(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 571 437**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012** **E 12826654 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016** **EP 2797920**

(54) Título: **Proceso en un solo reactor para preparar pemetrexed disódico**

(30) Prioridad:

29.12.2011 TR 201113223

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2016

(73) Titular/es:

KOCAK FARMA ILAC VE KIMYA SAN. A.S (100.0%)
Baglarbasi Gazi Cad. No: 40, Üsküdar
34664 Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

ASLAN, TUNCER y
KOÇAK, ENDER

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 571 437 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso en un solo reactor para preparar pemetrexed disódico

Esta invención se refiere a un proceso en un solo reactor para producir agente antifolato pemetrexed disódico en forma pura.

Agentes antifolatos actúan inhibiendo la acción de enzimas clave sintasa de timidilato y reductasa de dihidrofolato. Los antifolatos han encontrado utilidad clínica como agentes antitumorales y antineoplásicos. Estos agentes inhiben tanto la síntesis de purina como la de pirimidina bloqueando funciones enzimáticas y causando muerte celular. Causan un efecto tóxico mayor en células que se dividen rápidamente, como las células cancerosas.

La publicación de la solicitud internacional No. WO 2011/019986 describe la preparación del bien conocido y potente antagonista de ácido fólico, pemetrexed, y sus compuestos relacionados. La reacción se llevó a cabo en una amida como solvente y se observó que existen diez impurezas posibles que se pueden formar durante la secuencia química de la reacción.

US 4,136,101 describe la preparación de pemetrexed disódico a partir de sal de ácido p-toluenosulfónico de N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il)etil] benzoil]-L-glutamato de dietilo hidrolizando con NaOH y aislando después de ajustar el pH. En el siguiente paso, se cristalizó pemetrexed disódico a partir de acetona/agua para formar heptahidrato. Aunque esta estrategia parece buena, en el paso de cristalización tiene que usarse una gran cantidad de acetona en una proporción del producto/solvente de 1 a 45 (peso/volumen) lo cual no es adecuado para una síntesis a escala industrial. Además de la cristalización a partir de acetona, se produce pemetrexed disódico amorfo.

La publicación de la solicitud estadounidense US 2010/0305319 A1 describe un método para purificar sal de pemetrexed sódico en el cual una sal metálica de pemetrexed se disuelve en agua u, opcionalmente, en un solvente orgánico miscible con agua; se adiciona sal metálica hidrosoluble y se obtiene el producto mediante filtración después de desalinización. Una vez más, en esta solicitud de patente, en primer lugar tiene que aislarse pemetrexed y después puede purificarse.

De acuerdo con los ejemplos dados antes y otras fuentes bibliográficas, aún existe la necesidad de desarrollar nuevos métodos sintéticos eficientes para la preparación de pemetrexed disódico.

Para preparar una sustancia fármaco el problema más importante es la pureza y esto afecta directamente la calidad del producto medicamentoso. Tal como se ha mencionado, el pemetrexed disódico tiene muchas impurezas que están relacionadas con el proceso o con los productos de degradación. De esta manera, es mucho mejor comenzar la formulación con una sustancia fármaco pura. Se han usado diferentes procedimientos de cristalización para obtener pemetrexed disódico puro. Por ejemplo, se ha cristalizado pemetrexed a partir de una mezcla de agua/alcohol o usando una mezcla de dos solventes orgánicos tales como metanol/diclorometano. Hasta ahora, para el proceso de purificación siempre se ha aislado primero pemetrexed o su sal y usado como material de partida.

Ahora se ha encontrado que puede obtenerse pemetrexed disódico puro directamente a partir de ésteres dialquílicos de pemetrexed o sales de los mismos.

En un aspecto, la presente solicitud proporciona un proceso eficiente para preparar sales metálicas de pemetrexed a partir de ésteres dialquílicos o sales de los mismos,

el cual comprende:

a- disolver o suspender éster dialquílico de pemetrexed o sales de los mismos en agua o en una mezcla de agua/alcohol;

b- desalinizar e hidrolizar los grupos éster utilizando hidróxido de metal;

c- adicionar sales metálicas hidrosolubles después de ajustar el pH; y

d- aislar la sal de pemetrexed de la mezcla mediante filtración.

El éster dialquílico de pemetrexed puede elegirse del grupo consistente en ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo y similares.

La sal de éster dialquílico de pemetrexed puede elegirse del grupo consistente en p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato y similares.

Las sales metálicas hidrosolubles pueden elegirse del grupo consistente en cloruro de sodio, bromuro de sodio, yoduro de sodio y similares.

En un aspecto específico, la presente solicitud proporciona un proceso en un solo reactor para preparar pemetrexed disódico 2.5 hidrato en forma pura,

el cual comprende:

a- suspender sal de ácido p-toluenosulfónico de N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil] benzoil]-L-glutamato de dietilo en agua;

b- desalinizarla e hidrolizarla usando NaOH a una temperatura de aproximadamente 0 a 75 °C

c- precipitar pemetrexed disódico adicionando NaCl después de ajustar pH; y

d- aislar pemetrexed disódico a partir de la mezcla mediante filtración con una pureza superior a 99.4%.

Ahora se ha encontrado de manera sorprendente que puede obtenerse exitosamente pemetrexed disódico en una reacción en un solo reactor con un buen rendimiento y alta pureza.

Hasta ahora, las sales metálicas de pemetrexed que se usaban como sustancia fármaco no habían podido obtenerse en forma pura siguiendo un procedimiento simple y eficiente.

Al preparar y aislar pemetrexed disódico siguiendo el procedimiento simple de esta invención, la pureza del producto intermedio es superior a 99%. La reacción de hidrólisis con productos intermedios puros da lugar a un alto rendimiento de pemetrexed puro.

Un objeto más de esta invención es que la sal de ácido p-toluenosulfónico de N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutamato de dietilo puede hidrolizarse en condiciones básicas muy suaves para producir sustancias activas deseadas o sus sales, con alto rendimiento y alta pureza analítica y óptica.

Los compuestos de una estructura de este tipo son conocidos por mostrar actividad biológica y, por lo tanto, se usan como medicamentos anticancerosos.

En una modalidad de la invención, el compuesto es un compuesto que muestra actividad de antifolato y se usa para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres. Particularmente se prefiere pemetrexed disódico.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo en un solvente polar, más preferiblemente en agua o en una mezcla de agua-alcohol, alcohol seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, propanol e isopropanol o mezclas de los mismos.

Para este tipo de reacción se ha mostrado que particularmente el agua arroja los mejores resultados con respecto al rendimiento, así como también su solubilidad de los materiales de partida o sus sales. Después de la formación de sal metálica de pemetrexed, puede adicionarse una sal sódica miscible en agua, tal como cloruro de sodio, bromuro de sodio, yoduro de sodio y similares a una mezcla de reacción, se precipita y se aísla mediante filtración la sal metálica de pemetrexed.

La precipitación es un método particularmente preferido para aislar el pemetrexed formado o su sal, puesto que éstos pueden verse afectados mediante una agitación simple de la mezcla a temperatura ambiente, y no se necesita purificación compleja adicional tal como una cromatografía de columna.

En otra modalidad de la invención, los ésteres dialquílicos de pemetrexed o las sales de los mismos se hidrolizan con hidróxido de sodio a una temperatura de 0 a 75 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo en agua o en agua/alcohol; especialmente los solventes polares dan los mejores resultados con respecto a rendimiento, así como también a solubilidad de todos los agentes involucrados. Se ha mostrado que el agua y las mezclas de metanol, etanol, propanol e isopropanol son los solventes más adecuados a una temperatura de 0 °C a 75 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

Cuando se usa agua como solvente en la reacción de hidrólisis, se precipita directamente pemetrexed disódico de las mezclas de reacción en un intervalo de pH de alrededor de 5 a alrededor de 10, preferiblemente en un intervalo de pH alrededor de 6 a alrededor de 9, especialmente a un pH de aproximadamente 8.0 a una temperatura de 0 a 75 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C, después de adicionar cloruro de sodio.

Se ha encontrado que en los intervalos de temperatura ya mencionados pueden llevarse a cabo la reacciones en 10 a 120 minutos, preferiblemente 30 minutos, para obtener un buen rendimiento.

En otra modalidad de la invención, se hace reaccionar una sal de ácido p-toluenosulfónico de N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil] benzoil]-L-glutamato de dietilo con el hidróxido de metal para dar lugar a pemetrexed disódico o su sal.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo en una mezcla de agua/alcohol en presencia de 1 a 5 equivalentes, especialmente 3 equivalentes de hidróxido de metal, especialmente hidróxido de sodio. Los solventes polares dan los mejores resultados con respecto a rendimiento y también a su solubilidad de todos los agentes involucrados.

Se ha encontrado que en los intervalos de tiempo ya mencionados se logra una reacción de hidrólisis virtualmente completa que conduce a altos rendimientos con una alta pureza analítica y óptica de pemetrexed o sus sales útiles en farmacia.

La forma salina de los compuestos de pemetrexed disódico se obtiene suspendiendo sal de ácido p-toluenosulfónico de N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutamato de dietilo, hidrolizando mediante el uso de NaOH, ajustando el pH a aproximadamente 8 con HCl diluido y luego adicionando NaCl a la solución para precipitar.

Ahora, la invención seguirá ilustrándose por medio de ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de pemetrexed disódico 2.5 hidrato a partir de sal de ácido p-toluenosulfónico de N- [4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutamato de dietilo

Un matraz de 500 mL equipado con un agitador magnético, baño de hielo y termómetro fue cargado con 95 mL de agua que contenía 1.52 g de NaOH (5 eqv.) y se enfrió la solución a 0-5 °C. A esta solución se adicionaron 5 g de sal de ácido p-toluenosulfónico de N-[4- [2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5- il)etil]benzoil]-L-glutamato de dietilo. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 30-35 minutos. El pH se ajustó a 7-9 adicionando HCl de 1N. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. A la solución se adicionaron 10 g de NaCl y se agitó. Al inicio todo se disolvió y se formó una solución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50-60 minutos y se precipitó pemetrexed disódico. Mediante filtración se aisló el sólido y se lavó con 10 ml de etanol/agua (7/2 v/v). El sólido fue secado en un horno al vacío a 50-55 °C durante 5-6 horas para producir 3.19 g de pemetrexed disódico 2.5 hidrato con un rendimiento de 81% como un sólido blanco con una pureza de 99.5%, analizada mediante HPLC.

Ejemplo 2

Preparación de pemetrexed disódico 2.5 hidrato a partir de sal de ácido p-toluenosulfónico de N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutamato de dietilo

Un matraz de 3 L, equipado con un agitador magnético, baño de hielo y termómetro fue cargado con 1 L de agua que contenía 15.2 g de NaOH (5 eqv.) y la solución fue enfriada a 0-5 °C. A esta solución se adicionaron 50 g de sal de ácido p-toluenosulfónico de N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutamato de dietilo. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 30-35 minutos. El pH se ajustó a 7-9 adicionando HCl de 1N. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. A la solución se adicionaron 75 g de NaCl y se agitó. Al inicio todo se disolvió y se formó una solución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50-60 minutos y se precipitó pemetrexed disódico. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con 10 ml de etanol/agua (7/2 v/v). El sólido fue secado en un horno al vacío a 50-55 °C durante 5-6 horas para producir 32.7 g de pemetrexed disódico 2.5 hidrato con un rendimiento de 83% como un sólido blanco con una pureza de 99.4% analizada mediante HPLC.

Reivindicaciones

1. Un proceso eficiente para preparar pemetrexed o sus sales metálicas a partir de ésteres dialquílicos de pemetrexed o sales de los mismos, el cual comprende:

a- disolver o suspender un éster dialquílico de pemetrexed o sales del mismo en agua o en una mezcla de agua/alcohol;

b- desalinizar e hidrolizar los grupos éster usando hidróxido de metal;

c- adicionar sales metálicas hidrosolubles después de ajustar el pH; y

d- aislar las sales de pemetrexed de la mezcla mediante filtración.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente usado es agua o una mezcla de agua-alcohol, alcohol seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, propanol e isopropanol o mezclas de los mismos.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el éster dialquílico de pemetrexed puede elegirse del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo y similares.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de éster dialquílico de pemetrexed puede elegirse del grupo consistente en p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato y similares.

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque las sales metálicas hidrosolubles pueden elegirse del grupo consistente en cloruro de sodio, bromuro de sodio, yoduro de sodio y similares.

6. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se prepara pemetrexed disódico 2.5 hidrato en forma pura

el proceso comprende:

a- suspender sal de ácido de p-toluenosulfónico de N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il)etil] benzoil]-L-glutamato de dietilo en agua;

b- desalinizarla e hidrolizarla usando NaOH a una temperatura de aproximadamente 0 a 75 °C;

c- precipitar pemetrexed disódico adicionando NaCl después de ajustar el pH; y

d- aislar pemetrexed disódico de la mezcla mediante filtración con una pureza superior a 99.0%

7. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el pemetrexed disódico es un compuesto que muestran actividad de antifolato y se usa para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres.

8. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 75 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque la reacción de hidrólisis se lleva a cabo en agua en presencia de 3 a 6 equivalentes de hidróxido de sodio.

10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque cuando se usa agua como solvente se logran los mejores resultados.