

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 864**

51 Int. Cl.:

C07D 475/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12826589 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2794610**

54 Título: **Procesos e intermedios para preparar pralatrexato**

30 Prioridad:

21.12.2011 US 201161578491 P
06.06.2012 US 201261656161 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2016

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
GMBH (20.0%)**
Schlüsselstrasse 12
8645 Jona, CH;
TISENI, PAOLO, SIMONE (20.0%);
GALLUZZO, CHRISTIAN (20.0%);
CANAVESI, AUGUSTO (20.0%) y
BILJAN, TOMISLAV (20.0%)

72 Inventor/es:

TISENI, PAOLO, SIMONE;
GALLUZZO, CHRISTIAN;
CANAVESI, AUGUSTO y
BILJAN, TOMISLAV

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 575 864 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

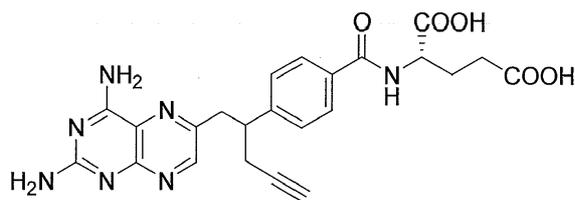
Procesos e intermedios para preparar pralatrexato

5 Campo de la invención

La presente invención incluye procesos para preparar y purificar pralatrexato, intermedios en estos procesos, y sales y formas en estado sólido de los intermedios de pralatrexato.

10 Antecedentes de la invención

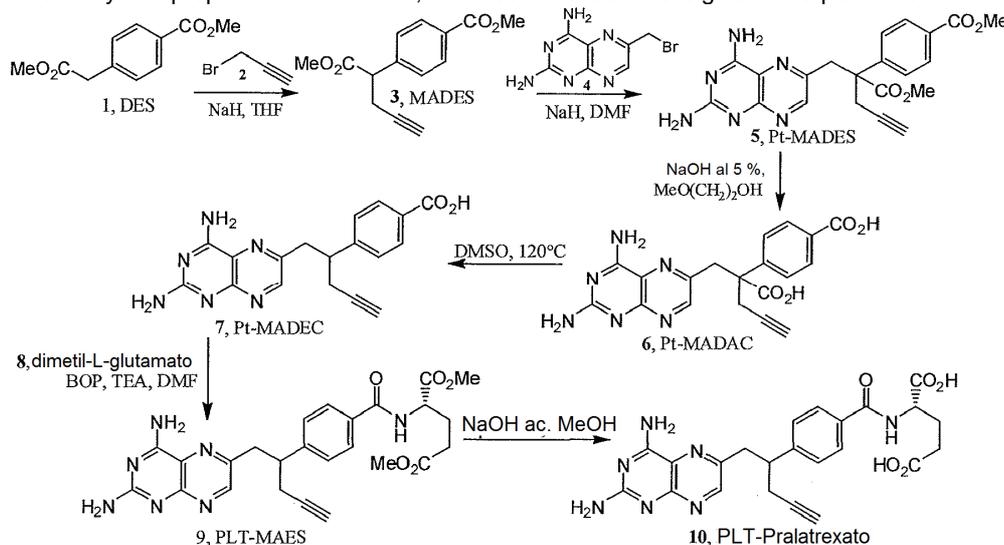
Pralatrexato, ácido \pm -(2S)-2-[4-[(1RS)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoi]amino]pentandioico, también denominado como 10-propargil-10-deazaaminopterina, es un fármaco anticanceroso que tiene la siguiente fórmula:



15

El pralatrexato está aprobado para el tratamiento de pacientes con linfoma de linfocitos T en recaída o periférico refractario. Es un antifolato y actúa como un inhibidor de dihidrofolato reductasa.

20 El pralatrexato se desvela en varios documentos, tales como DeGraw y col., (J. Med. Chem, 1993, 36, 2228), documentos US 6.028.071, US 5.354.751, EP 0944389, EP 1891957 y WO 98/02163. El documento US 6.028.071 desvela pralatrexato y una preparación del mismo, como se describe en el siguiente esquema de reacción:

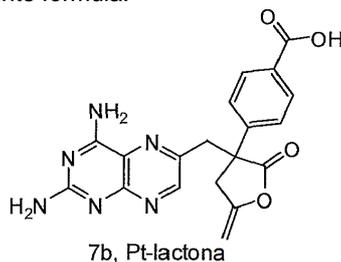


Esquema 1

25 El producto que se ha descrito anteriormente requiere la purificación del intermedio y del producto por cromatografía. Existe la necesidad de proporcionar procesos eficientes para la preparación y purificación de Pralatrexato.

Sumario de la invención

30 En una realización, la presente invención proporciona Pt-lactona aislada (compuesto 7b), que es una impureza en la preparación de Pralatrexato, de la siguiente fórmula:



En otra realización, la presente invención proporciona procesos para preparar y purificar los compuestos: Pt-MADEC (compuesto 7), Pt-MADAC (compuesto 6) y Pt-MADES (compuesto 5), que son intermedios en la síntesis de Pralatrexato.

5 En otra realización más, la presente invención proporciona sales de Pt-MADEC, de Pt-MADES, de Pt-MADAC y de PLT-ES, y formas en estado sólido de estas sales.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar Pralatrexato que comprende: preparar cualquiera de los intermedios que se han descrito anteriormente de Pralatrexato o formas cristalinas de los mismos, incluyendo: Pt-MADEC o sales del mismo, Pt-MADAC y Pt-MADES, de acuerdo con los procesos de la presente invención, y convertirlos en Pralatrexato.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de cualquiera de los intermedios que se han descrito anteriormente de Pralatrexato o formas cristalinas de los mismos, incluyendo: Pt-MADEC o sales del mismo, Pt-MADAC y Pt-MADES, para preparar Pralatrexato e intermedios de Pralatrexato.

En otra realización, la invención proporciona ciertas sales de Pralatrexato, por ejemplo, sales sódicas, potásicas y de litio, y formas cristalinas de estas sales.

20 Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de sal potásica de Pt-MADEC.

25 La figura 2 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de sal de litio de Pt-MADEC.

La figura 3 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de sal sódica de Pt-MADEC.

30 La figura 4 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina I de Pt-MADES.

La figura 5 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina II de Pt-MADES.

La figura 6 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de Pt-MADAC.

35 La figura 7 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de 10-propargil-10-deazaaminopterin dietil éster ("PLT-ES" o el "compuesto 9B")

La figura 8 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de sal disódica de Pralatrexato (Na-PLT, compuesto 10a).

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona Pt-lactona (compuesto 7b), una impureza formada en la preparación de Pralatrexato, de forma aislada. La invención también proporciona nuevos procesos para purificar Pt-MADEC (compuesto 7), Pt-MADAC (compuesto 6) y Pt-MADES (compuesto 5), que son intermedios en la síntesis de Pralatrexato. La presente invención también proporciona formas en estado sólido de sales Pt-MADEC, de Pt-MADES, de Pt-MADAC y de PLT-ES, así como ciertas sales de Pralatrexato, por ejemplo, sal disódica y formas cristalinas de estas sales.

50 Como se usa en el presente documento, los términos "Pt-MADES" y "compuesto 5" se refieren al compuesto, éster metílico del ácido 10-propargil-10-carbometoxi-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico. Como alternativa, el compuesto 5 puede nombrarse como 4-(2-((2,4-diamino-pteridin-6-il)metil)-1-metoxi-1-oxopent-4-in-2-il)benzoato de metilo.

55 Como se usa en el presente documento, los términos "Pt-MADAC" y "compuesto 6" se refieren al compuesto, ácido 10-propargil-10-carboxi-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico. Como alternativa, el compuesto 6 puede nombrarse como ácido 4-(2-carboxi-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)pent-4-in-2-il)benzoico.

60 Como se usa en el presente documento, los términos "hidro-Pt-MADAC" y "compuesto 6a" se refieren al compuesto, ácido 10-propargil-10-carboxi-10-deazapteroico. Como alternativa, el compuesto 6a puede nombrarse como ácido 4-(1-(2-amino-4-hidropteridin-6-il)-2-carboxipent-4-in-2-il)benzoico.

Como se usa en el presente documento, los términos "Pt-NADAC" y "compuesto 6c" se refieren al compuesto, ácido 10-carboxi-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico.

65 Como se usa en el presente documento, los términos "Pt-MADEC" y "compuesto 7" se refieren al compuesto, ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico.

Como se usa en el presente documento, los términos "hidro-Pt-MADEC" y "compuesto 7a" se refieren al compuesto, ácido 10-propargil-10-deazapteroico.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "Pt-lactona" y "compuesto 7b" se refieren al compuesto, ácido 4-(3-((2,4-diaminopteridin-6-il)metil)-5-metileno-2-oxotetrahidro-furan-3-il)benzoico.

Como se usa en el presente documento, los términos "Pt-NADEC" y "compuesto 7c" se refieren al compuesto, ácido 4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico.

10 Como se usa en el presente documento, los términos "PLT-MAES" y "compuesto 9" se refieren al compuesto, 10-propargil-10-deazaaminopterín dimetil éster.

Como se usa en el presente documento, los términos "PLT-ES" y "compuesto 9B" se refieren al compuesto 10-propargil-10-deazaaminopterín etil éster.

15 Como se usa en el presente documento, los términos "Na-PLT", "compuesto 10a", y Pralatrexato disodio se refieren al compuesto sal disódica del ácido (2S)-2-[[4-[(1RS)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico.

20 Como se usa en el presente documento, los términos "PLT", Pralatrexato y "compuesto 10" se refieren al compuesto, ácido (2S)-2-[[4-[(1RS)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico.

Como se usa en el presente documento, los términos "K-Pt-MADEC" y "compuesto 11" se refieren al compuesto, 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroato potásico.

25 Como se usa en el presente documento, los términos "hidro-K-Pt-MADEC" y "compuesto 11 a" se refieren al compuesto, 10-propargil-10-deazapteroato potásico.

30 Como se usa en el presente documento, los términos "K-Pt-lactona-abierta" y "compuesto 11b" se refieren al compuesto, 4-(2-carboxilato-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)-4-oxopentan-2-il)benzoato potásico.

Como se usa en el presente documento, los términos "K-Pt-NADEC" y "compuesto 11c" se refieren al compuesto, 4-desoxi-4-amino-10-deazapteroato potásico.

35 Como se usa en el presente documento, los términos "K-Pt-NADAC" y "compuesto 11d" se refieren al compuesto, 10-carboxi-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroato potásico.

Como se usa en el presente documento, los términos "Na-Pt-MADEC" y "compuesto 12" se refieren al compuesto, 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroato sódico.

40 Como se usa en el presente documento, los términos "hidro-Na-Pt-MADEC" y "compuesto 12a" se refieren al compuesto, 10-propargil-10-deazapteroato sódico.

45 Como se usa en el presente documento, los términos "Na-Pt-lactona-abierta" y "compuesto 12b" se refieren al compuesto, 4-(2-carboxilato-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)-4-oxopentan-2-il)benzoato sódico.

Como se usa en el presente documento, los términos "Li-Pt-MADEC" y "compuesto 13" se refieren al compuesto, 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroato de litio.

50 Como se usa en este documento, los términos "hidro-Li-Pt-MADEC" y "compuesto 13a" se refieren al compuesto, 10-propargil-10-deazapteroato de litio.

Como se usa en el presente documento, los términos "Li-Pt-lactona-abierta" y "compuesto 13b" se refieren al compuesto, 4-(2-carboxilato-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)-4-oxopentan-2-il)benzoato de litio.

55 Una cosa, por ejemplo, una mezcla de reacción, puede caracterizarse en el presente documento por estar a, o dejar alcanzar la "temperatura ambiente (a menudo abreviada "TA"). Esto significa que la temperatura de la cosa está cercana a, o es igual, a la del espacio, por ejemplo, la sala o campana de gases, en la que se ubica la cosa. Típicamente, la temperatura ambiente es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 22°C a aproximadamente 27 °C, o aproximadamente 25 °C.

60 Un proceso o etapa puede denominarse en el presente documento como realizado "durante una noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o etapa, que se extiende durante la noche, cuando ese proceso o etapa puede no observarse de forma activa. Este intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas, o aproximadamente 10-18 horas, típicamente aproximadamente 16 horas.

65

Como se usa en el presente documento, el término "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 10 mbar a aproximadamente 50 mbar.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "vol." o "volumen" pueden usarse para referirse a ml por gramo de un compuesto sólido, tal como Pralatrexato. Por ejemplo, una afirmación de que 0,5 g de Pralatrexato se disuelven en diez volúmenes de un Disolvente X se entenderá que se refiere a que 0,5 g de Pralatrexato se disolvieron en 5 ml de Disolvente X.

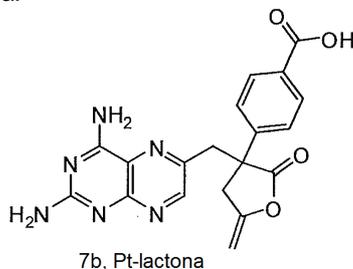
10 Como se usa en el presente documento, el término "aislado" en referencia a sales Pt-MADEC, Pt-MADES, Pt-MADAC, Pt-lactona, PLT-ES, y sales sódicas, potásicas y de litio de Pralatrexato de la presente invención, corresponde a sales Pt-MADEC, Pt-MADES, Pt-MADAC, PLT-ES, sales sódicas, potásicas y de litio de Pralatrexato y formas cristalinas de los mismas, o a Pt-lactona que están separadas físicamente de la mezcla de reacción, donde se formaron o, de acuerdo con algunas realizaciones, separadas físicamente en un estado físico relativamente puro.

15 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, las mediciones de XRPD se toman usando una longitud de onda de radiación $K\alpha$ de cobre de 1,54184 Å.

20 Una forma cristalina puede denominarse en el presente documento como caracterizada por datos gráficos "como se muestra en", o "como se representa en" una figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de polvo de rayos X y espectros de RMN en estado sólido. El experto entenderá que dichas representaciones gráficas de datos pueden someterse a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas máximas y posiciones máximas debido a factores tales como variaciones en la respuesta instrumental y variaciones en la concentración y pureza de las muestras, que se conocen bien por el experto. No obstante, el experto será fácilmente capaz de comparar los datos gráficos en las figuras en el presente documento con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida, y confirmar si los dos conjuntos de datos caracterizan la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes. Una forma cristalina de sales Pt-MADEC, Pt-MADES, Pt-MADAC, PLT-ES, o sales sódicas, potásicas y de litio de Pralatrexato denominada en el presente documento como caracterizada por los datos gráficos "como se muestra en" o "como se representa en" una figura se entenderá que incluye, por ejemplo, cualquier forma cristalina de las sales Pt-MADEC, Pt-MADES, Pt-MADAC, PLT-ES o sales sódicas, potásicas o de litio de Pralatrexato caracterizada con los datos gráficos que tienen dichas pequeñas variaciones, como se conoce bien por el experto, en comparación con la figura.

35 En algunas realizaciones, formas en estado sólido de los compuestos desvelados en el presente documento, por ejemplo, sales Pt-MADEC, Pt-MADES, Pt-MADAC, PLT-ES y sales sódicas, potásicas o de litio de Pralatrexato que se describen en el presente documento están sustancialmente libres de cualquier otra forma polimórfica de sales Pt-MADEC, o de formas polimórficas especificadas de sales Pt-MADEC, Pt-MADES, Pt-MADAC, PLT-ES o sales sódicas, potásicas o de litio de Pralatrexato, respectivamente. En cualquier realización de la presente invención, por "sustancialmente libre" significa que las formas de la presente invención contienen el 20 % (p/p) o menos, el 10 % (p/p) o menos, el 5 % (p/p) o menos, el 2 % (p/p) o menos, particularmente el 1 % (p/p) o menos, más particularmente el 0,5 % (p/p) o menos, y mucho más particularmente el 0,2 % (p/p) o menos de cualquier otro polimorfo de sales Pt-MADEC, o de un polimorfo especificado de sales Pt-MADEC, Pt-MADES o Pt-MADAC. En otras realizaciones, los polimorfos de sales Pt-MADEC, Pt-MADES, Pt-MADAC, PLT-ES o sales sódicas, potásicas o de litio de Pralatrexato de la invención contienen del 1 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), o del 5 % al 10 % (p/p) de cualquier otro polimorfo o de un polimorfo especificado de sales Pt-MADEC, Pt-MADES, Pt-MADAC, PLT-ES o sales sódicas, potásicas o de litio de Pralatrexato, respectivamente.

La presente invención se refiere al compuesto aislado, Pt-lactona (compuesto 7b), una impureza en la preparación de Pralatrexato, de la siguiente fórmula:



50 La impureza de Pt-lactona puede obtenerse por descarboxilación de Pt-MADAC (compuesto 6) para obtener Pt-MADEC (compuesto 7). La impureza de Pt-lactona, así como otras impurezas tales como Pt-NADEC (compuesto 7c) y Pt-NADAC (compuesto 6c) pueden transformarse en la impureza 10-deazaaminopterina, como se desvela en el documento US 6.028.071, así como en otras impurezas que pueden contaminar el Pralatrexato final.

55 Los procesos conocidos para la descarboxilación de Pt-MADAC proporcionan el compuesto 7 (Pt-MADEC) con baja pureza (aproximadamente el 90 %) y se requiere cromatografía ultrarrápida para purificar este compuesto y/o los compuestos producidos en etapas de síntesis posteriores, tal como el compuesto 9, con el fin de proporcionar

Pralatrexato puro. La presente invención proporciona un proceso para purificar el compuesto 7 (Pt-MADEC), especialmente a partir de Pt-lactona, así como a partir de otras impurezas que se han descrito anteriormente. El proceso para purificar Pt-MADEC comprende:

- 5 a) combinar Pt-MADEC con una solución de una base inorgánica, en la que el disolvente es agua, un disolvente miscible en agua, o una mezcla de agua con un disolvente miscible en agua adecuado, para obtener una mezcla; y
b) mantener la mezcla para obtener un precipitado de la sal Pt-MADEC correspondiente.

10 Las bases inorgánicas adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como KOH, NaOH o LiOH, por ejemplo, KOH. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 0,05 equivalentes a cualquier exceso, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 equivalentes. Por ejemplo, la base puede usarse en una cantidad de aproximadamente 1,4 equivalentes. La mezcla puede mantenerse a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C, o de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, por ejemplo, a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 25 °C.

15 Los disolventes miscibles en agua adecuados para su uso en este proceso incluyen, por ejemplo, alcoholes C₁-C₃, por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol; THF; dioxano; acetona y acetonitrilo, y mezclas de estos disolventes miscibles en agua.

20 La mezcla puede mantenerse durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 2 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 60 minutos. El periodo de mantenimiento puede seguirse de enfriamiento de la mezcla a una temperatura tal como de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 30 °C, por ejemplo, aproximadamente 0 °C. La refrigeración puede mantenerse durante un periodo de tiempo tal como de aproximadamente 1 minuto a
25 aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 2 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 60 minutos. El precipitado puede recuperarse adicionalmente de la mezcla, por ejemplo, mediante filtración y secado. El procedimiento de purificación puede repetirse con el fin de aumentar adicionalmente la pureza de Pt-MADEC.

30 El compuesto 7 (Pt-MADEC) de la presente invención puede prepararse mediante un proceso de descarboxilación. El proceso bibliográfico para esta descarboxilación utiliza el disolvente dimetilsulfóxido ("DMSO"). Sin embargo, este disolvente no es deseable, ya que debe eliminarse en condiciones de alto vacío. El proceso de la presente invención, a pesar de emplear aún disolventes apróticos dipolares de alto punto de ebullición como disolventes de reacción, no requiere las condiciones de alto vacío que se requerían en el proceso bibliográfico, dando como
35 resultado de este modo un proceso aplicable industrialmente.

El proceso de descarboxilación de la presente invención comprende: combinar el compuesto 6 (Pt-MADAC), un disolvente aprótico dipolar tal como N-metil-2-pirrolidona ("NMP"), y opcionalmente una base adecuada para obtener una mezcla. El disolvente aprótico dipolar puede precalentarse a una temperatura adecuada, tal como de
40 aproximadamente 70 °C a aproximadamente 200 °C, o de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo aproximadamente 120 °C. La mezcla puede mantenerse a una temperatura de reacción adecuada tal como se ha descrito anteriormente durante un periodo de tiempo, tal como de menos de un minuto a aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas, o de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora, por ejemplo, durante aproximadamente 0,5 h a aproximadamente 1 h. El progreso de la
45 reacción puede controlarse por HPLC, y la mezcla de reacción se mantiene hasta que todo el material de partida (Pt-MADAC) se hace reaccionar. El mantenimiento de la temperatura de reacción puede seguirse de enfriamiento a una temperatura inferior adecuada tal como TA o aproximadamente 25 °C. Cuando la reacción está completa, la mezcla de reacción puede verse en agua, preferiblemente, un exceso de agua. Un exceso de agua en comparación con la cantidad de disolvente aprótico dipolar puede variar de un volumen igual al volumen de disolvente aprótico dipolar usado, un exceso de aproximadamente 1000 veces, por ejemplo, un exceso de aproximadamente 2 veces a 20
50 veces, o un exceso de aproximadamente 10 veces. Después, el pH puede ajustarse a un pH adecuado, tal como de aproximadamente 3 a aproximadamente 6, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, por ejemplo aproximadamente 4,5. El ajuste del pH puede realizarse, por ejemplo, mediante la adición de un ácido adecuado, preferiblemente HCl, para obtener un precipitado. Los ácidos adecuados para esta etapa incluyen, por ejemplo, ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético), y ácidos minerales (por ejemplo, HCl).

Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas, tales como aminas secundarias (por ejemplo, dietilamina, dimetilamina), aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina, tributilamina, diisopropiletil amina ("DIPEA")) y bases inorgánicas, tales como, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, NaOH, KOH y LiOH), óxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, MgO, CaO), hidruros (por ejemplo, NaH), carbonatos (por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃), bicarbonatos (por ejemplo, KHCO₃, NaHCO₃), o alcóxidos (por ejemplo, metóxido sódico (NaOMe) o etóxido sódico (NaOEt)). Por ejemplo, la base puede ser una base de amina terciaria, tal como DIPEA. La base puede estar en una cantidad de aproximadamente 0,05 equivalentes a cualquier exceso, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 equivalentes, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,75 equivalentes. El
60 precipitado puede recuperarse adicionalmente de la mezcla, por ejemplo, por filtración y secado.

65

- 5 Cuando la base usada en el proceso de purificación fue KOH, LiOH o NaOH se obtuvieron formas cristalinas de Pt-MADEC. La presente invención también proporciona nuevas formas cristalinas de sales Pt-MADEC incluyendo: sales de K, Li y Na. Estas sales y formas cristalinas de las mismas de la presente invención pueden tener propiedades ventajosas seleccionadas entre al menos uno de: pureza química, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, morfología o hábito cristalino, estabilidad, tal como estabilidad térmica y mecánica a la conversión polimórfica, estabilidad a la deshidratación y/o estabilidad de almacenamiento, bajo contenido de disolvente residual, un grado inferior de higroscopicidad, fluidez, y características de procesamiento y manejo ventajosas tales como compresibilidad y densidad aparente.
- 10 La presente invención comprende una forma cristalina de sal potásica de Pt-MADEC. La forma cristalina de sal potásica de Pt-MADEC puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos a 15,7, 19,1, 20,0, 20,7 y 28,8° 2 θ \pm 0,2° 2 θ ; un patrón XRPD sustancialmente como se representa en la figura 1; y combinaciones de los mismos. La forma cristalina de la sal potásica de Pt-MADEC puede caracterizarse adicionalmente por un patrón XRPD que tiene cualesquiera uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados entre: 10,4, 14,3, 16,3, 22,4 y 24,3° 2 θ \pm 0,2° 2 θ .
- 15 La presente invención también comprende una forma cristalina de la sal de litio de Pt-MADEC. La forma cristalina de la sal de litio de Pt-MADEC puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un patrón XRPD que tiene picos a 13,7, 17,1, 18,0, 21,0 y 26,9° 2 θ \pm 0,2° 2 θ ; un patrón XRPD sustancialmente como se representa en la figura 2; y combinaciones de los mismos. La forma cristalina de la sal de litio de Pt-MADEC puede caracterizarse adicionales por un patrón XRPD que tiene cualesquiera uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados entre: 10,5, 14,7, 15,3, 19,2 y 25,6° 2 θ \pm 0,2° 2 θ .
- 20 La presente invención también comprende una forma cristalina de la sal sódica de Pt-MADEC. La forma cristalina de la sal sódica de Pt-MADEC puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un patrón XRPD que tiene picos a 5,5, 9,8, 14,9, 19,6 y 20,3° 2 θ \pm 0,2° 2 θ ; un patrón XRPD sustancialmente como se representa en la figura 3; y combinaciones de los mismos. La forma cristalina de la sal sódica de Pt-MADEC puede caracterizarse adicionalmente por un patrón XRPD que tiene cualesquiera uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados entre: 5,1, 9,0, 13,5, 16,5 y 17,1° 2 θ \pm 0,2° 2 θ .
- 25 La presente invención también proporciona un proceso para preparar Pralatrexato que comprende preparar Pt-MADEC, o una cualquiera de las sales de Pt-MADEC o formas cristalinas de las mismas de acuerdo con los procesos de la presente invención, y convertirlas en Pralatrexato.
- 30 La presente invención también proporciona el uso de Pt-MADEC o una cualquiera de las sales de Pt-MADEC o formas cristalinas de las mismas de la presente invención para preparar Pralatrexato.
- 35 Como se ha mencionado anteriormente, el Compuesto 7 puede obtenerse por descarboxilación de Pt-MADAC (Compuesto 6). Este compuesto puede obtenerse de una forma cristalina. La presente invención también comprende una forma cristalina de Pt-MADAC (compuesto 6).
- 40 La forma cristalina del compuesto 6 de la presente invención puede tener propiedades ventajosas seleccionadas entre al menos uno de: pureza química, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, morfología o hábito cristalino, estabilidad, tal como estabilidad térmica y mecánica a la conversión polimórfica, estabilidad a la deshidratación y/o estabilidad de almacenamiento, bajo contenido de disolvente residual, un grado inferior de higroscopicidad, fluidez, y características de procesamiento y manejo ventajosas tales como compresibilidad y densidad aparente.
- 45 La forma cristalina de Pt-MADAC puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un patrón XRPD que tiene picos a 7,7, 10,0, 15,7, 19,2 y 26,2 ° 2 θ \pm 0,2° 2 θ ; un patrón XRPD sustancialmente como se representa en la figura 6; y combinaciones de los mismos. La forma cristalina de Pt-MADAC puede caracterizarse adicionalmente por un patrón XRPD que tiene cualesquiera uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados entre: 6,1, 12,2, 17,7, 24,0 y 24,7° 2 θ \pm 0,2° 2 θ .
- 50 El compuesto 6 de la presente invención puede obtenerse haciendo reaccionar Pt-MADES (compuesto 5) como se ha ilustrado en el esquema I anterior.
- 55 La presente invención también proporciona un proceso para preparar Pralatrexato que comprende preparar Pt-MADAC o su forma cristalina de acuerdo con los procesos de la presente invención y convertirla en Pralatrexato.
- 60 La presente invención también proporciona el uso de Pt-MADAC o la forma cristalina del mismo de la presente invención para preparar Pralatrexato.
- Una manera de obtener Pralatrexato puro es purificar los intermedios en su síntesis, tal como el Compuesto 5.

- La presente invención incluye adicionalmente un proceso para purificar Pt-MADES (compuesto 5) mediante la formación de formas cristalinas del mismo. El proceso para purificar Pt-MADES comprende combinar Pt-MADES con DMF para obtener una mezcla. La DMF puede precalentarse a una temperatura tal como de aproximadamente 25 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo, por ejemplo a aproximadamente 120 °C. La mezcla puede mantenerse a una temperatura tal como de aproximadamente 25 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo, por ejemplo a aproximadamente 120 °C durante un periodo de tiempo, tal como de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 1 semana, o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas, por ejemplo aproximadamente 0,5 h, y después enfriarse a una temperatura tal como aproximadamente TA para obtener un precipitado.
- Como alternativa, el Compuesto 5 puede purificarse por un proceso que comprende combinar Pt-MADES con una mezcla de MeOH y formamida para obtener una mezcla. La mezcla puede mantenerse a una temperatura tal como de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C durante un periodo de tiempo tal como aproximadamente 2 horas, y después enfriarse a una temperatura, tal como aproximadamente TA y mantenerse a esta temperatura durante aproximadamente 15 horas, para obtener un precipitado.
- El Pt-MADES precipitado puede recuperarse de la mezcla, por ejemplo, mediante filtración; lavado; y secado. En algunas realizaciones, el precipitado de Pt-MADES puede estar en una forma cristalina.
- La presente invención comprende formas cristalinas de Pt-MADES, designadas como Forma I y Forma II. Las formas cristalinas del compuesto 5 de la presente invención pueden tener propiedades ventajosas seleccionadas entre al menos uno de: pureza química, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, morfología o hábito cristalino, estabilidad, tal como estabilidad térmica y mecánica a la conversión polimórfica, estabilidad a la deshidratación y/o estabilidad de almacenamiento, bajo contenido de disolvente residual, un grado inferior de higroscopicidad, fluidez, y características de procesamiento y manejo ventajosas tales como compresibilidad y densidad aparente.
- La Forma I de Pt-MADES puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un patrón XRPD que tiene picos a 6,5, 12,1, 17,8, 19,8 y 24,6° 2θ ± 0,2° 2θ; un patrón XRPD sustancialmente como se representa en la figura 4; y combinaciones de los mismos. La Forma I de Pt-MADES puede caracterizarse adicionalmente por un patrón XRPD que tiene cualesquiera uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados entre: 8,1, 12,4, 13,0, 19,5 y 24,0° 2θ ± 0,2° 2θ. Típicamente, la Forma I de Pt-MADES es un solvato de dimetilformamida ("DMF").
- La Forma II de Pt-MADES puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un patrón XRPD que tiene picos a 12,4, 13,0, 16,6, 17,7 y 24,8° 2θ ± 0,2° 2θ; un patrón XRPD sustancialmente como se representa en la figura 5; y combinaciones de los mismos. La Forma II de Pt-MADES puede caracterizarse adicionalmente por un patrón XRPD que tiene cualesquiera uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados entre: 10,9, 20,9, 23,1, 24,1 y 24,4 ° 2θ ± 0,2° 2θ.
- La presente invención también proporciona un proceso para preparar Pralatrexato que comprende preparar Pt-MADES o formas cristalinas del mismo de acuerdo con los procesos de la presente invención, y convertirlo en Pralatrexato.
- La presente invención también proporciona el uso del Pt-MADES o formas cristalinas del mismo de la presente invención para preparar Pralatrexato.
- Otro aspecto de la presente invención se dirige hacia un proceso que comprende hidrolizar PLT-ES (compuesto 9B) para obtener una sal alcalina de Pralatrexato, tal como Na-PLT, K-PLT o Li-PLT; en particular Na-PLT (compuesto 10a).
- El PLT-ES de partida puede aislarse. Preferiblemente, el PLT-ES aislado es cristalino.
- La presente invención también proporciona PLT-ES cristalina (compuesto 9B). Esta forma cristalina puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un patrón XRPD con picos a 10,7, 17,5, 19,5 y 23,0 grados 2-theta ± 0,2 grados 2-theta; un patrón de polvo XRD como se muestra en la figura 7; y combinaciones de los mismos.
- Puede prepararse PLT-ES (compuesto 9B) mediante un proceso que comprende hacer reaccionar 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroato potásico ("K-Pt-MADEC" o "compuesto 11 ") y clorhidrato del éster dietílico del ácido L-glutámico en presencia de 1-hidroxibenzotriazol hidrato ("HOBt") y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida ("EDC"). Este proceso puede hacerse en presencia de un disolvente, tal como diclorometano ("DCM"), 1-metil-2-pirrolidinona ("NMP") o una mezcla de disolventes. El PLT-ES obtenido puede aislarse en un método sencillo y eficiente, precipitando el compuesto en una mezcla que comprende agua ácida (es decir agua acidificada con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, antes de la precipitación), y metanol. La precipitación puede conseguirse ajustando el pH a un pH adecuado en el que el producto precipita, es decir, aproximadamente 4,5.
- La hidrólisis de PLT-ES (compuesto 9B) para obtener una sal alcalina de Pralatrexato puede comprender suspender el compuesto 9B en una cantidad adecuada de un disolvente adecuado y poner en contacto la suspensión con una

base adecuada. Las bases adecuadas para esta etapa incluyen bases inorgánicas, por ejemplo bases de hidróxido de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como NaOH, KOH o LiOH. La suspensión se hace típicamente mezclando el compuesto 9 y un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen disolventes miscibles en agua, por ejemplo alcoholes C₁-C₃, tales como metanol, etanol o 2-propanol, o mezclas de los mismos con agua.

5 Cuando se usa una mezcla de disolvente y agua, una relación típica para dicha mezcla puede ser de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 50:1, o de 2,5:1 a aproximadamente 20:1, preferiblemente 10:1. Típicamente, una cantidad adecuada de disolvente es una cantidad en la que el compuesto 9B no forma una solución transparente.

10 Como una alternativa, la hidrólisis puede realizarse en solución y la sal alcalina de pralatrexato puede precipitarse posteriormente mediante la adición de un anti-disolvente. Los disolventes adecuados incluyen disolventes miscibles en agua, por ejemplo un alcohol C₁-C₃, tales como metanol, etanol o 2-propanol.

15 La reacción anterior puede hacerse a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente -100 °C (o desde por encima del punto de congelación de la mezcla de disolvente usada) a aproximadamente 80 °C (o hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de disolvente usada), o de 10 °C a 40 °C, o aproximadamente la temperatura ambiente. La reacción se realiza durante un periodo de tiempo adecuado, es decir, hasta que se completa la reacción, como puede detectarse por HPLC.

20 La sal de Pralatrexato obtenida, en particular el compuesto 10a, puede aislarse de la mezcla de reacción, o, si se desea, puede convertirse directamente en Pralatrexato sin aislamiento.

25 La presente invención proporciona sales alcalinas de Pralatrexato, tales como Na-PLT, K-PLT o Li-PLT; en particular Na-PLT (compuesto 10a), así como formas en estado sólido de estas sales. Particularmente, la presente invención proporciona estas sales para su uso en la preparación de Pralatrexato.

30 De acuerdo con una realización, la presente invención incluye Pralatrexato disodio cristalino. Esta forma cristalina puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un patrón XRPD con picos a 3,5, 6,9 y 13,8 grados 2-theta ± 0,2 grados 2-theta; un patrón XRPD como se muestra en la figura 8; y por combinaciones de los mismos.

35 La conversión de sal PLT, en particular el compuesto 10a, en Pralatrexato puede hacerse típicamente ajustando el pH a un pH adecuado en presencia de un disolvente acuoso. Un pH adecuado puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 6, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, por ejemplo aproximadamente 4,5. El ajuste de pH puede realizarse, por ejemplo, mediante la adición de un ácido tal como un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido acético), un ácido mineral (por ejemplo, HCl) y similares para obtener un precipitado. De acuerdo con una de las realizaciones, se usa HCl para el ajuste de pH. El ajuste de pH puede hacerse a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C, o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C, o a aproximadamente 50 °C.

40 Método por HPLC:

Columna y Empaquetado	:	Zorbax ECLIPSE Plus C18 1,8 µm, 50 x 4,6 mm		
Fase Móvil A	:	Tampón: Dihidrogenofosfato de amonio 10 mM ajustado a pH 2,0 con H ₃ PO ₄ al 85 %.		
Fase Móvil B	:	Acetonitrilo:THF (4:1);		
Gradiente	:	Tiempo (min)	Fase Móvil A (%)	Fase Móvil B (%)
		0	95	5
		5	95	5
		15	90	10
		20	85	15
		25	80	20
		40	50	50
Caudal	:	1,0 ml/min;		
Detector	:	λ = 340 nm		
Temperatura de Columna	:	Temperatura ambiente;		
Volumen de Inyección	:	5 µl;		
Diluyente	:	Metanol con HCl al 0,2 % 1 N;		

Las siguientes impurezas se identificar por tiempo de retención relativo (trr) frente al compuesto 7 (Pt-MADEC):

Compuesto	TRR
6c, Pt-NADAC	0,47
7c, Pt-NADEC	0,77

6, Pt-MADAC	0,86
7, Pt-MADEC	1,00
7a, Hidro Pt-MADEC	0,96
7b, Pt-lactona	1,05

Método de difracción de polvo de rayos X (XRPD):

El XRPD se realizó en un difractómetro de polvo Philips X'Pert PRO equipado con un detector X'Celerator (longitud activa $2\theta = 2,022^\circ$), radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ a una temperatura de laboratorio de 22-25 °C.

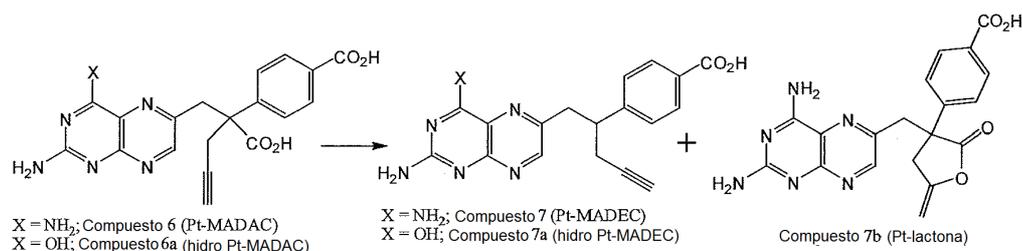
Antes del análisis, las muestras se molieron suavemente usando un mortero con el fin de obtener un polvo fino y se aplicaron directamente sobre un portamuestras con fondo cero de silicio. Los parámetros de exploración fueron: intervalo: 3-40 grados dos-theta; modo de exploración: exploración continua; tamaño de etapa: 0,0167°; y tiempo por etapa: 37 s.

Ejemplos

Ejemplos de referencia:

Pueden prepararse Pt-MADES (compuesto 5) y Pt-MADAC (compuesto 6) de acuerdo con los procedimientos desvelados en el documento US 6.028.071, ejemplo 1.

Ejemplo 1: Descarboxilación de Pt-MADAC (compuesto 6)

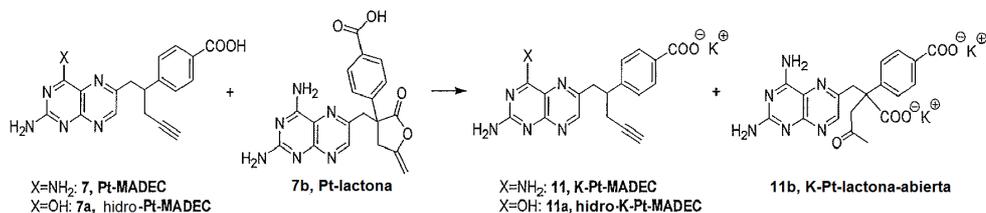


Se añadió Pt-MADAC (compuesto 6) (17 g, 43,3 mmol, que contenía el 1,4 % de impureza hidro-Pt-MADAC (compuesto 6a) de acuerdo con el análisis por HPLC) a N-metil-2-pirrolidona (170 ml, 10 vol.) precalentada a 120 °C. Tras la disolución del sólido, se añadió *N,N*-diisopropil-etil amina (5,6 ml, 32,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 0,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (1700 ml, 100 vol.). El pH se ajustó a 4,5 mediante la adición de HCl ac. (16 % p/p). Se formó un precipitado y se aisló por filtración. El sólido recogido se secó en una estufa de secado a 45 °C durante 18 h para proporcionar Pt-MADEC (compuesto 7) en forma de un sólido de color amarillo (14,6 g, rendimiento del 97 %, pureza del 87,1 %), que contenía el 7,5 % de Pt-lactona (compuesto 7b) y el 1,4 % de hidro-Pt-MADEC (compuesto 7a) de acuerdo con el análisis por HPLC.

Ejemplo 2: Descarboxilación de Pt-MADAC (Compuesto 6) sin el uso de una base

Se añadió Pt-MADAC (compuesto 6) (2 g, 5,10 mmol, que contenía el 1,4 % de impureza hidro-Pt-MADAC (compuesto 6a) de acuerdo con el análisis por HPLC) a N-metil-2-pirrolidona (20 ml, 10 vol.) precalentada a 120 °C. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (200 ml, 100 vol.). El pH se ajustó a 4,5 mediante la adición de HCl ac. (16 % p/p) y el precipitado que se formó se aisló por filtración. El secado en una estufa de secado a 45 °C durante 18 h produjo Pt-MADEC (compuesto 7) en forma de un sólido de color amarillo (1,65 g, rendimiento del 93 %, pureza del 85,8 %), que contenía el 6,9 % de Pt-lactona (compuesto 7b) y el 1,4 % de hidro-Pt-MADEC (compuesto 7a) de acuerdo con el análisis por HPLC.

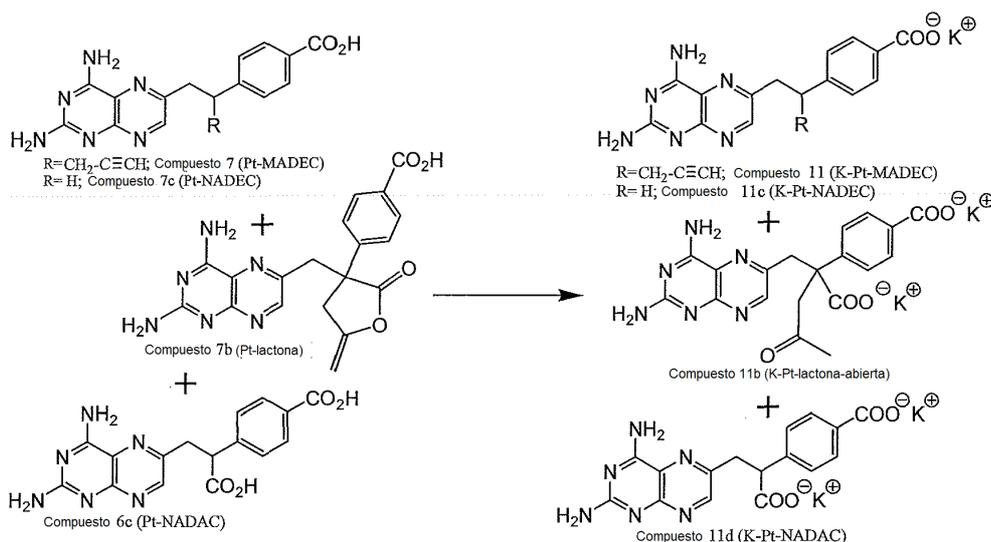
Ejemplo 3: Purificación de Pt-MADEC 7 por precipitación de la sal potásica correspondiente



Se añadió Pt-MADEC (compuesto 7) (4 g, correspondientes a 9,9 mmol de producto considerando el contenido de disolvente residual, preparado de acuerdo con el ejemplo 1) a KOH acuoso (12,9 mmol de KOH en 40 ml de agua,

10 vol.). El sólido se disolvió rápidamente, y después de 0,5 h, la formación de un precipitado comenzó. Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después de 1 h a 0 °C, el precipitado que se había formado se aisló por filtración. El secado en una estufa de secado a 45 °C durante 18 h produjo K-Pt-MADEC (compuesto 11) en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,5 g, rendimiento del 65 %, pureza del 99,5 %), que contenía el 0,3 % de K-Pt-lactona-abierta (compuesto 11b) y el 0,1 % de hidro-K-Pt-MADEC (compuesto 11a) de acuerdo con el análisis por HPLC.

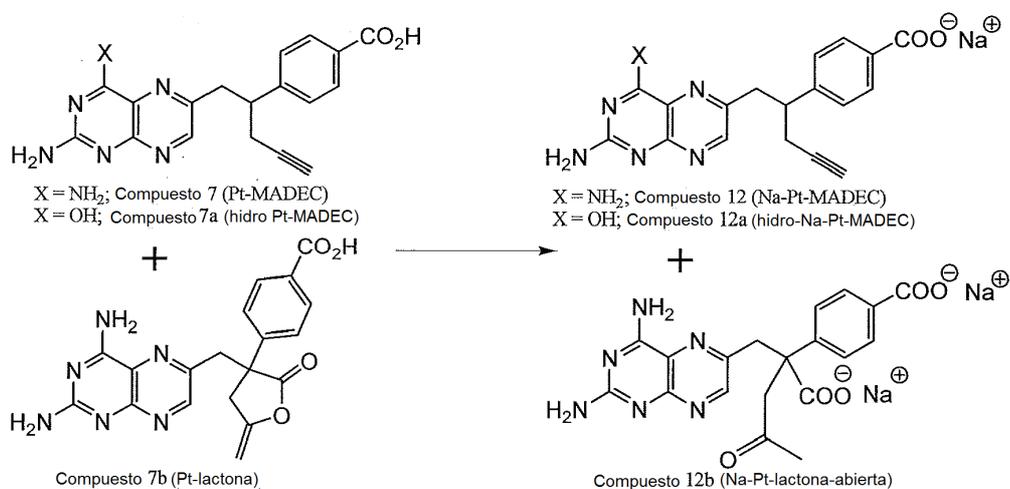
Ejemplo 4: Purificación de Pt-MADEC 7 obtenido a partir de Pt-MADAC que contenía Pt-NADAC (5 %) y Pt-lactona como impurezas



15 Se sometió Pt-MADAC (compuesto 6) (10 g) que contenía el 5 % de impureza Pt-NADAC (compuesto 6c) (de acuerdo con el análisis por HPLC) a las condiciones de descarboxilación descritas en el Ejemplo 1. El Pt-MADEC aislado (compuesto 7) (8,7 g, rendimiento del 87 %, pureza del 83,4 %) contenía el 6,2 % de Pt-lactona (compuesto 7b), el 1,6 % de Pt-NADEC (compuesto 7c) y el 3,4 % de Pt-NADAC sin reaccionar (compuesto 6c) de acuerdo con el análisis por HPLC.

20 El compuesto se sometió a las condiciones de purificación descritas en el Ejemplo 3, produciendo K-Pt-MADEC (compuesto 11) (5,3 g, rendimiento del 55 %, pureza del 98,5 %), que contenía el 0,3 % de K-Pt-lactona-abierta (compuesto 11b), el 0,88 % de K-Pt-NADEC (compuesto 11c) y el 0,18 % de K-Pt-NADAC (compuesto 11d) de acuerdo con el análisis por HPLC.

Ejemplo 5: Purificación de Pt-MADEC 7 por precipitación de la sal sódica correspondiente

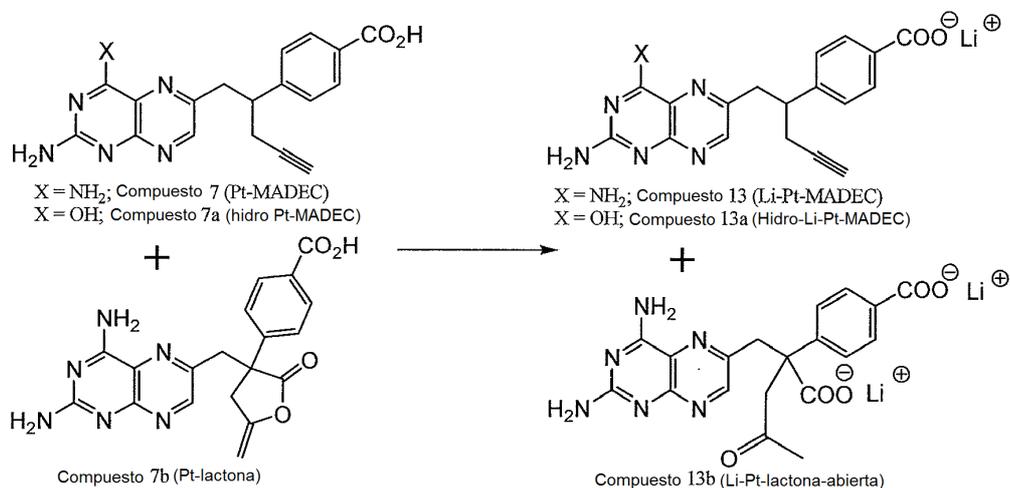


30 Se añadió Pt-MADEC (compuesto 7) (2 g, correspondientes a 4,95 mmol de producto considerando el contenido de disolvente residual) a NaOH acuoso (6,44 mmol de NaOH en 20 ml de agua, 10 vol.). El sólido se disolvió rápidamente, después de 5 minutos comenzó la formación de un precipitado. Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después de 1 h a 0 °C, el precipitado que se había formado se

aisló por filtración. Después, el sólido recogido se secó en una estufa de secado a 45 °C durante 18 h para proporcionar el Na-Pt-MADEC (compuesto 12) en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,6 g, rendimiento del 75 %, pureza del 96,6 %), que contenía el 1,8 % de Na-Pt-lactona-abierta (compuesto 12b) y el 0,3 % de hidro-Na-Pt-MADEC (compuesto 12a) de acuerdo con el análisis por HPLC.

5

Ejemplo 6: Purificación de Pt-MADEC 7 por precipitación de la sal de litio correspondiente



- 10 Se añadió Pt-MADEC (compuesto 7) (2 g, correspondientes a 4,27 mmol de producto, considerando el contenido de disolvente residual), a LiOH acuoso (5,55 mmol de LiOH, en 20 ml de agua, 10 vol.). El sólido se disolvió rápidamente, y después de 15 minutos comenzó la formación de un precipitado. Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después de 1 h a 0 °C, el precipitado que se había formado se aisló por filtración. Después, el sólido recogido se secó en una estufa de secado a 45 °C durante 18 h para proporcionar Li-Pt-MADEC (compuesto 13) en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,1 g, rendimiento del 73 %, pureza del 97,7 %), que contenía el 0,6 % de Li-Pt-lactona-abierta (compuesto 13b) y el 0,9 % de hidro-Li-Pt-MADEC (compuesto 13a) de acuerdo con el análisis por HPLC.

Ejemplo 7: Síntesis de Pt-lactona

- 20 A una suspensión de Pt-MADAC (compuesto 6) (12,2 g, 31,2 mmol) en acetonitrilo (122 ml, 10 vol.) se le añadieron yoduro de cobre (I) (595 mg, 3,12 mmol) y *N,N*-diisopropil etil amina (10,9 ml, 62,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, se agitó a reflujo durante 48 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo (24 ml, 2 vol.). Después, el sólido recogido se secó en una estufa de secado a 45 °C durante 18 h para proporcionar Pt-lactona (compuesto 7b) en forma de un sólido de color pardo (12,3 g, rendimiento >100 %, pureza del 94,1 %).

Ejemplo 8: Purificación de Pt-MADES por formación del solvato de DMF correspondiente

- 30 Se añadió Pt-MADES (compuesto 5) (40 g, pureza del 94,7 %) a DMF (400 ml, 10 vol.), precalentado a 120 °C. Después de la disolución del producto, la mezcla de reacción se mantuvo a 120 °C durante 0,5 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetona (2 x 200 ml, 2 x 5 vol.). El secado en una estufa de secado a 45 °C durante 18 h produjo Pt-MADES (compuesto 5) en forma de un sólido de color amarillo pálido (36,4 g, rendimiento del 91 %, pureza del 97,5 %).

35

Ejemplo 9: Purificación de Pt-MADES

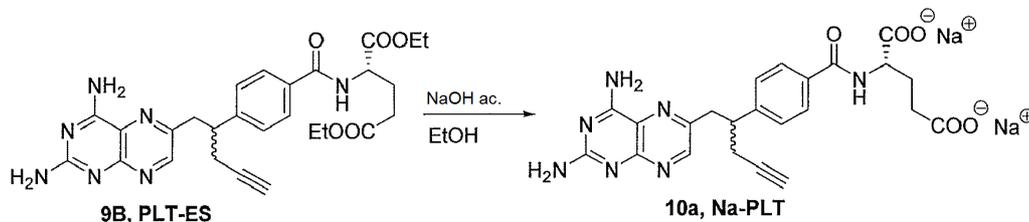
- 40 Se suspendió Pt-MADES (compuesto 5) (30 g, pureza del 94,7 %) en una mezcla de MeOH (300 ml, 10 vol.) y formamida (150 ml, 5 vol.). La suspensión se calentó a 60-65 °C durante 2 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. Tras la agitación a temperatura ambiente durante 15 h, el precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol (2 x 30 ml, 2 x 1 vol.). El secado en una estufa de secado a 50 °C durante 18 h produjo Pt-MADES (compuesto 5) en forma de un sólido de color amarillo pálido (22,5 g, rendimiento del 75 %, pureza del 98,0 %).

Ejemplo 10: Purificación de Pt-MADAC

- 45 Se suspendió Pt-MADAC (compuesto 6) (50 g, pureza del 94,0 %) en una mezcla de MeOH (150 ml, 3 vol.) y formamida (50 ml, 1 vol.). La suspensión se calentó a 60-65 °C durante 2 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. Tras la agitación a temperatura ambiente durante 15 h, un precipitado se formó, se filtró y se lavó con metanol (2 x 50 ml, 2 x 1 vol.). Después, el precipitado recogido se secó en una estufa de secado a 50 °C durante

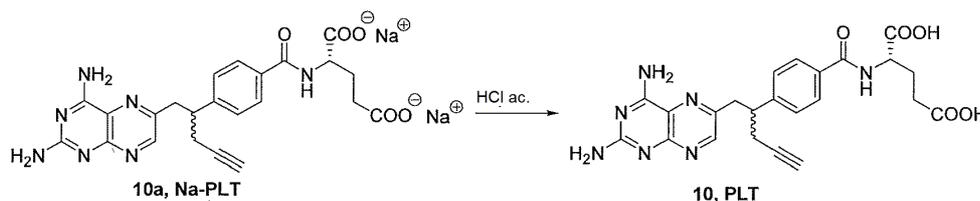
18 h. Después, el Pt-MADES producido de esta manera se suspendió en MeOH (500 ml, 10 vol.). Esta suspensión se calentó a reflujo durante 1 h, y después se enfrió a 0 °C. El precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol (2 x 50 ml, 2 x 1 vol.). El secado en una estufa de secado a 50 °C durante 18 h produjo Pt-MADAC (compuesto 6) en forma de un sólido de color amarillo pálido (41 g, rendimiento del 82 %, pureza del 96,3 %).

5 Ejemplo 11: Preparación de Pralatrexato, sal sódica (PLT-Na) (Compuesto 10a) por hidrólisis de éster etílico de Pralatrexato (PLT-ES) (Compuesto 9B)



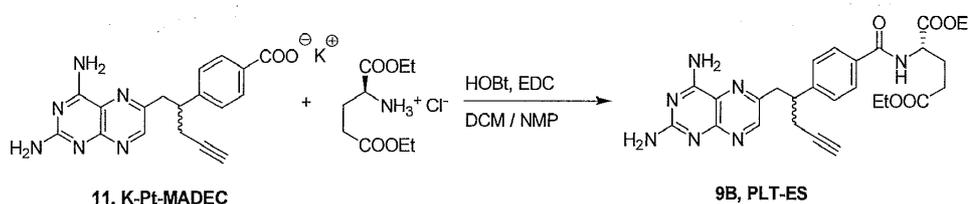
10 Un reactor se cargó con EtOH (195 ml) y NaOH acuoso (3,75 M, 19,5 ml, 73 mmol). Después, la mezcla se enfrió a 10 °C. Se añadió 10-propargil-10-deazaaminopterín etil éster (PLT-ES, Compuesto 9B, 13 g, 24,4 mmol), y la temperatura se aumentó a 25 °C durante 0,5 h. Después, la suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. Después, el sólido en la suspensión se aisló por filtración y se lavó con EtOH (65 ml). Después, el sólido recogido se secó en una estufa de secado a 45 °C durante 18 h para proporcionar sal disódica del ácido (2S)-2-[[4-[(1RS)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico (Na-PLT; compuesto 10a) en forma de un sólido de color amarillo pálido (10,9 g, rendimiento del 86 %, pureza del 99,6 %).

20 Ejemplo 12: Preparación de Pralatrexato (Compuesto 10)



25 Se disolvió sal disódica del ácido (2S)-2-[[4-[(1RS)-1-[(2,4-Diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico (Na-PLT, Compuesto 10a, 10,9 g, 20,9 mmol) en agua (109 ml). El pH de la solución se ajustó a 4,5 mediante la adición de HCl acuoso 1 N. Se formó un precipitado, se aisló por filtración y se lavó con agua (54 ml). Después, el sólido recogido se secó en una estufa de secado a 45 °C durante 17 h para proporcionar Pralatrexato (Compuesto 10) en forma de un sólido de color blanco (9,4 g, rendimiento del 81 %, y pureza del 99,7 %).

30 Ejemplo 13: Preparación de Pralatrexato etil éster (PLT-ES) (compuesto 9B)

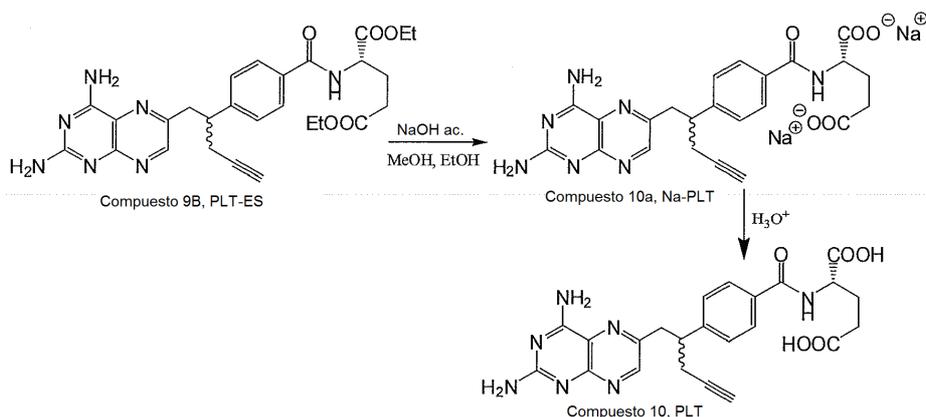


35 Un reactor se cargó con 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroato potásico (K-Pt-MADEC, compuesto 11, 11,1 g, 28,7 mmol). Se añadieron DCM (82 ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (16,7 ml) para obtener una suspensión. Se añadieron secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt, 0,77 g, 5,74 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC, 6,60 g, 34,4 mmol) y clorhidrato de éster dietílico del ácido (L)-glutámico (7,98 g, 34,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por HPLC mostró la finalización de la reacción. Se retiró el DCM a presión reducida y se añadió MeOH (22,2 ml). La mezcla de reacción se vertió en agua acidificada previamente con HCl acuoso al 16 % (p/p, 16,9 ml). El pH se ajustó a 4,5 mediante la adición de NaOH acuoso, dando como resultado la precipitación del PLT-ES. El precipitado sólido se aisló por filtración y se secó en una estufa a 55 °C durante 18 h para proporcionar PLT-ES en forma de un sólido de color amarillo pálido (13 g, rendimiento del 85 %, y pureza del 99,0 %).

45

Ejemplo 14: Preparación de Pralatrexato etil éster cristalino (compuesto 9B)

Se disolvió PLT-ES (Compuesto 9B, 1 g) en EtOH (15 ml). Después de unos pocos minutos comenzó a formarse un precipitado, y el precipitado se aisló por filtración después de 45 minutos (0,5 g, sólido de color amarillo, forma amorfa). Las aguas madre se dejaron a temperatura ambiente durante una noche, dando como resultado la precipitación de un sólido de color amarillo que se aisló por filtración (0,3 g, forma cristalina, el PXRD se muestra en la figura 7).

Ejemplo 15: Hidrólisis de Pralatrexato etil éster (compuesto 9B)

Un reactor se cargó con MeOH (48 ml), NaOH acuoso (3,75 M, 18,0 ml, 67,5 mmol) y agua (6 ml), y la mezcla se enfrió a 10 °C. Se añadió PLT-ES 9B (12 g, 22,5 mmol) y la temperatura se aumentó a 25 °C durante 1 h. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 1 h y después se añadió EtOH (168 ml), dando como resultado la formación de un precipitado. Después de agitar durante 24 h más, el precipitado sólido se aisló por filtración y se lavó con EtOH (120 ml). Después, el sólido recogido se secó en una estufa de secado a 60 °C durante 18 h para proporcionar Na-PLT 10a (10,5 g, rendimiento del 90 %, pureza del 99,8 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El compuesto ácido 4-(3-((2,4-diaminopteridin-6-il)metil)-5-metileno-2-oxotetrahidrofurano-3-il)benzoico (Pt-lactona) de forma aislada.
2. Un proceso para purificar el compuesto, ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico (Pt-MADEC), comprendiendo dicho proceso:
- 10 a) combinar el ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico y una solución de una base inorgánica, donde el disolvente es agua, un disolvente miscible en agua, o una mezcla de agua con un disolvente miscible en agua, para obtener una mezcla; y
- b) mantener la mezcla para obtener un precipitado de la sal Pt-MADEC correspondiente.
- 15 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende adicionalmente recuperar la sal Pt-MADEC.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la base inorgánica es un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo, preferiblemente en el que la base inorgánica se selecciona entre KOH, NaOH y LiOH.
- 20 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente comprende agua.
6. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 25 - una sal potásica de ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico (K-Pt-MADEC),
 - una sal sódica de ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico (Na-Pt-MADEC) y
 - una sal de litio de ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico (Li-Pt-MADEC).
- 30 7. La sal potásica de ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico (K-Pt-MADEC) de acuerdo con la reivindicación 6 de forma cristalina, en la que dicha forma cristalina puede caracterizarse por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 15,7, 19,1, 20,0, 20,7 y 28,8° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la figura 1; y combinaciones de los mismos.
- 35 8. La sal potásica de ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico (K-Pt-MADEC) de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 15,7, 19,1, 20,0, 20,7 y 28,8° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, y caracterizada adicionalmente por uno, dos, tres, cuatro o cinco picos de difracción de polvo de rayos X adicionales seleccionados entre: 10,4, 14,3, 16,3, 22,4 y 24,3° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.
- 40 9. La sal sódica de ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico de acuerdo con la reivindicación 6 de forma cristalina, en la que dicha forma cristalina puede caracterizarse por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 5,5, 9,8, 14,9, 19,6 y 20,3° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la figura 3; y combinaciones de los mismos.
- 45 10. La sal sódica de ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 5,5, 9,8, 14,9, 19,6 y 20,3° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, y caracterizada adicionalmente por uno, dos, tres, cuatro o cinco picos de difracción de polvo de rayos X adicionales seleccionados entre: 5,1, 9,0, 13,5, 16,5 y 17,1° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.
- 50 11. La sal de litio del ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico de acuerdo con la reivindicación 6 de forma cristalina, en la que dicha forma cristalina puede caracterizarse por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 13,7, 17,1, 18,0, 21,0 y 26,9° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la figura 2; y combinaciones de los mismos.
- 55 12. La sal de litio del ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 5,5, 9,8, 14,9, 19,6 y 20,3° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, y caracterizada adicionalmente por uno, dos, tres, cuatro o cinco picos de difracción de polvo de rayos X adicionales seleccionados entre: 10,5, 14,7, 15,3, 19,2 y 25,6° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.
- 60 13. Sal disódica de pralatrexato.
14. Sal disódica de pralatrexato de acuerdo con la reivindicación 13 de forma cristalina, en la que dicha forma cristalina puede caracterizarse por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 3,5, 6,9 y 13,8 grados $2\text{-theta} \pm 0,2$ grados 2-theta ; un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la figura 8; y combinaciones de los mismos.

15. Un proceso para preparar pralatrexato o una sal del mismo, comprendiendo dicho proceso purificar el compuesto, ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico (Pt-MADEC), de acuerdo con el proceso de la reivindicación 2, y convertir dicho ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-deazapteroico purificado en pralatrexato o una sal del mismo.

5

Figura 1: Un difractograma de polvo de rayos X característico de una forma cristalina de sal potásica de Pt-MADEC

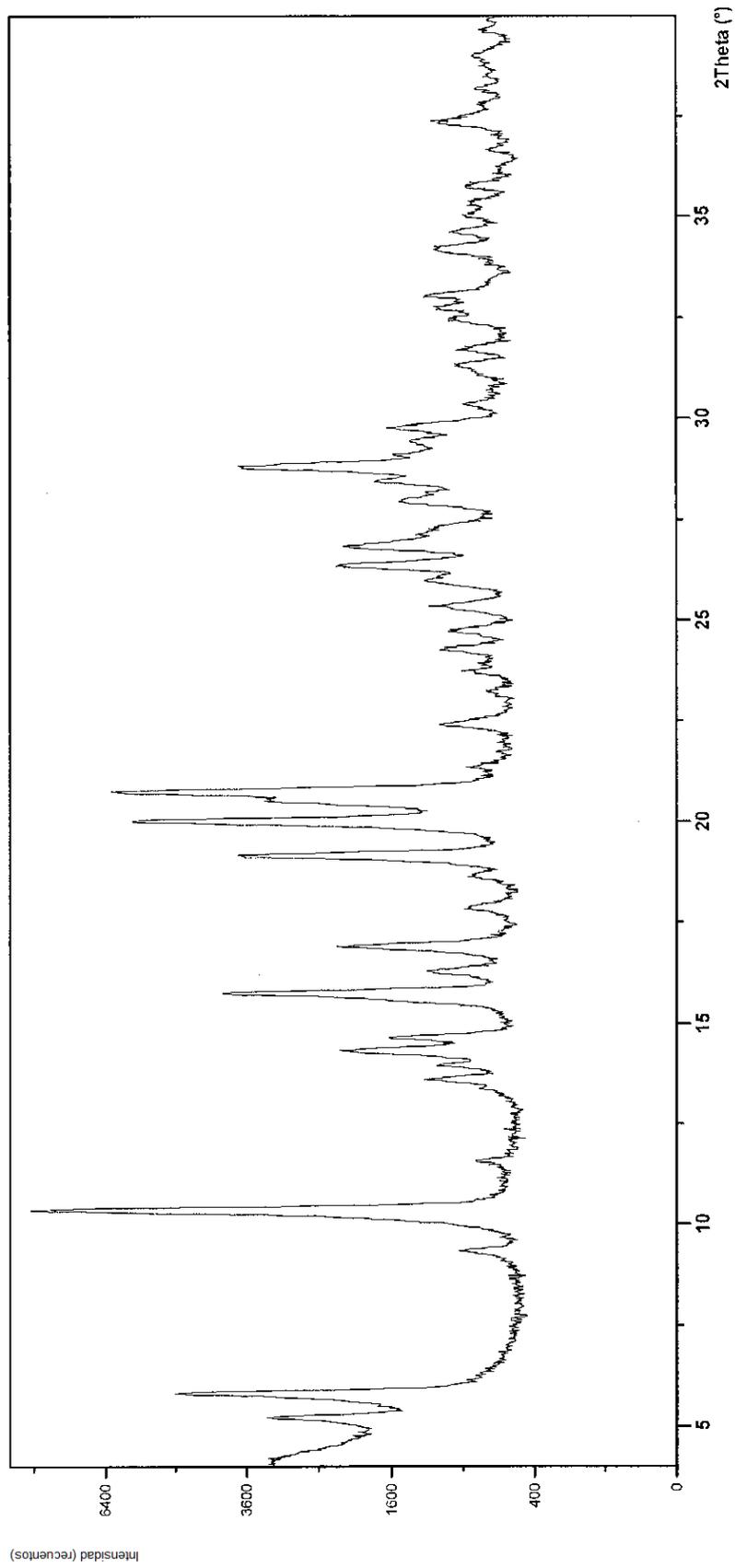


Figura 2: Difractograma de polvo de rayos X característico de una forma cristalina de sal de litio de Pt-MADEC

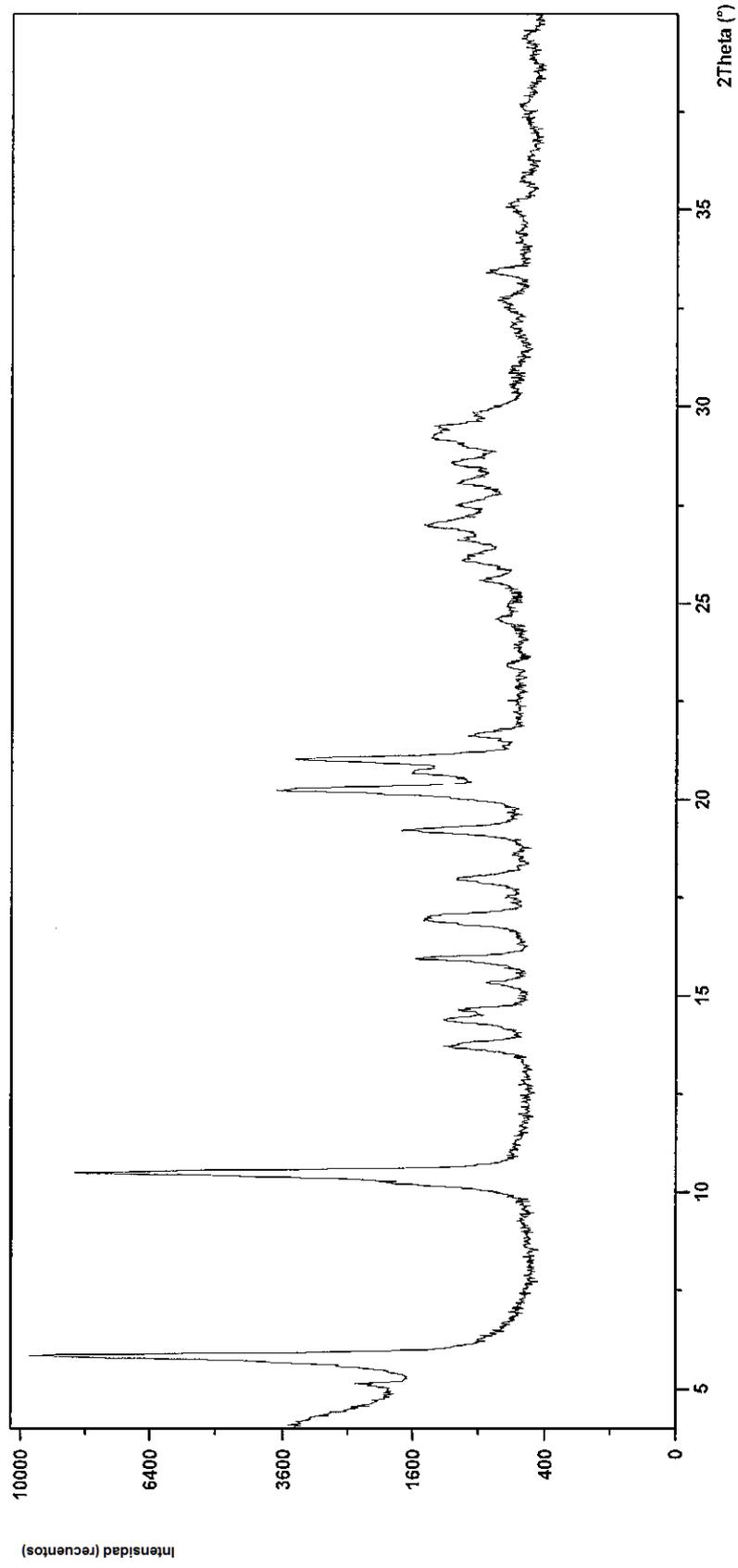


Figura 3: Difractograma de polvo de rayos X característico de una forma cristalina de sal sódica de Pt-MADEC

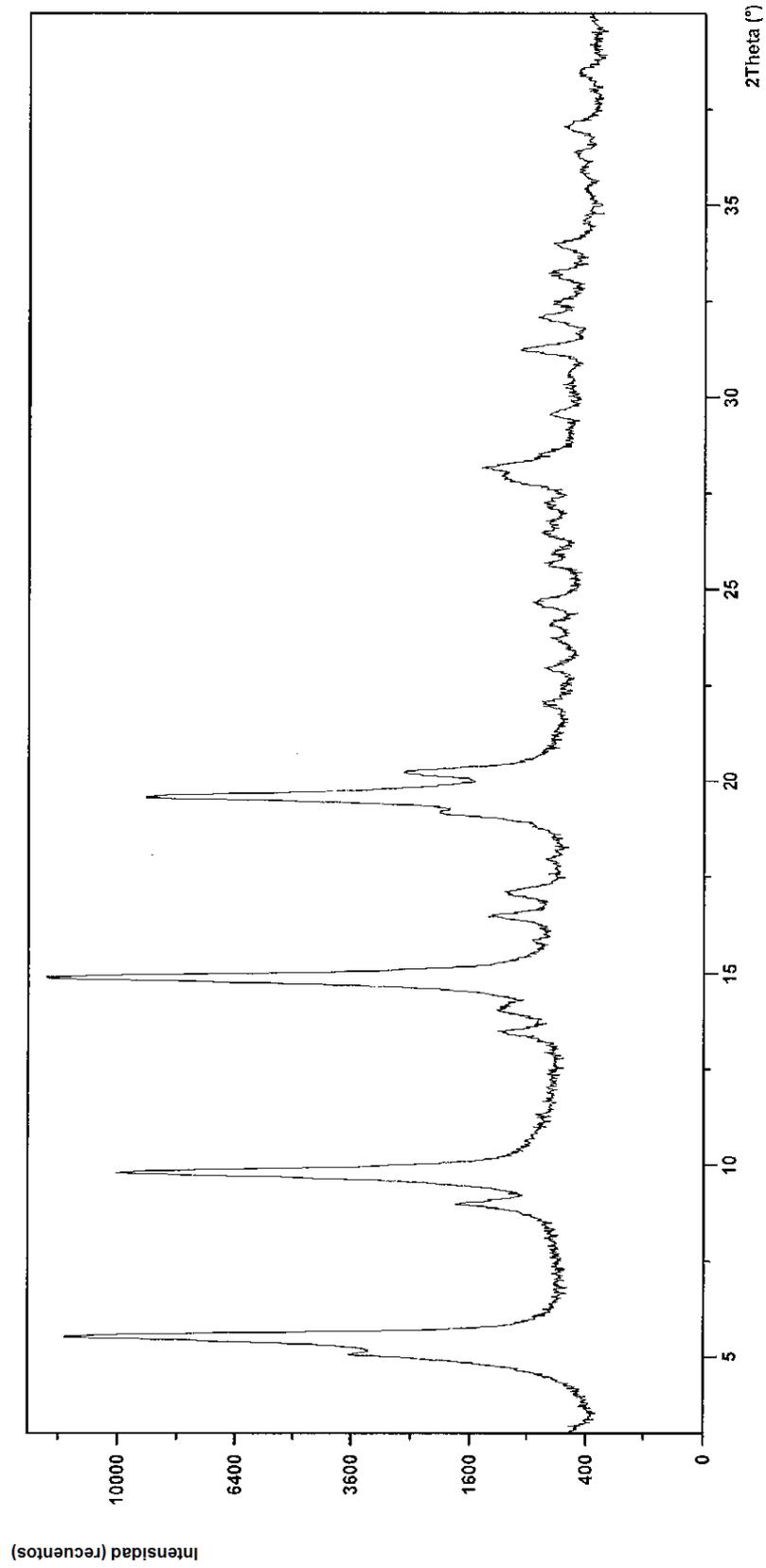


Figura 4: Un difractograma de polvo de rayos X característico de la forma cristalina I de Pt-MADES

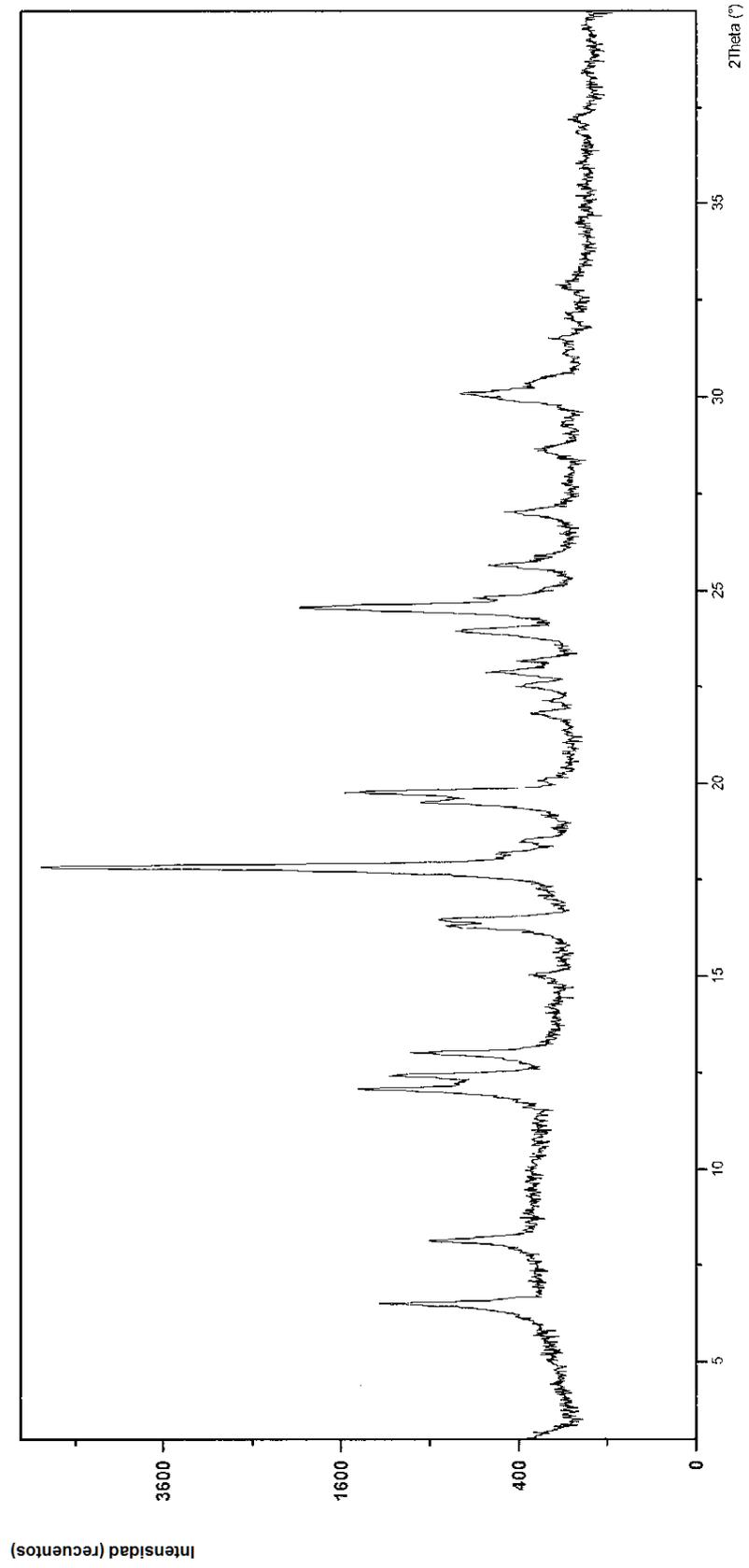


Figura 5: Un difractograma de polvo de rayos X característico de la forma cristalina II de Pt-MADES

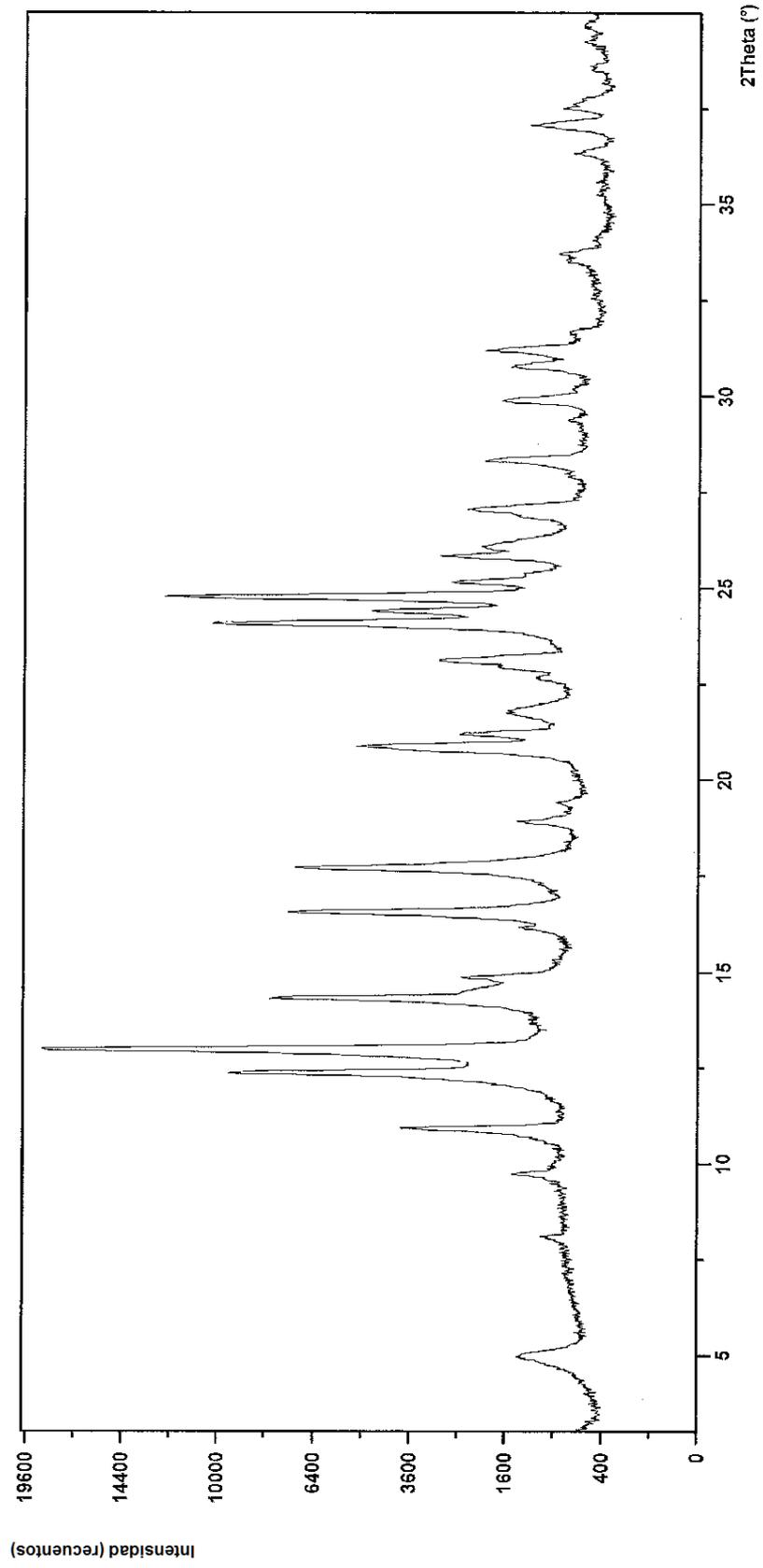
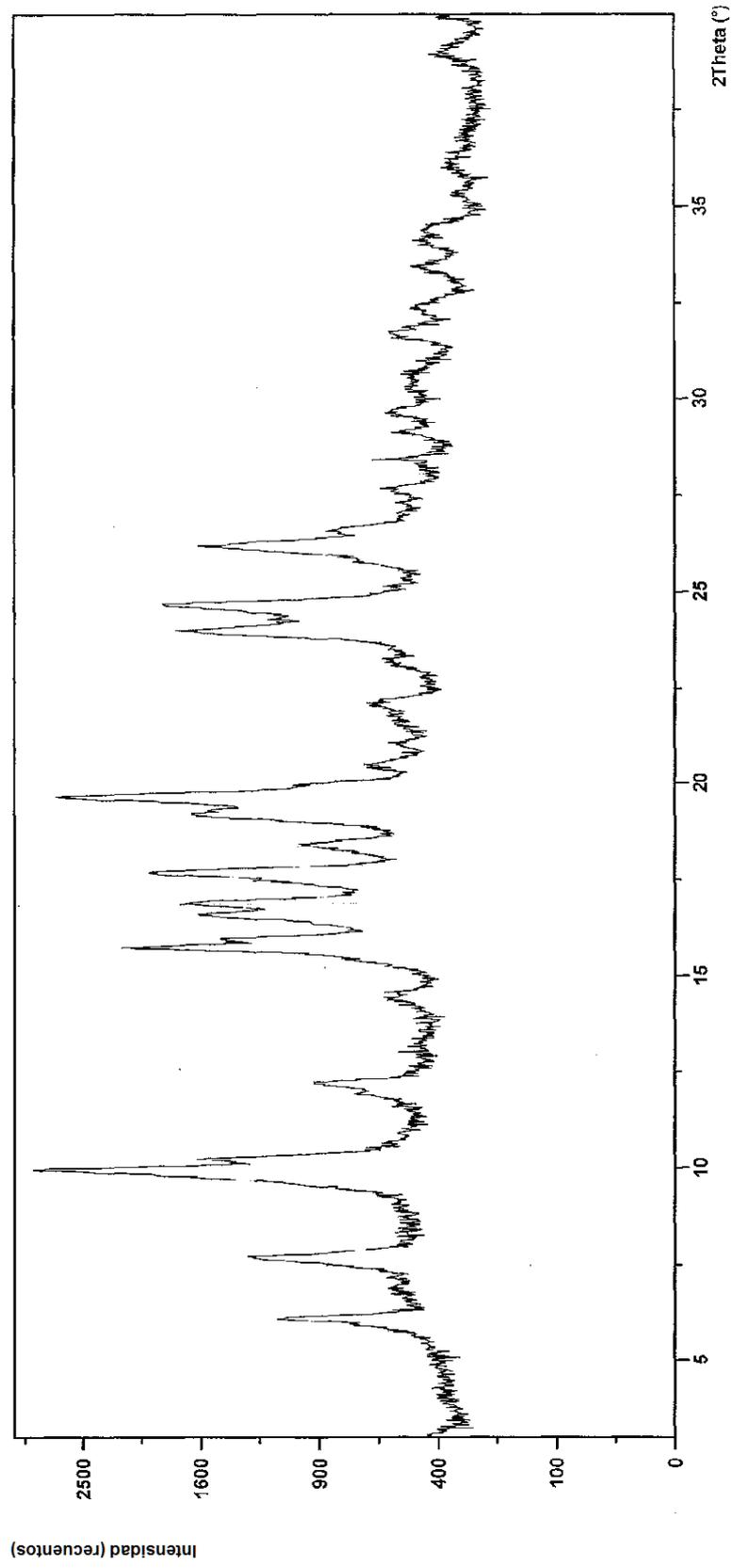
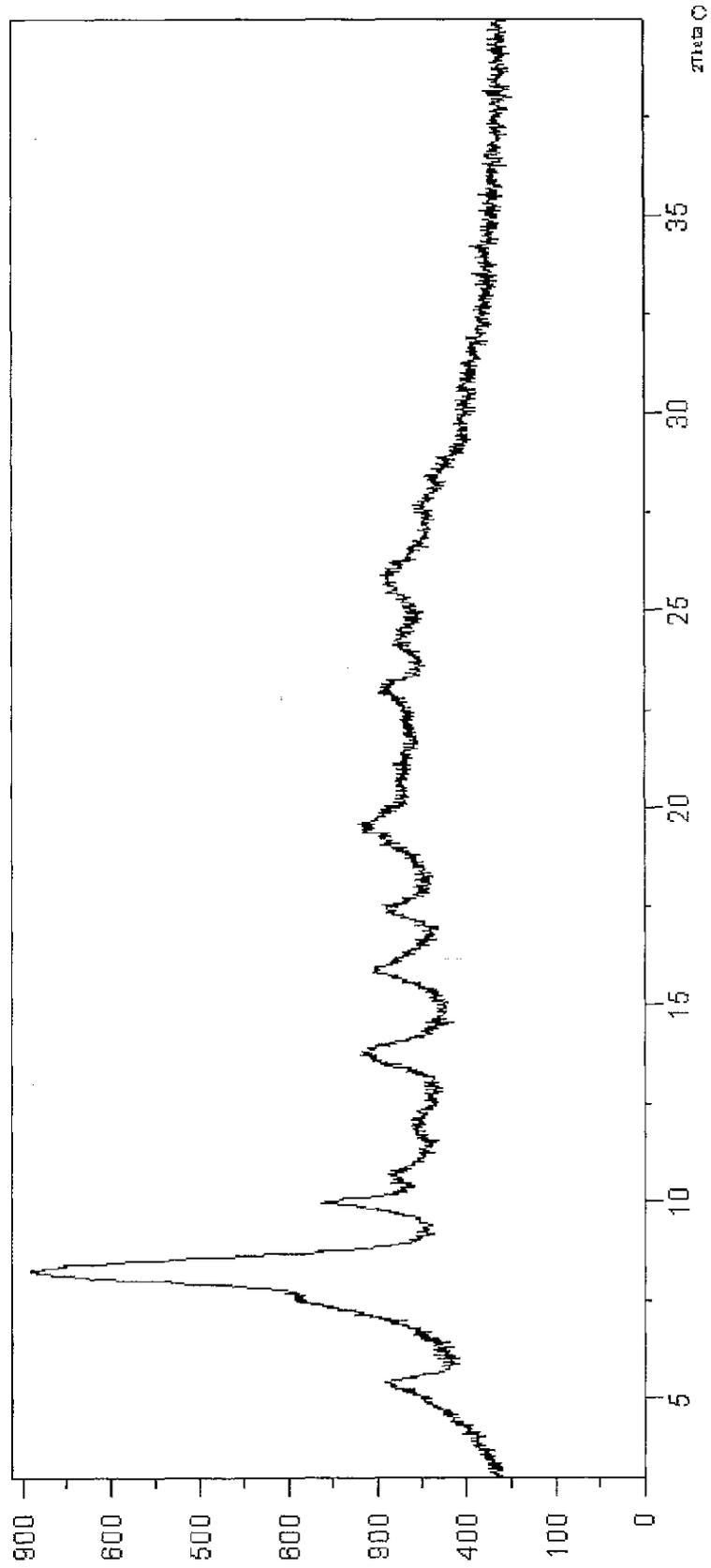


Figura 6: Un difractograma de polvo de rayos X característico de una forma cristalina de Pt-MADAC



La figura 7 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de 10-propargil-10-deazaaminopterín dietil éster ("PLT-ES" o "compuesto 9B")



La figura 8 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de sal disódica de Pralatrexato (Na-PLT, compuesto 10a)

