 e 62° C durante 2 h adicionais. A mistura de reação foi resfriada até entre 5 e 25° C enquanto a reação foi bruscamente resfriada com água (273 kg). O pH da mistura foi ajustado a 8 a 9 através da adição de ácido cítrico sólido monoidratado (7,3 kg). A camada orgânica foi separada, lavada com o NaCl aquoso a 12,5% (228 kg) e concentrada *in vacuo* abaixo de 50° C para obter a 4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (38,3 kg, rendimento de 61%) como o produto em THF.

ETAPA 2

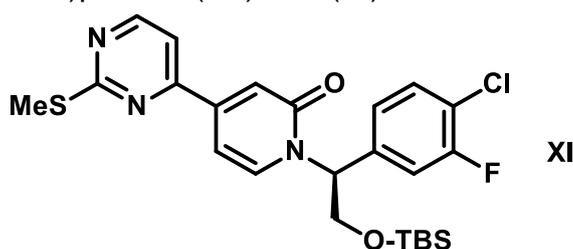
[0141]A solução de 4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (38,2 kg) em THF foi concentrada e coevaporada com o THF para remover a água residual. A suspensão foi filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas para remover os sais inorgânicos. Para a solução resultante em THF (510 kg) foi adicionado o *tert*-BuOK (39,7 kg) em porções, mantendo a temperatura entre 15 e 25° C. A mistura foi aquecida entre 20 e 25° C e agitada durante 5h. O NaHCO₃ (14,9 kg) adicionado carregado e, em seguida, foi adicionada uma solução de ácido cítrico (5 kg) em THF (15 kg) para ajustar o pH entre 8 e 9. A água (230 kg) foi adicionada. A mistura foi filtrada e o bolo de filtração foi lavado com o THF (100 kg). As soluções combinadas de THF foram lavadas com o NaCl aquoso a 12,5% (320 kg) e concentradas até cerca de 380L para obter uma solução de 4-(2-(*tert*-butoxi)-piridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina em THF.

[0142]Para a solução de THF resfriada até entre 15 e 30° C foi adicionado a solução aquosa de H₂SO₄ a 1 N. (311 kg). A mistura foi agitada a esta temperatura durante 4 h. o MTBE (280 kg) foi carregado e o pH da solução de reação foi ajustado a 14 com o NaOH aquoso a 30% (120 kg). A

camada aquosa foi separada e a fase orgânica filtrada para remover os sais inorgânicos. A camada aquosa obtida foi lavada com o MTBE (2 x 280 kg). O 2-MeTHF (1.630 kg) e i-PrOH (180 kg) foram adicionados à solução aquosa. O pH, em seguida, foi lentamente ajustado para 8 com o HCl concentrado (19 kg). Uma camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com o 2-MeTHF (305 kg). Os extratos de 2-MeTHF combinados foram lavados com água (300 kg) e concentrados até cerca de 100 L. O MTBE (230 kg) foi adicionado e agitado de 20 a 30° C durante 0,5 h. O sólido foi filtrado e suspenso em uma mistura de solventes de 2-MeTHF (68 kg) e MTBE (230 kg). A suspensão foi agitada de 35 a 50° C durante 3 h, e em seguida, resfriada a 0 a 10° C e agitada 2 h adicionais. O sólido foi filtrado e secado *in vacuo* entre 50 e 62° C durante 20 h para obter o produto 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona como um sólido castanho (33,55 kg, análise de 89,6%, 79,4% de rendimento).

EXEMPLO 3

- (S)-1-(2-((*tert*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (XI)



ETAPA 1

[0143]O THF foi coevaporado a partir da solução em THF de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (25,5 kg) para remover a água residual. Foi adicionado o bis-(2-metoxietil)éter seco (75 kg). Uma solução de KHMDS (131 kg, 1 M em THF) foi adicionada gota a gota enquanto se mantinha a temperatura entre 25 e 40° C. A mistura foi aquecida entre 75 e 80° C e agitada durante 30 a 40 min. A mistura resultante foi resfriada até entre 20 e 30° C sob

atmosfera de nitrogênio. Uma solução de metansulfonato de (R)-2-((*tert*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etila (47,6 kg) em THF (50 kg) foi adicionada ao longo de 30 a 60 minutos, mantendo a temperatura entre 20 e solução de reação foi aquecida até à 40° C. A solução de reação foi aquecida entre 80 e 85° C e agitada durante 7 h. A solução foi resfriada até entre 5 e 15° C e a água (155 kg) foi adicionada. O pH da solução foi ajustado para 7,5 com o ácido cítrico aquoso a 30% (30 kg). O EtOAc (460 kg) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 20 min. A camada orgânica foi separada e lavada com o NaCl aquoso a 12,5% (510 kg). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com o EtOAc (115 kg). As camadas de acetato de etila foram concentradas para cerca de 360 L para obter a (S)-1-(2-((*tert*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (44,6 kg, 75,7% de rendimento) como o produto em EtOAc.

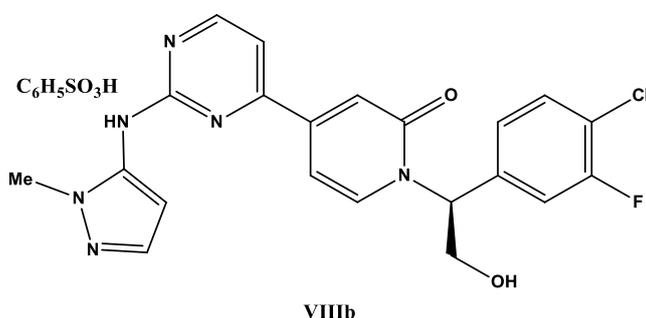
ETAPA 2

[0144] A uma solução de (S)-1-(2-((*tert*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (44,6 kg) em AcOEt (401 kg, 10 vol) resfriada entre 5 e 10° C, foi adicionado em porções o MCPBA (58 kg). A mistura de reação foi adicionada a uma solução de NaHCO₃ (48,7 kg) em água (304 kg) a uma temperatura between 10 e -20° C. Uma solução de Na₂S₂O₃ (15 kg) em água (150 kg) foi adicionada gota a gota para consumir o mCBPA residual. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com o EtOAc (130 kg). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (301 kg), concentradas e com troca de solvente de DCM para obter a (S)-1-(2-((*tert*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilssulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (45,0 kg, 94,9% de rendimento) como o produto em DCM. A solução de DCM foi concentrada até cerca de 100 G, filtrada através de uma almofada de SiO₂ (60 kg) e eluída com um gradiente de EtOAc/DCM (0,25 e 50% de EtOAc). As

frações foram combinadas e concentradas para obter o produto que foi novamente suspenso com (acetona: n-heptano = 1:3 v/v) quatro vezes para obter o produto final (31,94 kg, 71% de rendimento).

EXEMPLO 4

- sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, (VIIIb)



ETAPA 1

[0145] Um recipiente de reação cilíndrico limpo de 100 L foi carregado com o THF (13 kg), em seguida, a (S)-1-(2-((*tert*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilssulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (I), 5 kg) e 1-metil-1H-pirazol-5-amina (1,1 kg) foram sequencialmente adicionados com meio agitação, seguido por THF (18 kg). A mistura foi resfriada até -35° C e à suspensão fina resultante foi lentamente adicionada uma solução de THF de LiHMDS (17,4 kg, 1,0 M) a uma taxa que manteve a temperatura interna abaixo de -25° C. Após completar a adição, a reação foi mantida entre -35 e -25° C durante 20 min e monitorada por HPLC. Se o resultado de HPLC indicou inferior ou igual a 98,5% de conversão, o LiHMDS adicional (0,34 kg, 1,0 M, 0,05% em mol) foi adicionado lentamente a -35° C. A reação foi lentamente bruscamente resfriada à mesma temperatura com uma solução de H₃PO₄ (4,4 kg de H₃PO₄ a 85% e 15 kg de água) e a temperatura interna foi mantida abaixo de 30° C. A reação foi diluída com o EtOAc (18 kg) e as fases foram separadas, a camada orgânica foi lavada com

a solução de H₃PO₄ (1,1 kg de H₃PO₄ a 85% e 12 kg de água) seguido por uma segunda lavagem de H₃PO₄ (0,55 kg de H₃PO₄ a 85% e 12 kg de água). Se o 1-metil-1H-pirazol-5 permaneceu, a camada orgânica foi novamente lavada com a solução de H₃PO₄ (0,55 kg de H₃PO₄ a 85% e 12 kg de água). Finalmente, a camada orgânica foi lavada, sequencialmente, com água (20 kg) e uma solução de NaCl e NaHCO₃ (2 kg de NaCl, 0,35 kg de NaHCO₃ e 10 kg de água). Após a separação de fases, a água residual em solução orgânica foi removida através de uma destilação azeotrópica com o EtOAc para inferior ou igual a 0,5% (KF) e, em seguida, a solução foi concentrada de 20 a 30 L sob um vácuo inferior a 50° C. O solvente, em seguida, foi transferido para o MeOH utilizando 35 kg de MeOH e, em seguida, concentrado entre 20 e 30 L para a próxima etapa.

ETAPA 2

[0146]À (S)-1-(2-((*terc*-butildimetilssilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona metanólica (IX) em solução de MeOH foi adicionado o HCl (10,7 kg, 1,25 M em MeOH) à temperatura ambiente. Isto era ligeiramente exotérmico. Após completar a adição, a reação foi aquecida a 45° C. Se a reação estava incompleta após 14 a 16 h, o HCl adicional foi adicionado (1 kg, 1,25 M em MeOH) e agitação a 45° C foi continuada durante 2 h. A reação foi equipada com uma instalação de destilação com o purificador de ácido. A reação foi concentrada até se obter entre 20 e 30 L, sob um vácuo inferior a 50° C. À solução resultante foi adicionado o MeOH (35 kg) e a reação foi concentrada para 20 a 30 L novamente *in vacuo* abaixo de 50° C. O solvente, em seguida, foi transferido para o EtOAc utilizando 40 kg de EtOAc. A proporção do solvente foi monitorada por espaço vazio GC e a troca de solvente continuou até que fosse inferior a 1/5. A solução foi concentrada até se obter entre 20 e 30 L, sob um vácuo inferior a 50° C. Após a solução ser resfriada abaixo de 30°

C, foi lentamente adicionado o NaHCO₃ aquoso (1,2 kg de NaHCO₃ e 20 kg de água), com uma agitação média e seguido por EtOAc (40 kg). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 10 kg), em seguida, concentrada até 20 a 30 L sob um vácuo inferior a 50° C. O solvente, em seguida, foi transferido para MEK utilizando 35 kg de MEK. O resíduo de MeOH foi monitorado por espaço vazio GC e a troca de solvente continua até que o MeOH seja inferior a 0,3%. A solução que contém a (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (VIII) foi concentrada para 20 a 30 L, sob um vácuo inferior a 50° C para a etapa seguinte.

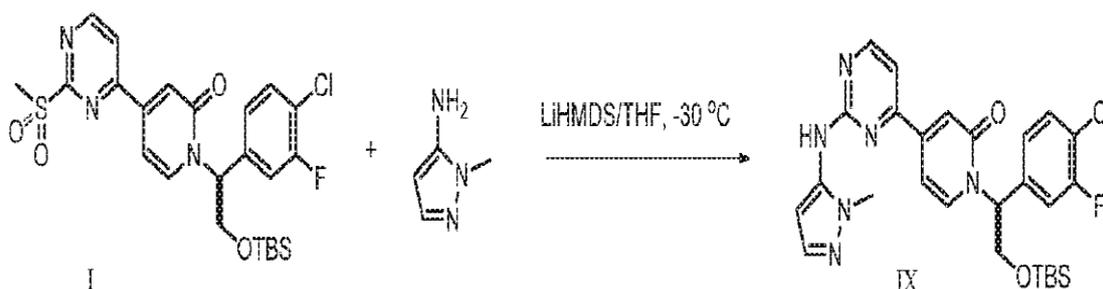
ETAPA 3

[0147]A solução de (VIII) em MEK foi transferida para um segundo vaso de reação cilíndrico de 100 L através de um filtro de linha de 1 µm. Em um recipiente separado foi preparada uma solução de ácido benzenossulfônico (1,3 kg de ácido benzenossulfônico, 1,4 kg de água e 4,4 kg de MEK). A solução filtrada de (VIII) foi aquecida a 75° C e à solução resultante foi adicionado 0,7 kg de solução de ácido benzenossulfônico, através de um filtro de linha de 1 µm. A solução límpida foi semeada com o sal cristalino de ácido benzenossulfônico de (VIII) (0,425 kg) como uma suspensão em MEK (0,025 kg de semente cristalina de (VIIIb) e 0,4 kg de MEK) que produziu uma suspensão fina. A solução de ácido benzenossulfônico restante, em seguida, foi adicionada através de um filtro de linha de 1 µm em 2 h. Após a adição, a suspensão foi aquecida a 75° C durante 1 h adicional e, em seguida, resfriada a 18° C em um mínimo de 3 h. A suspensão espessa resultante foi agitada a 20° C durante 14 a 16 h. O sólido foi filtrado utilizando um secador de Aurora. O licor mãe foi analisado por HPLC (perda de cerca de 0,3%). O sólido, em seguida, foi lavado com 15,8 kg filtrados de linha de 1 µm de MEK e solução de água (0,8 kg de água e 15 kg de MEK) e seguido por 30 kg filtrados de linha de 1 µm de MEK. As lavagens foram analisadas por HPLC (inferior a 1% de

perda). O bolo úmido foi secado *in vacuo* e a varredura de nitrogênio a uma temperatura de revestimento de 45° C durante um mínimo de 12 horas para obter o sal do ácido benzenossulfônico de (VIII), que é rotulado (VIIIb).

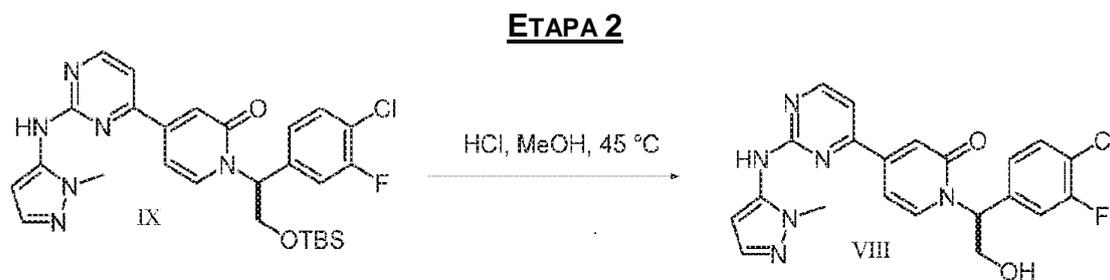
EXEMPLOS ADICIONAIS

ETAPA 1



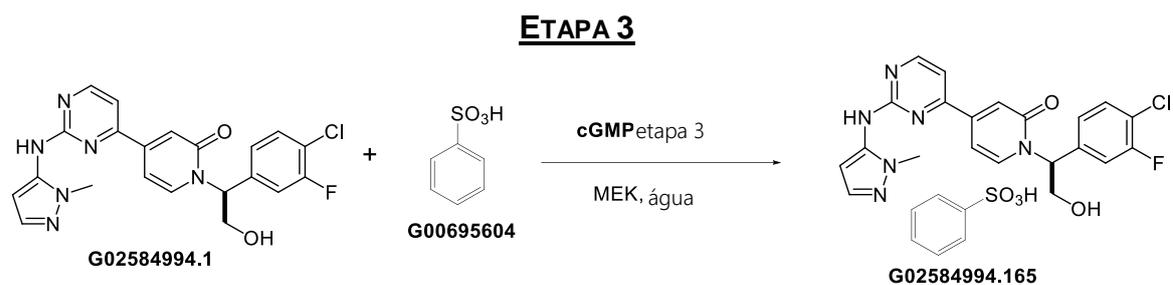
[0148] Para um recipiente de reação cilíndrico limpo de 100 L foram carregados 13 kg de THF em primeiro lugar. Com uma agitação média, 5,0 kg de (I) e 1,1 kg de 1-metil-1H-pirazol-5-amina foram sequencialmente carregados e seguidos pelo restante de THF (18 kg). A -35° C para a suspensão fina resultante, foram adicionados 17,4 kg de LiHMDS (1,0 mol/L) em THF lentamente e a temperatura interna foi mantida abaixo de -25° C. Após a adição, a reação foi mantida entre -35 e -25° C durante 20 min. A reação foi monitorada por HPLC. Se o resultado de HPLC indicou conversão inferior ou igual a 98,5%, 0,34 kg adicionais (0,05% em mol) de LiHMDS (1,0 mol/L) em THF foi lentamente carregado a -35° C. Caso contrário, a reação foi bruscamente resfriada, à mesma temperatura, com 19,4 kg de solução de H₃PO₄ (4,4 kg de H₃PO₄ a 85% e 15 kg de água) lentamente e a temperatura interna foi mantida abaixo de 30° C. A reação foi diluída com 18 kg de EtOAc. Após a separação de fases, a camada orgânica foi lavada com 13,1 kg de solução de H₃PO₄ (1,1 kg de H₃PO₄ a 85% e 12 kg de água) e, em seguida, com 12,6 kg de solução de H₃PO₄ (0,55 kg de H₃PO₄ a 85% e 12 kg de água). A camada orgânica foi analisada para o nível 1-metil-1H-pirazol-5-amina por

HPLC. Se o resultado de HPLC indicou superior ou igual a 20 µg/mL de 1-metil-1H-pirazol-5-amina, a camada orgânica precisou uma lavagem adicional com 12,6 kg de solução de H₃PO₄ (0,55 kg de H₃PO₄ a 85% e 12 kg de água). Caso contrário, a camada orgânica foi lavada com 20 kg de água. A camada orgânica foi novamente analisada para o nível de 1-metil-1H-pirazol-5-amina. Se o resultado de HPLC indicou superior ou igual a 2 µg/mL de 1-metil-1H-pirazol-5-amina, a camada orgânica precisou uma lavagem adicional com 20 kg de água. Caso contrário, a camada orgânica foi lavada com 12,4 kg de NaCl e uma solução de NaHCO₃ (2 kg de NaCl, 0,35 kg de NaHCO₃ e 10 kg de água). Após a separação de fases, a água residual em solução orgânica foi removida através de uma destilação azeotrópica com o EtOAc para inferior ou igual a 0,5% (KF) e, em seguida, a solução foi concentrada para 20 a 30 L, sob um vácuo inferior a 50° C. O solvente, em seguida, foi transferido para o MeOH utilizando 35 kg de MeOH e, em seguida, concentrado a 20 a 30 L para a próxima etapa.



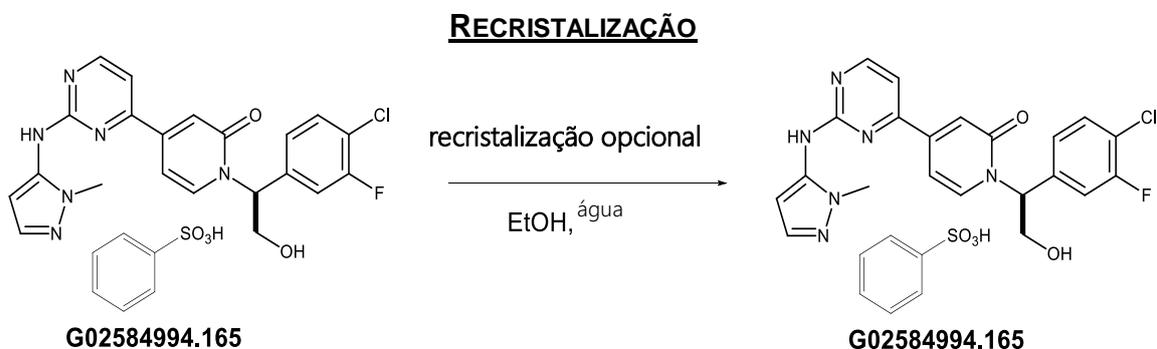
[0149] Para a solução de (IX) em MeOH a partir da última etapa foram carregados 10,7 kg de HCl (1,25 M em MeOH) à temperatura ambiente. Foi observada ligeira exotérmica. Após a adição, a reação foi aquecida a 45° C. Após de 14 a 16 h, a reação foi monitorada por HPLC. Se o resultado HPLC indicou que a conversão era inferior ou igual a 98%, um adicional de 1 kg de HCl (1,25 M em MeOH) foi carregado e a reação foi agitada a 45° C durante 2 h adicionais. Caso contrário, a reação foi equipada com uma instalação de destilação com o purificador de ácido. A reação foi concentrada para 20 a 30 L,

sob um vácuo inferior a 50° C. À solução resultante foram carregados 35 kg de MeOH e a reação foi concentrada para 20 a 30 L novamente *in vacuo* abaixo de 50° C. O solvente, em seguida, foi transferido para o EtOAc utilizando 40 kg de EtOAc. A proporção solvente foi monitorada por espaço vazio de GC. Se a relação de MeOH/EtOAc foi superior a 1/5, a troca de solvente deve ser continuada. Caso contrário, a solução foi concentrada para 20 a 30 L, sob um vácuo inferior a 50° C. Após a solução ser resfriada abaixo de 30° C, 21,2 kg de uma solução de NaHCO₃ (1,2 kg de NaHCO₃ e 20 kg de água) foram lentamente carregados com um meio de agitação e seguido por 40 kg de EtOAc. Após a separação de fases, a camada orgânica foi lavada com 2 x 10 kg de água. A camada orgânica foi concentrada para 20 a 30 L, sob um vácuo inferior a 50° C. O solvente, em seguida, foi transferido para MEK utilizando 35 kg de MEK. O MeOH resíduo foi monitorado por espaço vazio de GC. Se o nível de MeOH foi superior ou igual a 0,3%, a troca de solventes deve ser continuada. Caso contrário, a solução foi concentrada para 20 a 30 L, sob um vácuo inferior a 50° C para a etapa seguinte.



[0150] A solução (VIII) em MEK a partir da última etapa foi transferida para um segundo vaso de reação cilíndrico de 100 L através de um filtro de linha de 3 µm. Em um recipiente separado foi preparada uma solução de 7,1 kg de ácido benzenossulfônico (1,3 kg de ácido benzenossulfônico, 1,4 kg de água e 4,4 kg de MEK). A solução de G02584994 filtrada foi aquecida a 75° C e a solução resultante foi carregada com 0,7 kg de solução de ácido benzenossulfônico (10%) através de um filtro de linha de 3 µm. À solução

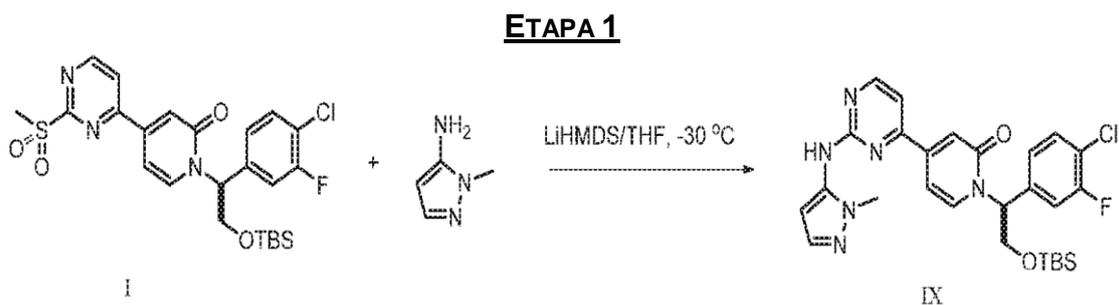
límpida foi carregado 0,425 kg de suspensão de semente cristalina (VIIIb) em MEK (0,025 kg de semente cristalina de (VIIIb) e 0,4 kg de MEK). Isto resultou em uma suspensão fina. O restante da solução de ácido benzenossulfônico, em seguida, foi carregado através de um filtro de linha de 3 µm, em 2 h. Após a adição, a suspensão foi aquecida a 75° C durante 1 h adicional e, em seguida, resfriada a 20° C em um mínimo de 3 h. A suspensão espessa resultante foi agitada a 20° C durante de 14 a 16 h. O sólido foi filtrado utilizando um secador de filtro. O licor mãe foi analisado por HPLC (perda de cerca de 3%). O sólido, em seguida, foi lavado com 15,8 kg filtrados de linha de 3 µm de MEK e solução de água (0,8 kg de água e 15 kg de MEK) e seguido por 30 kg filtrados de linha de 3 µm de MEK. As lavagens foram analisadas por HPLC (inferior a 1% de perda). O bolo úmido foi secado *in vacuo* e a varredura de nitrogênio a uma temperatura de revestimento de 45° C durante um mínimo de 12 h.



[0151] Para um vaso de reação cilíndrico limpo de 100 L foram carregados 16 kg de EtOH em primeiro lugar. Com uma agitação média, 3,5 kg de (VIIIb) foram carregados e, em seguida, seguidos pelo restante de EtOH (8,5 kg). A suspensão espessa foi aquecida a 78° C e água (cerca de 1,1 kg) foi carregada até se obter uma solução límpida. A solução quente foi filtrada através de um filtro de linha de 3 µm para um segundo recipiente de reação cilíndrico limpo de 100 mL. A temperatura reduziu para 55 a 60° C e a solução permaneceu límpida. A solução resultante foi carregada com 0,298 kg de suspensão de semente cristalina (VIIIb) em EtOH (0,018 kg de semente

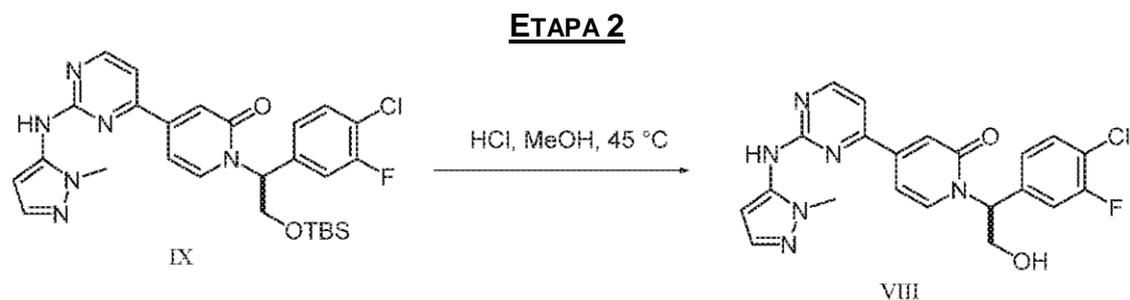
cristalina (VIIIb) e 0,28 kg de EtOH). A suspensão espessa foi concentrada a 20 a 30 L a 60° C sob um vácuo e, em seguida, resfriada a 20° C em 3 horas. A suspensão resultante foi agitada a 20° C durante 14 a 16 h. O sólido foi filtrado utilizando um secador de filtro. O licor mãe foi analisado por HPLC (perda de cerca de 10%). O sólido, em seguida, foi lavado com 11,1 kg filtrados de linha de 3 µm de EtOH e solução de água (0,56 kg de água e 11 kg de EtOH), seguido por 21 kg filtrados de linha de 3 µm de MEK. As lavagens foram analisadas por HPLC (perda de 3%). O bolo úmido foi secado *in vacuo* e a varredura de nitrogênio a uma temperatura de revestimento de 45° C durante um mínimo de 12 h.

[0152]Um processo sintético adicional é estabelecido a seguir.



[0153]Para um vaso de reação cilíndrico limpo de 100 L foram carregados 18 kg de THF em primeiro lugar. Com uma agitação média, 4,2 kg de (I) e 0,91 kg de 1-metil-1H-pirazol-5-amina foram sequencialmente carregados e seguidos pelo restante de THF (21 kg). A -40° C à suspensão fina resultante foram adicionados 14,9 kg de LiHMDS (1,0 mol/L) em THF lentamente e a temperatura interna foi mantida abaixo dos -30° C. Após a adição, a reação foi mantida entre -35 e -40° C durante 20 min. A reação foi monitorada por HPLC. O resultado de HPLC indicou uma conversão de 99,1%. A reação foi bruscamente resfriada, à mesma temperatura, com 16,7 kg de solução de H₃PO₄ (3,7 kg de H₃PO₄ a 85% e 13 kg de água) lentamente e a temperatura interna foi mantida abaixo de 30° C. A reação foi diluída com 17 kg de EtOAc. Após a separação de fases, a camada orgânica foi lavada com 13,1

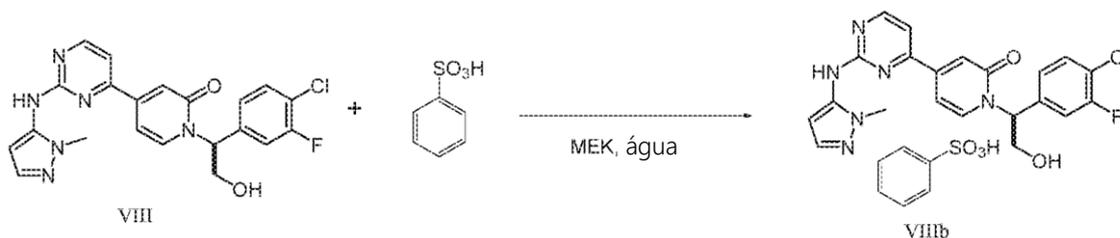
kg de solução de H_3PO_4 (1,1 kg de H_3PO_4 a 85% e 12 kg de água) e, em seguida, com 10,5 kg de solução de H_3PO_4 (0,46 kg de H_3PO_4 a 85% e 10 kg de água). A camada orgânica foi analisada para o nível de 1-metil-1H-pirazol-5-amina por HPLC. O resultado de HPLC indicou 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de 1-metil-1H-pirazol-5-amina. A camada orgânica foi lavada com 15,8 kg de uma solução de NaCl (0,3 kg de NaCl e 15,5 kg de água). A camada orgânica foi novamente analisada para o nível de G02586778. O resultado HPLC indicou que 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de 1-metil-1H-pirazol-5-amina. A camada orgânica foi lavada com 10,3 kg de uma solução de NaCl e NaHCO_3 (1,7 kg de NaCl, 0,6 kg de NaHCO_3 e 8 kg de água). Após a separação de fases, a água residual em solução orgânica foi removida através de uma destilação azeotrópica com o EtOAc para inferior ou igual a 0,5% (KF) e, em seguida, a solução foi concentrada para 20 a 30 L, sob um vácuo inferior a 50° C. O solvente, em seguida, foi transferido para o MeOH utilizando 30 kg de MeOH e, em seguida, concentrado a 20 a 30 L para a próxima etapa.



[0154] Para a solução de (IX) em MeOH a partir da última etapa foram carregados 9,0 kg de HCl (1,25 M em MeOH) à temperatura ambiente. Foi observada ligeira exotérmica. Após a adição, a reação foi aquecida a 45° C. Após 16 h, a reação foi monitorada por HPLC. O resultado HPLC indicou que a conversão foi de 99,4%. A reação foi equipada com uma instalação de destilação. A reação foi concentrada a 20 L, sob um vácuo inferior a 50° C. À solução resultante foram carregados 35 kg de MeOH e a reação foi concentrada para 20 L novamente *in vacuo* abaixo de 50° C. O solvente, em

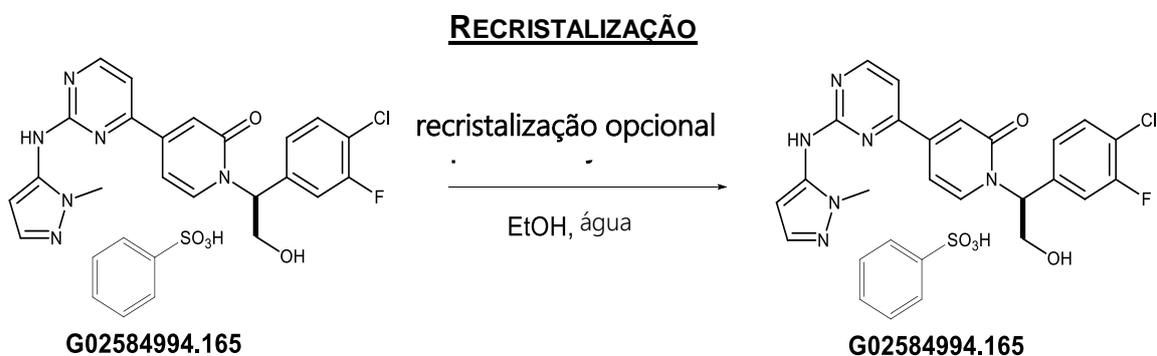
seguida, foi transferido para o EtOAc utilizando 40 kg de EtOAc. A proporção solvente foi monitorada por espaço vazio de GC. Se a relação de MeOH / EtOAc for superior a 1/5, a troca de solvente deve ser continuada. Caso contrário, a solução foi concentrada a 20 L, sob um vácuo inferior a 50° C. Após a solução ser resfriada abaixo de 30° C, 18 kg de uma solução de NaHCO₃ (1 kg de NaHCO₃ e 17 kg de água) foram lentamente carregados com um meio agitação e seguido por 34 kg de EtOAc. Após a separação de fases, a camada orgânica foi lavada com 2 x 8 kg de água. A camada orgânica foi concentrada a 20 L, sob um vácuo inferior a 50° C. O solvente, em seguida, foi transferido para MEK utilizando 35 kg de MEK. O resíduo de MeOH foi monitorado por espaço vazio de GC. Se o nível de MeOH for superior ou igual a 0,3%, a troca de solventes deve ser continuada. Caso contrário, a solução foi concentrada a 20 L, sob um vácuo inferior a 50° C para a etapa seguinte.

ETAPA 3



[0155]A solução (VIII) em MEK a partir da última etapa foi transferida para um segundo vaso de reação cilíndrico de 100 L através de um filtro de polimento de 1 µm. Em um recipiente separado foi preparada uma solução de 6,0 kg de ácido benzenossulfônico (1,1 kg de ácido benzenossulfônico, 1,2 kg de água e 3,7 kg de MEK). A solução filtrada foi aquecida até 75° C e a solução resultante foi carregada 0,6 kg de solução de ácido benzenossulfônico (10%) através de um filtro de linha de 1 µm. À solução límpida foi carregado 0,36 kg de suspensão de semente cristalina (VIIIb) em MEK (0,021 kg de semente cristalina (VIIIb) e 0,34 kg de MEK). Isto resultou em uma suspensão fina. O restante da solução de ácido benzenossulfônico,

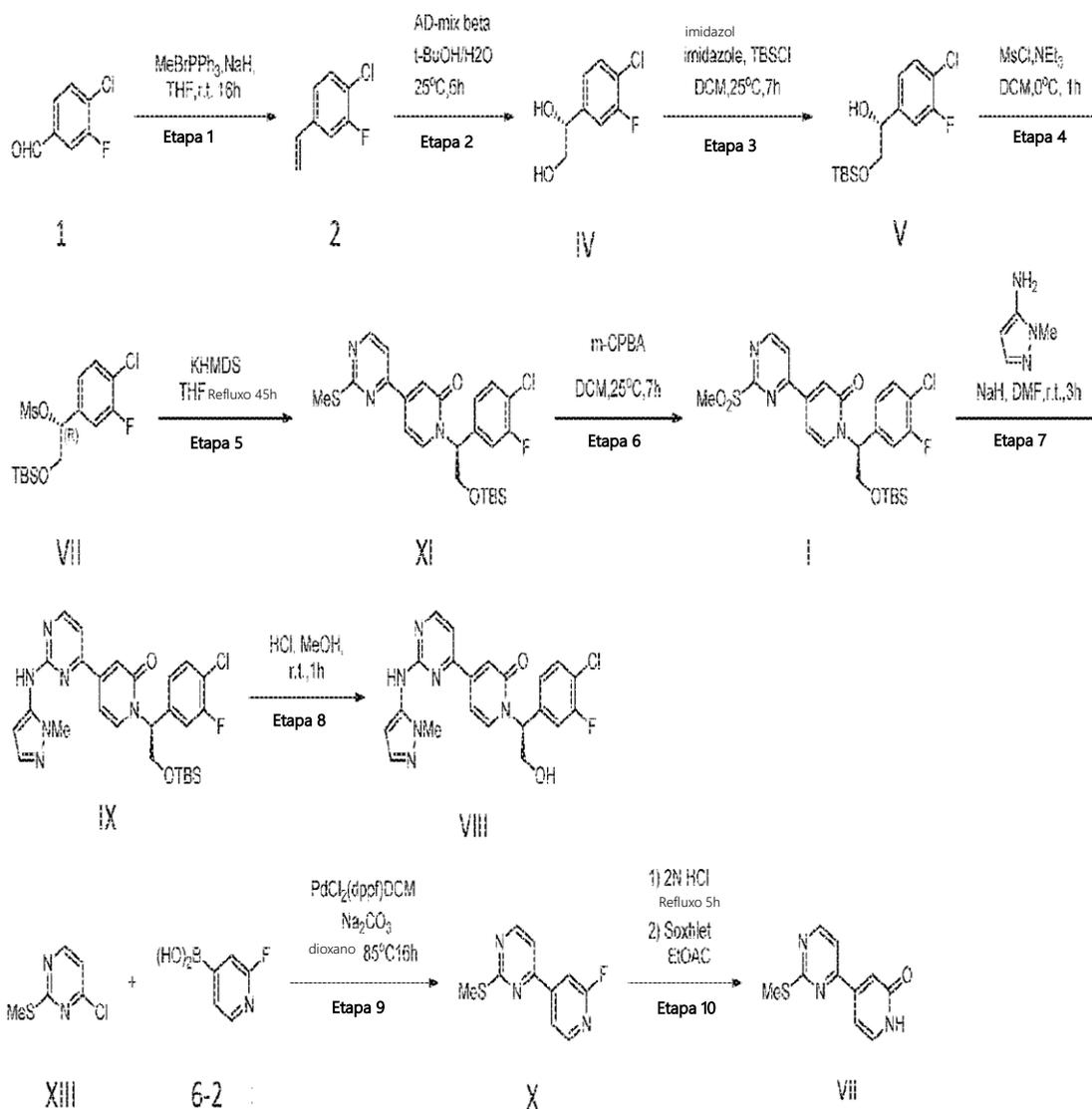
em seguida, foi carregado através de um filtro de linha de 1 µm em 2 h. Após a adição, a suspensão foi aquecida a 75° C durante 1 h adicional e, em seguida, resfriada a 18° C em um mínimo de 3 h. A suspensão espessa resultante foi agitada a 18° C durante de 14 a 16 h. O sólido foi filtrado utilizando um secador de Aurora. O sólido, em seguida, foi lavado com 8,15 kg filtrados de linha de 1 µm de MEK e solução de água (0,35 kg de água e 7,8 kg de MEK) e seguido por 12 kg filtrados de linha de 1 µm de MEK.



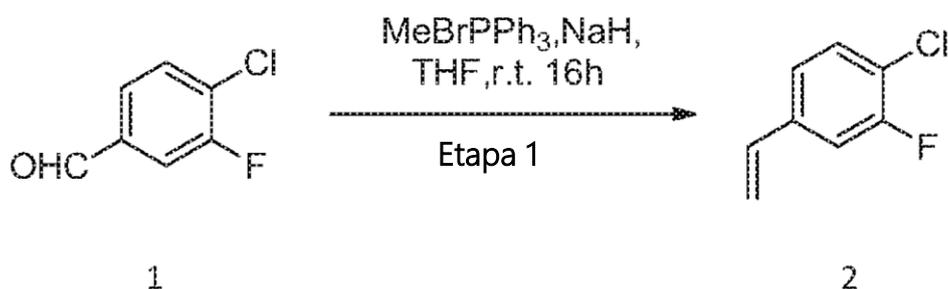
[0156] Para um vaso de reação cilíndrico limpo de 100 L foram carregados 21 kg de EtOH em primeiro lugar. Com uma agitação média, 3,5 kg de (VIIIb) foram carregados e, em seguida, seguidos pelo restante de EtOH (9 kg). A suspensão espessa foi aquecida a 78° C e a água (1,2 kg) foram carregadas até se obter uma solução límpida. A solução quente foi filtrada através de um filtro de linha de 1 µm para um segundo recipiente de reação cilíndrico limpo de 100 mL. A temperatura reduziu para 69° C e a solução permaneceu límpida. À solução resultante foi carregado com 0,37 kg de suspensão de semente cristalina (VIIIb) em EtOH (0,018 kg de semente cristalina (VIIIb) e 0,35 kg de EtOH). A suspensão fina foi concentrada para 20 L de 60 a 70° C sob um vácuo e, em seguida, resfriada a 18° C em 3 horas. A suspensão resultante foi agitada a 18° C durante de 14 a 16 h. O sólido foi filtrado utilizando um secador de filtro. O sólido, em seguida, foi lavado com 8,6 kg filtrados de linha de 1 µm de EtOH e solução de água (0,4 kg de água e 8,2 kg de EtOH). A solução foi introduzida em duas porções iguais. O sólido, em

seguida, foi lavado por 6,7 kg filtrados de linha de 1 µm de MEK. O bolo úmido foi secado sob um vácuo e a varredura de nitrogênio a uma temperatura de revestimento de 35 a 40° C durante um mínimo de 12 h.

VIA SINTÉTICA ALTERNATIVA (ETAPAS DE 1 A 10 ABAIXO)



ETAPA 1



PROCEDIMENTO

[0157] (1) Carregar o composto 1 e MeBrPPh₃ para um balão revestido de quatro bocas com um agitador de pá, sob N₂.

[0158] (2) Carregar o THF para o balão (5,0V, KF inferior a 0,02%) (Nota: V é o volume da solução para a massa de reagente limitado ou L/Kg).

[0159] (3) Misturar a suspensão a 0° C.

[0160] (4) Adicionar o NaH (60% suspenso em óleo mineral) em porções para o balão a 0° C.

[0161] (5) Agitar a 0° C durante 30 minutos.

[0162] (6) Aquecer a 30° C e agitar durante 6 horas.

[0163] (7) Resfriar a 0° C.

[0164] (8) Carregar o PE (éter de petróleo) (5,0V.) para o balão.

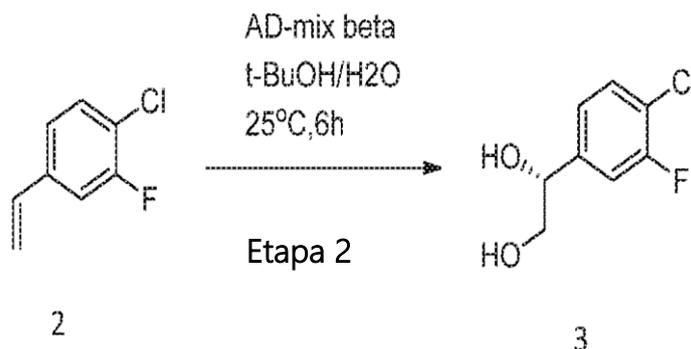
[0165] (9) Adicionar a semente de cristal de TPPO (óxido de trifenilfosfina) (de 1 a cerca de 5% em peso de TPPO total) para o balão.

[0166] (10) Agitar a -10° C durante 2 horas.

[0167] (11) Filtrar e lavar o bolo com o PE (5,0V).

[0168] (12) Concentrar o filtrado até à secura.

[0169] (13) A purificação do produto através da destilação sob pressão reduzida forneceu o (2) como um óleo incolor.

ETAPA 2

PROCEDIMENTO

[0170] (1) Adicionar o (DHQD)₂PHAL, Na₂CO₃, K₂Fe(CN)₆, K₂OsO₂(OH)₄ para um balão sob N₂ (Ad-mix beta, Aldrich, St. Louis, MO).

[0171] (2) Resfriar a 0° C.

[0172] (3) Adicionar o tBuOH (5V) e H₂O (5V).

[0173] (4) Adicionar o (2).

[0174] (5) Agitar a mistura a 0° C durante 6h.

[0175] (6) Resfriar a 0° C.

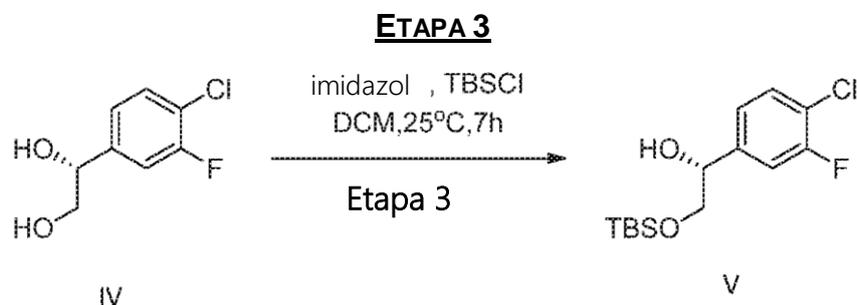
[0176] (7) Adicionar o Na₂SO₃ para bruscamente resfriar a reação.

[0177] (8) Agitar a 0° C durante 2h.

[0178] (9) Filtrar e lavar o bolo com o EA (acetato de etila).

[0179] (10) Separar a camada orgânica.

[0180] (11) Filtrar e concentrar até à secura.

**PROCEDIMENTO**

[0181] (1) Adicionar o (IV) (1 eq.) E DCM (5 V) para um balão sob N₂.

[0182] (2) Resfriar a 0° C.

[0183] (3) Adicionar o DMAP (0,1 eq.), Seguida de TEA (1,5 eq.).

[0184] (4) Adicionar o TBSCl (1,05 eq.) gota a gota a 0° C.

[0185] (5) Agitar a mistura a 0° C durante 1h.

[0186] (6) Adicionar água para bruscamente resfriar a reação.

[0187] (7) Separar as camadas.

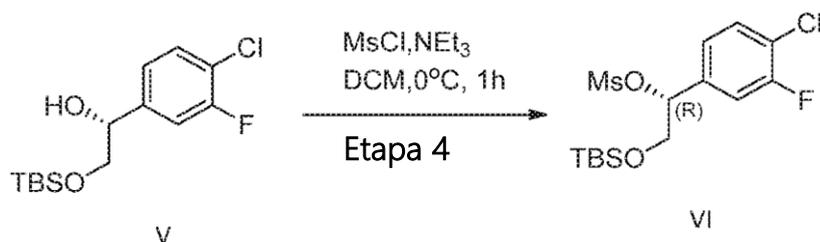
[0188] (8) Secar a camada orgânica sobre Na₂SO₄.

[0189] (9) Filtrar.

[0190] (10) Concentrar o filtrado até à secura.

[0191] (11) Utilizar diretamente para a próxima etapa.

ETAPA 4



PROCEDIMENTO

[0192] (1) Adicionar o (V) (1,0 eq.) e DCM (5V) para um balão sob N_2 .

[0193] (2) Resfriar a 0°C .

[0194] (3) Adicionar o TEA (1,51 eq.).

[0195] (4) Adicionar o MsCl (1,05 eq.) gota a gota a 0°C .

[0196] (5) Agitar a mistura à temperatura ambiente durante 1h.

[0197] (6) Adicionar o DCM para diluir a mistura para uma melhor agitação.

[0198] (7) Adicionar a água para bruscamente resfriar a reação.

[0199] (8) Separar as camadas.

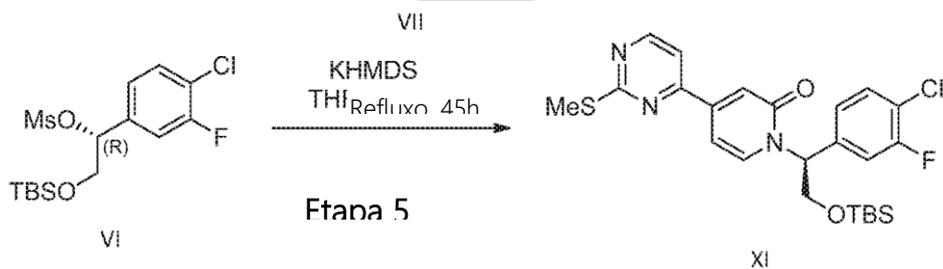
[0200] (9) Lavar a camada orgânica com o NaHCO_3 .

[0201] (10) Secar sobre Na_2SO_4 .

[0202] (11) Filtrar e concentrar o filtrado até à secura.

[0203] (12) Utilizar diretamente para a próxima etapa.

ETAPA 5



PROCEDIMENTO

[0204] (1) Adicionar o (VII) (1 eq.) e DGME (20V) em balão sob N₂.

[0205] (2) Resfriar a 0° C.

[0206] (3) Adicionar o KHMDS (1M em THF, 1 eq.).

[0207] (4) Adicionar o (VI) (1,2-1,5 eq.) em solução de DGME.

[0208] (5) Agitar a 0° C durante 5min.

[0209] (6) Aquecer a refluxo (120° C revestimento) e agitar durante 4h adicionais.

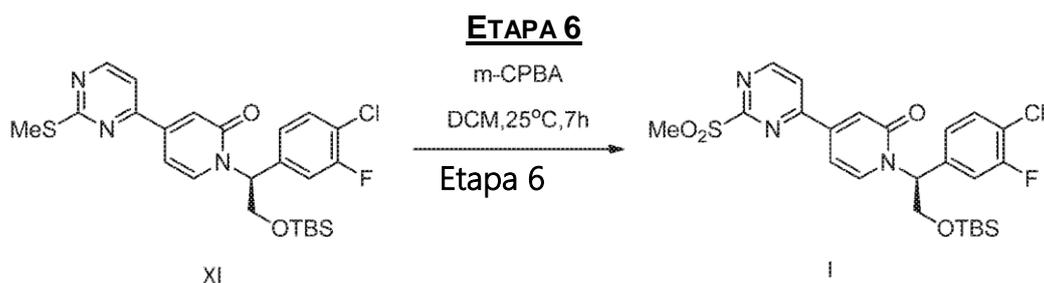
[0210] (7) Resfriar.

[0211] (8) Bruscamente resfriar com água e extrair com o MTBE.

[0212] (9) Lavar com o NaCl a 20%.

[0213] (10) Secar sobre Na₂SO₄.

[0214] (11) Concentrar até à secura e utilizar diretamente para a etapa seguinte.

**PROCEDIMENTO**

[0215] (1) Carregar o (XI) (1 eq.), DCM (8V) no balão sob N₂.

[0216] (2) Adicionar o mCPBA em porções.

[0217] (3) Agitar à temperatura ambiente durante 2h.

[0218] (4) Adicionar o NaHCO₃ aquoso a 7% para lavar.

[0219] (5) Bruscamente resfriar com o Na₂S₂O₄ aquoso.

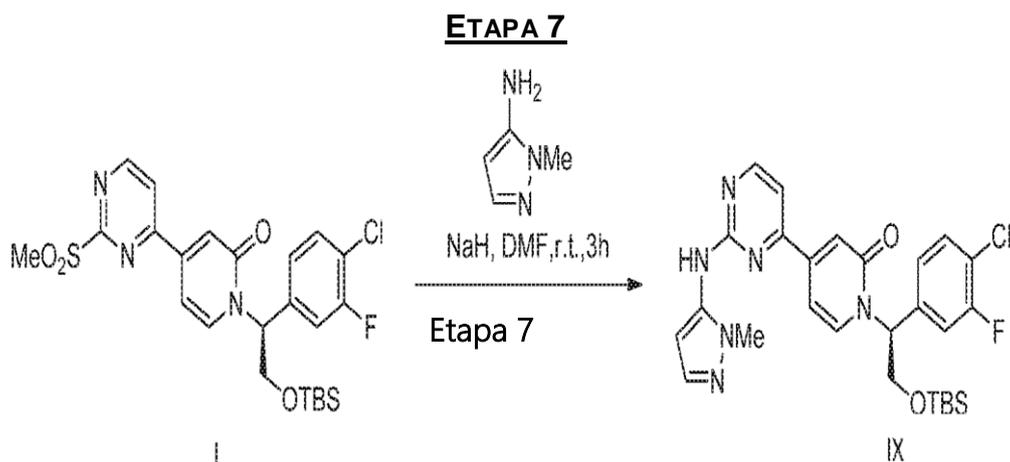
[0220] (6) Lavar com o NaCl aquoso a 20%.

[0221] (7) Secar sobre Na₂SO₄.

[0222] (8) Filtrar e concentrar até à secura.

[0223] (9) Suspender o resultado em MTBE (3V) para obter o

(I).

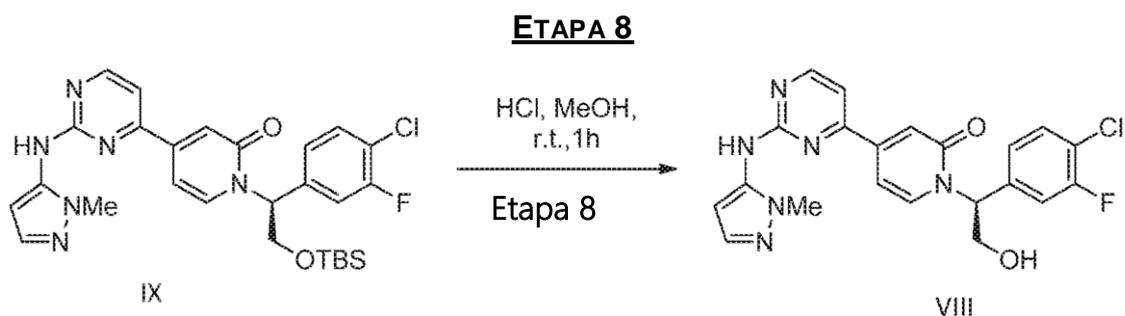


PROCEDIMENTO

[0224] (1) Adicionar o (I) (1 eq.), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (4 eq.), Cs₂CO₃, DMF (4V) para um balão sob N₂.

[0225] (2) Agitar à temperatura ambiente durante 3h.

[0226] (3) Processar para a produção do produto.



PROCEDIMENTO

[0227] (1) O (IX) foi dissolvido em MeOH.

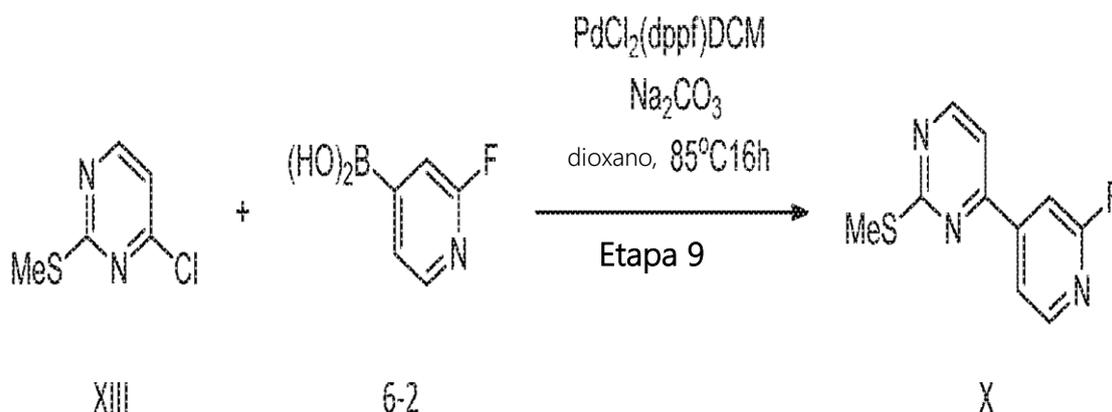
[0228] (2) O HCl (1,25 M em MeOH) foi carregado à temperatura ambiente.

[0229] (3) Após a adição, a reação foi aquecida a 45° C durante 16 h.

[0230] (4) A reação foi resfriada até à temperatura ambiente e bruscamente resfriada com o NaHCO₃ aquoso e diluída com o EtOAc.

[0231] (5) Após a separação de fases, a camada orgânica foi lavada com água. A camada orgânica foi concentrada para fornecer o (VIII) bruto.

ETAPA 9



PROCEDIMENTO

[0232] (1) Carregar o composto (6-2), (XIII), catalisador de Pd e bicarbonato de sódio para um balão revestido de quatro bocas com um agitador de pá, sob N₂.

[0233] (2) Carregar a água e 1,4-dioxano (5,0V., KF inferior a 0,02%) para o balão.

[0234] (3) Misturar a suspensão a 85° C durante 16 horas.

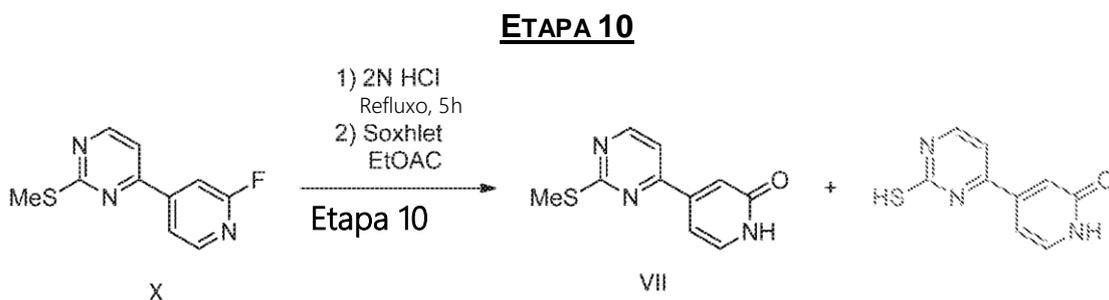
[0235] (4) Filtrar através de sílica gel (2,0 x) e terra de diatomáceas (0,5 X).

[0236] (5) Remover o 1,4-dioxano através da destilação sob um vácuo.

[0237] (6) Repartir entre água (2,0 V) e EtOAc (5,0 V).

[0238] (7) Separar a fase orgânica e concentrar.

[0239] (8) Purificar através da recristalização a partir de PE e EtOAc.



- Legenda: “step” significa etapa; “reflux” significa refluxo.

PROCEDIMENTO

[0240] - Adicionar o (X) para um balão.

[0241] - Adicionar o HCl a 2 M (10 a 15V).

[0242] - Aquecer até 100° C e agitar durante 3h.

[0243] - Resfriar.

[0244] - Neutralizar o pH a 7 a 8 com o NaOH aquoso a 30%.

[0245] - Extrair com o THF.

[0246] - Lavar com o NaCl aquoso a 20%.

[0247] - Secar sobre Na₂SO₄.

[0248] - Filtrar e concentrar até à secura.

- *Síntese de sal de benzenossulfonato (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino.*

[0249]A (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (21,1 mg, 0,048 mmol) foi dissolvida em MEK (0,5 mL). O ácido benzenossulfônico (Fluka, 98%, 7,8 mg, 0,049 mmol) foi dissolvido em MEK (0,5 mL) e a solução resultante foi adicionada gota a gota à solução de base livre com agitação. A precipitação ocorreu e o precipitado lentamente dissolveu a medida que uma solução de ácido benzenossulfônico foi adicionada. Uma pequena quantidade de sólido viscoso permaneceu no fundo do frasco. Os conteúdos do frasco foram sonicados durante 10 minutos, durante os quais ocorreu a precipitação

adicional. O sólido foi isolado após centrifugação e secado *in vacuo* a 40° C utilizando uma câmara de vácuo.

- *Síntese da Forma A do sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 (1H)-ona cristalino*

[0250]O sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, (23,1 mg) foi dissolvido em isopropanol quente (5 mL) em um bloco de aquecimento configurado para 90° C. O calor foi desligado no bloco de aquecimento e a solução foi deixada a resfriar até à temperatura ambiente e em seguida, colocada em um congelador a cerca de -20° C. O sólido foi coletado, enquanto ainda estava frio e analisado por XRPD para fornecer a Forma A do sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona,.

- *Síntese da Forma A do sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 (1H)-ona cristalino, cristais únicos adequados para a determinação da estrutura de cristal único, conforme estabelecido abaixo*

[0251]Forma A do sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino: os cristais de qualidade adequada para a determinação de estrutura foram cultivados em metanol por meio de agitação a cerca de 50° C, isolando em óleo paraton-N após cerca de 1 dia e armazenamento sob as condições ambientes.

[0252]Solução estrutural: Uma placa de $C_{27}H_{23}ClFN_6O_5S$ [$C_{21}H_{18}ClFN_6O_2$, $C_6H_5O_3S$] incolor com as dimensões aproximadas de 0,16 x 0,16 x 0,06 mm, foi montada sobre uma fibra em orientação aleatória. O exame preliminar e coleta de dados foram realizados com radiação Cu K α ($\lambda =$

1,54178 Å) em um difractômetro Rigaku Rapid II equipado com ótica confocal. Os refinamentos foram realizados utilizando SHELX2013 [Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.*, 2008, A64, 112].

[0253]As constantes de célula e uma matriz de orientação para coleta de dados foram obtidas a partir do refinamento de mínimos quadrados utilizando os ângulos de ajuste de 24.479 reflexões no intervalo de 3° inferior a Θ inferior a 63° . A mosaicidade refinada de DENZO / SCALEPACK foi de $0,59^\circ$, indicando a qualidade moderada de cristal [Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307]. O grupo espacial foi determinado pelo programa XPREP [Bruker, em XPREP SHELXTL v. 6.12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, EUA, 2002]. Não existiam ausências sistemáticas, e o grupo espacial foi determinado como sendo P1 (no. 1).

[0254]Os dados foram coletados a um valor 2Θ máximo de $126,9^\circ$, a uma temperatura de 293 a cerca de 1 K.

[0255]As estruturas foram integradas com o HKL3000 [Flack, H. D.; Bernardinelli, G., *Acta Cryst.* 1999, A55, 908]. Um total de 24.479 reflexões foi coletado, das quais 6.536 eram únicas. As correções de Lorentz e de polarização foram aplicadas aos dados. O coeficiente de absorção linear é de $2,450 \text{ mm}^{-1}$ para a radiação Cu $K\alpha$. Uma correção de absorção empírica utilizando SCALEPACK [Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307], foi aplicada. Os coeficientes de transmissão variaram a partir de 0,564 a 0,863. A correção de extinção secundária foi aplicada [Glusker, Jenny Pickworth; Trueblood, Kenneth N. *Crystal Structure Analysis: A Primer*, 2ª ed.; Oxford University Press: New York, 1985; página87]. O coeficiente final, refinado em mínimos quadrados, foi de 0,00170 (em unidades absolutas). As intensidades de reflexões equivalentes foram a média. O fator de acordo para a média foi de 9,8% com base na intensidade.

[0256]A estrutura foi resolvida através dos métodos diretos

utilizando SHELXT [Burla, M. C, Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G., e Spagna, R., J. Appl. Cryst. 2005, 38, 381]. Os átomos restantes foram localizados em sucessivas sínteses da diferença de Fourier. Os átomos de hidrogênio que residem em átomos de nitrogênio foram refinados de maneira independente. Todos os outros átomos de hidrogênio incluídos no refinamento, mas restringido para percorrer o átomo ao qual estão ligados. A estrutura foi refinada em matriz completa dos mínimos quadrados, minimizando a função:

$$\sum w \left(|F_o|^2 - |F_c|^2 \right)^2$$

[0257]O peso w é definido como $1/[\sigma^2(F_o^2)+(0,2000P)^2+0,0000P]$ em que $P=(F_o^2 +2F_c^2)/3$.

[0258]Os fatores de dispersão foram tomados de “International Tables for Crystallography” [“International Tables for Crystallography”, Volume C, Kluwer Academic Publishers, Utrecht, Países Baixos, (1992), Tabelas 4.2.6.8 e 6.1.1.4]. Das 6.536 reflexões utilizadas nos refinamentos, apenas as reflexões com $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ foram utilizados para calcular o ajuste residual, R . Um total de 5.796 reflexões foi utilizado no cálculo. O ciclo final de refinamento incluiu 771 parâmetros variáveis e convergentes (o maior desvio do parâmetro foi inferior a 0,01 vezes o seu desvio padrão estimado com os fatores de acordo não ponderados e ponderados de:

$$R = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum F_o} = 0,096$$

$$R_w = \sqrt{\frac{\left(\sum w (F_o^2 - F_c^2) \right)^2}{\sum w (F_o^2)^2}} = 0,283$$

[0259]O desvio padrão de uma observação de peso unitário (qualidade do ajuste) foi de 1,385. O pico mais elevado na diferença final Fourier possuía uma altura de 0,85 e/Å³. Isto é bastante elevado e indicativo da qualidade fraca do refinamento da estrutura. O pico negativo mínimo possuía uma altura de -0,28 e/Å³. O fator de Flack para a determinação da estrutura

absoluta [Flack, H. D. *Acta Cryst.* 1983, a A39, 876] refinado para -0,01 (4).

[0260]Um dos grupos hidroxila de uma das moléculas na unidade assimétrica foi refinado utilizando o distúrbio. Isso conduz à divisão dos átomos de O22 e H22 para os pares O22A, H22A e O22B, H22B de coordenadas atômicas.

[0261]Uma representação de uma molécula única de Forma A de sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, determinada a partir da análise de cristal único, é mostrada na Figura 3. O distúrbio no grupo hidroximetila pode ser observado na parte superior direita da Figura 3.

DADOS DE CRISTAL ÚNICO E PARÂMETROS DE COLEÇÃO DE DADOS PARA (VIIIb)

- Fórmula: $C_{27}H_{24}ClFN_6O_5S$
- peso de Fórmula: 598,04
- grupo espacial: P1 (nº 1)
- a, Å: 7,7973 (9)
- b, Å: 12,2869 (13)
- c, Å: 14,7832 (14)
- α , deg: 103,489 (7)
- β , deg: 91,519 (8)
- γ , deg: 97,231 (10)
- V, Å³ 1364,0 (2)
- Z': 2
- temperatura, K: 293
- mosaicidade, deg: 0,59
- Rint: 0,098
- R(Fo): 0,096
- Rw(Fo2): 0.283

- qualidade do ajuste: 1,385
- determinação da estrutura absoluta: parâmetro Flack (-0,01(4))
: parâmetro Hooft (-0,045 (17))

[0262]O sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristaliza no grupo espacial triclinico quiral P-1 com dois pares de cátion e ânions simetricamente independentes. Embora os parâmetros geométricos indiquem que todas as interações intermoleculares podem ser tratadas como relativamente fortes, ambos os cátions são altamente desordenados. Duas conformações dos grupos clorofluorofenila foram encontradas com uma proporção de ocupação de cerca de 60:40. Além disso, o grupo hidroximetila também foi desordenado com uma proporção de ocupação de cerca de 50:50. A estereoquímica absoluta é atribuída à configuração S.

- *Síntese do sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona amorfo*

[0263]O sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (39,6 mg) em *tert*-butanol (cerca de 20 mL) foi aquecido a 60° C em um bloco de aquecimento. O *tert*-butanol foi fundido a cerca de 30° C antes da adição ao sal de besilato. A água (200 µ) foi adicionada e aquecida até uma solução límpida. As soluções foram resfriadas e filtradas através de um filtro de 0,2 µm e colocadas em um liofilizador. Este composto foi liofilizado utilizando um SP Scientific VirTis AdVantage 2.0 Benchtop Freeze Dryer. Uma receita de 70 horas foi utilizada para remover o solvente a partir do composto.

[0264]O congelamento inicial do composto foi realizado sob um vácuo a -70° C durante 1,5 horas à pressão de 500 mTorr. Isto assegura que

toda a solução seja completamente congelada antes da secagem primária ser iniciada. A secagem primária é produzida para remover o solvente a granel por meio de sublimação. A partir de -70° C, a temperatura é elevada para -35°C e a pressão é reduzida para 100 mTorr durante 1 hora. Após a secagem a -35°C durante 1 hora, a temperatura é elevada para 5° C e secada durante um período adicional de 28 horas à mesma pressão. A secagem primária termina com a última etapa de 15°C, que é mantida durante 16 horas. A pressão de liofilização é reduzida para 50 mTorr e a temperatura é elevada para 35° C durante 16 horas. A secagem secundária continua com a redução de temperatura para 30° C e a pressão reduzida para 10 mTorr durante 6 horas. A etapa final do ciclo de liofilização possui a temperatura reduzida para 25° C e a pressão elevada para 2.500 mTorr durante 1 hora.

- *Síntese de 1,5-naftalendissulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona: Forma I cristalina*

[0265]A (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (21,8 mg, 0,0494 mmol) foi dissolvido em MEK (0,5 mL). O tetraidrato de ácido 1,5-naftalenodissulfônico (25,1 mg, 0,0871 mmol) foi dissolvido em metanol (1,0 mL) e cerca de 0,36 mL da solução foi adicionada gota a gota à solução de base livre com agitação. A precipitação ocorreu. A suspensão foi deixada a evaporar lentamente até que apenas um vestígio de solvente permaneceu. O sólido foi secado *in vacuo* a 40° C utilizando uma câmara de vácuo.

- *Síntese de 1,5-naftalendissulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona: Forma II cristalina*

[0266]A (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (103,3 mg, 0,234 mmol) foi

dissolvida em MEK (2,5 mL). O tetraidrato de ácido 1,5-naftalenodissulfônico (110,4 mg, 0,383 mmol) foi dissolvido em metanol (2,0 mL) e cerca de 0,77 mL da solução foi adicionada gota a gota à solução de base livre com agitação. A precipitação ocorreu incluindo um pedaço grande. O pedaço foi rompido com uma espátula, seguido pela adição de metanol (0,77 mL). A suspensão foi deixada a agitar durante 3 dias. O sólido foi isolado através da filtração e secado a 60° C utilizando uma câmara de vácuo para fornecer 57 mg de um sólido amarelo.

- Síntese de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, solvato de tosilato IPA e (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, Forma A do tosilato

[0267]A (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (105,1 mg, 0,239 mmol) foi dissolvida na maior parte em isopropanol (1 mL), utilizando a sonificação. O monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (97,5% puro, 52,9 mg, 0,271 mmol) foi dissolvido em isopropanol (1 mL). A solução de ácido toluensulfônico foi adicionada gota a gota à solução de base livre, com agitação, para fornecer um sólido amarelo. Foi adicionado o isopropanol (1 mL). O sólido foi isolado através da filtração e o reator e os sólidos foram enxaguados com 1 mL de isopropanol. O sólido foi analisado por XRPD em um suporte aberto para a atmosfera, enquanto ainda molhado com os sólidos para fornecer uma (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona desordenada, solvato de tosilato IPA. A análise TG foi realizada na amostra XRPD.

[0268]O sólido restante foi secado a 60° C *in vacuo* durante 4 dias para fornecer a Forma A do tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

cristalino.

- *Síntese de forma amorfa de tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona*

[0269]A (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (104,3 mg, 0,237 mmol) foi dissolvida em éter de dietila (60 mL). O monodrato de ácido *p*-toluenossulfônico (52,0 mg, 0,273 mmol) foi dissolvido em éter de dietila (5 mL). A solução de ácido toluensulfônico foi adicionada gota a gota à solução de base livre, com agitação e a suspensão foi agitada durante a noite. O éter foi decantado e o sólido foi deixado secar ao ar para obter 103 mg de um sólido amarelo.

- *Síntese de forma amorfa de tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona e mistura da Forma B*

[0270]A forma amorfa de tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, (10,8 mg) foi colocada em um frasco com uma barra de agitação. Foi adicionado a metil etil cetona (MEK, 0,3 mL) e a suspensão agitada durante 4 dias. O solvente foi evaporado *in vacuo* a 60° C para fornecer um sólido amarelo.

[0271]Os padrões de difração em pó de raios X das amostras foram obtidos utilizando o difractômetro de raios X Rigaku MiniFlexII utilizando a geometria de reflexão. A fonte de radiação de cobre foi operada com a tensão de 30 kV e a corrente de 15 mA. Cada amostra foi colocada na cavidade de um suporte de amostra de alumínio equipado com uma inserção de quartzo de fundo zero e achatada, com uma lâmina de vidro para apresentar uma boa textura da superfície e inserida no suporte da amostra. Todas as

amostras foram medidas no intervalo do ângulo 2θ entre 2° e 40° com uma taxa de varredura de $2^\circ/\text{min}$ e um tamanho de etapa de $0,02^\circ$.

[0272]Um calorímetro de varredura diferencial de TA Instruments (Modelo Q100 ou modelo Q2000) com um refrigerador mecânico e uma célula padrão (configurado o mesmo que o cadinho de amostra) foi utilizado para medir as propriedades térmicas das amostras em pó. Cada amostra foi carregada para um cadinho de alumínio fechado com uma tampa não frisada contendo zero a um orifício para o pino e colocada no calorímetro de varredura diferencial de células (DSC). A célula possui uma purga de nitrogênio com uma taxa de fluxo de cerca de $50 \text{ cm}^3/\text{min}$. A célula e a amostra foram equilibradas a 20° C . A célula, em seguida, foi aquecida a 209° C ou de 250 a 350° C em $10,00^\circ \text{ C}/\text{min}$ enquanto monitoriza a diferença de fluxo de calor entre o cadinho de referência vazio e o cadinho de amostra.

[0273]O DSC modulado foi utilizado para analisar a (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona de base livre amorfa. Um calorímetro de varredura diferencial de TA Instruments (Modelo Q2000) com um refrigerador mecânico e uma célula padrão (configurado o mesmo que o cadinho de amostra) foi utilizado para medir as propriedades térmicas das amostras em pó. Cada amostra foi carregada para um cadinho de alumínio fechado com uma tampa não frisada contendo zero a um orifício para o pino e colocada no calorímetro de varredura diferencial de células (DSC). A célula possui uma purga de nitrogênio com uma taxa de fluxo de cerca de $50 \text{ cm}^3/\text{min}$. A célula e a amostra foram equilibradas a 25° C , a temperatura foi modulada em cerca de 1° C a cada 60 segundos, e isotermicamente mantida durante 5 minutos. O armazenamento de dados foi ligado e a amostra aumentada de 3° C para 100° C . A amostra, em seguida, foi aumentada para 25° C a $3^\circ \text{ C}/\text{minuto}$. A amostra, em seguida, foi aquecida a $3^\circ \text{ C}/\text{minuto}$ para 200° C . O sinal de reversão é

mostrado.

[0274]Os dados da absorção de vapor automatizados foram coletados em um analisador da absorção de vapor TA Instruments Q5000SA. Os NaCl e PVP foram utilizadas como padrões de calibração. As amostras não foram secadas antes da análise. Os dados de absorção e de dessorção foram coletados a 25° C durante um intervalo a partir de 5 a 95% de RH a 10% de incrementos RH, sob uma purga de nitrogênio. As amostras foram mantidas no RH correspondente durante 1 hora antes de se locomover para o próximo intervalo de RH. Os dados não foram corrigidos para o teor de umidade inicial das amostras.

[0275]A base livre de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-onas um sólido amorfo (XRPD, Figura 4). A temperatura de transição vítrea (T_g) varia a partir de cerca de 74 a 96° C, dependendo da pureza e teor de solvente conforme medido por calorimetria de varredura diferencial (DSC, Figura 5).

[0276]Cerca de 200 experiências de cristalização foram conduzidas sem sucesso, na tentativa de encontrar uma forma cristalina de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona de base livre. Foram observadas pequenas quantidades de cristais em diversas experiências, mas estes foram identificados como impurezas geradas a partir da sequência de síntese ou a partir de material bruto e não como (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1H-pirazol-5-il-1-metil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona de base livre. Uma exceção foi observada a partir de experiências realizadas utilizando o nitrometano como um solvente e o heptano como um antissolvente através de uma experiência de difusão de vapor. Uma mistura do material amorfo e cristalino foi isolada. O material cristalino obtido foi determinado a ser de cerca de 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-

il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.

[0277]Uma varredura de sal foi realizada para determinar se uma forma de sal adequada poderia ser descoberta. O pK_a da base livre foi determinado como sendo inferior a 2, o que limita o número de possíveis coformas de sal. Além disso, os sais derivados a partir de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona de base livre iriam possuir um pH_{max} inferior a 2 e seria de esperar que desproporcionassem em água. Por conseguinte, não era claro que um sal cristalino pode ser preparado ou qualquer sal que seria aceitável de exposição *in vivo* (em um ambiente aquoso). As tentativas iniciais para a preparação de sais cristalinos utilizando o cloreto de hidrogênio, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido isetiônico, ácido e etanodissulfônico não conseguiram fornecer nenhum sal cristalino. Eventualmente, os sais cristalinos foram obtidos a partir do ácido 1,5-naftalendissulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico e ácido benzenossulfônico.

[0278]Abaixo estão as Tabelas que mostram o pico primário das informações de XRPD para os sais descritos no presente. É bem conhecido para os técnicos no assunto que os picos podem ser desviados para cima ou para baixo, dependendo das condições sob as quais a análise de XRPD foi realizada. Em geral, os picos podem ser desviados por +/- 0,2. Em outro aspecto, os picos podem ser desviados por +/- 0,1.

SAL DE BESILATO

Posição de reflexão °2θ	Espaçamento d (Angstroms)	Área relativa
6,16	14,342	99,3
7,46	11,840	19,4
16,36	5,414	100
25,76	3,456	80,6
25,98	3,423	90,2

SOLVATO DE TOSILATO IPA

Posição de reflexão °2θ	Espaçamento d (Angstroms)	Área relativa
4,98	17,728	100

Posição de reflexão °2θ	Espaçamento d (Angstroms)	Área relativa
13,28	6,662	20,7
16,28	5,440	60,4
19,72	4,499	73,8

FORMA A DE TOSILATO

Posição de reflexão °2θ	Espaçamento d (Angstroms)	Área relativa
5,76	15,327	58,4
13,44	6,584	36,0
15,64	5,662	51,9
19,40	4,572	100

FORMA B DE TOSILATO

Posição de reflexão °2θ	Espaçamento d (Angstroms)	Área relativa
7,02	12,584	40,1
16,302	5,433	42,7
17,30	5,122	57,8
21,86	4,063	100

FORMA I DE ÁCIDO NAFTALENDISSULFÔNICO

Posição de reflexão °2θ	Espaçamento d (Angstroms)	Área relativa
12,50	7,076	18,3
13,86	6,385	18,6

FORMA II DE ÁCIDO NAFTALENDISSULFÔNICO

Posição de reflexão °2θ	Espaçamento d (Angstroms)	Área relativa
12,80	6,910	60
22,42	3,962	76,2
24,92	3,570	100

[0279] Se um produto farmacêutico contiver uma forma cristalina específica de uma substância, normalmente em um comprimido ou cápsula, pode ser determinado, por exemplo, utilizando a difração de raios X, espectroscopia de Raman e/ou técnicas de NMR de estado sólido. Por exemplo, o espectro do estado sólido de ¹³C e ¹⁹F NMR de Forma A de sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino é apresentado

nas Figuras 19 e 20, respectivamente. O procedimento para a obtenção dos espectros de NMR é apresentado abaixo.

[0280]A Forma A do sal de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino foi analisada utilizando a espectroscopia de NMR de estado sólido ^{13}C e ^{19}F . Os espectros foram obtidos utilizando um espectrômetro de NMR Bruker Avance III operando a 500,13 MHz para ^1H , 125,77 MHz para ^{13}C , e 470,55 MHz para ^{19}F . As experiências ^{13}C utilizaram uma sonda de ressonância dupla Bruker HX adaptada para ^1H e ^{13}C , com um módulo de fiação de ângulo mágico de 4 mm (MAS). As experiências ^{19}F empregaram uma sonda de ressonância tripla Bruker HFC adaptada para ^1H , ^{19}F , e ^{13}C também equipada com um módulo de MAS de 4 mm. As amostras foram acondicionadas em rotores ZrO_2 de 4 mm e seladas com ponteiros de direcionamento Kel-F. Todos os dados foram coletados a 293 K. Os dados foram coletados, processados e analisados utilizando o software Bruker TopSpin™ 3,2.

[0281]A sequência de impulsos para a aquisição ^{13}C empregada na polarização de rampa cruzada (CP), supressão lateral total $^{1-3} 5-\pi$ (TOSS), ⁴ e desacoplamento de força elevada ^1H com um esquema SPINAL64⁵ e campo de força de 90 kHz. A fiação do ângulo mágico (MAS) foi realizada de 8.000 a cerca de 3 Hz. A largura de impulso ^1H 90° foi de 2,79 μs e a sequência TOSS empregou impulsos ^{13}C 180° de 6,50 μs . O tempo de contato CP foi de 3 ms, o atraso de reciclagem foi de 18 s, e um total de 3.888 varreduras foram ponderadas para gerar o espectro. Os desvios químicos foram externamente referenciados, definindo o pico de metila do ácido 3-metilglutárico para 18,84 ppm em relação ao tetrametilssilano⁶.

[0282]A sequência de impulsos para a aquisição ^{19}F empregou CP^{1-3} em rampa e desacoplamento de força elevada ^1H com um esquema de

SPINAL64⁵ e força de campo de 71 kHz. A fiação do ângulo mágico (MAS) foi realizada a 14.000 a cerca de 5 Hz. A largura do impulso ¹H 90° era 3,54 µs, o tempo de contato CP foi de 3 ms, o atraso de reciclagem foi de 18 s, e um total de 16 varreduras foram ponderadas para gerar o espectro. Os desvios químicos foram externamente referenciados, definindo o pico de flúor de politetrafluoretileno (PTFE) para -122,38 ppm em relação ao CFCl₃ (experimentalmente determinado através da cravação de CFCl₃ em uma amostra de PTFE).

REFERÊNCIAS NMR

[0283] (1) Pines, A.; Gibby, M. G.; Waugh, J. S., Proton-enhanced nuclear induction spectroscopy. Method for high-resolution NMR of dilute spins in solids. *J. Chem. Phys.* 1972, 56 (4), 1.776-7.

[0284] (2) Stejskal, E. S.; Schaefer, J.; Waugh, J. S., *Magic-angle spinning and polarization transfer in proton-enhanced NMR. J. Magn. Reson.* (1969-1992) 1977, 28 (1), 105-12.

[0285] (3) Metz, G.; Wu, X.; Smith, S. O., Ramped-amplitude cross polarization in magic-angle-spinning NMR. *J. Magn. Reson. Ser. A* 1994, 110 (2), 219-27.

[0286] (4) Song, Z.; Antzutkin, O. N.; Feng, X.; Levitt, M. H., Sideband suppression in magic-angle-spinning NMR by a sequence of 5 pi pulses. *Solid State Nucl. Magn. Reson.* 1993, 2 (3), 143-6.

[0287] (5) Fung, B. M.; Khitrin, A. K.; Ermolaev, K., An improved broadband decoupling sequence for liquid crystals and solids. *J. Magn. Reson.* 2000, 142 (1), 97-101.

[0288] (6) Barich, D. H.; Gorman, E. M.; Zell, M. T.; Munson, E. J., *3-Methylglutaric acid as a ¹³C solid-state NMR standard. Solid State Nucl. Magn. Reson.* 2006, 30 (3-4), 125-129.

[0289] O espectro de NMR de estado sólido ¹³C da Forma A do sal

de benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino é caracterizado por picos fortes em desvios químicos de 157,7 a cerca de 0,2 ppm, 129,6 a cerca de 0,2 ppm, 125,8 a cerca de 0,2 ppm e 117,0 a cerca de 0,2 ppm em relação ao tetrametilsilano (a 293 K). O espectro de ^{19}F é caracterizada por picos isotrópicos em dois desvios químicos de -111,1 a cerca de 0,4 ppm e -115,4 a cerca de 0,4 ppm em relação ao CFCl_3 (a 293 K).

[0290]O sal de besilato cristalino de (VIII) é um material altamente cristalino com um ponto de fusão que é aceitável para o desenvolvimento de formas de dosagem farmacêutica. A forma de sal de besilato, de preferência, está sobre formas de o tosilato e sais de ácido 1,5-naftalensulfônico com base na vista simples de estado sólido (apenas uma forma cristalina identificada). Além disso, a higroscopicidade inferior do sal de besilato em comparação com as formas de tosilato e de sal de ácido 1,5-naftalenodissulfônico é altamente desejada. A base livre de (VIII) possui um pKa baixo, inferior a 1,8 e, por conseguinte, quaisquer sais identificados eram esperados para serem instáveis na presença de água devido à desproporção de base livre e do ácido. Por conseguinte, a não higroscopicidade do sal de besilato foi inesperado e conduziu à estabilidade aprimorada em comparação com as formas de tosilato e de sal de ácido naftalensulfônico.

[0291]Em um outro aspecto, a presente invenção fornece as composições farmacêuticas que compreendem um composto da presente invenção ou uma forma de sal cristalino ou do seu sal e um excipiente farmacêuticamente aceitável, tal como um excipiente, adjuvante ou veículo. Em determinadas realizações, a composição é formulada para a administração a um paciente em necessidade do mesmo.

[0292]O termo “paciente” ou “indivíduo” conforme utilizado no presente, se refere a um animal, tal como um mamífero, tal como um ser

humano. Em uma realização, o paciente ou indivíduo se refere a um ser humano.

[0293]O termo “farmaceuticamente aceitável” significa que o composto ou a composição referida é quimicamente e/ou toxicologicamente compatível com os outros ingredientes (tais como os excipientes), que compreendem uma formulação e/ou o paciente a ser tratado, especialmente os seres humanos.

[0294]O termo “excipiente, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável” se refere a um excipiente, adjuvante ou veículo não tóxico que não destrói a atividade farmacológica do composto com o qual é formulado. Os excipiente, adjuvantes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser utilizados nas composições da presente invenção incluem, mas não estão limitados aos trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, tal como a albumina do soro humano, substâncias tampão tais como os fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, as misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos saturados vegetais, água, sais ou eletrólitos, tais como o sulfato de protamina, hidrogenofosfato de dissódio, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, pirrolidona de polivinila, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, celulose de carboximetila de sódio, poliácridatos, ceras, polímeros de polietileno e polioxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã.

[0295]As composições que compreendem um composto da presente invenção podem ser administradas por via oral, parentérica, através da pulverização de inalação, tópica, transdérmica, retal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, epidural ou por meio de um reservatório implantado. O termo “parentérica” conforme utilizado no presente, inclui a injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-

articular, intra-sinovial, intra-esternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracraniana ou técnicas de infusão.

[0296]Em uma realização, a composição que compreende um composto da presente invenção é formulada como uma forma de dosagem sólida para a administração oral. As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem as cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em determinadas realizações, a forma de dosagem oral sólida que compreende um composto de Fórmula (I) ou um seu sal, ainda compreende um ou mais de (i), um excipiente ou veículo farmacologicamente aceitável inerte, tal como o citrato de sódio ou fosfato dicálcico, e (ii) o agente de enchimento ou diluente, tais como os amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol ou ácido silícico, (iii) os ligantes tais como a celulose de carboximetila, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose ou acácia, (iv) os umectantes tal como o glicerol, (v) o agente de desintegração, tais como o ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos ou carbonato de sódio, (vi) os agentes de retardamento de solução tal como a parafina, (vii) os aceleradores de absorção tais como os sais quaternários de amônio, (viii) um agente molhante tal como álcool de cetila ou monoestearato de glicerol, (ix) o absorvente tal como a argila de caulino ou bentonite, e (x) os lubrificantes tais como o talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis ou lauril sulfato de sódio. Em determinadas realizações, a forma de dosagem oral sólida é formulada como cápsulas, comprimidos ou pílulas. Em determinadas realizações, a forma de dosagem oral sólida ainda compreende os agentes tamponantes. Em determinadas realizações, estas composições para formas de dosagem oral sólida podem ser formuladas como os agentes de enchimento em cápsulas preenchidas de gelatina mole e dura que compreendem um ou mais excipientes, tais como a lactose ou açúcar do leite, polietileno glicóis e similares.

[0297]Em determinadas realizações, os comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos das composições que compreendem um composto de Fórmula I ou um seu sal, opcionalmente, compreendem os revestimentos ou invólucros tais como os revestimentos entéricos. Opcionalmente podem conter os agentes opacificantes e também podem ser uma composição tal que apenas libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) ou, de preferência, em uma parte determinada do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Os exemplos de incorporação de composições incluem as substâncias poliméricas e ceras, que também podem ser empregadas como agentes de enchimento em cápsulas preenchidas de gelatina mole e dura utilizando os excipientes tais como a lactose ou açúcar do leite, bem como os polietileno glicóis de peso molecular elevado e similares.

[0298]Em uma outra realização, uma composição compreende o composto microencapsulado da presente invenção e, opcionalmente, ainda compreende um ou mais excipientes.

[0299]Em uma outra realização, as composições compreendem as formulações farmacêuticas líquidas que compreendem um composto de Fórmula I ou seu sal, para a administração oral e, opcionalmente, ainda compreendem um ou mais de emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Em determinadas realizações, a forma de dosagem líquida, opcionalmente, ainda compreende um ou mais de um diluente inerte, tal como a água ou outro solvente, um agente solubilizante, e um agente emulsionante, tais como o álcool de etila, álcool de isopropila, carbonato de etila, acetato de etila, álcool de benzila, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (em especial, de semente de algodão, amendoim, milho, germe, azeitona, rícino, e sésamo), glicerol, álcool de tetraidrofurfurila, polietileno glicóis ou ésteres de ácidos graxos de sorbitano, e suas misturas.

Em determinadas realizações, as composições líquidas orais, opcionalmente, ainda compreendem um ou mais adjuvante, tal como um agente molhante, um agente de suspensão, um agente edulcorante, um agente aromatizante e um agente perfumante.

[0300]As preparações injetáveis, por exemplo, as suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas, de acordo com o estado da técnica conhecida, utilizando os agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer, U.S.P. e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, os óleos fixos, estéreis convencionalmente são empregados como um meio de solvente ou de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo os mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos tal como o ácido oleico são utilizados na preparação de injetáveis.

[0301]As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, através da filtração por meio de um filtro de retenção de bactérias, ou através da incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes da utilização.

[0302]A fim de prolongar o efeito de um composto da presente invenção, muitas vezes é desejado retardar a absorção do composto a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser alcançado através da utilização de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade fraca em água. A taxa de absorção do composto, por conseguinte, depende da sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do

tamanho do cristal e da forma cristalina. De maneira alternativa, a absorção retardada de uma forma de composto administrada parentericamente é alcançada através da dissolução ou suspensão do composto em um veículo oleoso. As formas de depósito injetáveis são produzidas formando as matrizes microencapsuladas do composto em polímeros biodegradáveis tal como o polilactido-poliglicólido. Dependendo da proporção do composto para o polímero e da natureza do polímero especial empregado, a taxa de liberação do composto pode ser controlada. Os exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem os poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito também são preparadas através da retenção do composto em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com os tecidos corporais.

[0303]Em determinadas realizações, a composição para administração retal ou vaginal é formulada na forma de supositórios que podem ser preparados através da mistura de um composto da presente invenção com os excipientes ou veículos não irritantes adequados, tal como a manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório, por exemplo, aqueles os quais são sólidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura corporal e, por conseguinte, derretem no reto ou na cavidade vaginal e liberam o composto da presente invenção.

[0304]Os exemplos de formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto da presente invenção incluem os unguentos, pastas, cremes, loções, geles, pós, soluções, sprays, inalantes ou pensos. O composto da presente invenção é misturado sob condições estéreis com um veículo farmacologicamente aceitável, e opcionalmente, os conservantes ou tampões. Os exemplos adicionais de formulação incluem uma formulação oftálmica, gotas para os ouvidos, gotas para os olhos ou pensos transdérmicos. As formas de dosagem transdérmicas podem ser preparadas

através da dissolução ou dispersão do composto da presente invenção, por exemplo, em meio de etanol ou sulfóxido de dimetila. Os intensificadores de absorção também podem ser utilizados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada fornecendo uma membrana controladora da taxa ou através da dispersão do composto em uma matriz de polímero ou gel.

[0305]As formulações de aerossol ou de inalação nasal de um composto da presente invenção podem ser preparadas como soluções em solução salina, utilizando o álcool de benzila ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para intensificar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos, e/ou outros agentes de solubilização ou agentes dispersantes convencionais.

[0306]Em determinadas realizações, as composições farmacêuticas podem ser administradas com ou sem alimentos. Em determinadas realizações, as composições farmacêuticamente aceitáveis são administrados sem alimentos. Em determinadas realizações, as composições farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção são administradas com alimentos.

[0307]A dosagem específica e o regime de tratamento para qualquer paciente em especial irá depender de uma variedade de fatores, incluindo a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação de drogas, a decisão do médico responsável pelo tratamento, e a gravidade da doença especial a ser tratada. A quantidade de um composto fornecida da presente invenção na composição também irá depender do composto especial na composição.

[0308]Em uma realização, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da presente invenção administrada parentericamente por dose estará no intervalo a partir de cerca de 0,01 a 100 mg/kg, de maneira

alternativa, cerca de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal do paciente por dia, com o intervalo típico inicial de composto utilizado sendo de 0,3 a 15 mg/kg/dia. Em uma outra realização, as formas de dosagem unitárias orais, tais como os comprimidos e cápsulas, contêm a partir de cerca de 5 a cerca de 100 mg do composto da presente invenção.

[0309]Um exemplo da forma de dosagem oral do comprimido compreende cerca de 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg ou 500 mg de um composto de Fórmula (I) ou um seu sal, e ainda compreende cerca de 5 a 30 mg de lactose anidra, cerca de 5 a 40 mg de croscarmelose de sódio, cerca de 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 e cerca de 1 a 10 mg de estearato de magnésio. O processo de formulação do comprimido compreende a mistura dos ingredientes em pó e ainda a mistura em conjunto com uma solução de PVP. A composição resultante pode ser seca, granulada, misturada com o estearato de magnésio e comprimidos para formar comprimido utilizando equipamento convencional. Um exemplo de uma formulação de aerossol pode ser preparado através da dissolução de cerca de 2 a 500 mg de um composto de Fórmula I ou um seu sal, em uma solução tampão adequada, por exemplo, um tampão de fosfato, e adicionando um tonificante e, por exemplo, um sal tal como de cloreto de sódio, caso desejado. A solução pode ser filtrada, por exemplo, utilizando um filtro de 0,2 micra, para remover as impurezas e contaminantes.

[0310]Os aspectos apresentados na descrição anterior, ou nas reivindicações seguintes, expressos nas suas formas específicas ou em termos de um meio para executar a função descrita, ou a um método ou processo para obter o resultado descrito, conforme adequado, podem, separadamente, ou em qualquer combinação de tais aspectos, ser utilizados para realizar a presente invenção nas suas diversas formas.

[0311]A presente invenção foi descrita em detalhes por meio da

ilustração e exemplo, para os propósitos de clareza e compreensão. Será aparente para um técnico do assunto que as alterações e modificações podem ser praticadas dentro do escopo das reivindicações anexas. Por conseguinte, deve ser entendido que a descrição acima pretende ser ilustrativa e não restritiva. O âmbito da presente invenção, por conseguinte, deverá ser determinado não com referência à descrição acima, mas em vez disso deverá ser determinado com referência às reivindicações que se seguem em anexo, juntamente com o escopo completo dos equivalentes a que tais reivindicações são intituladas.

[0312]As patentes, pedidos de patentes e literatura científica mencionados no presente estabelecem o conhecimento dos técnicos do assunto e estão incorporados no presente como referência na sua totalidade para a mesma extensão como se cada um deles fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado como referência. Qualquer conflito entre qualquer referência citada no presente e os ensinamentos específicos destas especificações deve ser resolvido em favor deste último. Da mesma maneira, qualquer conflito entre uma definição entendida no estado da técnica de uma palavra ou termo e uma definição da palavra ou termo, conforme especificamente ensinado na presente especificação deve ser resolvida em favor do último.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por ser benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.

2. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

3. BENZENOSSULFONATO de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, caracterizado por possuir um padrão de difração em pó de raios X que compreende os picos em $6,16 \pm 0,2$; $7,46 \pm 0,2$; $16,36 \pm 0,2$; $25,76 \pm 0,2$ e $25,98 \pm 0,2$ 2θ ;

Benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de NMR ^{19}F , que compreende os picos em $-111,1 \pm 0,4$ ppm e $-115,4 \pm 0,4$ ppm em relação ao CFCl_3 (a 293 K); ou

Benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino que possui um padrão de NMR ^{13}C que compreende os picos em $157,7 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm e $117,0 \pm 0,2$ ppm em relação ao tetrametilsilano (a 293 K).

4. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, conforme definido na reivindicação 3, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

5. COMPOSTO, caracterizado por ser ácido *p*-toluenossulfônico

de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.

6. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, conforme definido na reivindicação 5, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

7. FORMA A DE ÁCIDO *P*-TOLUENOSSULFÔNICO de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, caracterizado por possuir um padrão de difração em pó de raios X que compreende os picos em $5,76 \pm 0,2$, $13,44 \pm 0,2$, $15,64 \pm 0,2$, $19,40 \pm 0,2$ 2θ .

8. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender a Forma A do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, conforme definida na reivindicação 7, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

9. FORMA B DE ÁCIDO *P*-TOLUENOSSULFÔNICO de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, caracterizada por possuir um padrão de difração em pó de raios X que compreende os picos em $7,02 \pm 0,2$, $16,30 \pm 0,2$, $17,30 \pm 0,2$, $21,86 \pm 0,2$ 2θ .

10. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender a Forma B do ácido *p*-toluenossulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, conforme definida na reivindicação 9, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

11. COMPOSTO, caracterizado por ser ácido

naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.

12. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender o ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, conforme definido na reivindicação 11, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

13. FORMA I DO ÁCIDO NAFTALENODISSULFÔNICO de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, caracterizado por possuir um padrão de difração em pó de raios X que compreende os picos em $12,50 \pm 0,2$, $13,86 \pm 0,2$ 2θ .

14. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender a Forma I do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, conforme definida na reivindicação 13, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

15. FORMA II DO ÁCIDO NAFTALENODISSULFÔNICO, de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, caracterizada por possuir um padrão de difração em pó de raios X que compreende os picos em $12,80 \pm 0,2$, $22,42 \pm 0,2$, $24,92 \pm 0,2$ 2θ .

16. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender a Forma II do ácido naftalenodissulfônico de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-*etil*)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona cristalino, conforme definida na reivindicação 15, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

17. BENZENOSSULFONATO, caracterizado por ser (S)-1-(1-(4-

cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona amorfo.

18. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender benzenossulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona amorfo, conforme definido na reivindicação 17, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Padrão XRPD da Forma A de Besilato Cristalino VIII

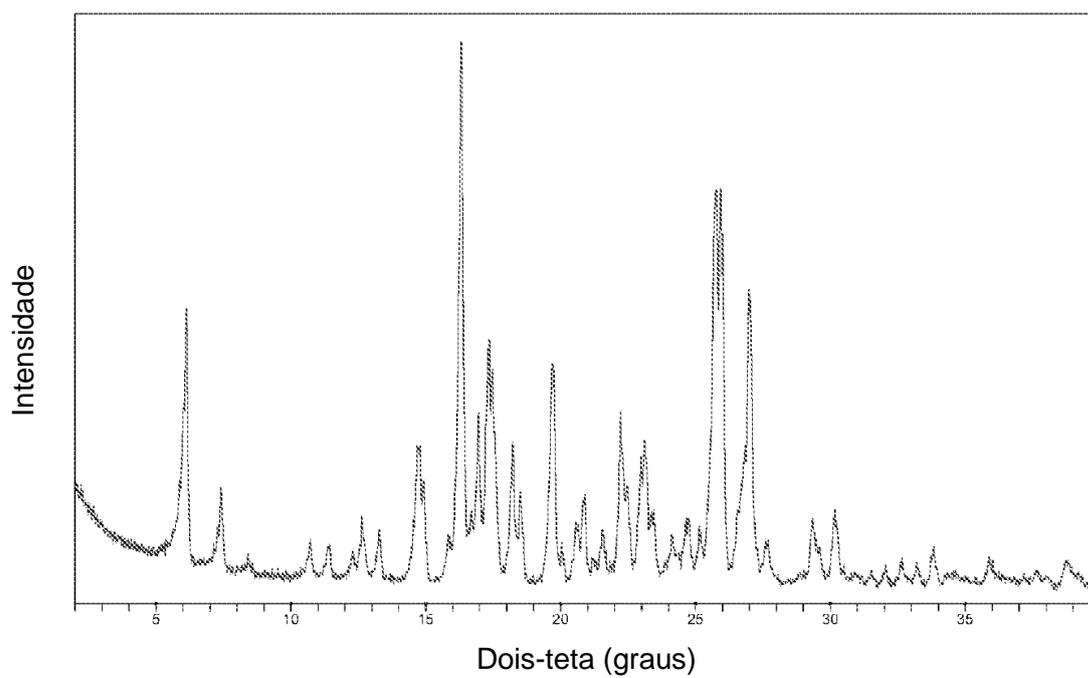
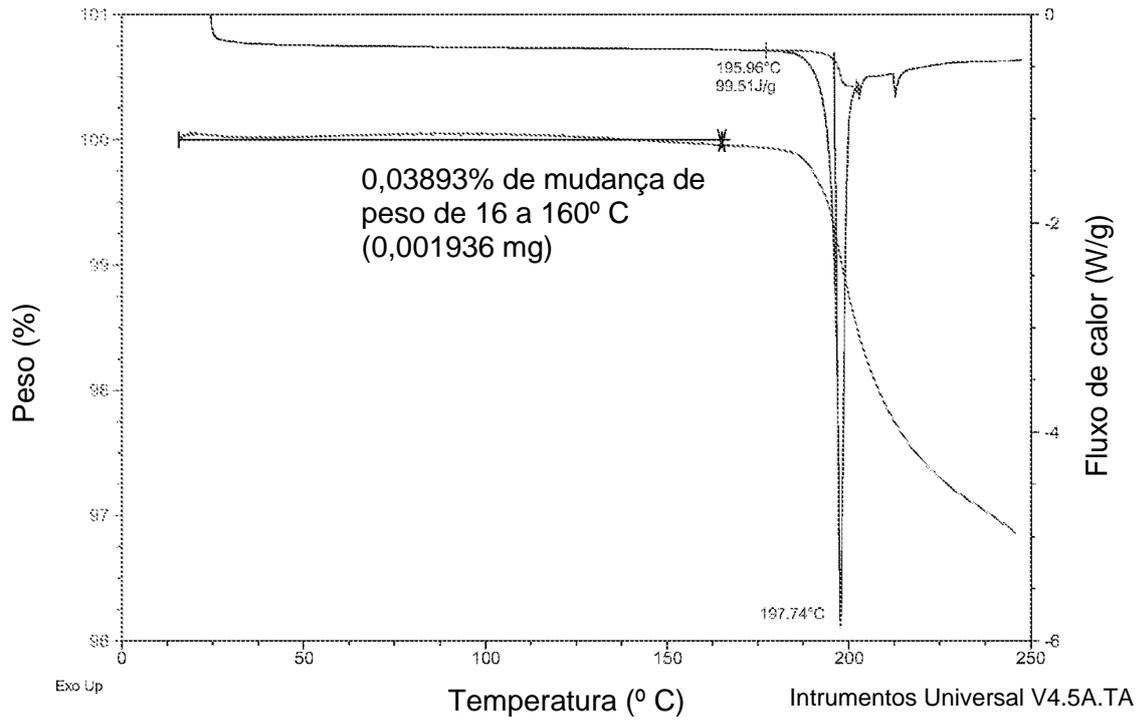


Figura 1

Análise de DSC e TGA da Forma A de Besilato Cristalino VIII

**Figura 2**

Análise da Estrutura do Cristal Simples de Forma A de Besilato Cristalino VIII

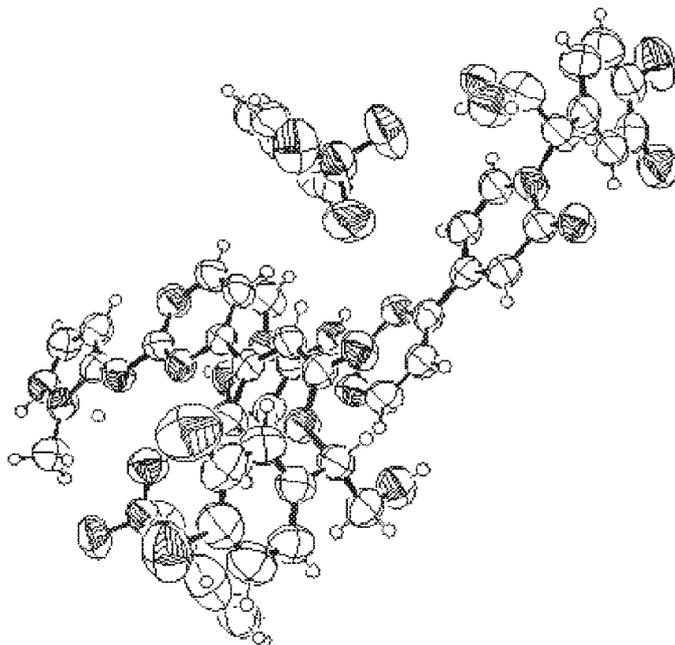
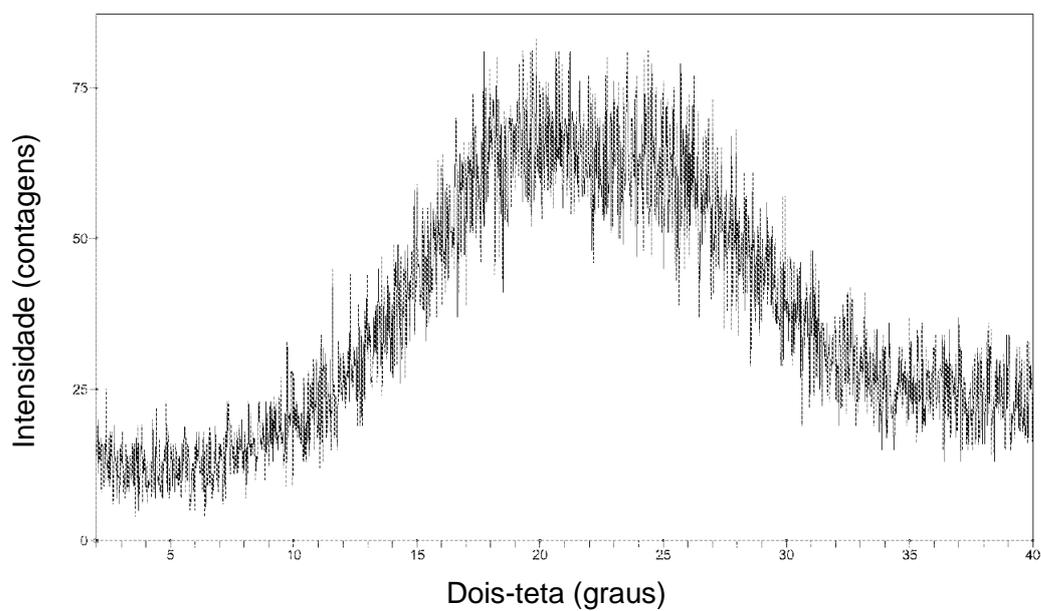
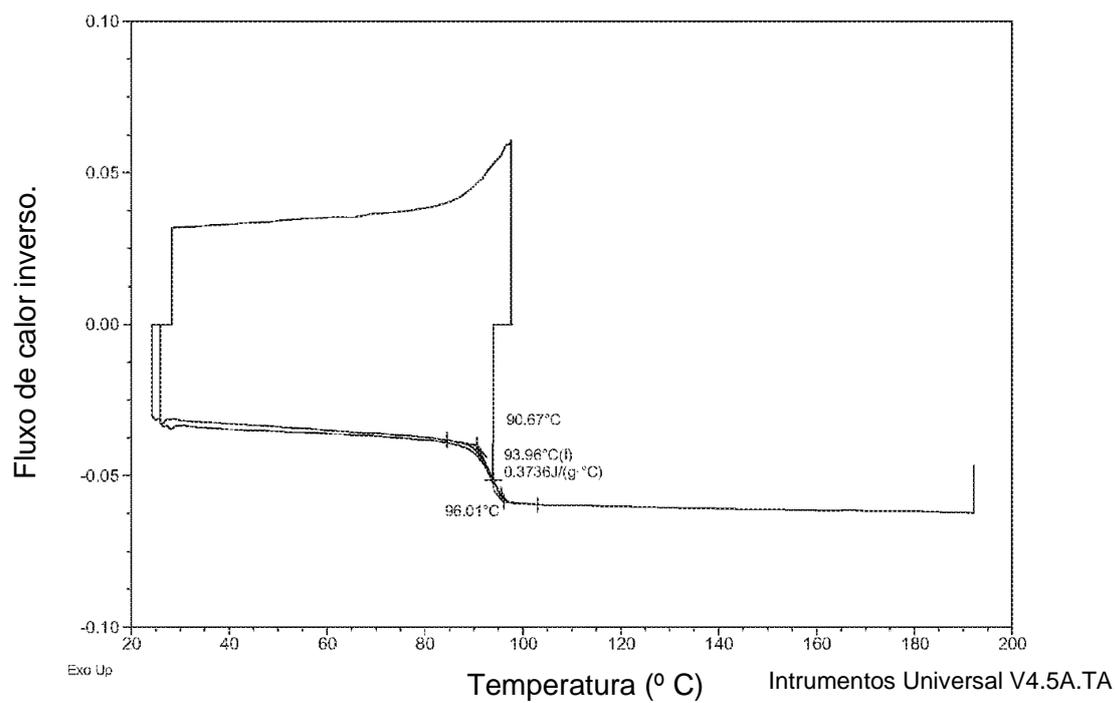


Figura 3

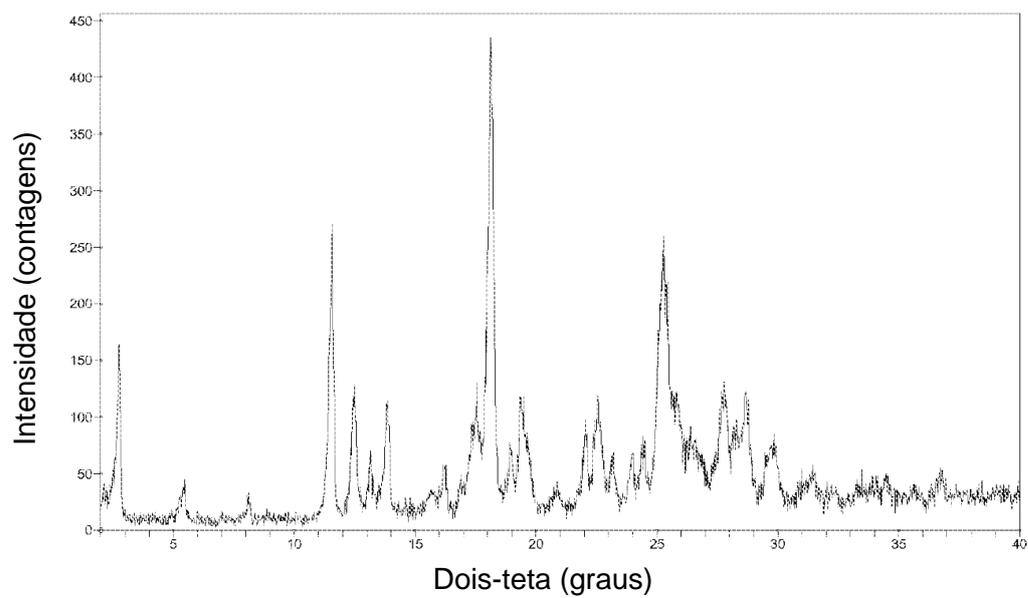
Padrão XRPD da Base Livre VIII

**Figura 4**

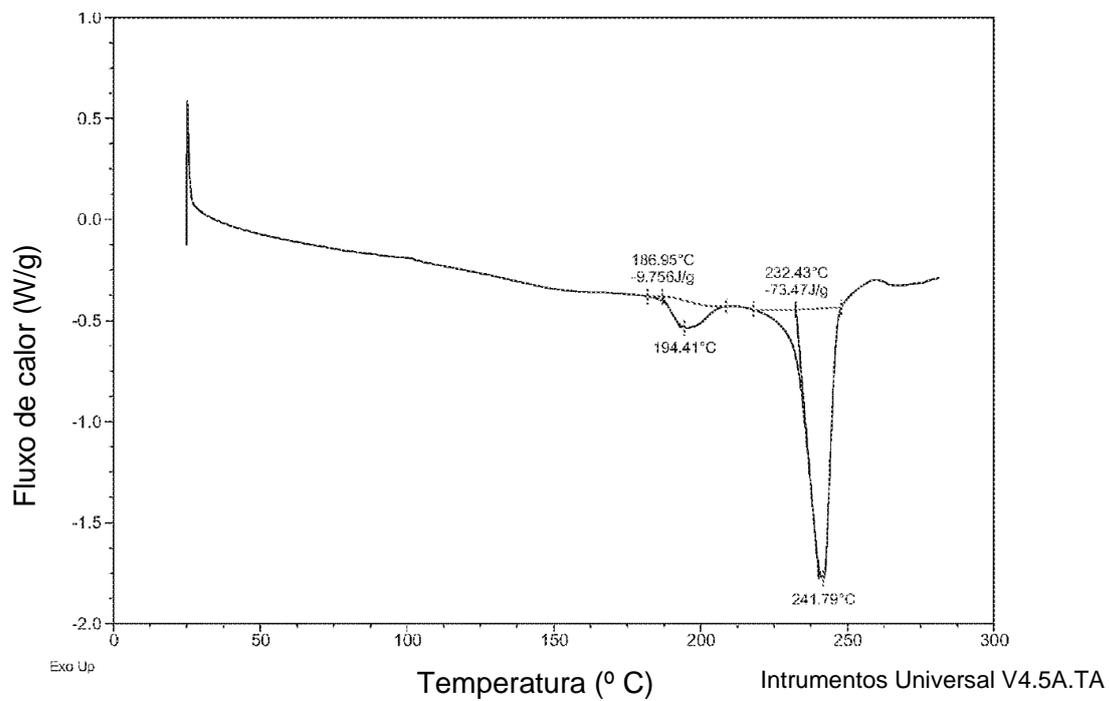
Análise DSC da Base Livre VIII

**Figura 5**

Padrão XRPD da Forma I de Ácido Naftalensulfônico VIII

**Figura 6**

Análise DSC da Forma I de Ácido Naftalensulfônico VIII

**Figura 7**

Padrão XRPD da Forma II de Ácido Naftalensulfônico VIII com uma Quantidade Pequena da Forma I

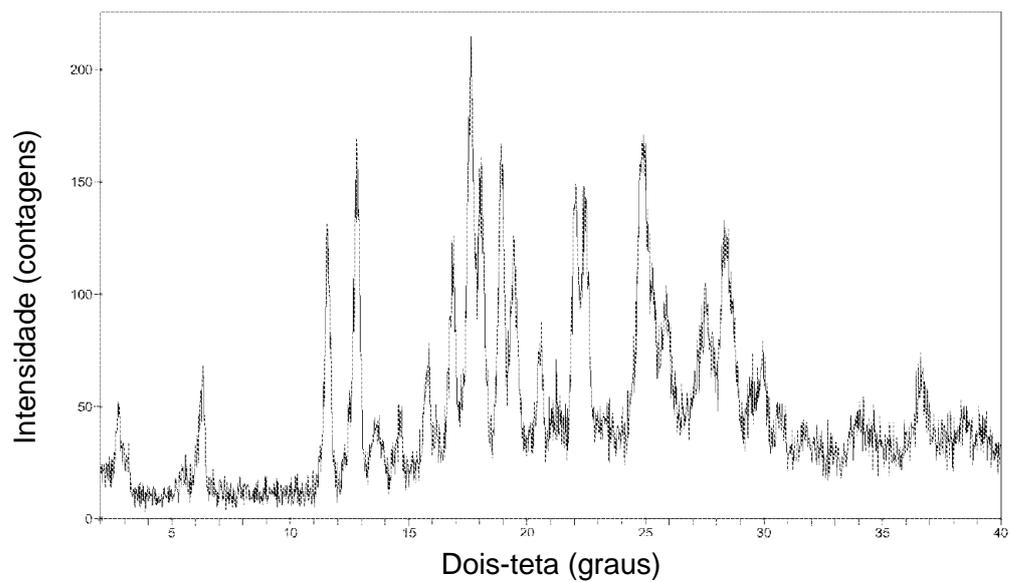
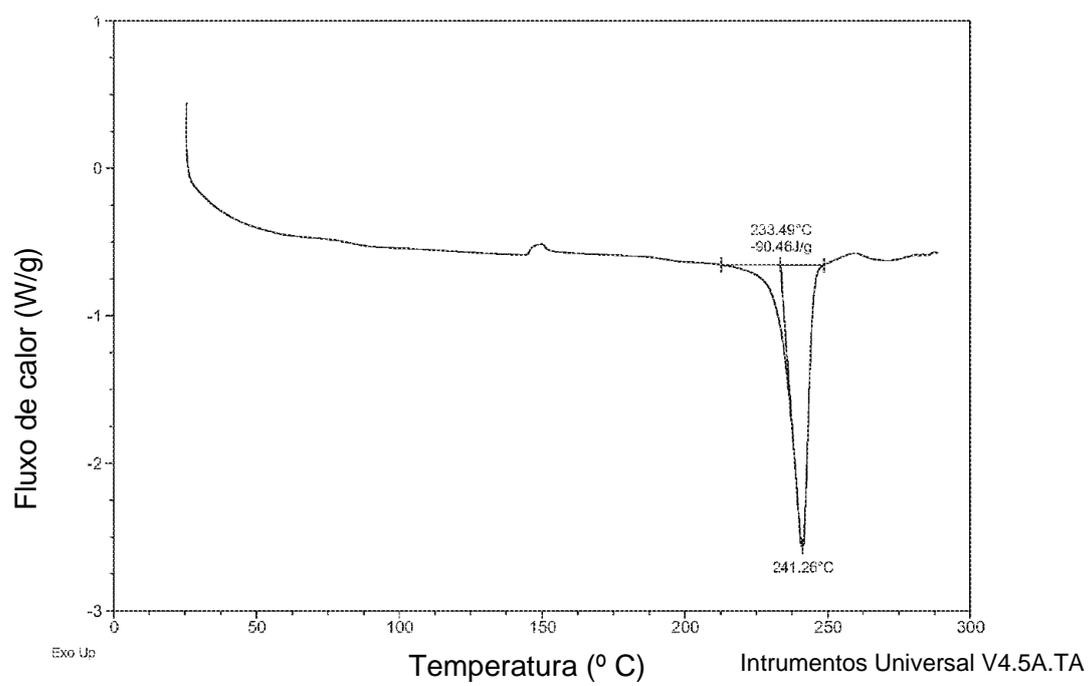
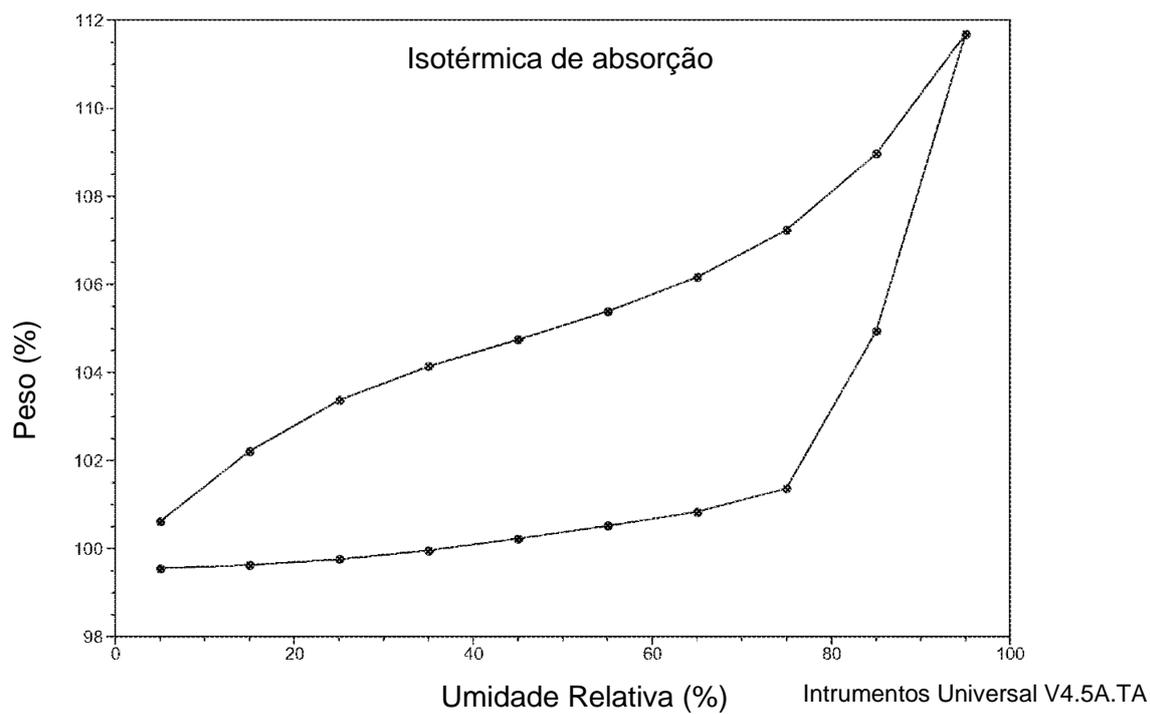


Figura 8

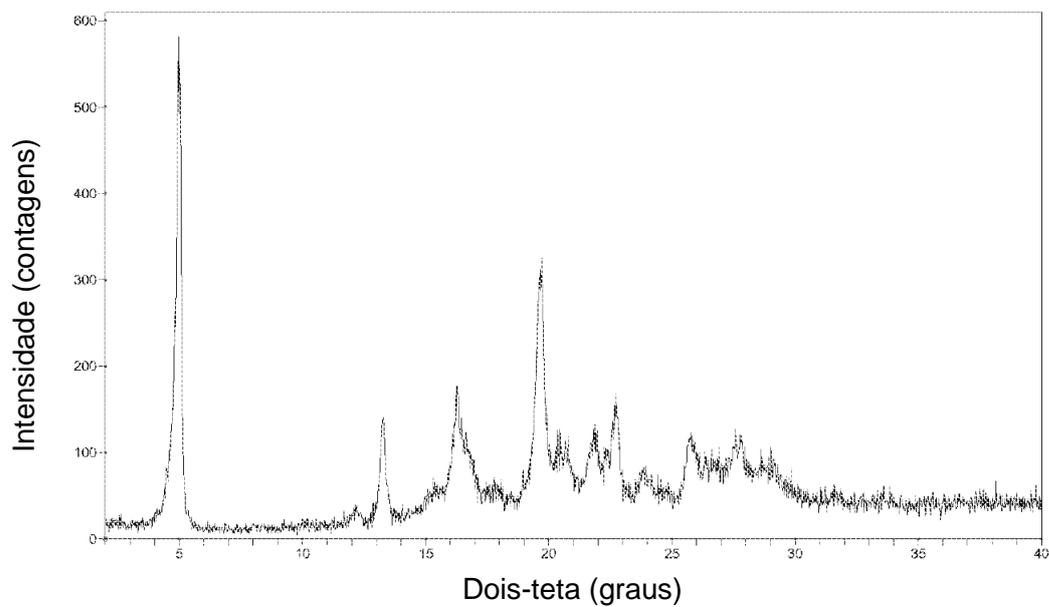
Análise DSC da Forma II de Ácido Naftalensulfônico VIII

**Figura 9**

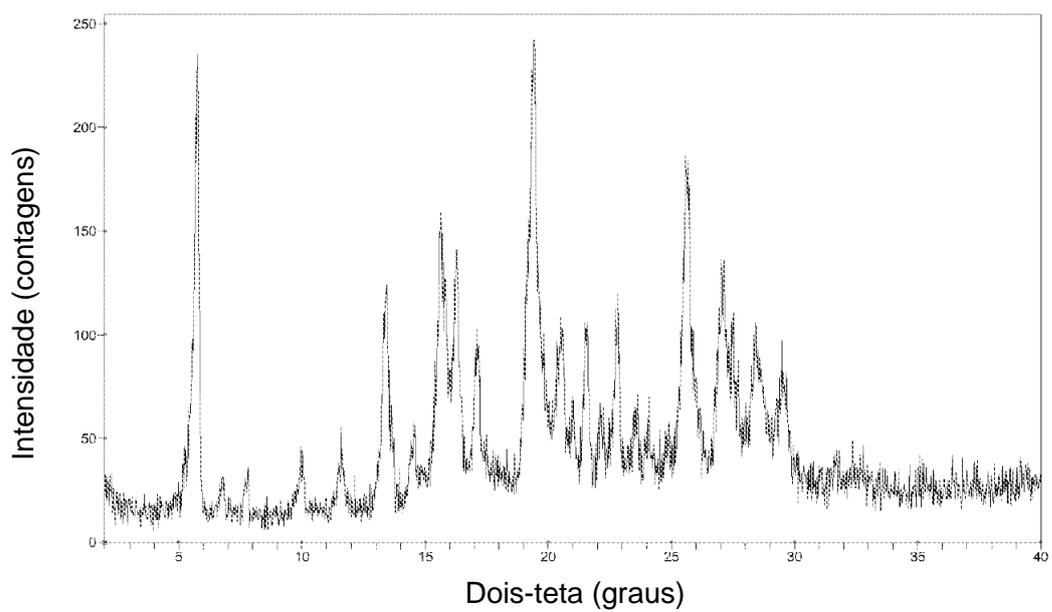
Padrão DSV da Forma I de Ácido Naftalensulfônico VIII

**Figura 10**

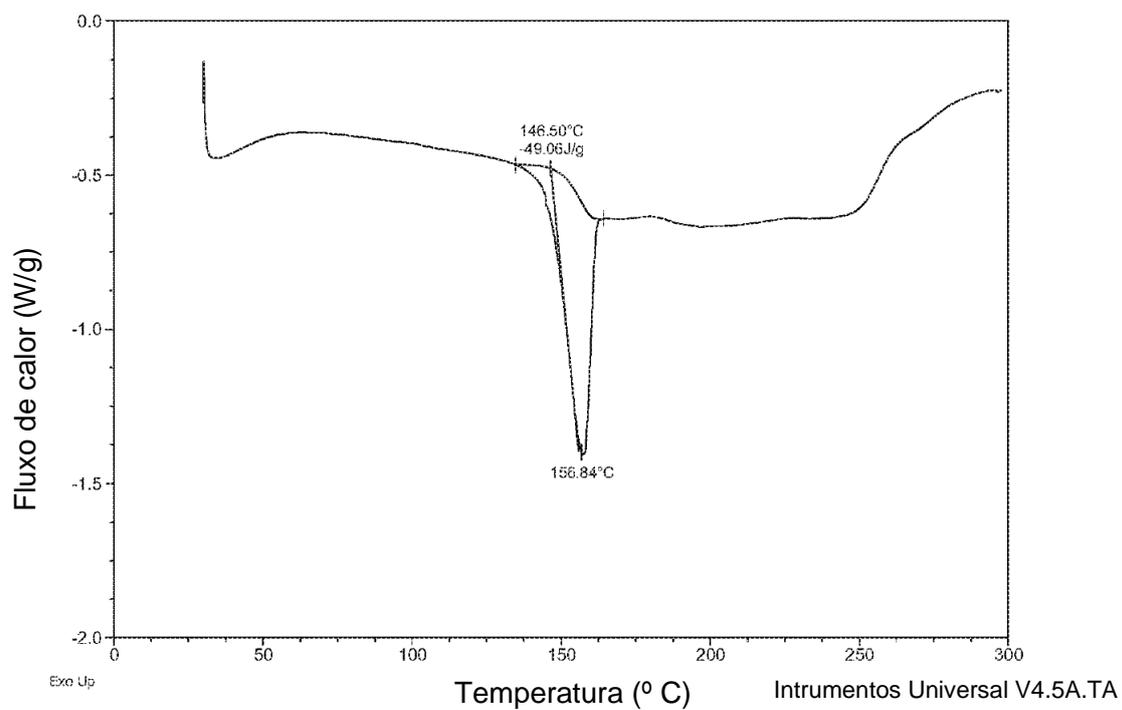
Padrão XRPD do Solvato IPA de Ácido Toluensulfônico VIII

**Figura 11**

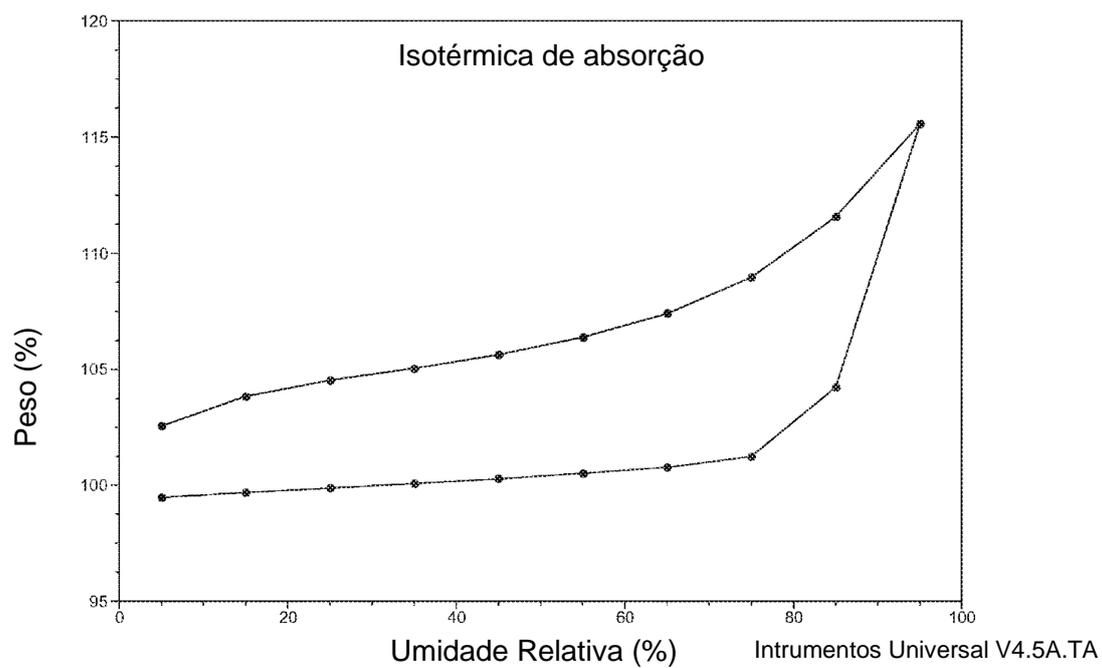
Padrão XRPD da Forma A de Ácido Toluensulfônico VIII

**Figura 12**

Análise DSC da Forma A de Ácido Toluensulfônico VIII

**Figura 13**

Análise DSV da Forma A de Ácido Toluensulfônico VIII

**Figura 14**

Padrão XRPD da Mistura do Ácido Toluensulfônico VIII Amorfo e Forma B

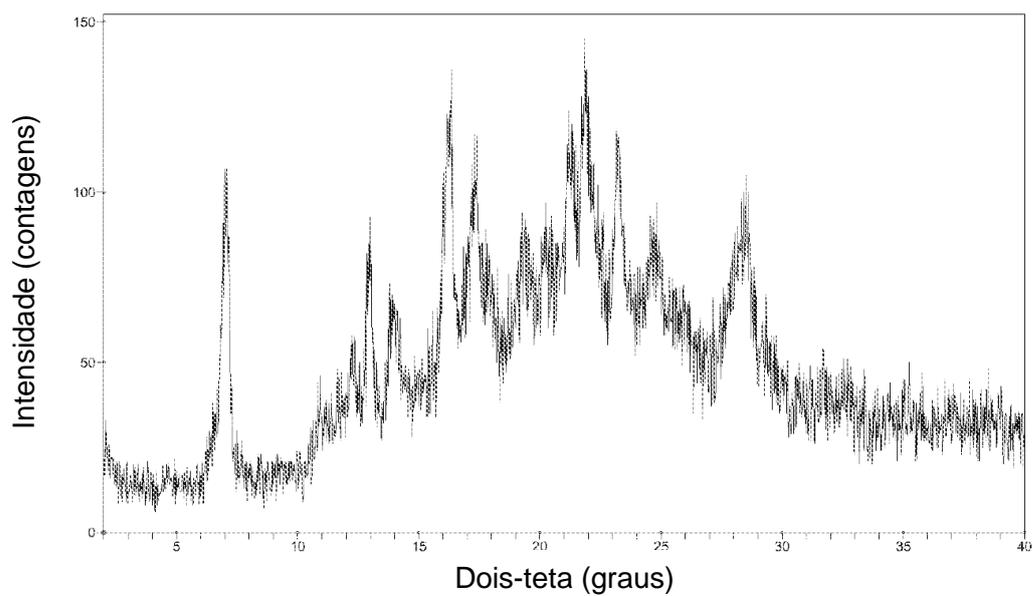
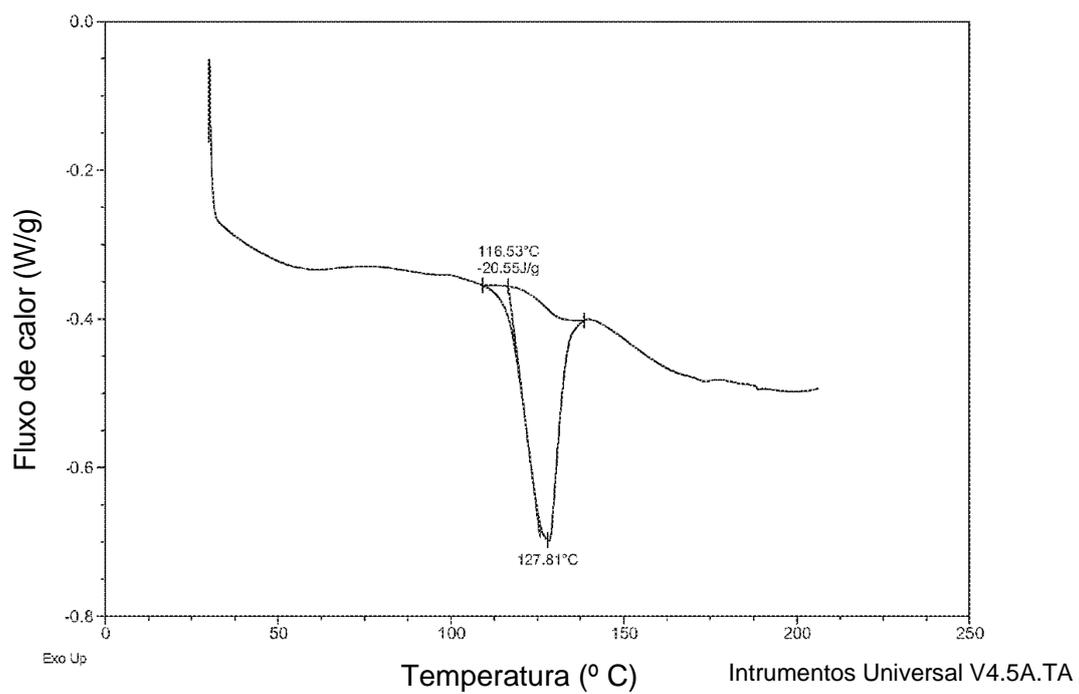
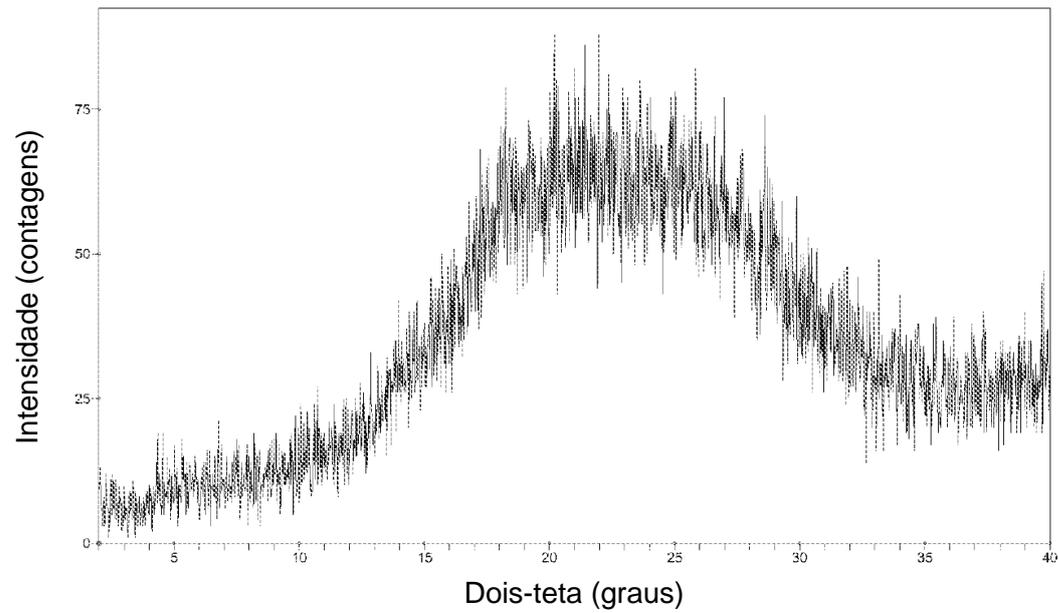


Figura 15

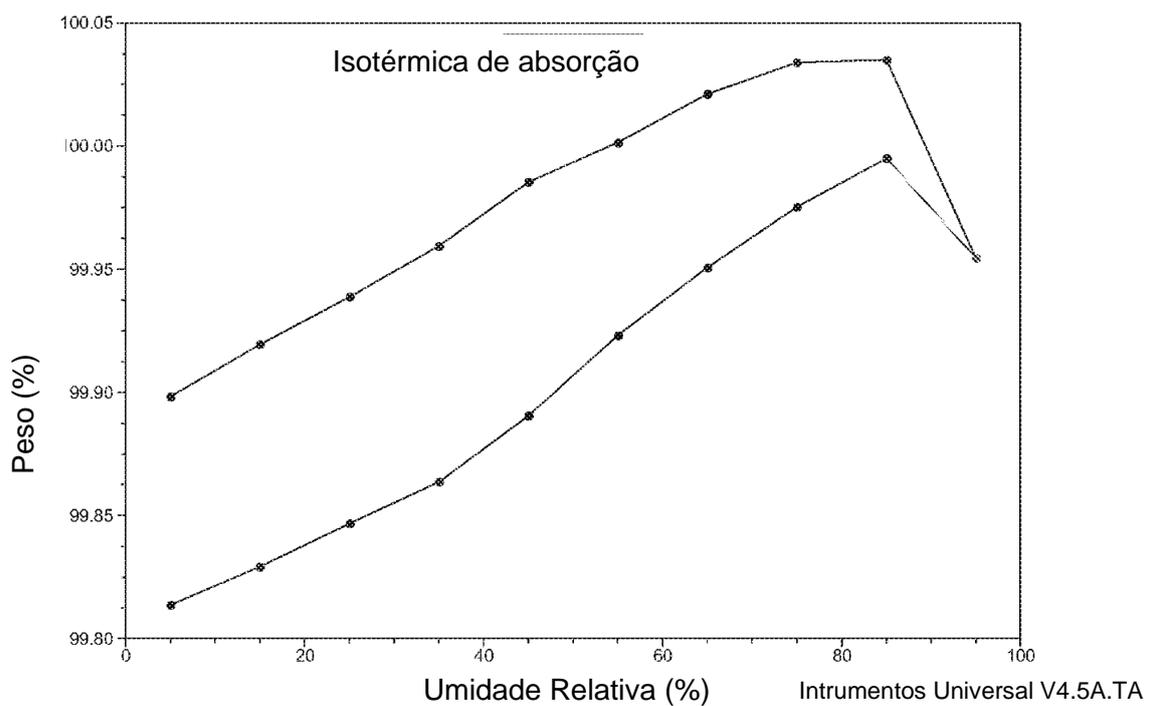
Análise DSC da Mistura do Ácido Toluensulfônico VIII Amorfo e Forma B

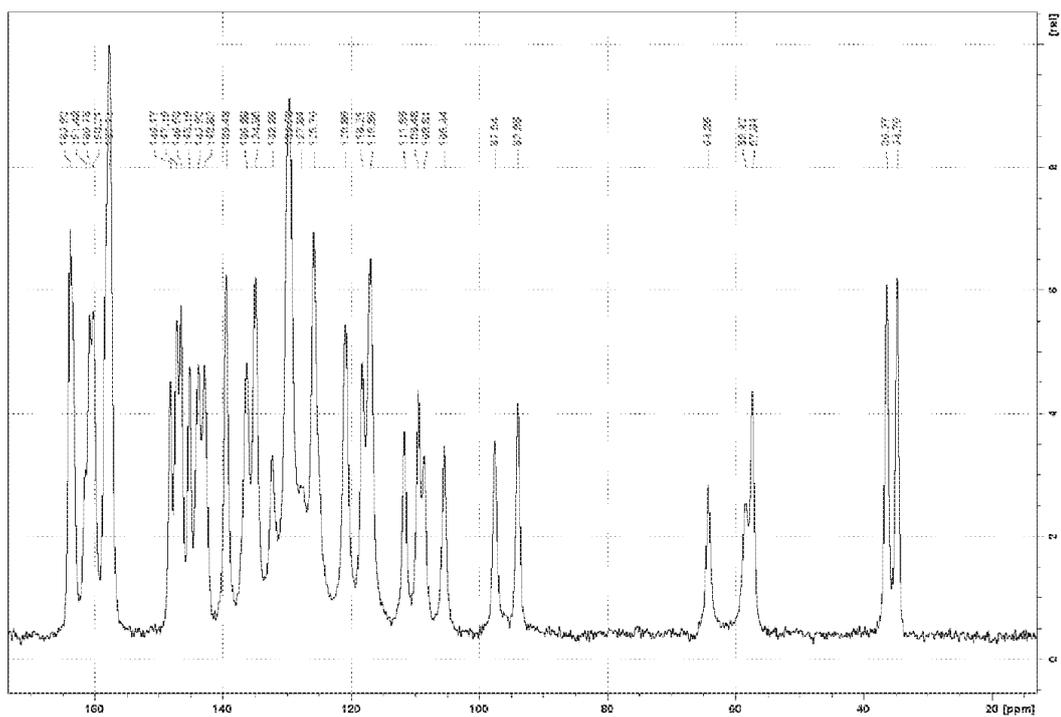
**Figura 16**

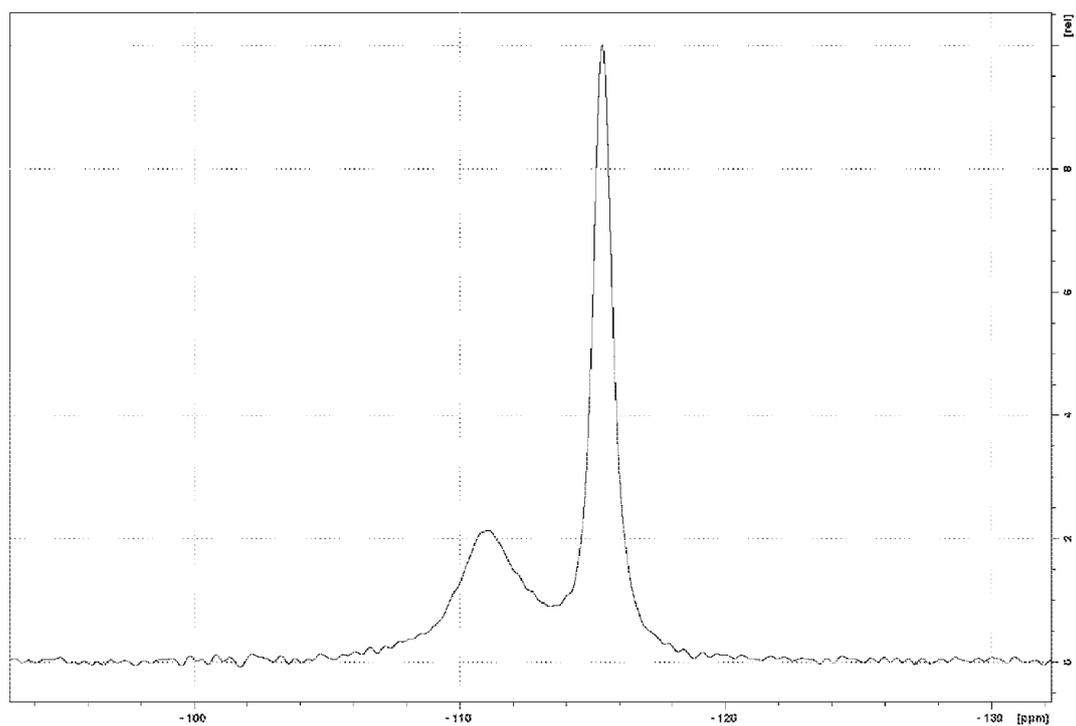
Padrão XRPD do Ácido Toluensulfônico VIII Amorfo

**Figura 17**

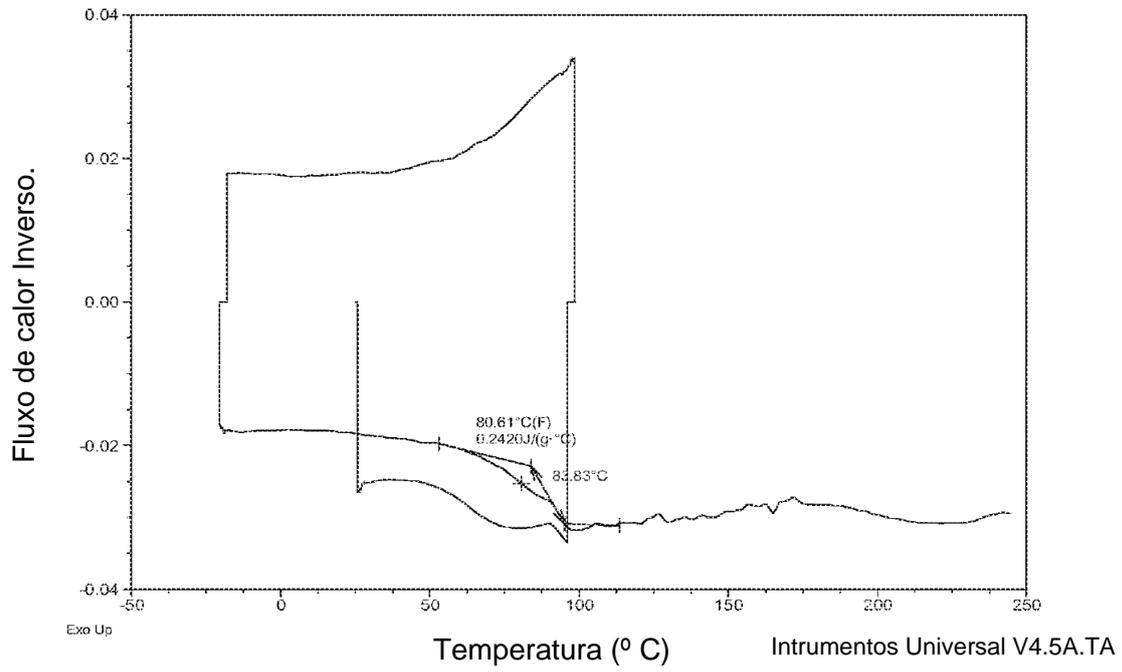
Análise DSV da Forma A do Sal de Besilato VIII

**Figura 18**

Padrão NMR do Estado Sólido ^{13}C da Forma A do Besilato Cristalino VIII**Figura 19**

Padrão NMR do Estado Sólido ^{19}F da Forma A do Besilato Cristalino VIII**Figura 20**

Análise DSC do Besilato VIII Amorfo

**Figura 22**