

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2015-89

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.02.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **24.08.2016**
(Věstník č. 34/2016)

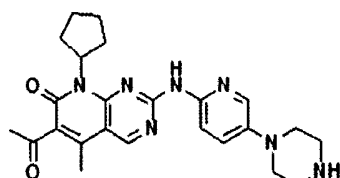
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Pavel Žvátora, Plumlov, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Ondřej Mikšátko, Český Krumlov, CZ
Lukáš Krejčík, Praha - Vinoh, CZ

(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Pevné formy soli Palbociclibu

(57) Anotace:
Řešení se týká pevné formy solí palbociclibu vzorce I s kyselinou HA v molárním poměru 1:1 nebo 1:2, přičemž kyselina HA je vybrána ze skupiny obsahující kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu salicylovou, kyselinu fumarovou, kyselinu 2,4-dihydroxybenzoovou, kyselinu benzoovou. Dalším aspektem řešení je způsob přípravy solí palbociclibu.



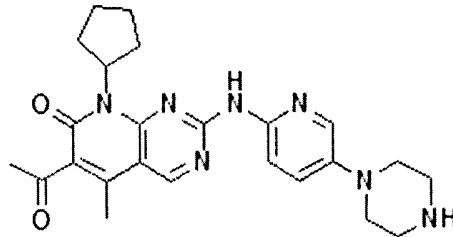
(I)

CZ 2015 - 89 A3

Pevné formy soli Palbociclibu

Oblast techniky

Vynález se týká pevných forem 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-{{5-(1-piperaziny)-2-pyridinyl}amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-onu vzorec I,



(I)

známého jako palbociclib, a způsobů jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-{{5-(1-piperaziny)-2-pyridinyl}amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-onu, který je známý jako palbociclib (CAS no. 571190-30-2) a patří do skupiny inhibitorů „cyclin-dependent Kinase“ (CDK4) a je vhodný pro léčbu zánětlivých, onkologických a některých cévních onemocnění. Schopnost enzymatické inhibice palbociclibu v nízkých koncentracích byla publikována v odborné literatuře (D.W. Fry a kol. *J. Biol. Chem.* (2001) 16617-16623). Klinické studie na zvířecích modelech ukázaly, že volná báze palbociclibu má omezenou rozpustnost (9 µg/ml vody) biodostupnost a z tohoto důvodu není vhodná pro farmaceutické využití.

Příprava této molekuly a její izolace ve formě palbociclib hydrochloridu je popsána v patentu (WO 03/062236). Soli palbociclibu mohou být připraveny reakcí volné báze palbociclibu s odpovídající kyselinou v žádaném poměru ve vhodném rozpouštědle. Příprava a charakterizace palbociclib mono-isethionátu, palbociclib mono-hydrochloridu, dihydrochloridu, palbociclib mono-mesyátu a di-mesyátu a DVS spektrum palbociclib mono-tosylátu jsou popsány v patentu (WO2005/005426). Sůl palbociclibu di-hydrochloridu vykazuje vhodnou rozpustnost ve vodě, avšak její fyzikálně chemické vlastnosti, především hygroskopicitu, neumožňují její použití v přípravě a formulaci léčiv. Některé soli palbociclibu vykazuje rozdílnou vnitřní strukturu (polymorfii) v závislosti na způsobu a podmínkách jeho přípravy. V patentu WO 2005/005426 byly popsány polymorfní formy palbociclib



isethionátu: “Form A”, “Form B” a “Form D”, palbociclib mono-mesylátu “Form A”, “Form B”, “Form C” a “Form D”. Příprava a izolace isethionové kyseliny je však poměrně náročný proces, který podle patentu WO 2005/005426 zahrnuje jedenáctidenní odpařování roztoku pomocí rotační vakuové odparky při 50 °C. Tento postup je nevhodný pro přípravu této soli v průmyslovém měřítku. V patentu (WO 2014/128588) byly popsány polymorfní formy báze palbociclibu.

I přesto, že byla popsána řada pevných forem palbociclibu je zřejmé, že některé z nich nemají vhodné fyzikálně chemické vlastnosti nebo mají omezenou rozpustnost a biodostupnost, případně je jejich příprava v průmyslovém měřítku značně problematická (viz diskuze v patentové přihlášce WO 2005/005426). Předkládaný vynález popisuje přípravu nových solí palbociclibu, které mohou být díky jejich krystalické povaze s výhodou použity při organické syntéze palbociclibu a také při farmaceutické kompozici nových lékových forem.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou pevné formy palbociclibu s anorganickými a organickými kyselinami a způsoby jejich přípravy. Tyto látky jsou připraveny reakcí palbociclibu v bazické formě s kyselinou vybranou ze skupiny obsahující kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu salicylovou, kyselinu fumarovou, kyselinu 2,4-dihydroxybenzoovou, kyselinu benzoovou v molárním poměru 1:1 nebo 1:2 ve vhodném rozpouštědle nebo směsích rozpouštědel.

Připravené pevné formy jsou krystalické a jsou připraveny v čistotě odpovídající nárokům pro jejich farmaceutické použití ve formulaci nových lékových forem.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1: RTG práškový záznam palbociclib hydrobromidu (1:1)

Obrázek 2: DSC záznam palbociclib hydrobromidu (1:1)

Obrázek 3: Infračervené spektrum palbociclib hydrobromidu (1:1)

Obrázek 4: RTG práškový záznam palbociclib sulfátu (1:1)

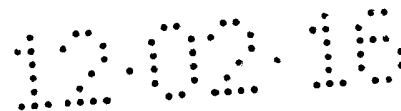
Obrázek 5: DSC záznam palbociclib sulfátu (1:1)

Obrázek 6: Infračervené spektrum palbociclib sulfátu (1:1)

Obrázek 7: RTG práškový záznam palbociclib oxalátu (1:1)

Obrázek 8: DSC záznam palbociclib oxalátu (1:1)

- Obrázek 9: Infračervené spektrum palbociclib oxalátu (1:1)
- Obrázek 10: $^1\text{HNMR}$ spektrum palbociclib oxalátu (1:1)
- Obrázek 11: RTG práškový záznam palbociclib besylátu (1:1)
- Obrázek 12: DSC záznam palbociclib besylátu (1:1)
- Obrázek 13: Infračervené spektrum palbociclib besylátu (1:1)
- Obrázek 14: $^1\text{HNMR}$ spektrum palbociclib besylátu (1:1)
- Obrázek 15: RTG práškový záznam palbociclib salicylátu (1:1)
- Obrázek 16: DSC záznam palbociclib salicylátu (1:1)
- Obrázek 17: Infračervené spektrum palbociclib salicylátu (1:1)
- Obrázek 18: $^1\text{HNMR}$ spektrum palbociclib salicylátu (1:1)
- Obrázek 19: RTG práškový záznam palbociclib fumarátu (1:1)
- Obrázek 20: DSC záznam palbociclib fumarátu (1:1)
- Obrázek 21: Infračervené spektrum palbociclib fumarátu (1:1)
- Obrázek 22: $^1\text{HNMR}$ spektrum palbociclib fumarátu (1:1)
- Obrázek 23: RTG práškový záznam palbociclib 2,4-dihydroxybenzoátu (1:1)
- Obrázek 24: DSC záznam palbociclib 2,4-dihydroxybenzoátu (1:1)
- Obrázek 25: Infračervené spektrum palbociclib 2,4-dihydroxybenzoátu (1:1)
- Obrázek 26: $^1\text{HNMR}$ spektrum palbociclib 2,4-dihydroxybenzoátu (1:1)
- Obrázek 27: RTG práškový záznam palbociclib benzoátu (1:1)
- Obrázek 28: DSC záznam palbociclib benzoátu (1:1)
- Obrázek 29: Infračervené spektrum palbociclib benzoátu (1:1)
- Obrázek 30: $^1\text{HNMR}$ spektrum palbociclib benzoátu (1:1)
- Obrázek 31: RTG práškový záznam palbociclib mesylátu (1:1)
- Obrázek 32: DSC záznam palbociclib mesylátu (1:1)
- Obrázek 33: Infračervené spektrum palbociclib mesylátu (1:1)
- Obrázek 34: $^1\text{HNMR}$ spektrum palbociclib mesylátu (1:1)
- Obrázek 35: RTG práškový záznam palbociclib hydrobromidu (1:2)
- Obrázek 36: DSC záznam palbociclib hydrobromidu (1:2)
- Obrázek 37: Infračervené spektrum palbociclib hydrobromidu (1:2)
- Obrázek 38: RTG práškový záznam palbociclib sulfátu (1:2)
- Obrázek 39: DSC záznam palbociclib sulfátu (1:2)
- Obrázek 40: Infračervené spektrum palbociclib sulfátu (1:2)
- Obrázek 41: RTG práškový záznam palbociclib besylátu (1:2)
- Obrázek 42: DSC záznam palbociclib besylátu (1:2)



Obrázek 43: Infračervené spektrum palbociclib besylátu (1:2)

Obrázek 44: ¹HNMR spektrum palbociclib besylátu (1:2)

Obrázek 45: RTG práškový záznam palbociclib mesylátu (1:2)

Obrázek 46: DSC záznam palbociclib mesylátu (1:2)

Obrázek 47: Infračervené spektrum palbociclib mesylátu (1:2)

Obrázek 48: ¹HNMR spektrum palbociclib mesylátu (1:2)

Podrobný popis vynálezu

Přestože je příprava soli reakcí kyseliny a báze způsobem známým, je vždy problémem získat uvedené soli v tuhém skupenství a v čistotě odpovídající nárokům pro jejich farmaceutické použití. Biologická dostupnost velmi závisí na tom, zda je získán produkt krystalický nebo amorfní. Amorfní produkt bývá rychleji rozpustný, často jej nelze získat v odpovídající kvalitě a bývá také nestabilní. Naproti tomu krystalický produkt je ve srovnání s amorfní formou často stabilní se snadněji získatelnou čistotou a pomaleji se rozpouští. Řešením mohou být směsi amorfní a krystalické tuhé fáze.

Tento vynález poskytuje několik solí palbociclibu v tuhé fázi a to buď nebo s příměsí amorfní formy. V řešení jsou upřednostňovány krystalické formy palbociclibu.

Předmětem vynálezu jsou nové pevné formy palbociclibu s kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, šťavelovou kyselinou, benzensulfonovou kyselinou, salicylovou kyselinou, fumarovou kyselinou, 2,4-dihydroxybenzoovou kyselinou a benzoovou kyselinou v různém molárním poměru. V řešení jsou upřednostňovány molární poměry 1:1 a 1:2.

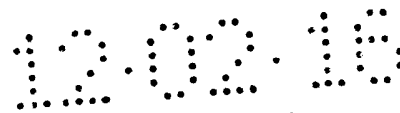
Nové pevné formy palbociclibu s těmito kyselinami mohou být připraveny v odpovídajících poměrech a výtěžcích s vysokou chemickou čistotou v krystalické formě, amorfní formě nebo ve směsi amorfů a krystalu.

Tyto nové pevné formy mohou být jak bezvodé a nebo nesolvatované, tak ve formě hydrátů/solvátů příslušných rozpouštědel.

Připravené nové pevné formy palbociclibu mohou mít různé vnitřní uspořádání (polymorfismus) s odlišnými fyzikálněchemickými vlastnostmi v závislosti na podmínkách jejich přípravy. Z tohoto důvodu se vynález vztahuje k jednotlivým krystalům nebo jejich směsím v libovolném poměru.

Tyto nové pevné formy jsou vhodné k přípravě palbociclibu o vysoké chemické čistotě.

Příprava nových pevných forem palbociclibu (vzorec (I)), je provedena reakcí báze palbociclibu s kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, šťavelovou kyselinou, benzensulfonovou kyselinou, salicylovou kyselinou, fumarovou kyselinou,



2,4-dihydroxybenzoovou kyselinou nebo benzoovou kyselinou. Reakce je provedena ve vhodném rozpouštědle, kterým mohou být ketony, estery, étery, amidy, nitrily nebo organické kyseliny, alkoholy, alifatické a aromatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, voda nebo jejich směsi. Preferovány jsou alifatické C₁-C₄ alkoholy, estery nebo jejich směsi. Nejpoužívanějšími rozpouštědly jsou methanol, ethanol, voda nebo jejich směsi.

Výsledný produkt je precipitován nebo krystalizován typicky při teplotách v rozmezí – 30 °C do bodu varu rozpouštědla.

Volná báze palbociclibu byla připravena podle postupu uvedeného v patentu (WO 2014/128588).

Krystalická forma palbociclib hydrobromidu (1:1) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 1. Tabulka 1 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib hydrobromidu podle tohoto vynálezu jsou: 11,5; 14,8; 16,5; 19,1 a 21,9° ± 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 1.

Tabulka 1

Pozice (°2 Theta)	Mezirovinná vzdálenost d (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
7,50	11,775	10,8
9,03	9,782	8,9
9,58	9,222	20,0
11,47	7,709	56,2
14,79	5,986	30,6
16,47	5,379	30,7
18,08	4,903	11,7
19,13	4,636	79,7
20,75	4,276	19,7
21,92	4,051	100,0
23,33	3,811	19,1
25,18	3,534	15,1
26,64	3,344	17,2
28,95	3,081	5,8
30,70	2,910	10,8

31,31	2,855	6,6
32,29	2,770	5,2
32,72	2,734	5,2
34,40	2,605	5,1
37,62	2,389	5,1
38,80	2,319	4,9

Teplota tání palbociclib hydrobromidu (1:1) (obrázek 2) je v tomto případě 315 °C (DSC).

Infračervené palbociclib hydrobromidu (1:1) je uvedeno na obrázku 3.

Krystalická forma palbociclib sulfátu (1:1) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 2. Tabulka 2 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib sulfátu podle tohoto vynálezu jsou: 4,1; 9,3; 11,7; 16,2; 17,2 a $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 4.

Tabulka 2

Pozice (2θ)	Mezirovinná vzdálenost d (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
4,10	21,560	89,3
6,43	13,732	11,9
8,15	10,836	67,1
9,29	9,509	87,0
11,69	7,565	46,5
14,76	5,996	11,1
16,24	5,453	100,0
16,74	5,292	34,1
17,17	5,162	97,0
18,63	4,759	11,6
21,20	4,187	73,4
22,21	4,000	64,8
23,75	3,743	23,9
26,40	3,374	12,1
26,81	3,323	11,7



27,44	3,248	16,4
28,77	3,100	14,4
30,72	2,908	7,5

Teplota tání palbociclib sulfátu (1:1) (obrázek 5) je v tomto případě 273 °C (DSC).

Infračervené palbociclib sulfátu (1:1) je uvedeno na obrázku 6.

Krystalická forma palbociclib oxalátu (1:1) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 3. Tabulka 3 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib oxalátu podle tohoto vynálezu jsou: 4,5; 10,0; 13,8; 17,3; 19,6 a $23,1^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 7.

Tabulka 3

Pozice (2θ)	Mezirovinná vzdálenost d (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
4,55	19,424	100,0
6,20	14,240	12,2
7,47	11,827	63,8
10,00	8,842	86,7
12,41	7,125	39,3
13,37	6,618	43,2
13,82	6,402	50,0
14,88	5,949	13,3
17,26	5,135	38,6
17,94	4,940	29,0
18,67	4,750	35,3
19,64	4,517	56,9
20,33	4,365	35,4
21,10	4,207	25,1
23,11	3,845	38,6
23,71	3,750	30,4
25,47	3,495	15,8

10010

27,11	3,286	7,2
28,29	3,152	4,9
29,76	3,000	4,7

Teplota tání palbociclib oxalátu (1:1) (obrázek 8) je v tomto případě 256 °C (DSC).

Infračervené palbociclib oxalátu (1:1) je uvedeno na obrázku 9.

Na obrázku 10 je uveden příklad ¹H NMR spektra připraveného palbociclib oxalátu (1:1).

Krystalická forma palbociclib besylátu (1:1) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 4. Tabulka 4 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib besylátu podle tohoto vynálezu jsou: 9,0; 10,7; 11,9; 15,8; 22,1 a 26,2° ± 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 11.

Tabulka 4

Pozice (°2 Theta)	Mezirovinná vzdálenost <i>d</i> (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
5,03	17,562	25,5
9,02	9,799	44,2
10,12	8,737	12,5
10,69	8,270	45,9
11,29	7,832	21,2
11,92	7,419	34,2
13,01	6,801	12,3
14,76	5,996	30,9
15,76	5,618	52,7
17,08	5,187	10,8
17,88	4,956	21,6
18,17	4,879	23,8
18,57	4,775	27,9
19,54	4,539	8,2
20,40	4,351	7,2
22,06	4,025	100,0

22,77	3,902	24,9
23,05	3,856	24,0
23,61	3,765	11,8
24,05	3,698	12,2
26,20	3,399	18,1
27,70	3,218	5,2
29,92	2,984	12,6
30,77	2,903	10,0

Teplota tání palbociclib besylátu (1:1) (obrázek 12) je v tomto případě 294 °C (DSC).

Infračervené palbociclib besylátu (1:1) je uvedeno na obrázku 13.

Na obrázku 14 je uveden příklad ¹H NMR spektra připraveného palbociclib besylátu (1:1).

Krystalická forma palbociclib salicylátu (1:1) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 5. Tabulka 5 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib salicylátu podle tohoto vynálezu jsou: 6,9; 11,7; 13,9; 16,9; 21,8 a 26,2° ± 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 15.

Tabulka 5

Pozice (°2 Theta)	Mezirovinná vzdálenost <i>d</i> (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
6,94	12,720	55,5
10,14	8,716	93,2
11,00	8,036	42,5
11,75	7,529	92,8
12,30	7,188	14,8
13,03	6,790	17,5
13,91	6,362	89,6
15,54	5,699	13,9
16,12	5,495	36,1
16,87	5,252	59,6
18,29	4,847	49,6
19,56	4,534	10,1

20,63	4,302	69,0
21,79	4,076	100,0
22,34	3,976	44,0
23,75	3,744	59,2
24,96	3,565	20,8
26,23	3,395	72,7
27,10	3,287	10,3
28,12	3,171	18,2
30,67	2,913	12,8
32,49	2,754	8,8
33,31	2,687	6,6
34,89	2,570	6,2

Teplota tání palbociclib salicylátu (1:1) (obrázek 16) je v tomto případě 258 °C (DSC).

Infračervené palbociclib salicylátu (1:1) je uvedeno na obrázku 17.

Na obrázku 18 je uveden příklad ^1H NMR spektra připraveného palbociclib salicylátu (1:1).

Krystalická forma palbociclib fumarátu (1:1) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 6. Tabulka 6 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib fumarátu podle tohoto vynálezu jsou: 5,1; 7,6; 12,9; 17,8 a 24,9° \pm 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 19.

Tabulka 6

Pozice (°2 Theta)	Mezirovinná vzdálenost d (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
4,27	20,665	18,6
5,10	17,322	100,0
7,63	11,577	23,2
8,87	9,962	4,7
9,29	9,513	6,5
11,54	7,661	14,2
12,93	6,844	19,7

14,67	6,034	5,9
15,36	5,766	14,0
15,85	5,586	12,4
17,41	5,090	24,8
17,79	4,981	26,3
18,87	4,698	13,5
19,27	4,603	18,0
20,02	4,431	4,5
21,74	4,084	5,0
23,61	3,766	12,1
24,87	3,578	22,4
25,78	3,453	6,1
28,57	3,122	3,5

Teplota tání palbociclib fumarátu (1:1) (obrázek 20) je v tomto případě 197 °C (DSC).

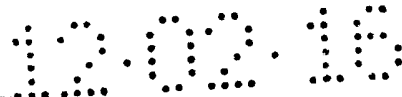
Infračervené palbociclib fumarátu (1:1) je uvedeno na obrázku 21.

Na obrázku 22 je uveden příklad ¹H NMR spektra připraveného palbociclib fumarátu (1:1).

Krystalická forma palbociclib 2,4-dihydroxybenzoátu (1:1) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 7. Tabulka 7 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib 2,4-dihydroxybenzoátu podle tohoto vynálezu jsou: 6,3; 10,6; 12,7; 16,4; 19,2 a 21,3° ± 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 23.

Tabulka 7

Pozice (°2 Theta)	Mezirovinná vzdálenost <i>d</i> (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
6,33	13,953	100,0
9,29	9,516	8,1
10,56	8,373	35,3
11,33	7,803	22,6
11,92	7,421	14,4
12,72	6,956	29,9
16,36	5,414	59,2



18,04	4,913	12,4
18,66	4,752	10,3
19,16	4,629	24,9
19,64	4,517	10,4
21,30	4,168	11,5
22,57	3,936	6,1
23,77	3,741	9,8
24,19	3,676	10,2
24,66	3,607	5,0
25,63	3,473	4,6
26,34	3,381	8,6
28,32	3,149	6,8
29,35	3,041	12,4

Teplota tání palbociclib 2,4-dihydroxybenzoátu (1:1) (obrázek 24) je v tomto případě 214 °C (DSC).

Infračervené palbociclib 2,4-dihydroxybenzoátu (1:1) je uvedeno na obrázku 25.

Na obrázku 26 je uveden příklad ¹H NMR spektra připraveného palbociclib 2,4-dihydroxybenzoátu (1:1).

Krystalická forma palbociclib benzoátu (1:1) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 8. Tabulka 8 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib benzoátu podle tohoto vynálezu jsou: 4,1; 8,8; 14,0; 18,9; 21,6 a 23,8° ± 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 27.

Tabulka 8

Pozice (°2 Theta)	Mezirovinná vzdálenost <i>d</i> (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
4,12	21,445	64,0
8,24	10,718	49,3
8,81	10,028	100,0
10,18	8,679	8,6
10,80	8,189	11,8

11,55	7,657	9,5
12,31	7,182	37,4
14,02	6,311	66,5
15,10	5,864	7,2
15,89	5,573	7,7
16,74	5,292	15,9
17,14	5,170	12,1
18,47	4,799	45,4
18,87	4,698	50,1
19,28	4,599	36,3
20,49	4,331	9,2
21,60	4,110	46,9
22,63	3,925	8,2
23,25	3,823	11,2
23,81	3,734	68,6
25,34	3,512	6,6
27,14	3,283	6,7
28,17	3,166	10,7
29,402	3,035	10,5
30,806	2,90011	6,8

Teplota tání palbociclib benzoátu (1:1) (obrázek 28) je v tomto případě 221 °C (DSC).

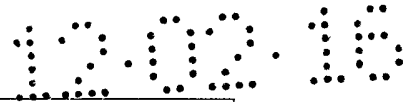
Infračervené palbociclib benzoátu (1:1) je uvedeno na obrázku 29.

Na obrázku 30 je uveden příklad ¹H NMR spektra připraveného palbociclib benzoátu (1:1).

Krystalická forma palbociclib mesylátu (1:1) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 9. Tabulka 9 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib mesylátu podle tohoto vynálezu jsou: 9,9; 13,4; 19,4 a 21,6° ± 0,2° ± 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 31.

Tabulka 9

Pozice	Mezirovinná	Rel. Intenzita (%)
--------	-------------	--------------------



(°2 Theta)	vzdálenost d (Å) [= 0,1 nm]	
5,84	15,121	3,9
9,92	8,913	51,6
10,94	8,084	12,4
11,74	7,531	6,2
13,44	6,582	22,8
13,75	6,436	8,4
16,17	5,478	5,5
17,69	5,011	7,8
18,26	4,855	4,9
19,35	4,583	47,4
19,94	4,449	8,8
21,57	4,117	100,0
22,04	4,030	17,3
24,34	3,654	4,6
25,93	3,434	6,3
26,44	3,368	4,8
27,11	3,287	4,3
28,45	3,134	4,9
29,75	3,000	4,2
30,10	2,967	4,7
30,90	2,892	4,3

Teplota tání palbociclib mesylátu (1:1) (obrázek 32) je v tomto případě 312 °C (DSC).

Infračervené palbociclib mesylátu (1:1) je uvedeno na obrázku 33.

Na obrázku 34 je uveden příklad ¹H NMR spektra připraveného palbociclib mesylátu (1:1).

Krystalická forma palbociclib hydrobromidu (1:2) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 10. Tabulka 10 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib hydrobromidu podle tohoto vynálezu jsou: 9,4; 11,5; 16,3; 19,2; 20,4 a 22,0° ± 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 35.



Tabulka 10

Pozice (°2 Theta)	Mezirovinná vzdálenost d (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
6,43	13,733	22,3
8,67	10,193	38,6
9,36	9,441	100,0
11,55	7,659	20,8
12,70	6,965	12,1
13,75	6,435	6,8
14,87	5,954	21,9
15,97	5,544	30,0
16,33	5,423	61,3
17,23	5,142	12,6
19,22	4,613	44,8
20,43	4,343	40,6
21,99	4,038	34,7
23,35	3,806	12,2
24,24	3,669	11,2
25,32	3,515	24,1
27,13	3,284	25,7
27,54	3,236	20,9
28,26	3,156	10,1
32,26	2,773	12,2
32,83	2,726	18,2
5,92	14,928	60,1
10,26	8,618	27,9

Teplota tání palbociclib hydrobromidu (1:2) (obrázek 36) je v tomto případě 207 °C (DSC).

Infračervené palbociclib hydrobromidu (1:2) je uvedeno na obrázku 37.

Krystalická forma palbociclib sulfátu (1:2) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 11. Tabulka 11 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1



procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib sulfátu podle tohoto vynálezu jsou: 3,1; 9,1; 12,6; 16,0; 20,1 a $26,6^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 38.

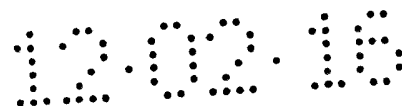
Tabulka 11

Pozice (2θ)	Mezirovinná vzdálenost d (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
3,13	28,249	99,6
6,27	14,088	49,6
7,95	11,112	6,2
9,14	9,671	100,0
11,09	7,973	4,2
12,58	7,029	14,6
13,50	6,552	3,5
15,74	5,627	13,3
16,03	5,525	22,2
16,91	5,239	14,3
18,93	4,684	7,0
19,51	4,547	4,4
20,15	4,404	11,3
22,08	4,022	9,6
24,35	3,653	7,9
26,55	3,355	13,8

Teplota tání palbociclib sulfátu (1:2) (obrázek 39) je v tomto případě 283°C (DSC).

Infračervené palbociclib sulfátu (1:2) je uvedeno na obrázku 40.

Krystalická forma palbociclib besylátu (1:2) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 12. Tabulka 12 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib besylátu podle tohoto vynálezu jsou: 6,3; 8,2; 11,4; 14,3; 17,8 a $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 41.



Tabulka 12

Pozice (°2 Theta)	Mezirovinná vzdálenost d (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
3,24	27,261	24,7
6,28	14,072	100,0
6,81	12,979	18,2
8,22	10,746	36,1
9,02	9,798	7,7
9,76	9,059	2,0
11,37	7,776	7,7
13,05	6,780	3,2
13,66	6,477	4,9
14,32	6,179	11,6
15,97	5,544	2,7
16,51	5,366	3,8
17,09	5,184	10,0
17,75	4,993	12,7
20,56	4,317	4,8
20,91	4,245	2,9
22,51	3,946	4,5
23,10	3,846	3,6
26,24	3,394	4,9

Teplota tání palbociclib besylátu (1:2) (obrázek 42) je v tomto případě 283 °C (DSC).

Infračervené palbociclib besylátu (1:2) je uvedeno na obrázku 43.

Na obrázku 44 je uveden příklad ^1H NMR spektra připraveného palbociclib besylátu (1:2).

Krystalická forma palbociclib mesylátu (1:2) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 13. Tabulka 13 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 procento. Charakteristické difrakční píky palbociclib mesylátu podle tohoto vynálezu jsou: 6,9; 9,7; 13,9; 16,6 a 19,6° ± 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 45.



Tabulka 13

Pozice (2θ)	Mezirovinná vzdálenost d (Å) [= 0,1 nm]	Rel. Intenzita (%)
6,94	12,724	100,0
7,83	11,274	43,4
9,75	9,066	18,7
11,38	7,769	5,6
11,66	7,585	3,8
12,06	7,330	5,6
12,32	7,182	4,6
13,15	6,725	6,5
13,92	6,358	14,4
16,57	5,347	32,4
17,55	5,049	9,0
17,96	4,936	5,8
19,63	4,519	21,0
20,52	4,325	10,6
23,75	3,743	7,7
24,11	3,688	5,9
28,19	3,163	5,1

Teplota tání palbociclib mesylátu (1:1) (obrázek 46) je v tomto případě 302 °C (DSC).

Infračervené palbociclib mesylátu (1:2) je uvedeno na obrázku 47.

Na obrázku 48 je uveden příklad ^1H NMR spektra připraveného palbociclib mesylátu (1:2).

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přípravu nových pevných forem palbociclibu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Experimentální část

RTG prášková difrakce

Difraktogramy byly získány na práškovém difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda=1.542 \text{ \AA}$), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ při setrvání na reflexi 0,5 s, měření probíhalo na plochém vzorku o ploše/tloušťce 10/0,5 mm. Pro korekci primárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky, 10 mm maska a 1/4° fixní protirozptylová clonka. Ozářená plocha vzorku je 10 mm, byly užity programovatelné divergenční clonky. Pro korekci sekundárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky a 5,0 mm protirozptylová clonka.

Infračervená spektroskopie

ATR (ZnSe – single reflection) infračervená spektra práškových vzorků byla změřena infračerveným spektrometrem (Nicolet Nexus, Thermo, USA) vybaveným DTGS detektorem KBr, v rozsahu měření 600-4000 cm⁻¹ a se spektrálním rozlišením 4,0 cm⁻¹. Data byla získána při počtu akumulací spektra 64. Ke zpracování spekter byl použit software OMNIC 6.2.

Diferenční skenovací kalorimetrie (DSC)

DSC záznamy byly naměřeny na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního Al kelímku (40 μ L) byla mezi 4-5 mg a rychlost ohřevu 10°C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 30 stabilizačních minut na teplotě 30°C a poté z ohřevu do 350°C rychlostí ohřevu 10°C/min (Amplituda = 0,8°C a Perioda = 60s). Jako nosný plyn byl použit 5.0 N₂ o průtoku 50 ml/min.

¹H NMR

Pro strukturní charakterizaci byla použita ¹H NMR spektroskopie při 250 MHz od firmy Bruker Avance 250. Jako rozpouštědlo byl použit deuterovaný D6-dimethylsulfoxid a měření probíhala při teplotě 303 K. Jako vnitřní reference s 0,00 ppm byl použit trimethylsilan (TMS).

Příklady

Příklad 1



Volná báze palbociclibu byla připravena podle postupu uvedeného v dokumentu WO 2014/128588.

Příklad 2

Příprava palbociclib hydrobromidu (1:1)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,2 mg ($2,23 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-
[[5-(1-piperazinyl)-2-pyridinyl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-onu (palbociclibu),
který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 37,7 mg
($2,23 \cdot 10^{-4}$ mol) kyseliny bromovodíkové (48 %). Vzniklá suspenze byla ponechána míchat na
magnetické míchačce za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve
vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický
produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 137,5 mg (99 %). Bod tání 315 °C
(DSC). XRPD: obr. 1.

Příklad 3

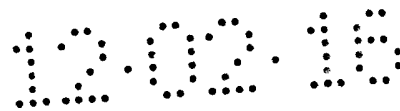
Příprava palbociclib sulfátu (1:1)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,9 mg ($2,25 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-
[[5-(1-piperazinyl)-2-pyridinyl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-onu (palbociclibu),
který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 23,0 mg
($2,25 \cdot 10^{-4}$ mol) kyseliny sírové (96 %). Vzniklá suspenze byla ponechána míchat na
magnetické míchačce za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve
vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický
produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 123,7 mg (99 %). Bod tání 273 °C
(DSC). XRPD: obr. 4.

Příklad 4

Příprava palbociclib oxalátu (1:1)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,1 mg ($2,24 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-
[[5-(1-piperazinyl)-2-pyridinyl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-onu (palbociclibu),
který byl suspendován v 7,5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 28,5 mg
($2,24 \cdot 10^{-4}$ mol) šťavelové kyseliny (99 %). Vzniklá suspenze byla ponechána míchat na
magnetické míchačce za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve
vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický



produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 128,2 mg (99 %). Bod tání 256 °C (DSC). XRPD: obr. 7.

Příklad 5

Příprava palbociclib besylátu (1:1)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100 mg ($2,23 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-
{[5-(1-piperaziny)-2-pyridinyl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onu (palbociclibu),
který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 35,7 mg
($2,23 \cdot 10^{-4}$ mol) benzensulfonové kyseliny (99 %). Vzniklá suspenze byla míchána na
magnetické míchače za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve
vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický
produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 135,3 mg (99 %). Bod tání 294 °C
(DSC). XRPD: obr. 11.

Příklad 6

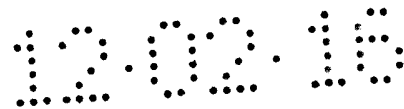
Příprava palbociclib salicylátu (1:1)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,4 mg ($2,24 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-
{[5-(1-piperaziny)-2-pyridinyl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onu (palbociclibu),
který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 31,3 mg
($2,24 \cdot 10^{-4}$ mol) kyseliny salicisalicyllové (99 %). Vzniklá suspenze byla míchána na
magnetické míchače za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve
vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický
produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 131,4 mg (99 %). Bod tání 258 °C
(DSC). XRPD: obr. 15.

Příklad 7

Příprava palbociclib fumarátu (1:1)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,4 mg ($2,24 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-
{[5-(1-piperaziny)-2-pyridinyl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onu (palbociclibu),
který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 34,9 mg
($2,25 \cdot 10^{-4}$ mol) kyseliny 2,4-dihydroxybenzoové (99 %). Vzniklá suspenze byla míchána na
magnetické míchače za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve
vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický



produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 136 mg (99 %). Bod tání 214 °C (DSC). XRPD: obr. 19.

Příklad 8

Příprava palbociclib 2,4-dihydroxybenzoátu (1:1)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,6 mg ($2,25 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-
{[5-(1-piperazinyl)-2-pyridinyl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onu (palbociclibu),
který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 26,4 mg
($2,25 \cdot 10^{-4}$ mol) kyseliny fumarové (99 %). Vzniklá suspenze byla míchána na magnetické
míchačce za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuové sušárně
za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický produkt byl
dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 126,7 mg (99 %). Bod tání 197 °C (DSC). XRPD:
obr. 23.

Příklad 9

Příprava palbociclib benzoátu (1:1)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,2 mg ($2,24 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-
{[5-(1-piperazinyl)-2-pyridinyl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onu (palbociclibu),
který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 27,6 mg
($2,25 \cdot 10^{-4}$ mol) kyseliny benzoové (99 %). Vzniklá suspenze byla míchána na magnetické
míchačce za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuové sušárně
za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický produkt se
dosušil při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 127,5 mg (99 %). Bod tání 221 °C (DSC). XRPD:
obr. 27.

Příklad 10

Příprava palbociclib mesylátu (1:1)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,5 mg ($2,25 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-
{[5-(1-piperazinyl)-2-pyridinyl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onu (palbociclibu),
který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 21,8 mg
($2,25 \cdot 10^{-4}$ mol) kyseliny methansulfonové (99 %). Vzniklá suspenze byla míchána na
magnetické míchačce za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve
vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický



produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 122,1 mg (99 %). Bod tání 312 °C (DSC). XRPD: obr. 31.

Příklad 11

Příprava palbociclib hydrobromidu (1:2)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100 mg ($2,23 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2- $\{[5-(1\text{-piperazinyl})\text{-}2\text{-pyridinyl}]\text{amino}\}$ pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onu (palbociclibu), který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 75,3 mg ($4,47 \cdot 10^{-4}$ mol) kyseliny bromovodíkové (48 %). Vzniklá suspenze byla míchána na magnetické míchačce za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 174,6 mg (99 %). Bod tání 207 °C (DSC). XRPD: obr. 31.

Příklad 12

Příprava palbociclib sulfátu (1:2)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,2 mg ($2,24 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2- $\{[5-(1\text{-piperazinyl})\text{-}2\text{-pyridinyl}]\text{amino}\}$ pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onu (palbociclibu), který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 45,7 mg ($4,48 \cdot 10^{-4}$ mol) kyseliny sírové (96 %). Vzniklá suspenze byla míchána na magnetické míchačce za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 145,5 mg (99 %). Bod tání 283 °C (DSC). XRPD: obr. 34.

Příklad 13

Příprava palbociclib besylátu (1:2)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,3 mg ($2,24 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2- $\{[5-(1\text{-piperazinyl})\text{-}2\text{-pyridinyl}]\text{amino}\}$ pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onu (palbociclibu), který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 71,6 mg ($4,48 \cdot 10^{-4}$ mol) bezensulfonové kyseliny (99 %). Vzniklá suspenze byla míchána na magnetické míchačce za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve

vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 20 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 171,2 mg (99 %). Bod tání 283 °C (DSC). XRPD: obr. 37.

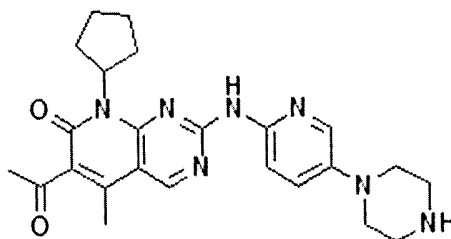
Příklad 14

Příprava palbociclib mesylátu (1:2)

Do baňky 25 ml bylo naváženo 100,2 mg ($2,24 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2-
{[5-(1-piperaziny)-2-pyridinyl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onu (palbociclibu),
který byl suspendován v 5 ml methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 43,5 mg
($4,48 \cdot 10^{-4}$ mol) methansulfonové kyseliny (99 %). Vzniklá suspenze byla míchána na
magnetické míchačce za laboratorní teploty 4 hod. Zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno ve
vakuové sušárně za laboratorní teploty, tlaku 2 kPa (200 mBar) po dobu 16 hod. Krystalický
produkt byl dosušen při teplotě 30 až 40 °C. Výtěžek 143,2 mg (99 %). Bod tání 302 °C
(DSC). XRPD: obr. 45.

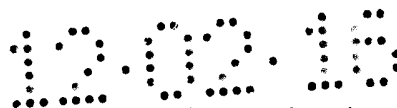
Patentové nároky

1. Pevné formy soli palbociclibu vzorce I s kyselinou HA v molárním poměru 1:1 nebo 1:2, přičemž kyselina HA je vybrána ze skupiny obsahující kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu salicylovou, kyselinu fumarovou, kyselinu 2,4-dihydroxybenzoovou, kyselinu benzoovou.

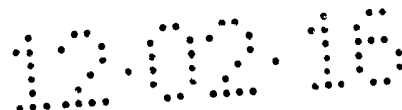


(I)

2. Sůl podle nároku 1, palbociclib s kyselinou bromovodíkovou v tuhém skupenství.
3. Sůl palbociclibu s kyselinou bromovodíkovou podle nároku 2 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 11,5; 14,8; 16,5; 19,1 a 21,9° \pm 0,2° 2-theta
4. Sůl palbociclibu s kyselinou bromovodíkovou podle nároku 3 v krystalické formě, která vykazuje v diferenční skenovací kalorimetrii-DSC záznamu pík s maximem při teplotě 315 °C.
5. Sůl podle nároku 1, palbociclib s kyselinou sírovou v tuhém skupenství.
6. Sůl palbociclibu s kyselinou sírovou podle nároku 5 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 4,1; 9,3; 11,7; 16,2; 17,2 a 21,2° \pm 0,2° 2-theta.
7. Sůl palbociclibu s kyselinou sírovou podle nároku 6 v krystalické formě, která vykazuje v DSC záznamu pík s maximem při teplotě 273 °C.
8. Sůl podle nároku 1, palbociclib s kyselinou šťavelovou v tuhém skupenství.



9. Sůl palbociclibu s kyselinou šťavelovou podle nároku 8 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 4,5; 10,0; 13,8; 17,3; 19,6 a $23,1^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
10. Sůl palbociclibu s šťavelovou kyselinou podle nároku 9 v krystalické formě, která vykazuje v DSC záznamu pík s maximem při teplotě 256 °C.
11. Sůl podle nároku 1, palbociclib s kyselinou benzensulfonovou v tuhém skupenství.
12. Sůl palbociclibu s kyselinou benzensulfonovou podle nároku 11 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 9,0; 10,7; 11,9; 15,8; 22,1 a $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
13. Sůl palbociclibu s kyselinou benzensulfonovou podle nároku 12 v krystalické formě, která vykazuje v DSC záznamu pík s maximem při teplotě 294 °C.
14. Sůl podle nároku 1, palbociclib s kyselinou salicylovou v tuhém skupenství.
15. Sůl palbociclibu s kyselinou salicylovou podle nároku 14 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 6,9; 11,7; 13,9; 16,9; 21,8 a $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
16. Sůl palbociclibu s kyselinou salicylovou podle nároku 15 v krystalické formě, která vykazuje v DSC záznamu pík s maximem při teplotě 258 °C.
17. Sůl podle nároku 1, palbociclib s kyselinou fumarovou v tuhém skupenství.
18. Sůl palbociclibu s kyselinou fumarovou podle nároku 17 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 5,1; 7,6; 12,9; 17,8 a $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
19. Sůl palbociclibu s kyselinou fumarovou podle nároku 18 v krystalické formě, která vykazuje v DSC záznamu pík s maximem při teplotě 197 °C.



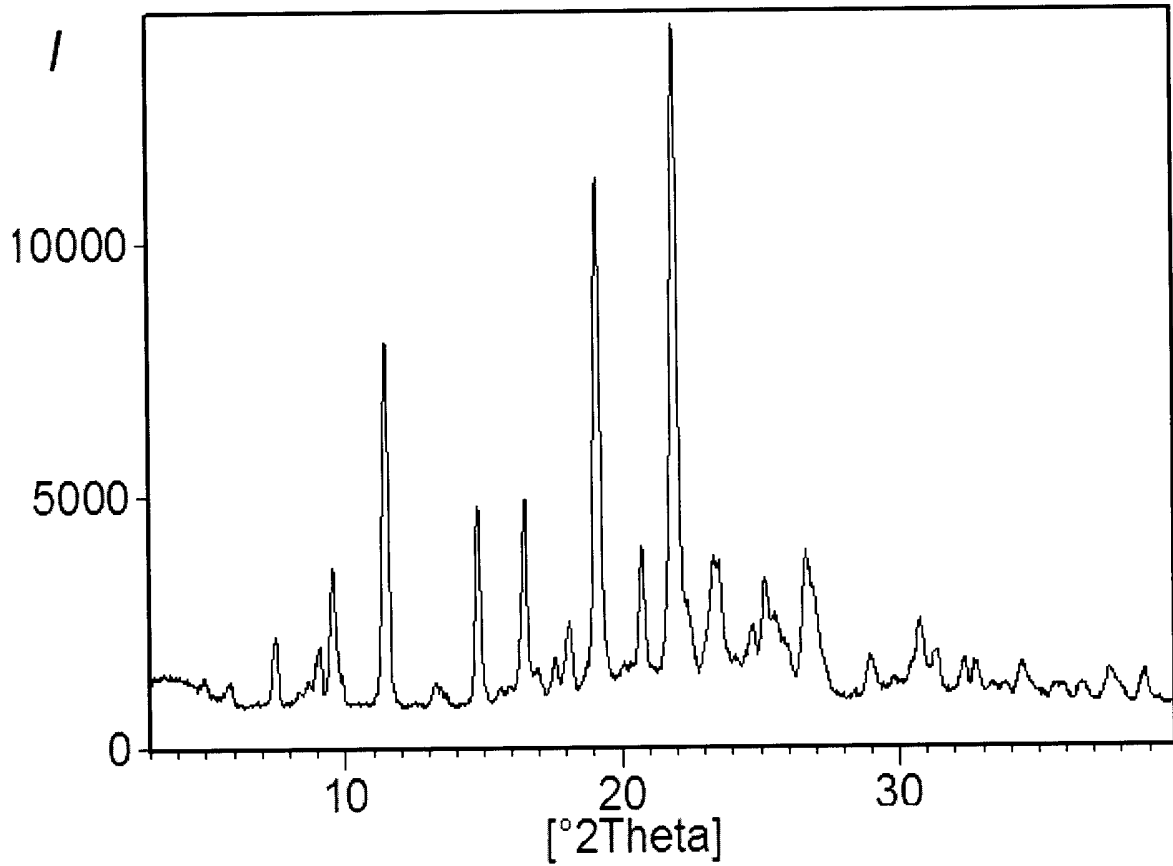
20. Sůl podle nároku 1, palbociclib s kyselinou 2,4-dihydroxybenzoovou v tuhém skupenství.
21. Sůl palbociclibu s kyselinou 2,4-dihydroxybenzoovou podle nároku 20 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 6,3; 10,6; 12,7; 16,4; 19,2 a 21,3° \pm 0,2° 2-theta.
22. Sůl palbociclibu s kyselinou 2,4-dihydroxybenzoovou podle nároku 21 v krystalické formě, která vykazuje v DSC záznamu pík s maximem při teplotě 214 °C.
23. Sůl podle nároku 1, palbociclib s benzoovou kyselinou v tuhém skupenství.
24. Sůl palbociclibu s benzoovou kyselinou podle nároku 23 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 4,1; 8,8; 14,0; 18,9; 21,6 a 23,8° \pm 0,2° 2-theta.
25. Sůl palbociclibu s benzoovou kyselinou podle nároku 24 v krystalické formě, která vykazuje v DSC záznamu pík s maximem při teplotě 221 °C.
26. Sůl podle nároku 1, palbociclib se dvěma molárními ekvivalenty kyseliny bromovodíkové v tuhém skupenství.
27. Sůl palbociclibu se dvěma molárními ekvivalenty kyseliny bromovodíkové podle nároku 26 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 9,4; 11,5; 16,3; 19,2; 20,4 ° \pm 0,2° 2-theta.
28. Sůl palbociclibu se dvěma molárními ekvivalenty kyseliny bromovodíkové podle nároku 27 v krystalické formě, která vykazuje v DSC záznamu pík s maximem při teplotě 207 °C.
29. Sůl podle nároku 1, palbociclib se dvěma molárními ekvivalenty kyseliny sírové v tuhém skupenství.



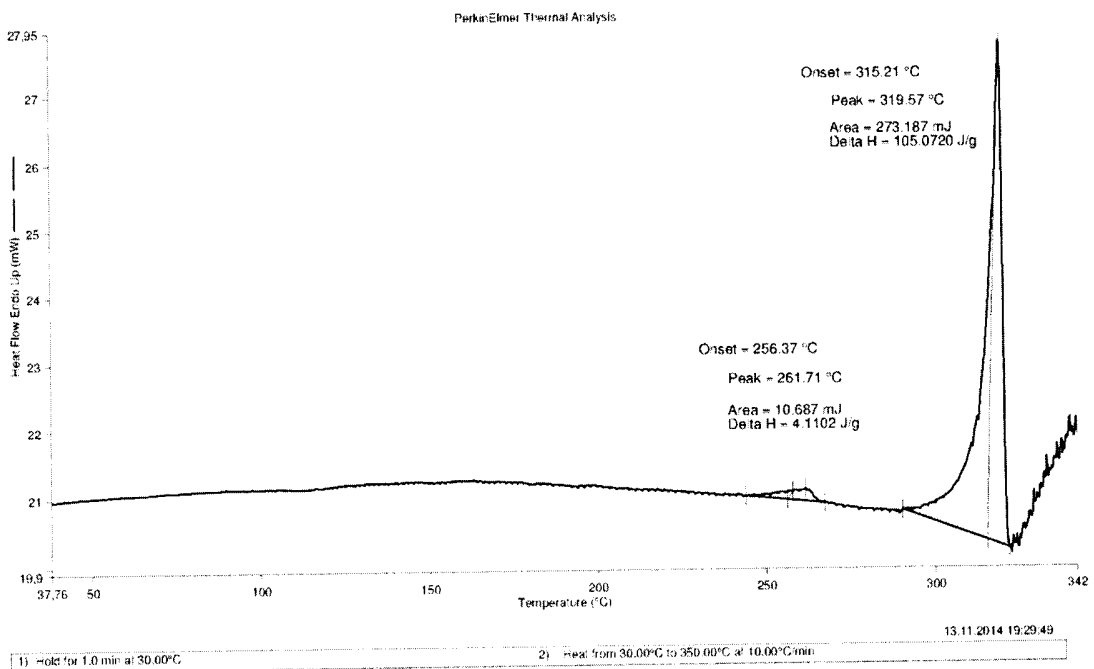
30. Sůl palbociclibu se dvěma molárními ekvivalenty kyseliny sírové podle nároku 29 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 3,1; 9,1; 12,6; 16,0; 20,1 a 26,6° \pm 0,2° 2-theta.
31. Sůl palbociclibu se dvěma molárními ekvivalenty kyseliny sírové podle nároku 30 v krystalické formě, která vykazuje v DSC záznamu pík s maximem při teplotě 283 °C.
32. Sůl podle nároku 1, palbociclib se dvěma molárními ekvivalenty kyseliny benzensulfonové v tuhém skupenství.
33. Sůl palbociclibu se dvěma molárními ekvivalenty kyseliny benzensulfonové podle nároku 32 v krystalické formě, která vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 6,3; 8,2; 11,4; 14,3; 17,8 a 20,6° \pm 0,2° 2-theta.
34. Sůl palbociclibu se dvěma molárními ekvivalenty kyseliny benzensulfonové podle nároku 33 v krystalické formě, která vykazuje v DSC záznamu pík s maximem při teplotě 283 °C.
35. Způsob přípravy pevných forem palbociclibu vzorce I s kyselinou definovanou v nárocích 1, 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 a 32 vyznačujících se tím, že se připraví smícháním bazické formy 6-acetyl-8-cyklopentyl-5-methyl-2- $\{[5-(1\text{-piperaziny})\text{-}2\text{-pyridinyl}]\text{amino}\}$ pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8*H*)-onupalbociclibu vzorce I s kyselinou HA, přičemž kyselina HA je vybrána ze skupiny obsahující kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu salicylovou, kyselinu fumarovou, kyselinu 2,4-dihydroxybenzoovou, kyselinu benzoovou, ve vhodném rozpouštědle nebo směsí rozpouštědel.
36. Způsob podle nároku 35 vyznačující se tím, že rozpouštědlo je vybrané ze skupiny obsahující ketony, estery, étery, amidy, nitrily nebo organické kyseliny, alkoholy, alifatické a aromatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, voda nebo jejich směsi.
37. Způsob podle nároku 36 vyznačující se tím, že výhodnými rozpouštědly jsou alifatické C1-C4 alkoholy, estery nebo jejich směsi, nejpoužívanějšími rozpouštědly jsou methanol, ethanol, voda nebo jejich směsi.

Obrázky

1/24



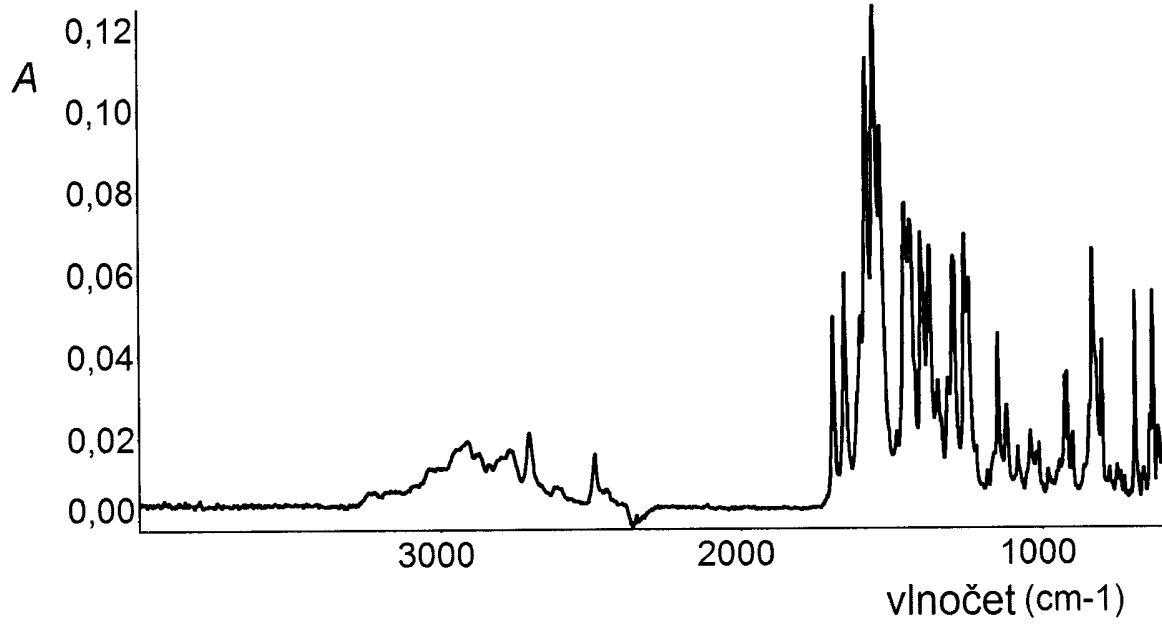
Obrázek 1



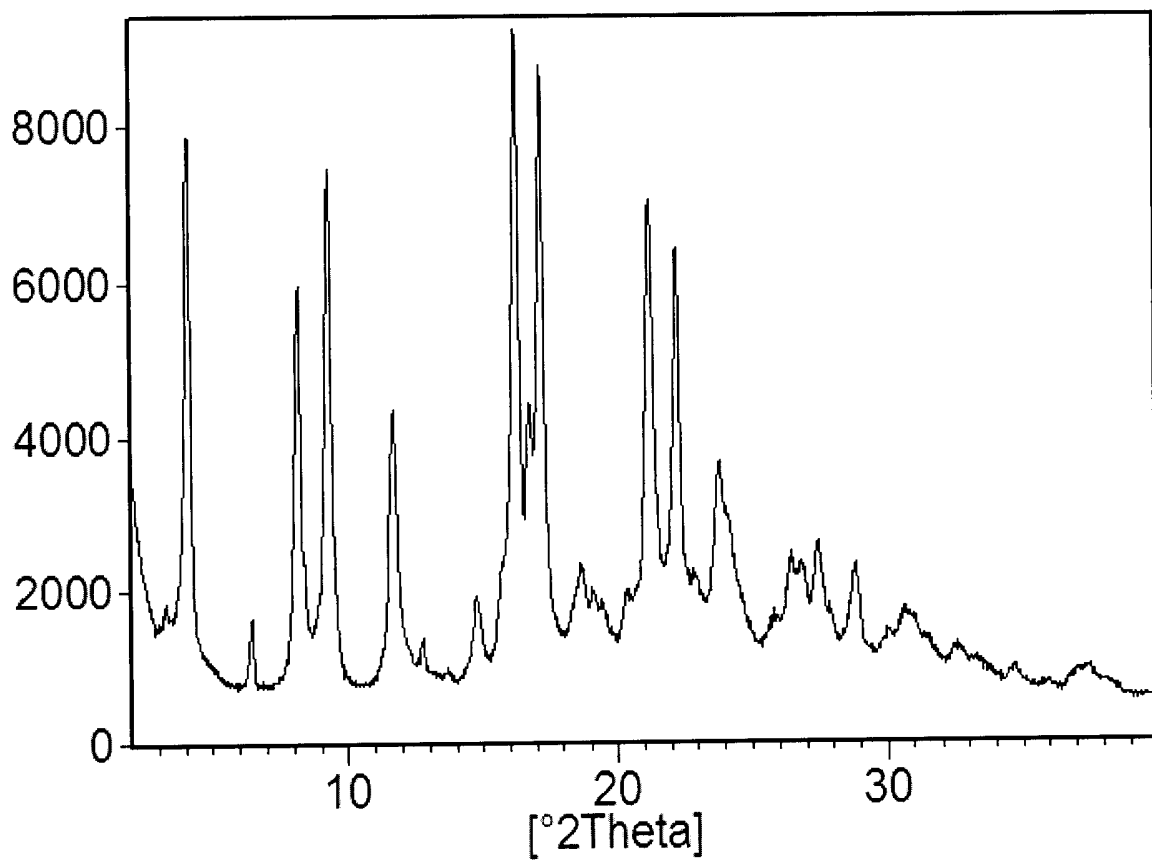
Obrázek 2

12.02.16

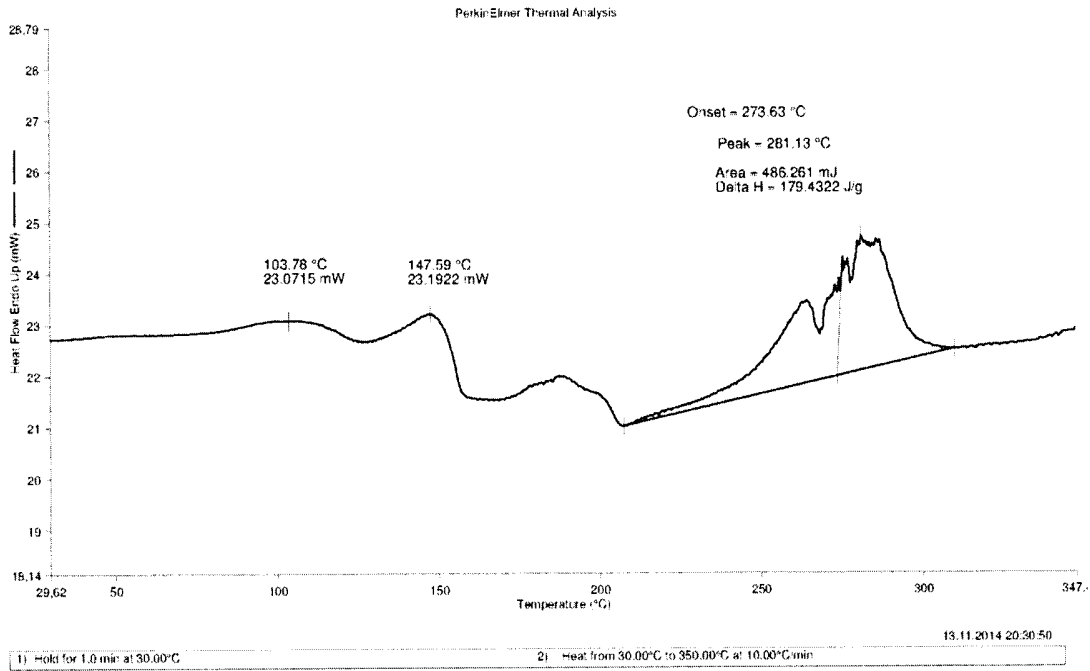
2/24



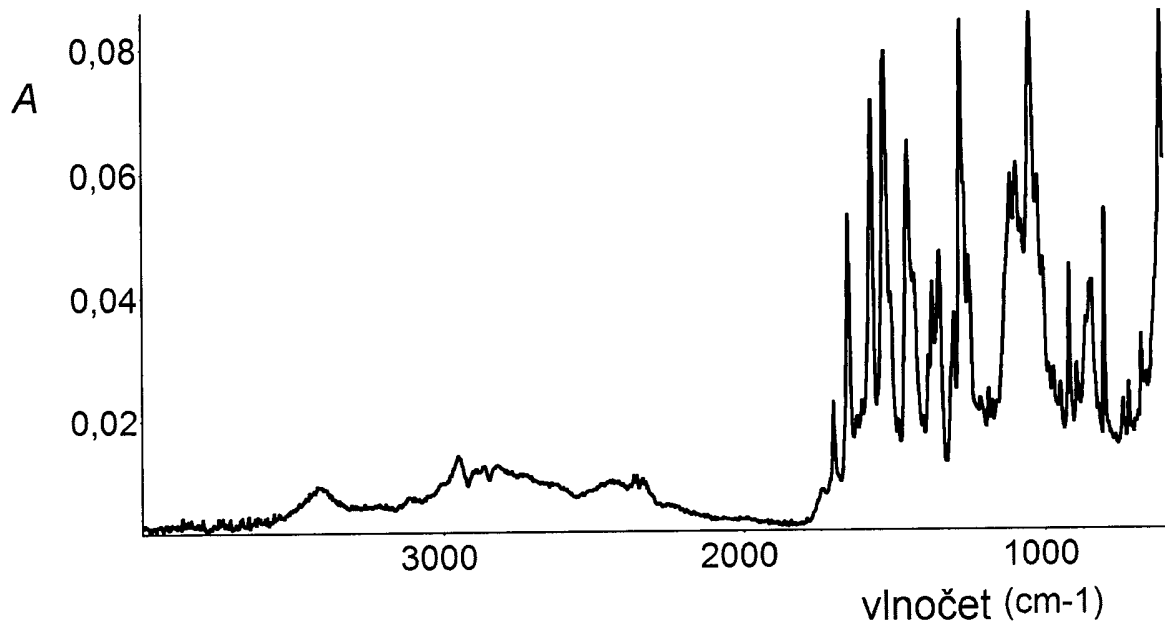
Obrázek 3



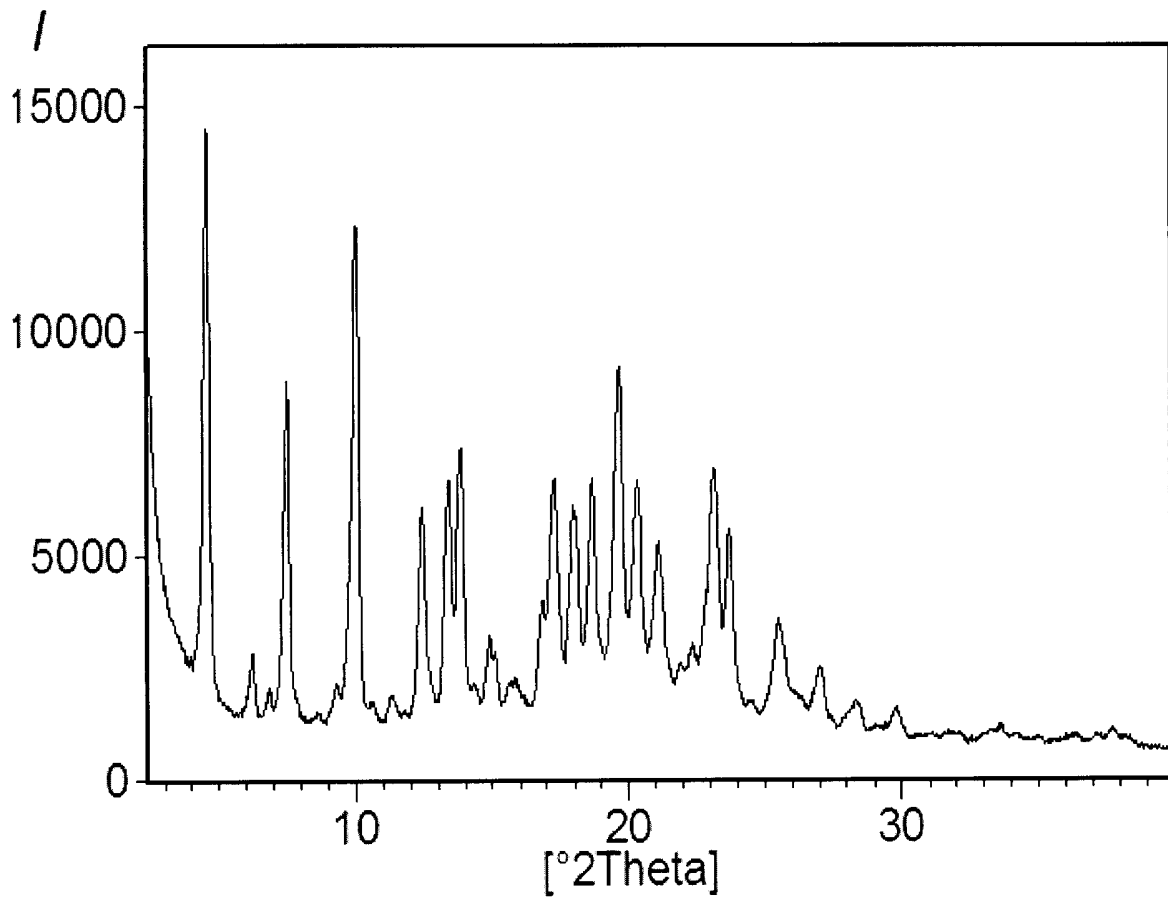
Obrázek 4



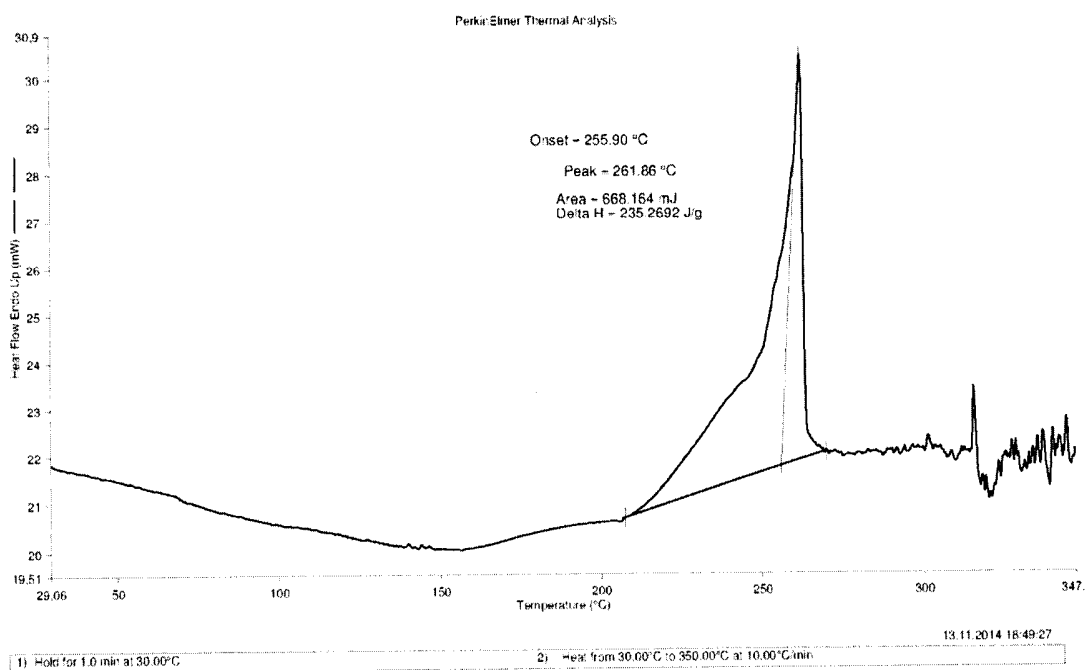
Obrázek 5



Obrázek 6



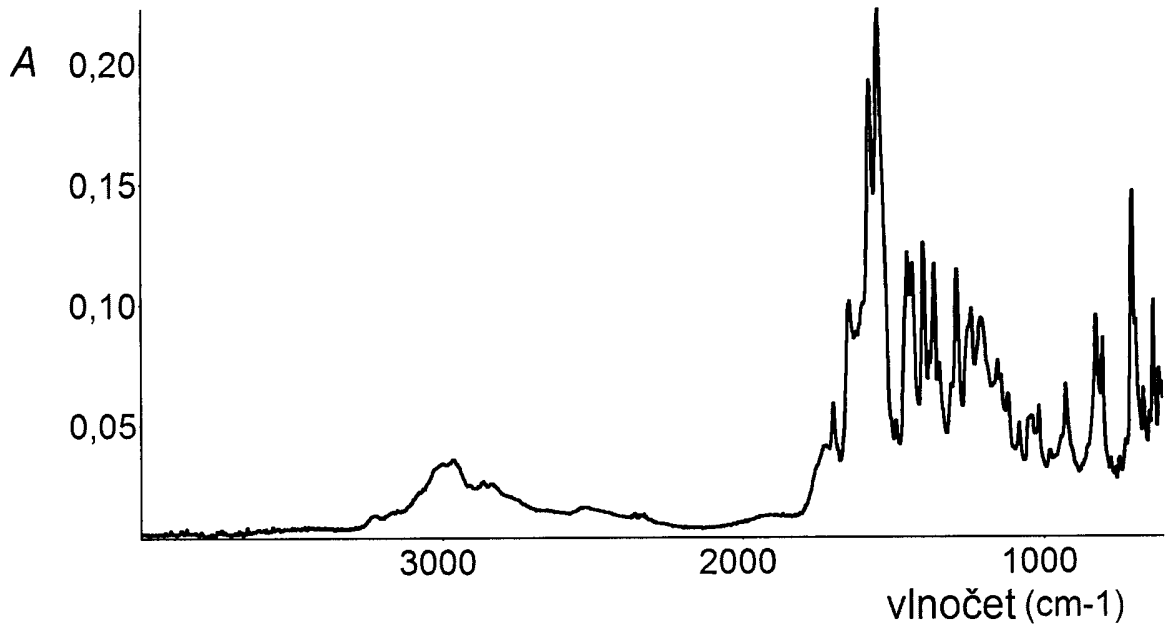
Obrázek 7



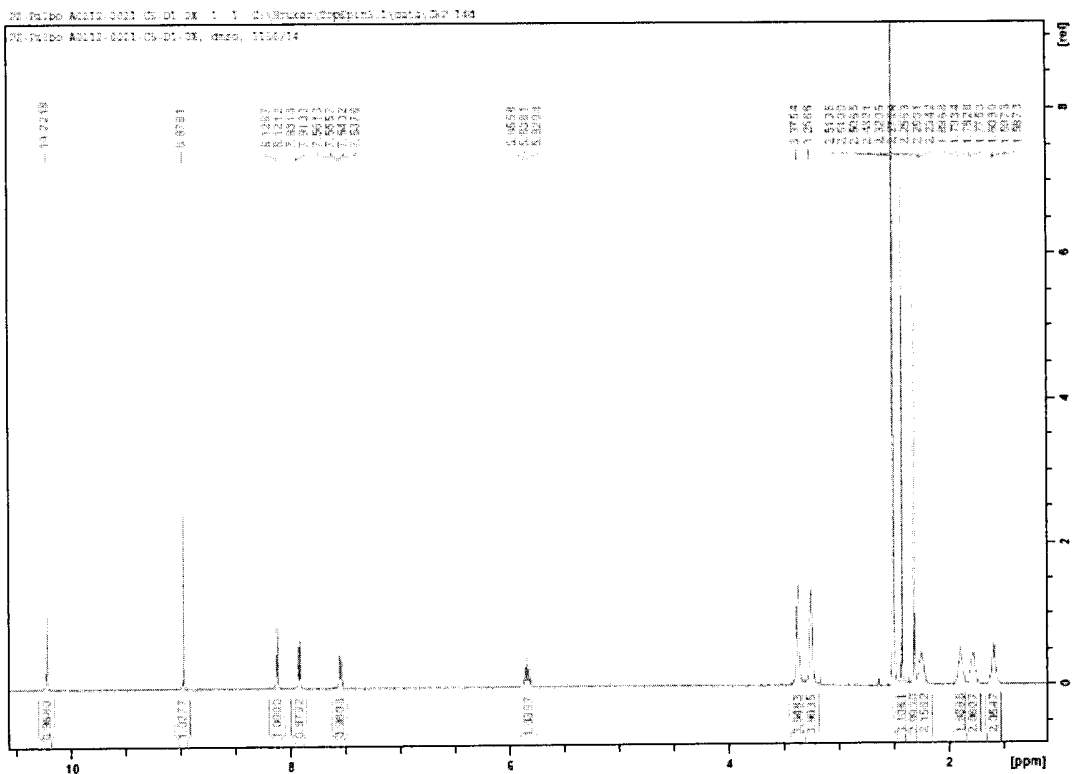
Obrázek 8

12.02.15

5/24



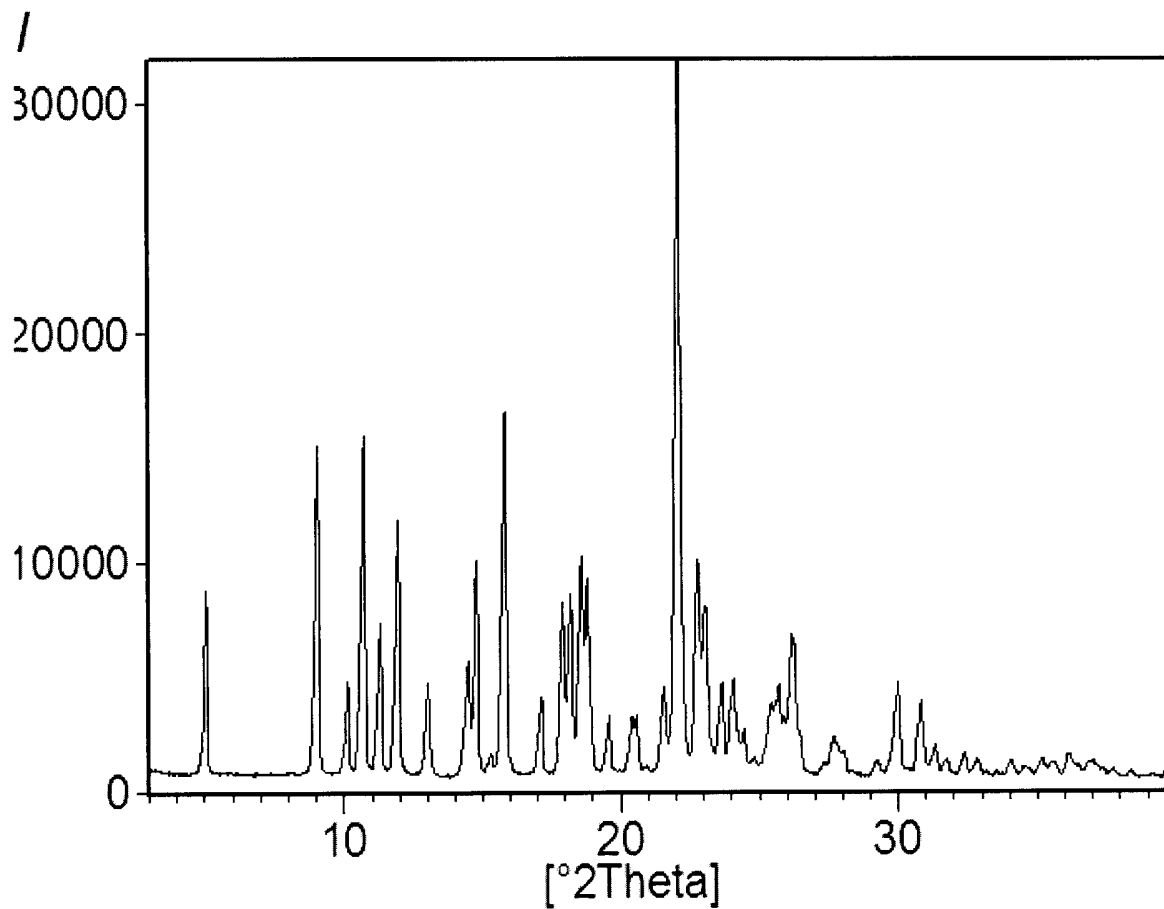
Obrázek 9



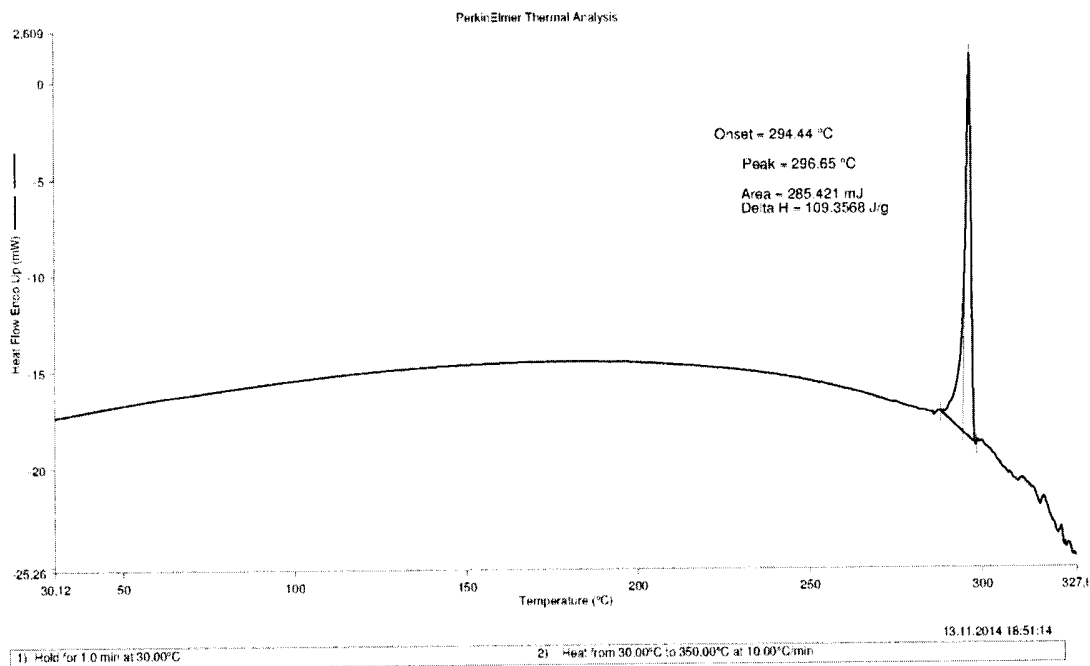
Obrázek 10

12.02.16

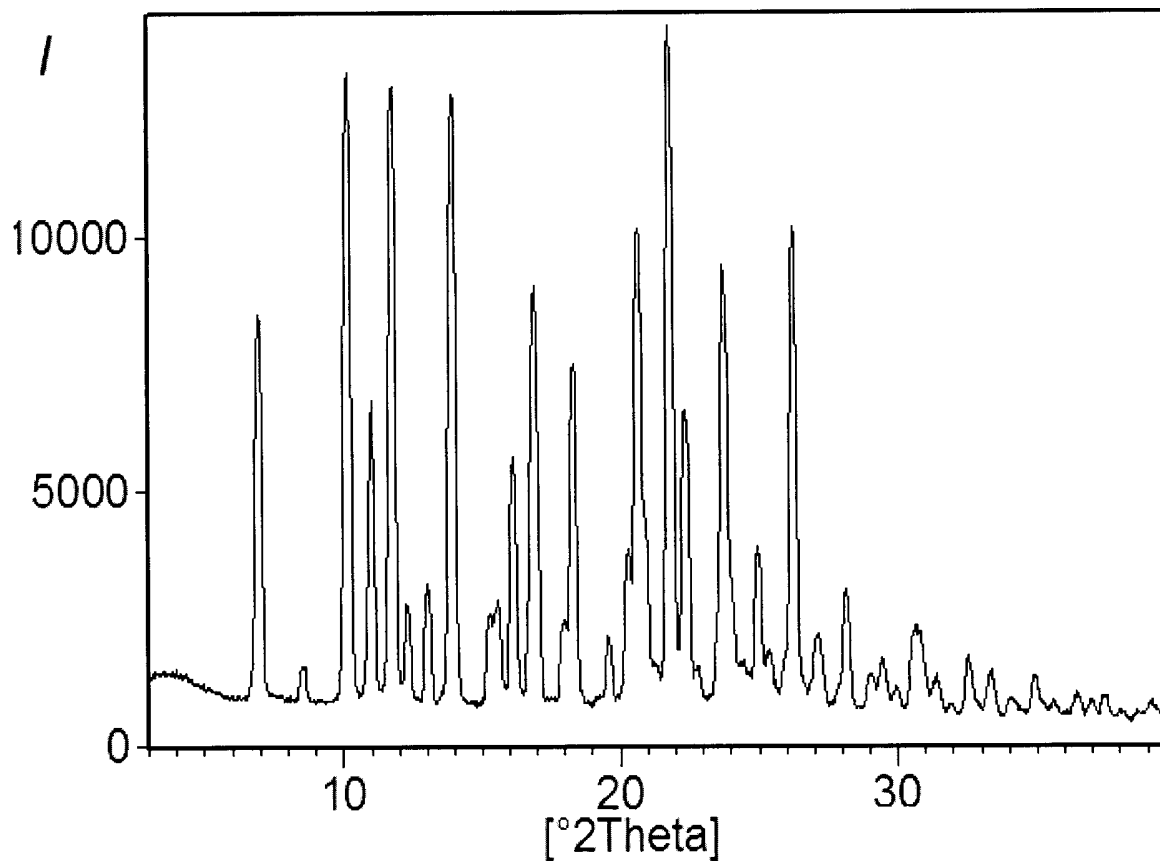
6/24



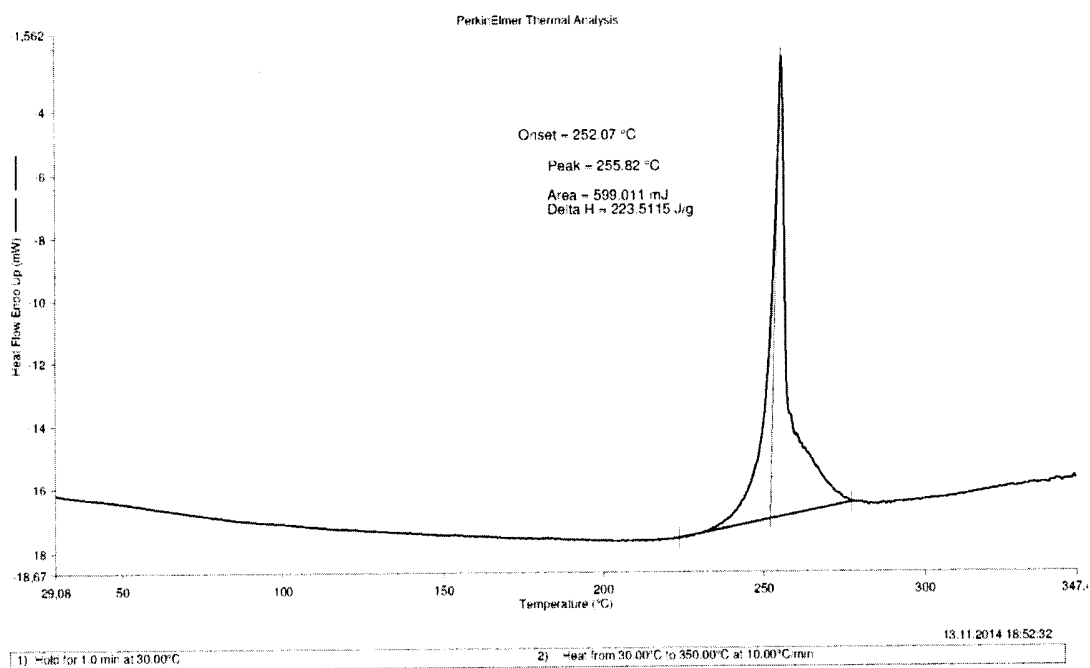
Obrázek 11



Obrázek 12



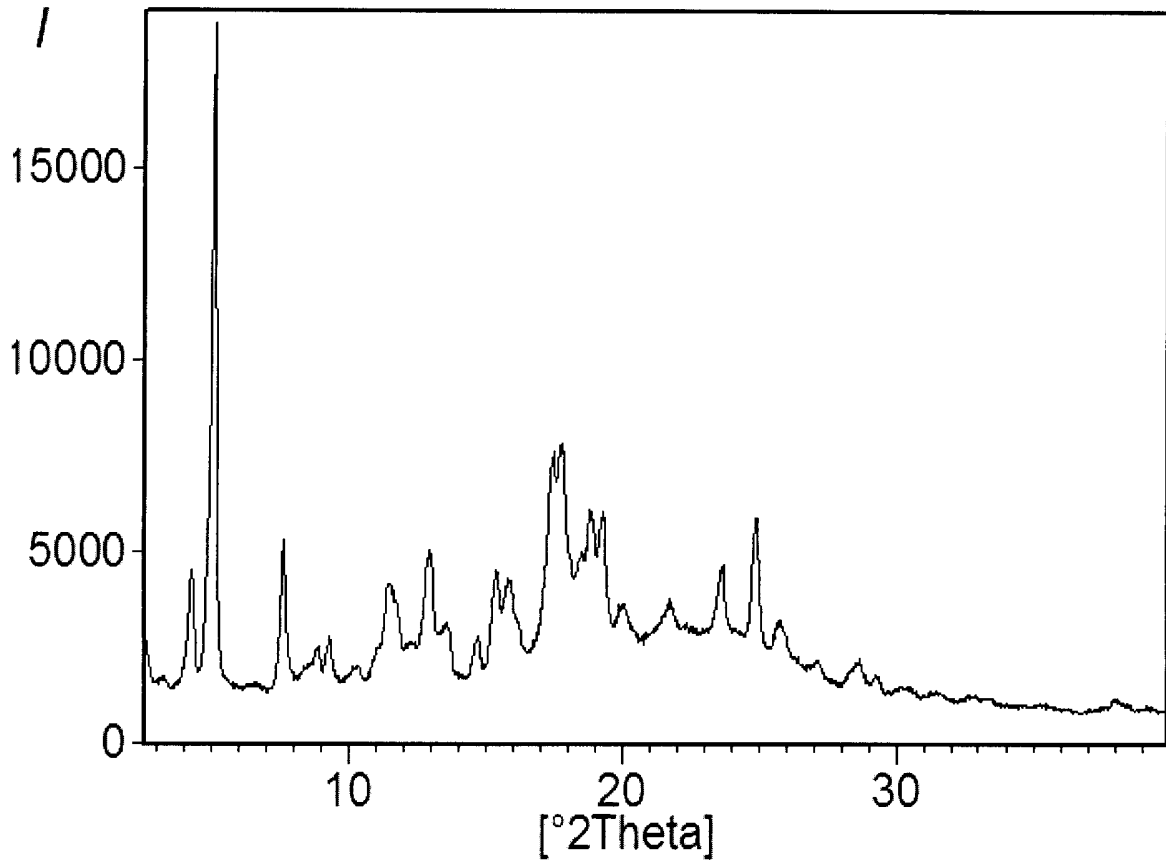
Obrázek 15



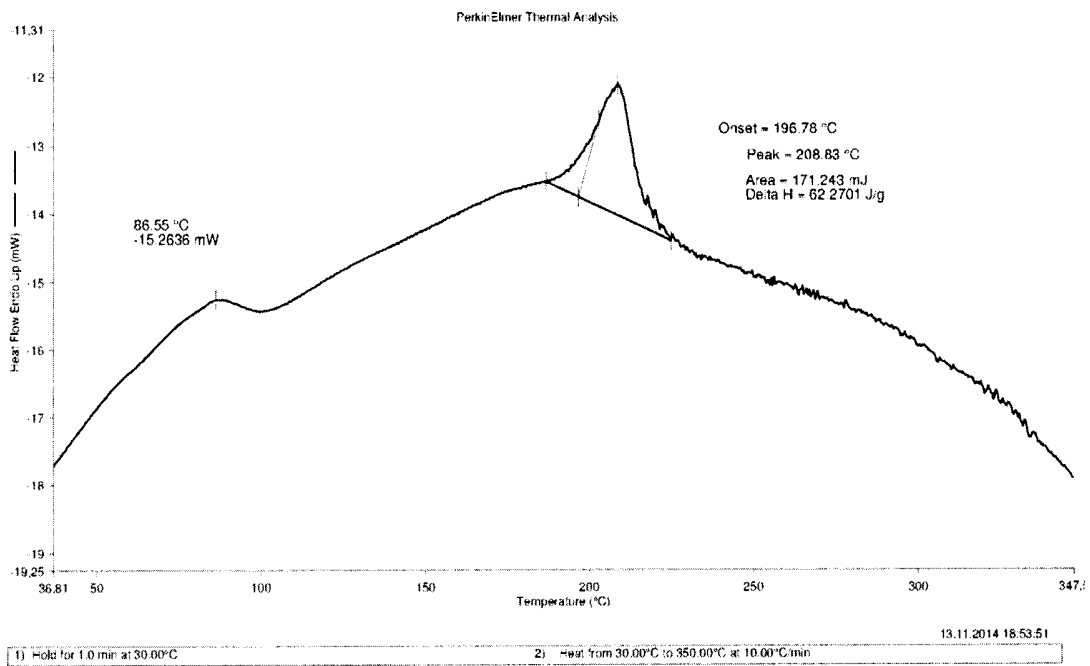
Obrázek 16

10.02.16

10/24



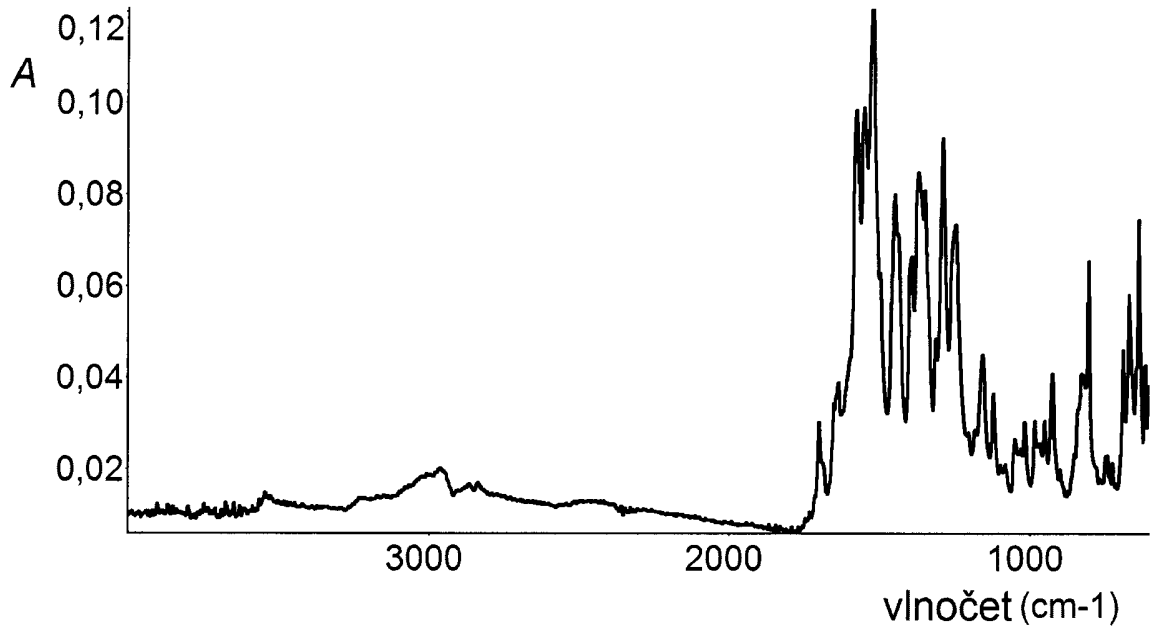
Obrázek 19



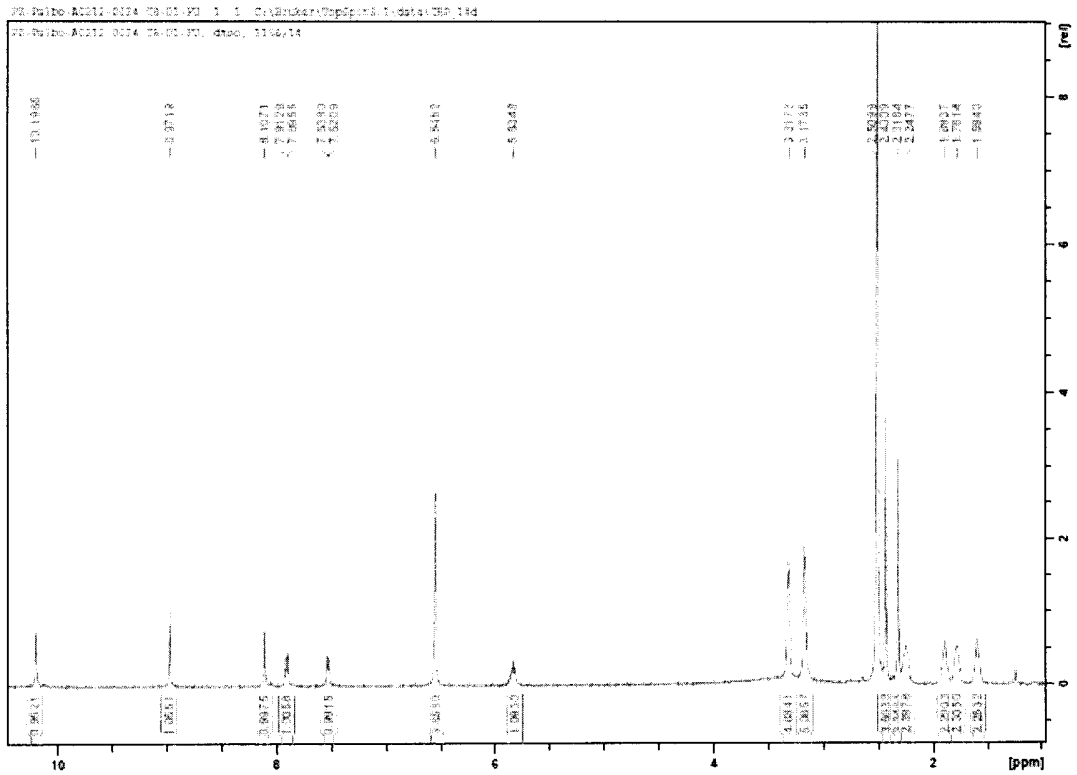
Obrázek 20

10.02.18

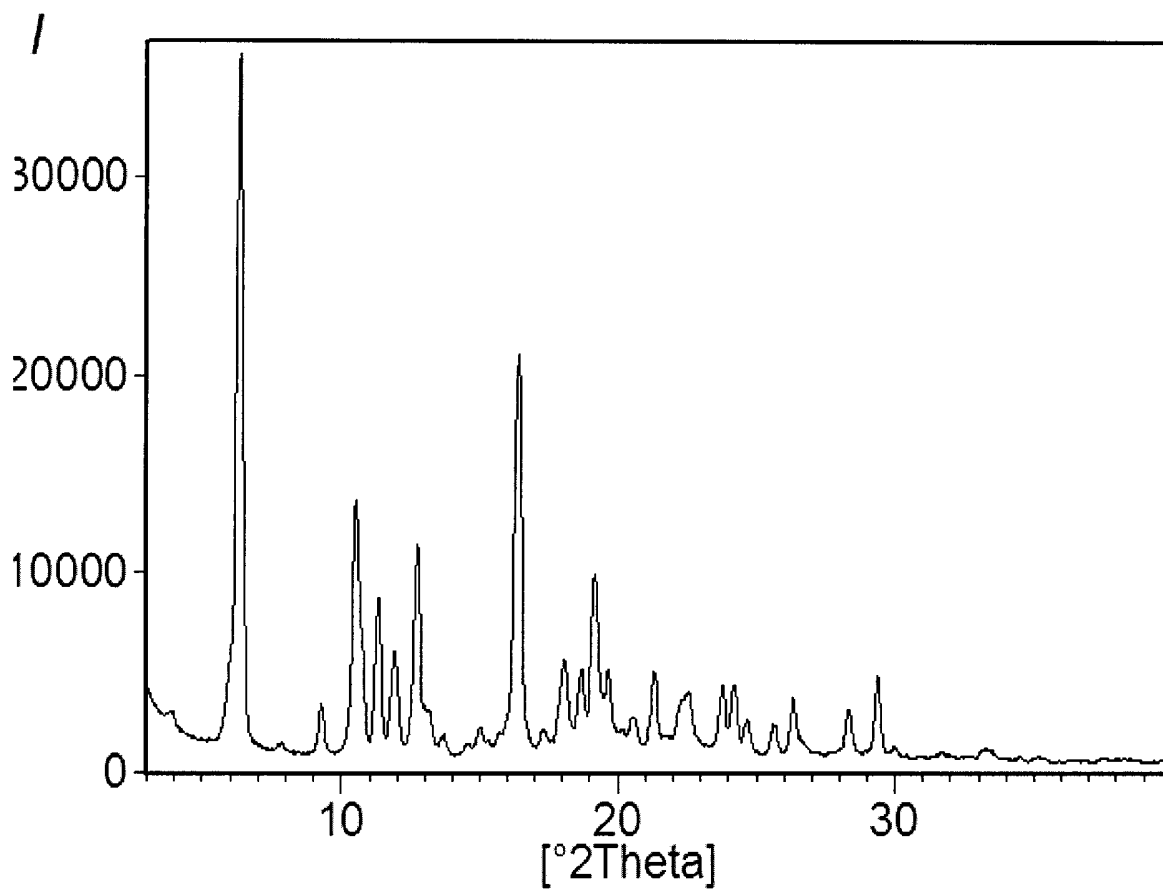
11/24



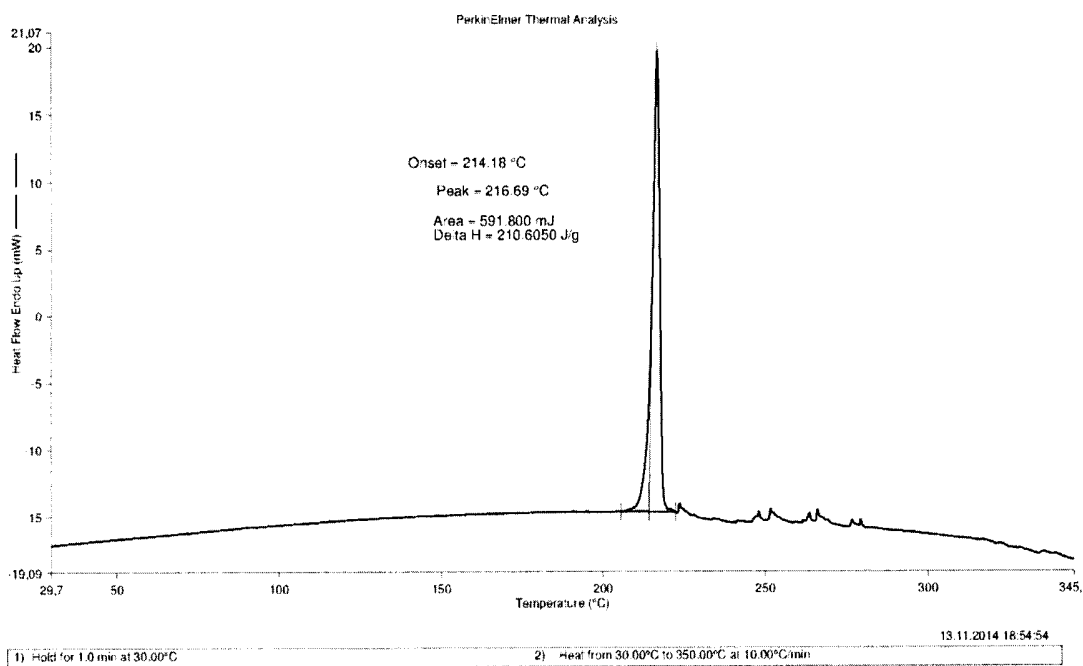
Obrázek 21



Obrázek 22



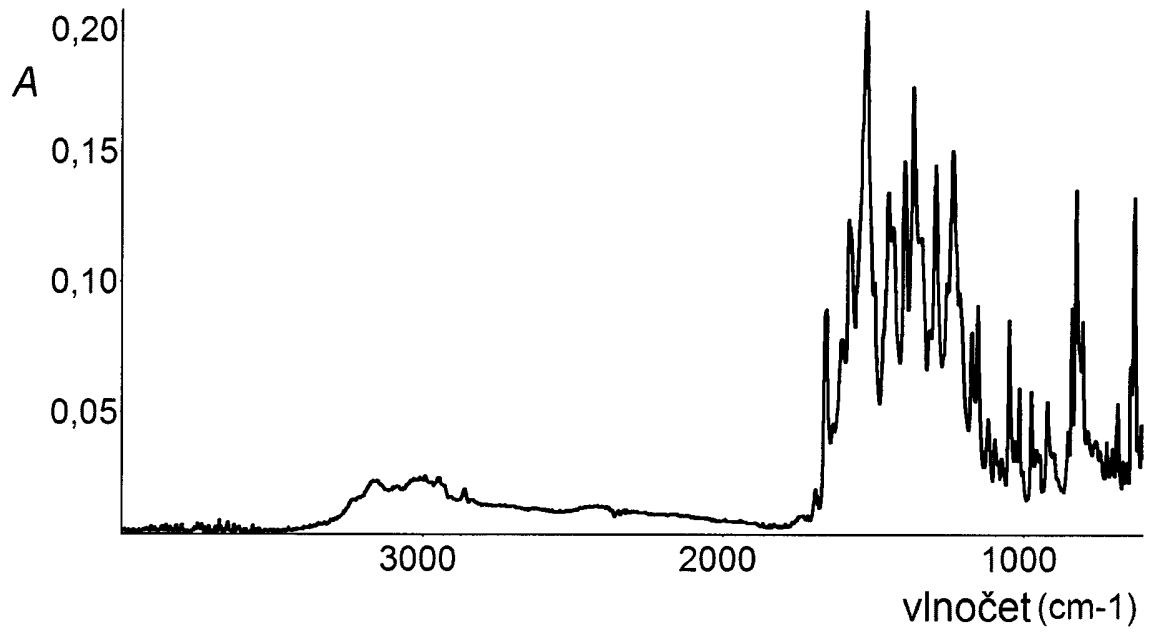
Obrázek 23



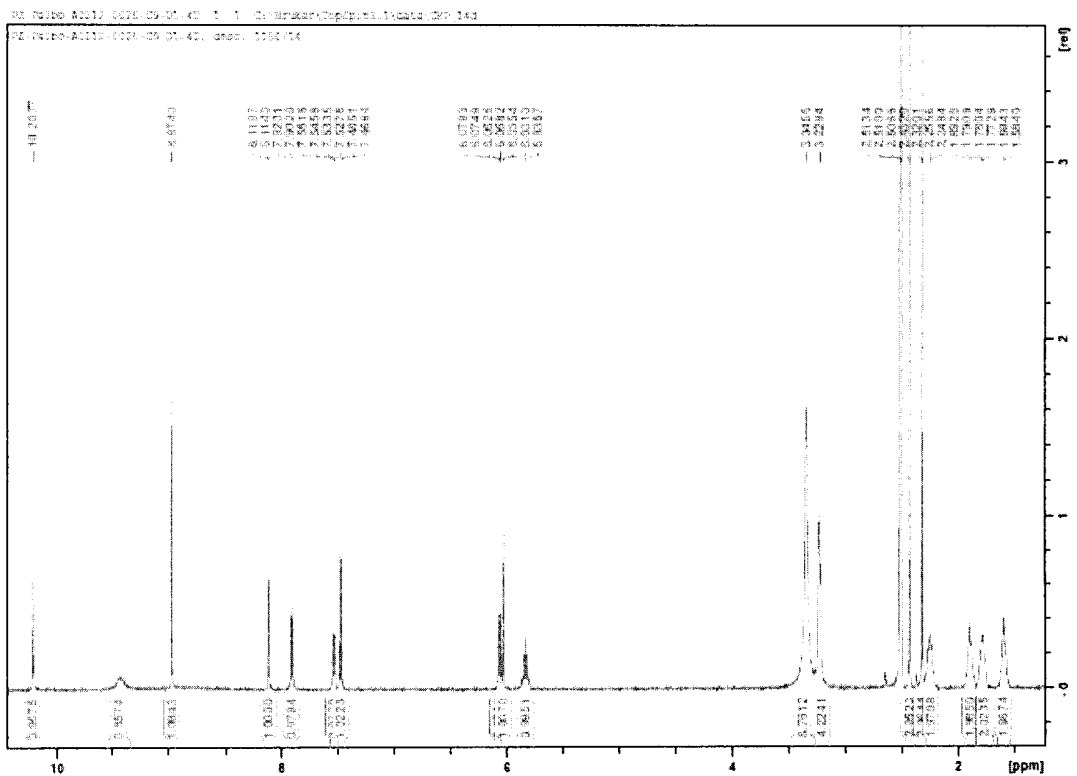
Obrázek 24

12.02.18

13/24



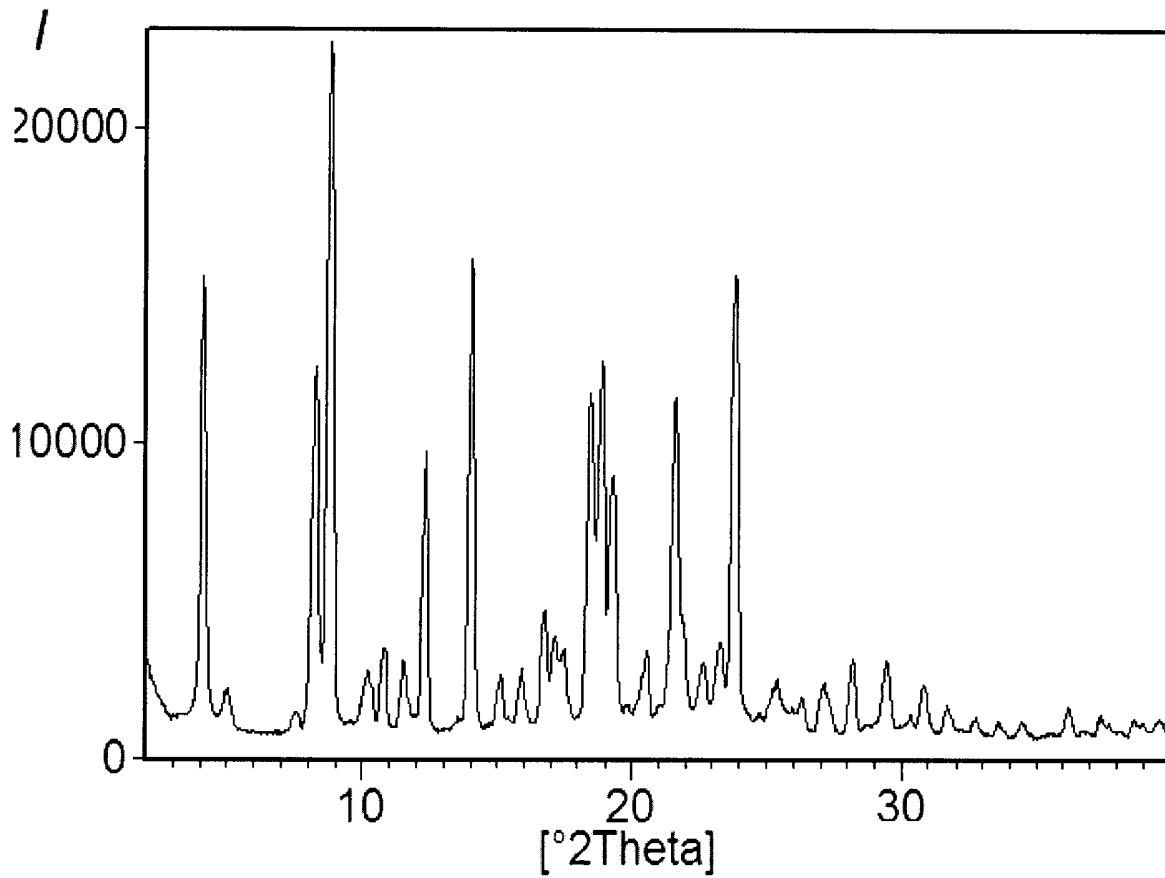
Obrázek 25



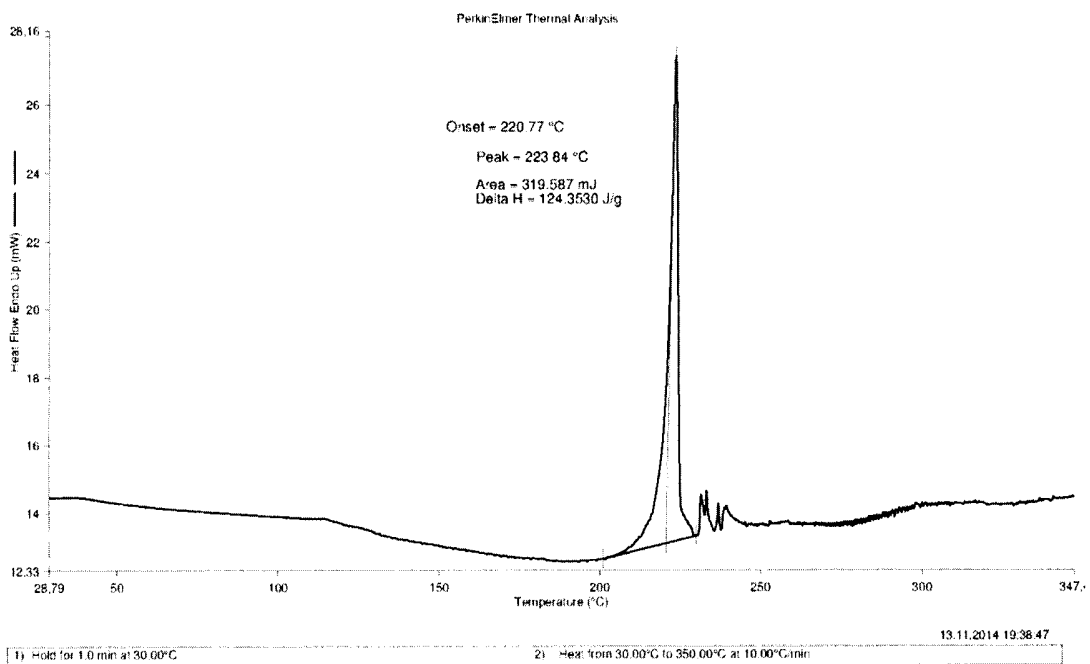
Obrázek 26

12.00.16

14/24



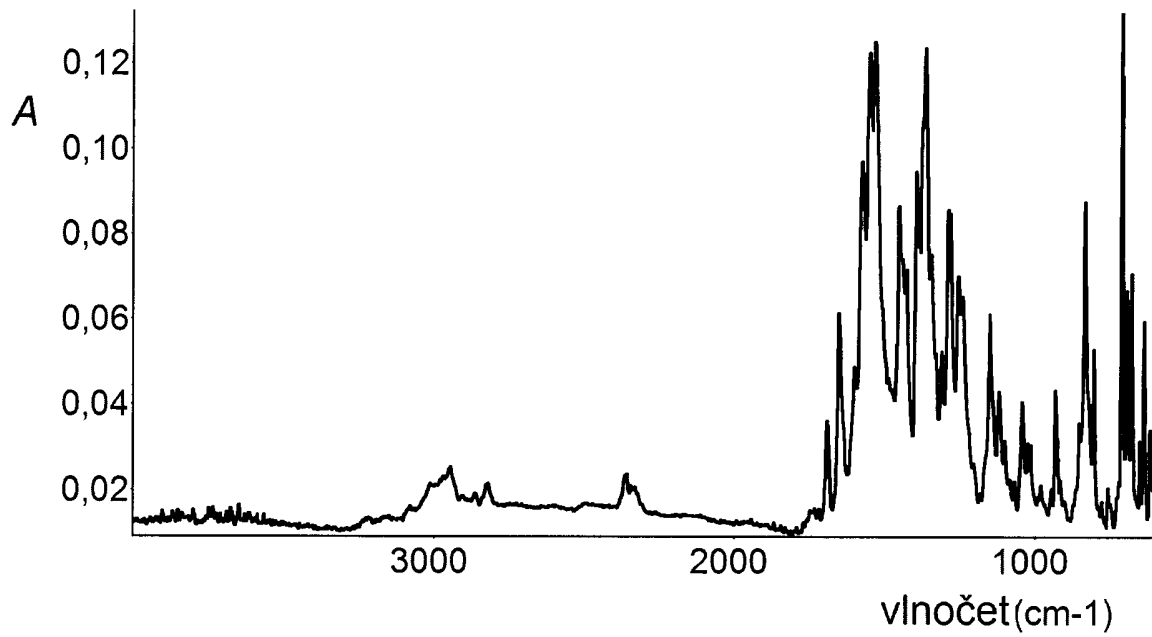
Obrázek 27



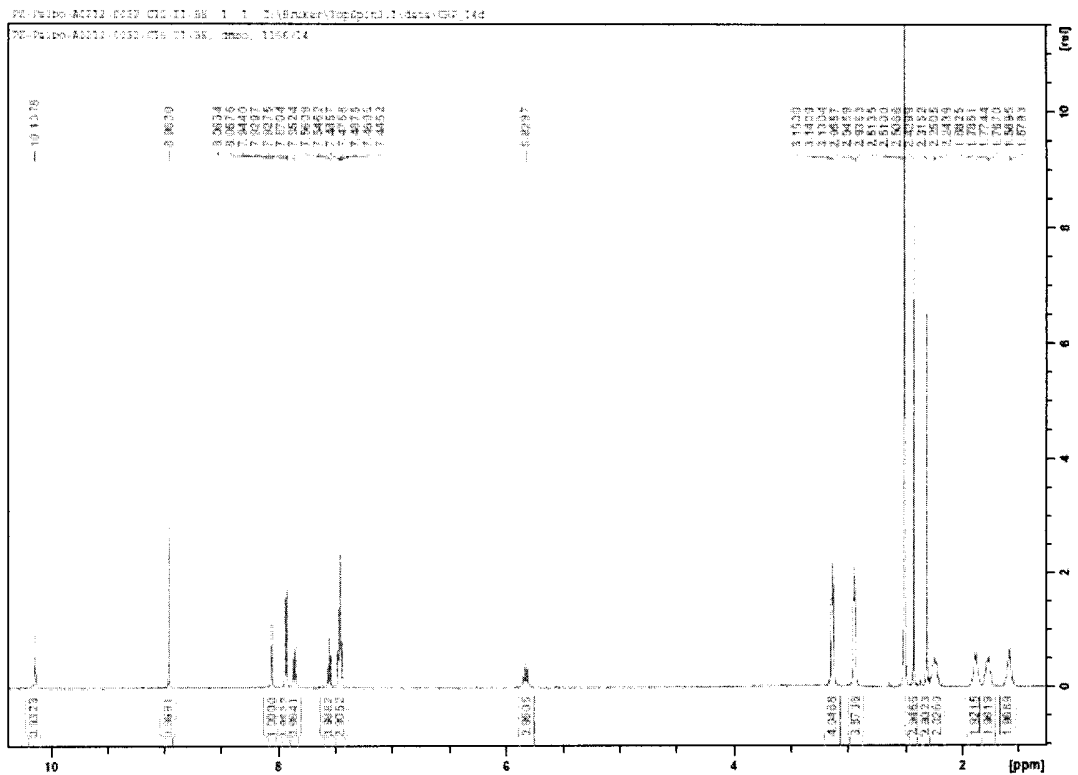
Obrázek 28

10010

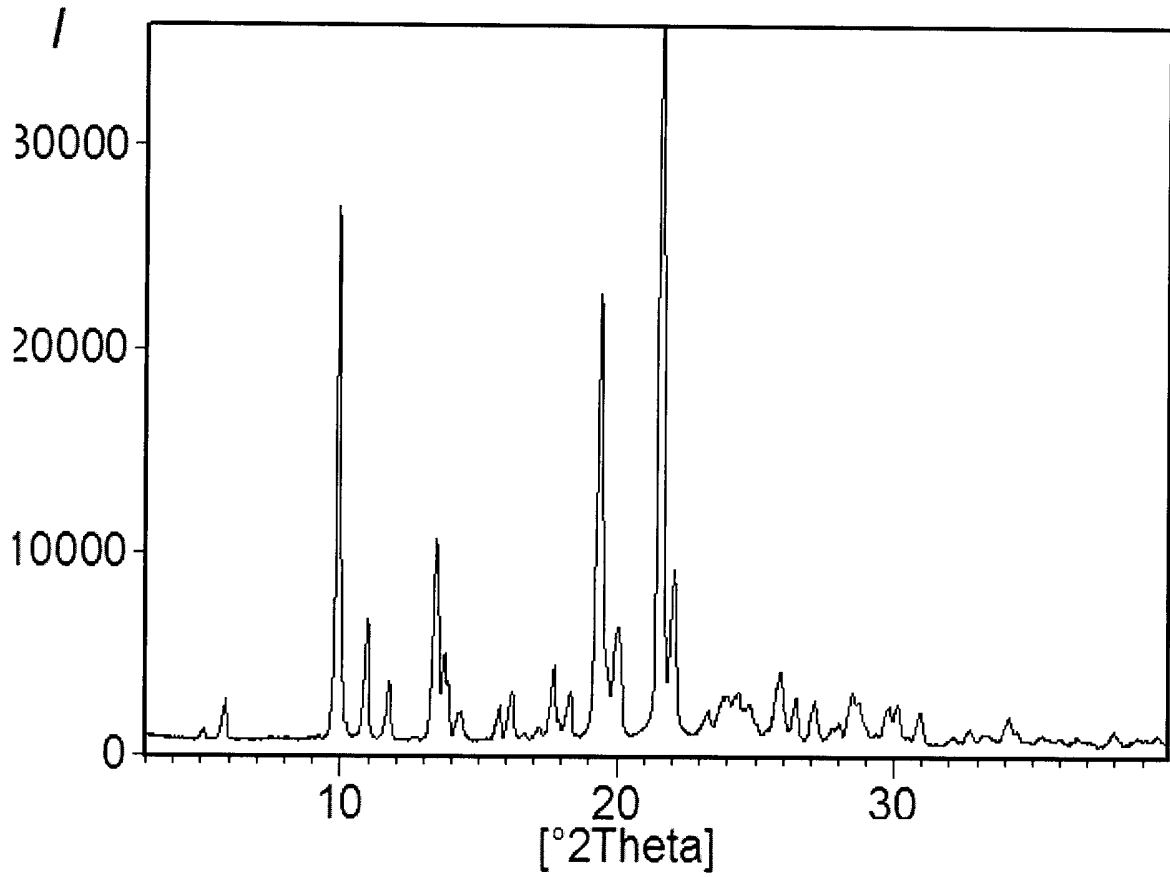
15/24



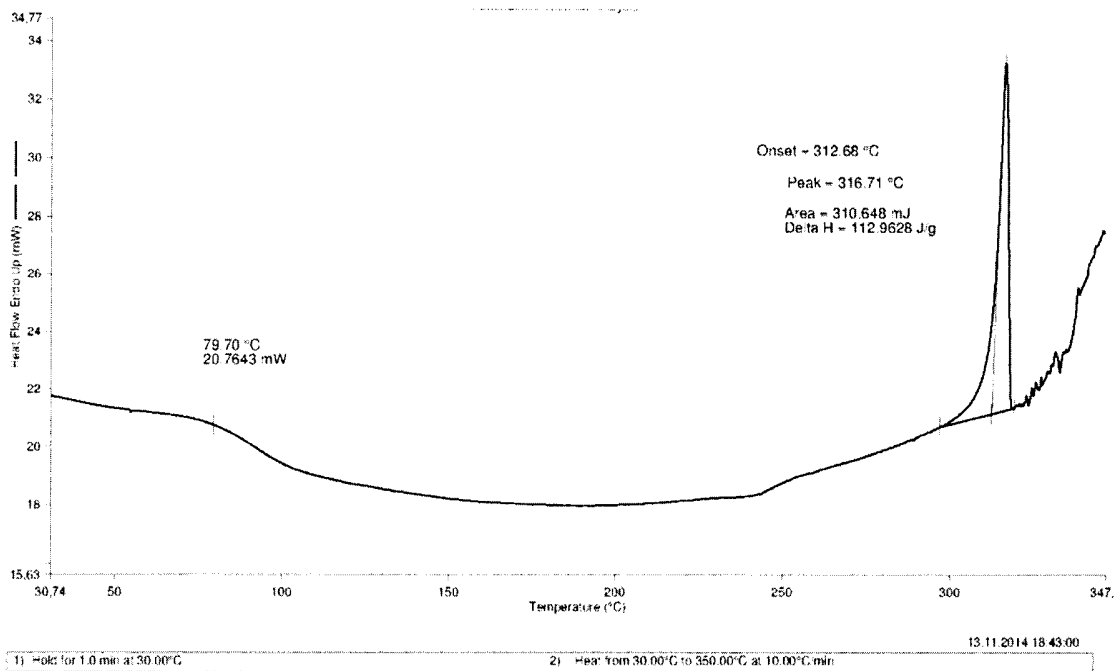
Obrázek 29



Obrázek 30



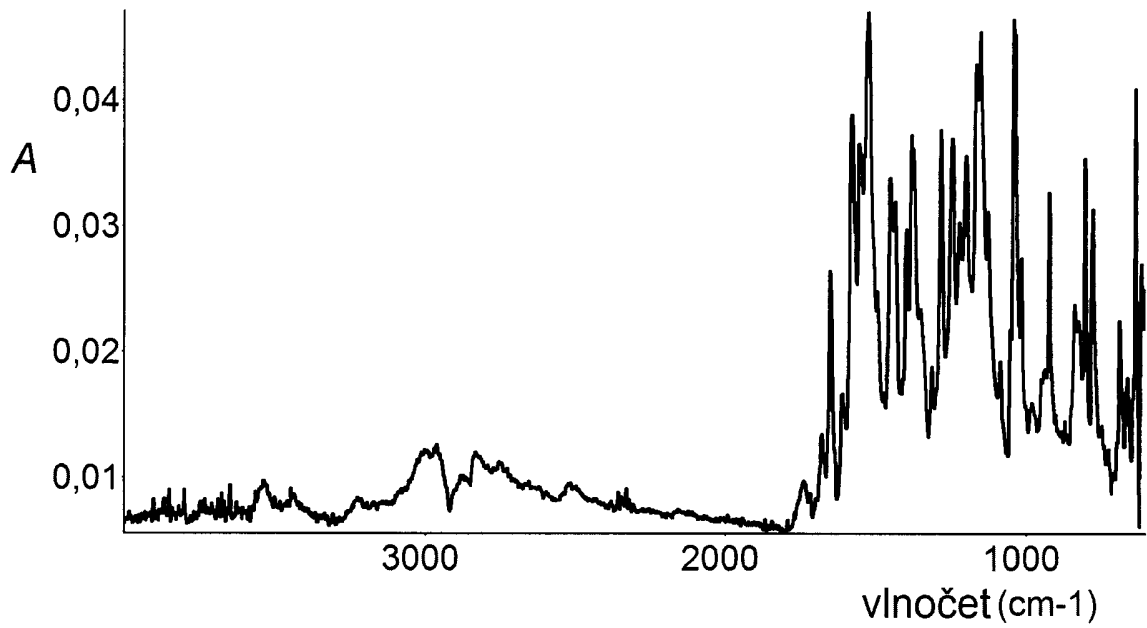
Obrázek 31



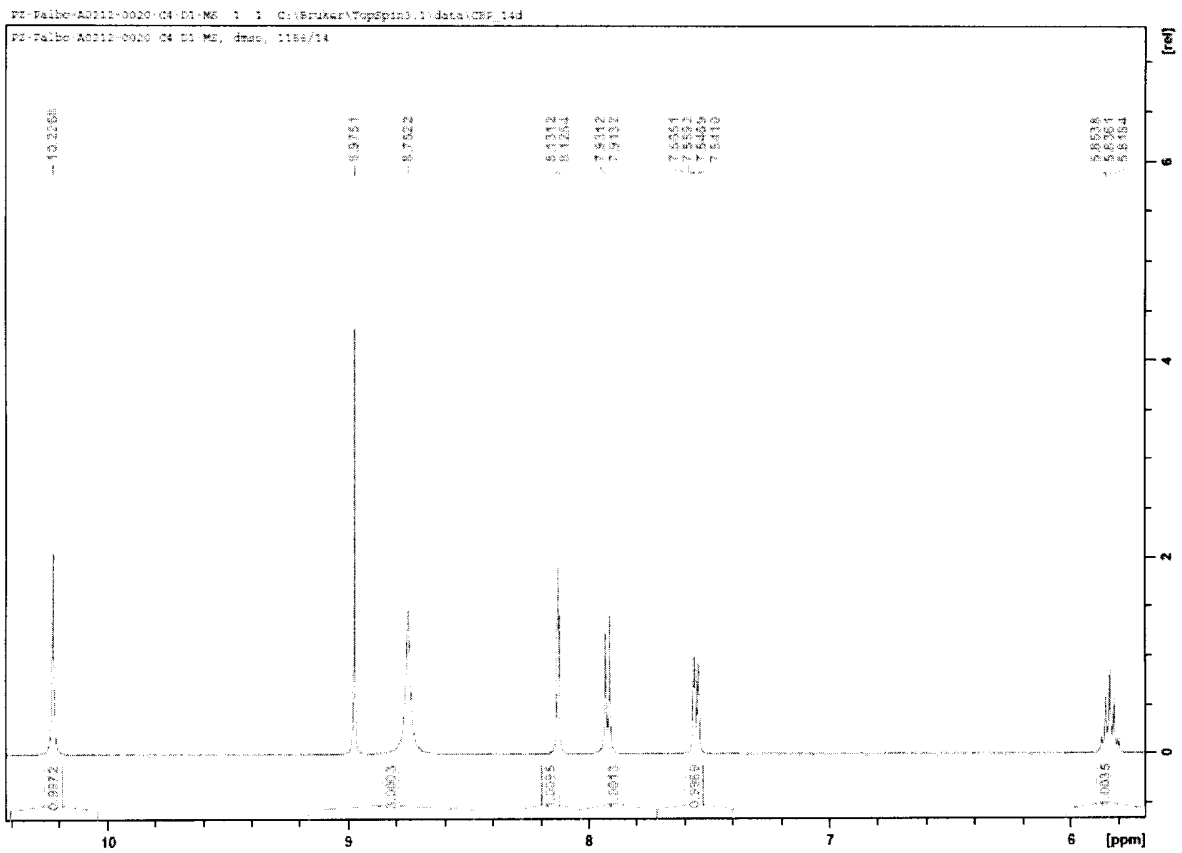
Obrázek 32

19.02.16

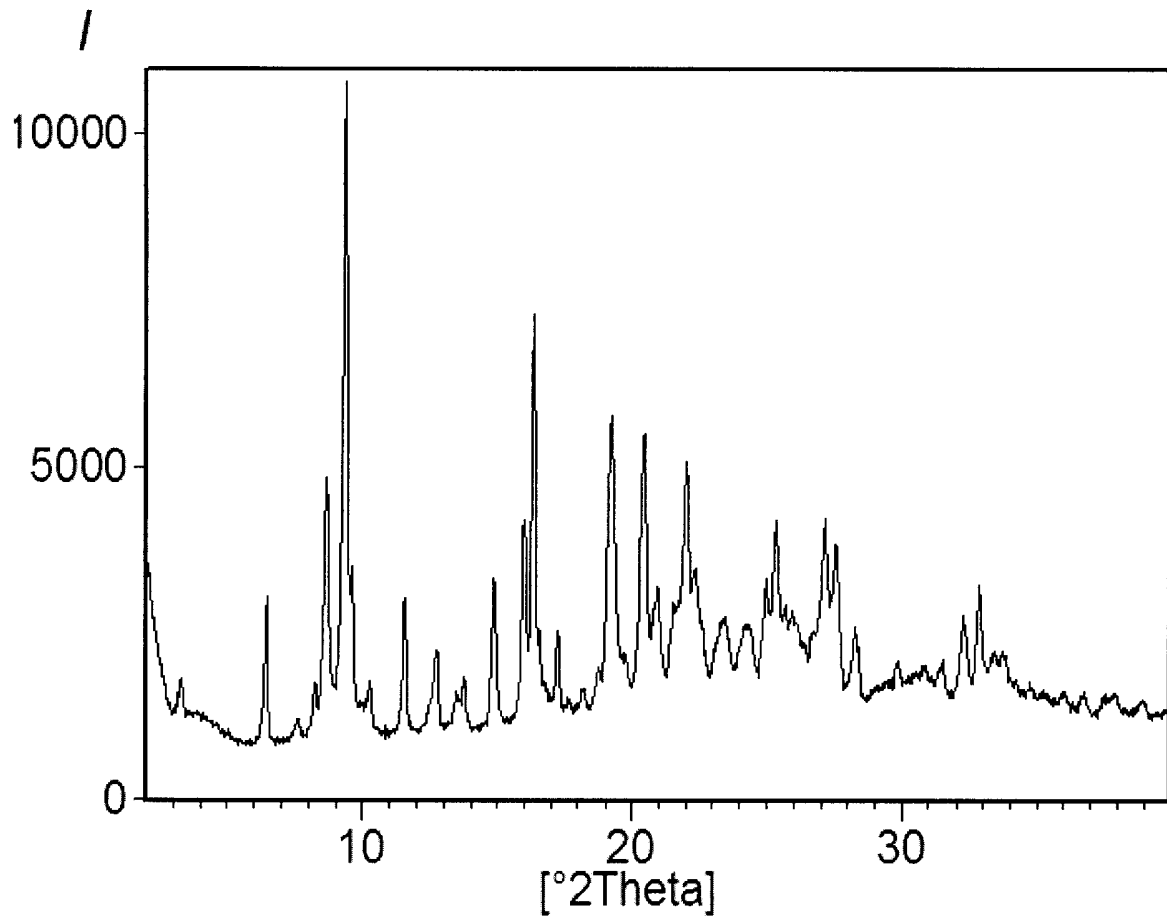
17/24



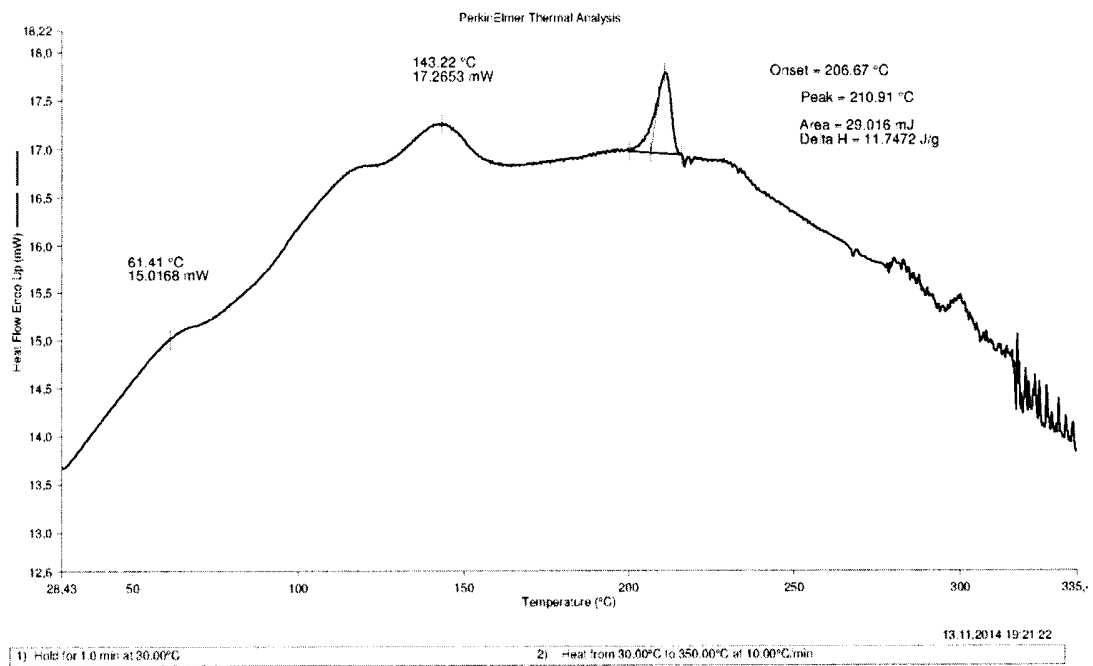
Obrázek 33



Obrázek 34



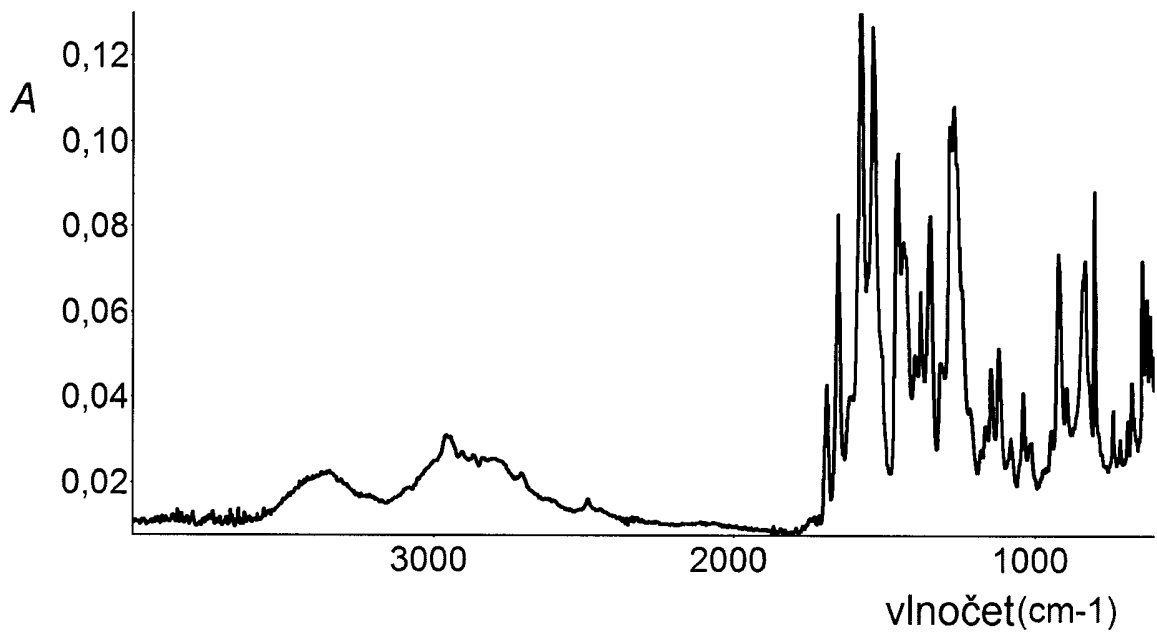
Obrázek 35



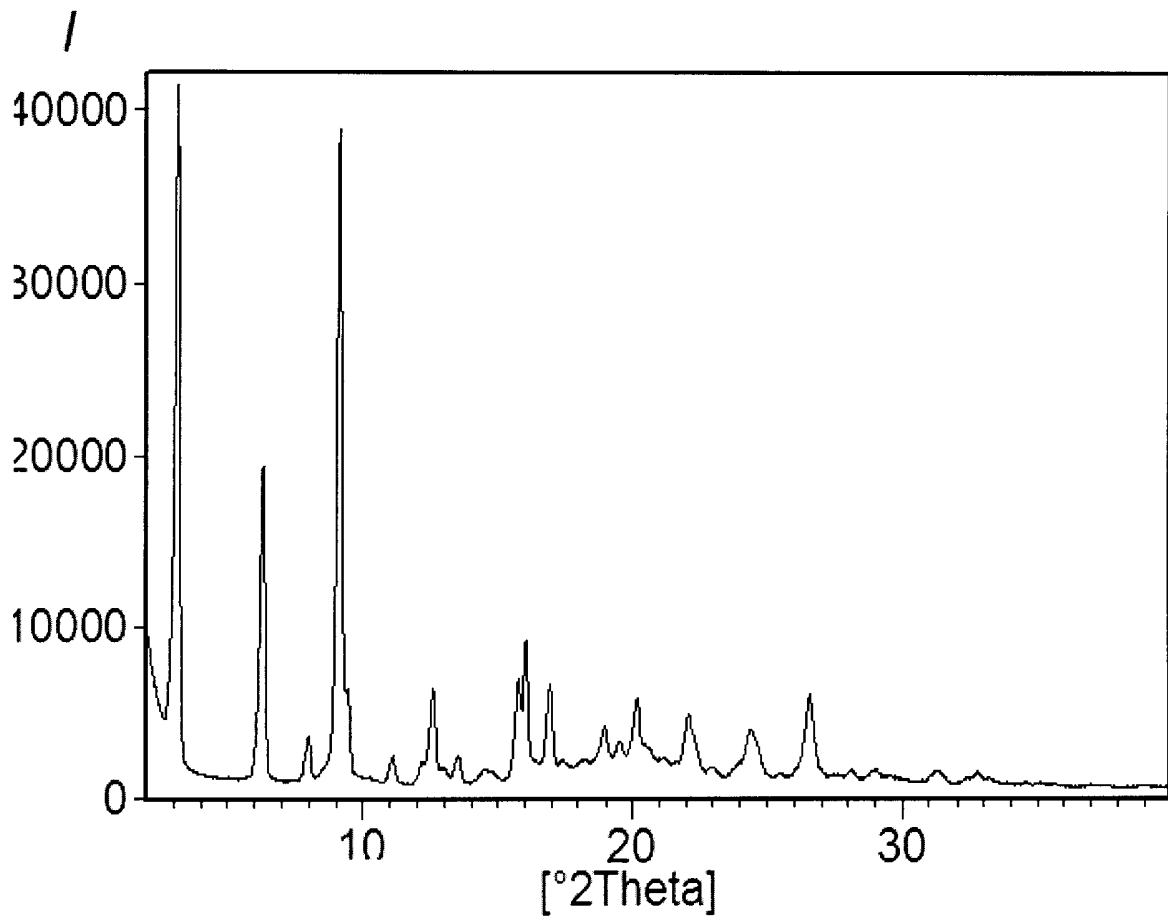
Obrázek 36

12.02.16

19/24



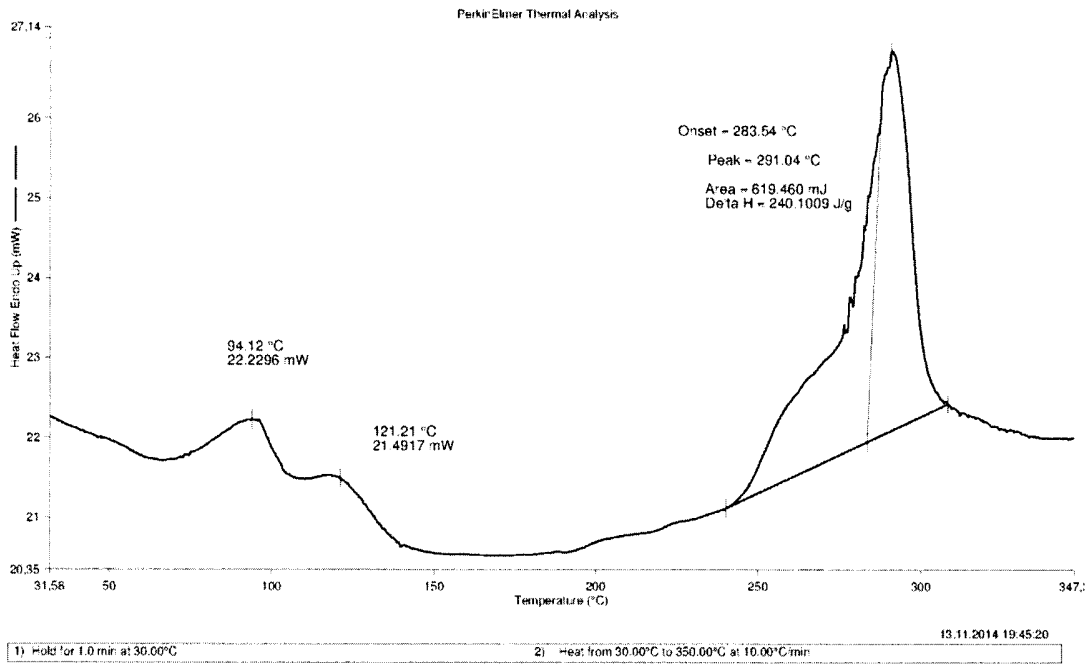
Obrázek 37



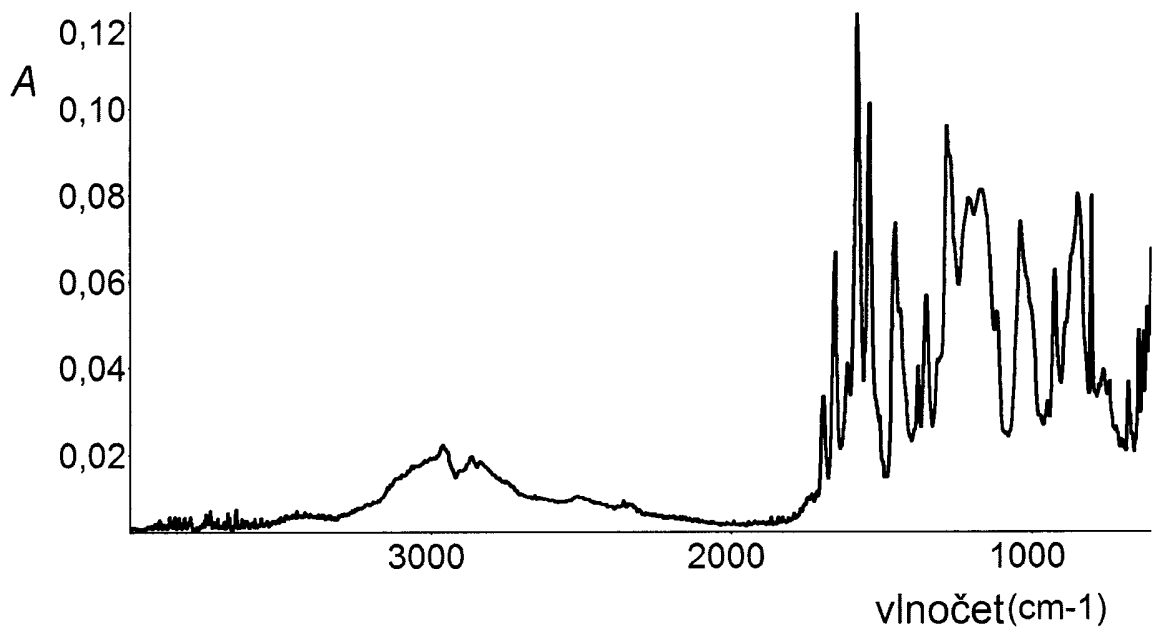
Obrázek 38

10.02.16

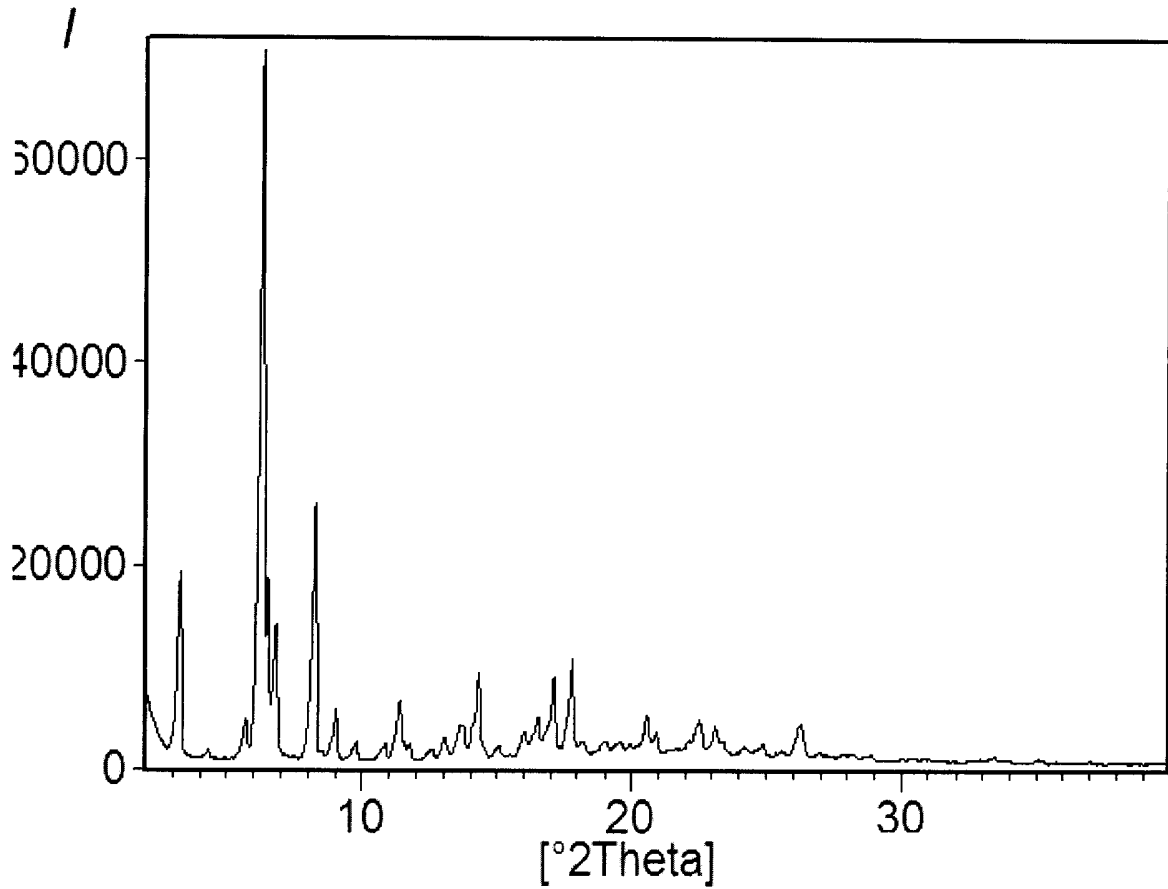
20/24



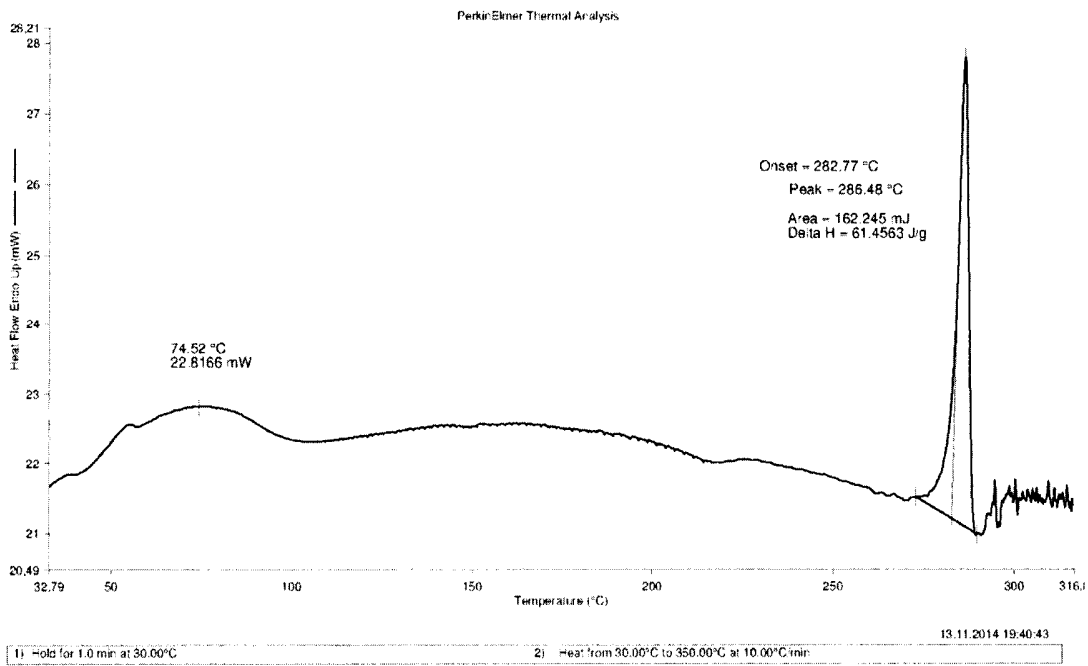
Obrázek 39



Obrázek 40



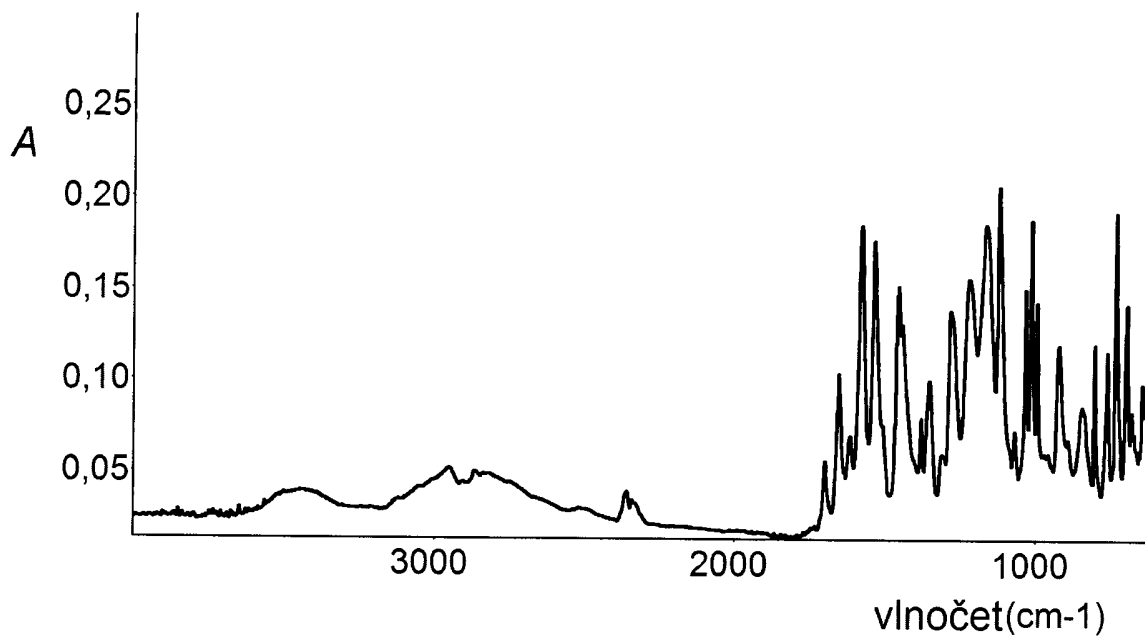
Obrázek 41



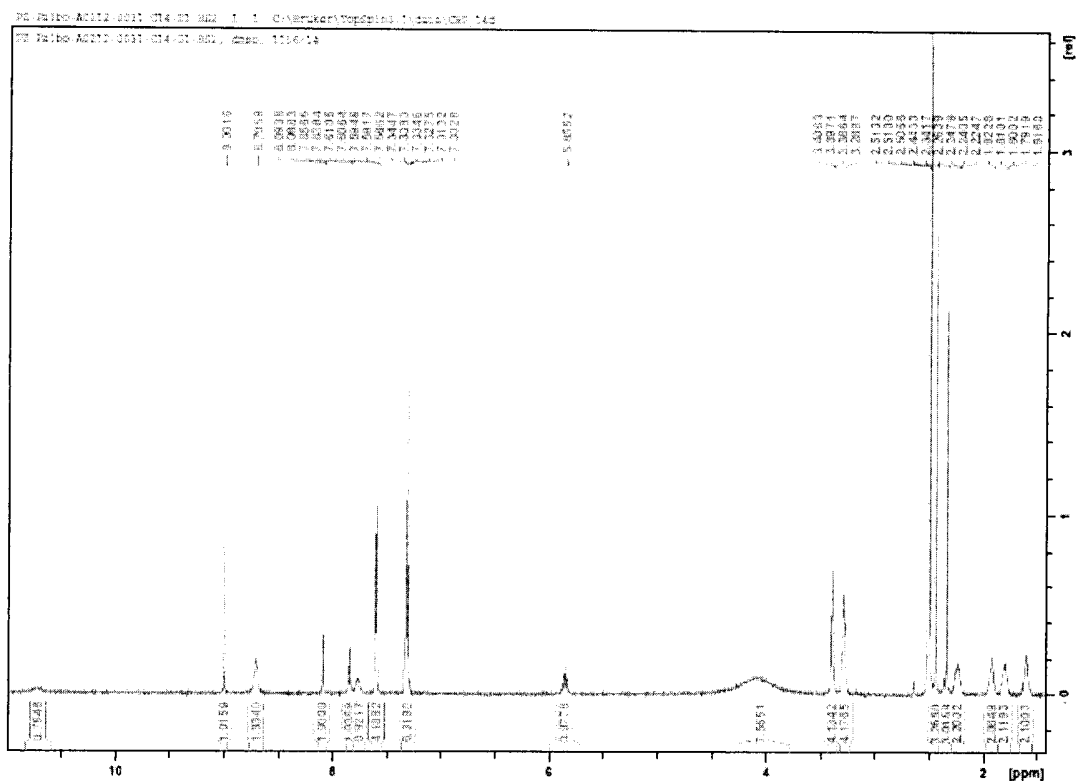
Obrázek 42

10.0.18

22/24



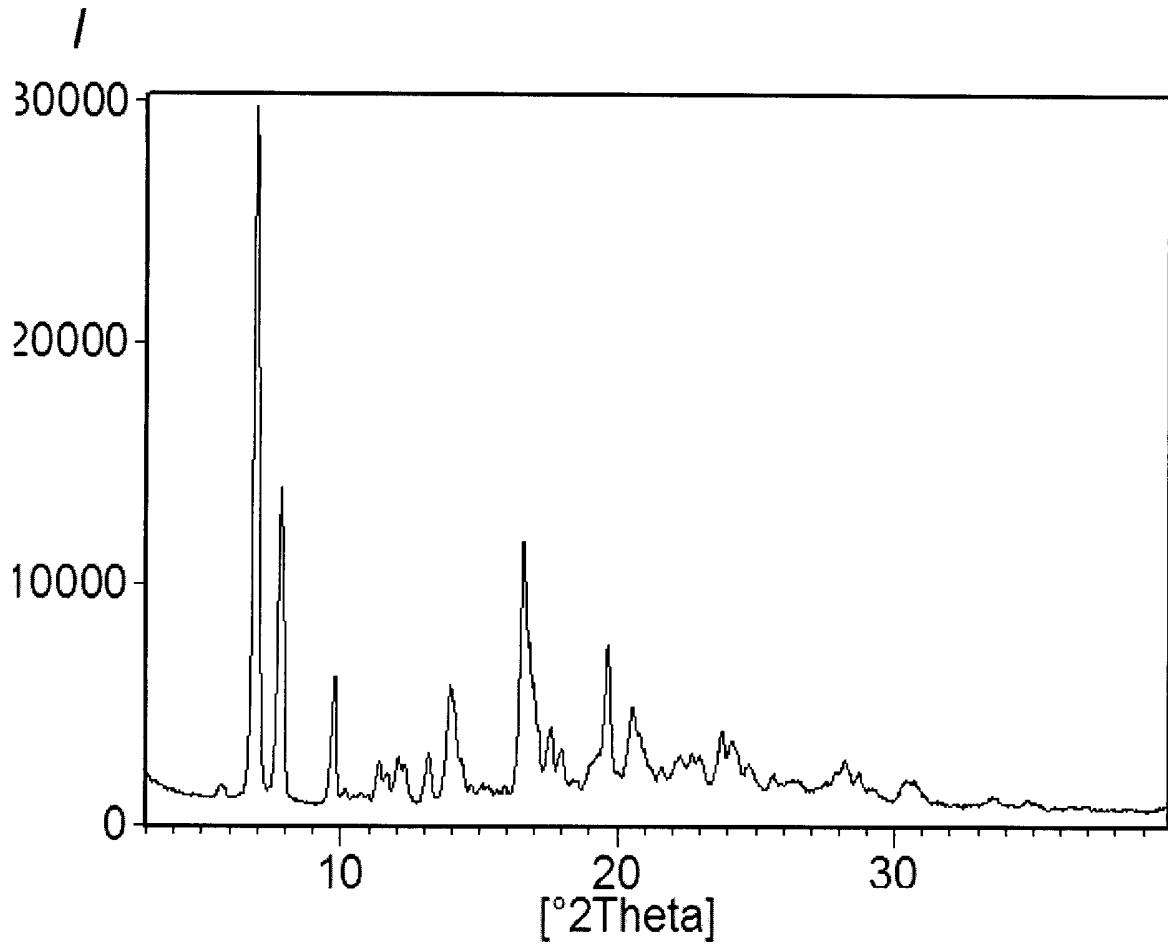
Obrázek 43



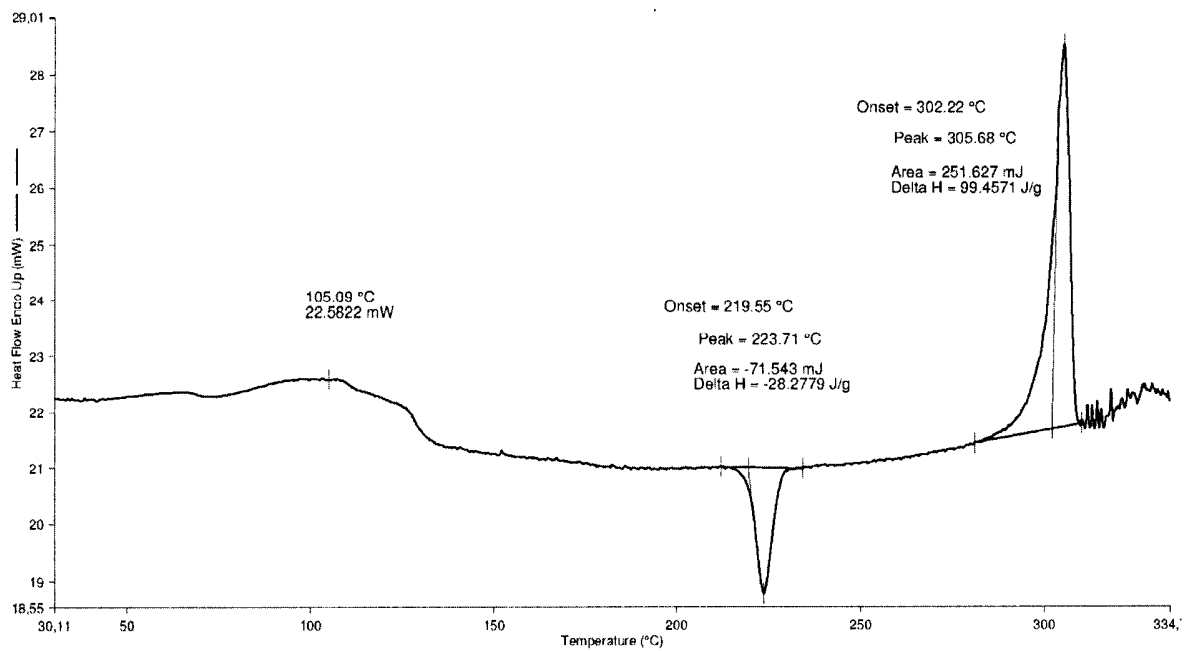
Obrázek 44

10.00.16

23/24



Obrázek 45

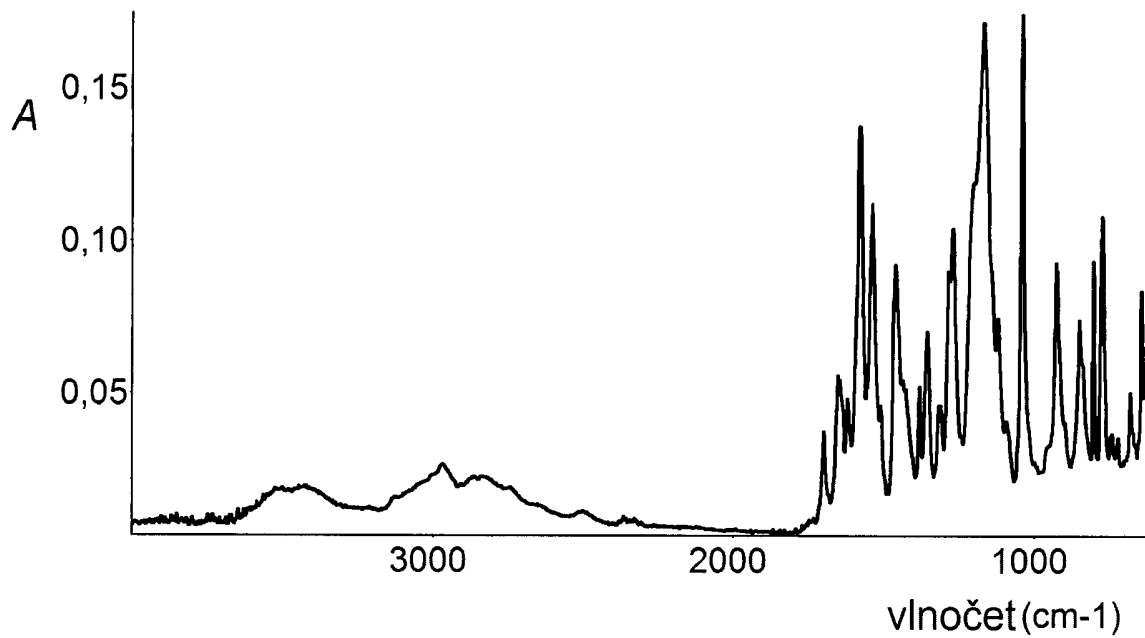


1) Hold for 1.0 min at 30.00°C

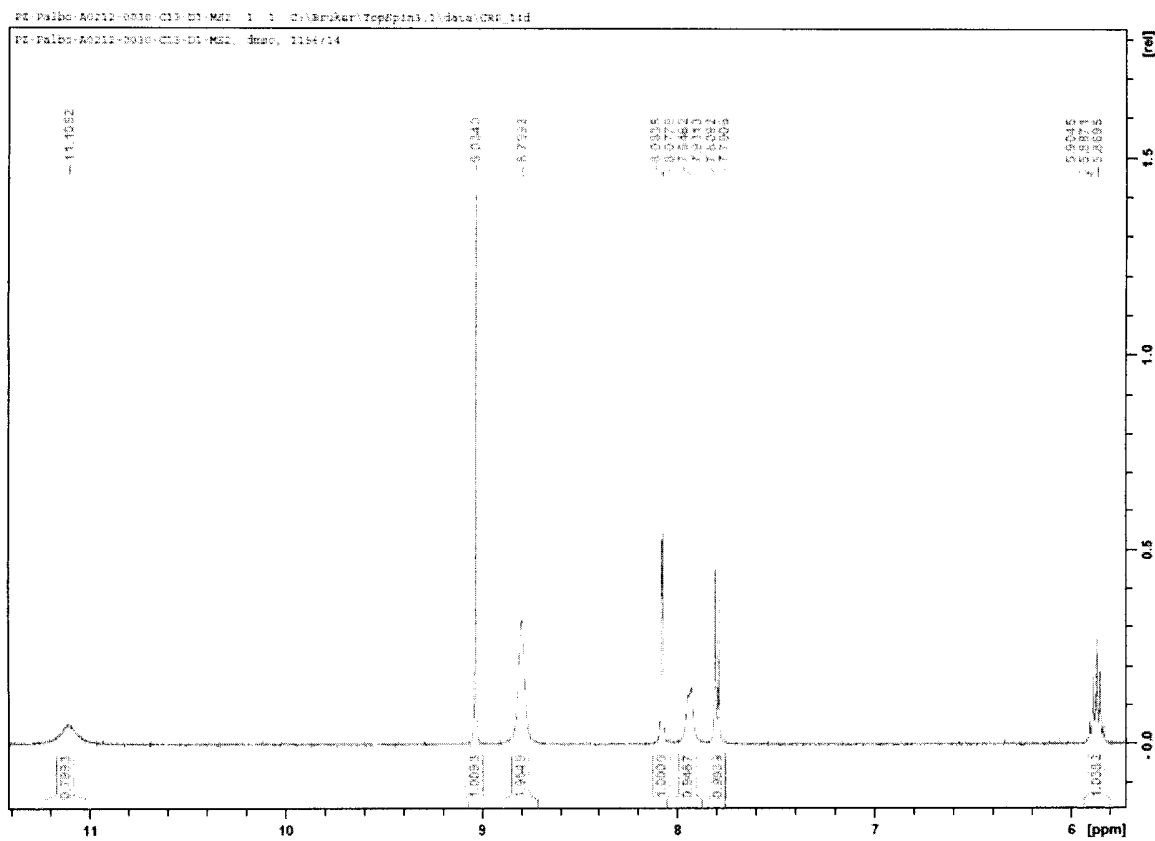
2) Heat from 30.00°C to 350.00°C at 10.00°C/min

13.11.2014 19:42:41

Obrázek 46



Obrázek 47



Obrázek 48