

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 828**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6558 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2012 PCT/IN2012/000360**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12164576**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2012 E 12793409 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2714701**

54 Título: **Procedimiento para fosaprepitant**

30 Prioridad:

03.06.2011 IN CH19272011

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

22.12.2016

73 Titular/es:

**HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
Plot No. B-80&81 A.P.I.E., Balanagar Hyderabad
Andhrapradesh
Hyderabad 500 018, IN**

72 Inventor/es:

**PARTHASARADHI REDDY, BANDI;
RATHNAKAR REDDY, KURA;
MURALIDHARA REDDY, DASARI;
SRINIVASA RAO, THUNGATHURTHY y
VAMSI KRISHNA, BANDI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 594 828 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

Procedimiento para fosaprepitant

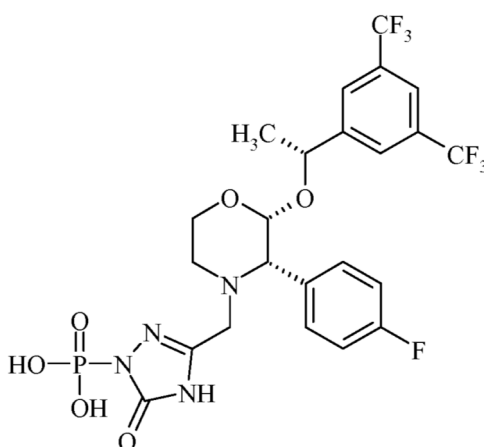
La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente india 1927/CHE/2011, presentada el 03 de junio de 2011.

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento nuevo para reducir el contenido de paladio en fosaprepitant dimeglumina.

Estado de la técnica

10 Fosaprepitant, de nombre químico ácido [3-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]metil]-5-oxo-2H-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico y fórmula estructural:



15 Fosaprepitant dimeglumina es un medicamento antiemético que se administra de forma intravenosa. Es un profármaco de aprepitant. Fosaprepitant dimeglumina se comercializa en forma de medicamento con receta médica por Merck & Co, bajo el nombre comercial de Emend® en los EE.UU. y de IVEMEND® en Europa.

Fosaprepitant dimeglumina y su procedimiento de preparación se describieron en la patente US5691336.

20 La solicitud PCT con número de publicación WO2010/018595 describe un procedimiento de purificación de fosaprepitant dimeglumina. Según esta publicación, fosaprepitant dimeglumina puede prepararse sometiendo una disolución de ácido dibencil {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico (de aquí en adelante, fosaprepitant dibencilo) en metanol o en tetrahidrofurano a una hidrogenación en presencia de paladio carbono y N-metil-D-glucamina.

25 La solicitud PCT con número de publicación WO2011/045817 describía un procedimiento de preparación de fosaprepitant dimeglumina. Según esta publicación, fosaprepitant dimeglumina puede prepararse sometiendo la disolución de fosaprepitant dibencilo en un disolvente, como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, terc-butil metil éter o tetrahidrofurano, a hidrogenación en presencia de paladio carbono y N-metil-D-glucamina.

30 Se ha encontrado que el fosaprepitant dimeglumina producido mediante los procedimientos conocidos en la técnica presenta un contenido de paladio superior a las 30 partes por millón (ppm). El producto deseable reduciría la concentración residual tolerada a ppm de un solo dígito. Existe la necesidad de un procedimiento de preparación de fosaprepitant dimeglumina reproducible.

Así, un objeto de la presente invención es el proporcionar un nuevo procedimiento para la reducción del contenido de paladio en fosaprepitant dimeglumina.

Resumen de la invención

35 En un aspecto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la reducción del contenido de paladio en fosaprepitant dimeglumina que comprende:

- a) proporcionar una disolución de fosaprepitant dimeglumina en un disolvente;

- b) añadir captadores de metales SiliaBond a la disolución de la etapa (a);
- c) mantener la masa de reacción de la etapa (b);
- d) añadir un disolvente a la mezcla de reacción;
- e) separar el sólido húmedo;
- 5 f) suspender el sólido húmedo de la etapa (e) con un disolvente éster; y
- g) aislar fosaprepitant dimeglumina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento nuevo para la reducción del contenido de paladio en fosaprepitant dimeglumina, que comprende:

- a) Proporcionar una disolución de fosaprepitant dibencilo en un disolvente;
- 10 b) someter la disolución a hidrogenación en presencia de paladio carbono y N-metil-D-glucamina;
- c) añadir captadores de metales SiliaBond a la masa de reacción de la etapa (b);
- d) mantener la masa de reacción;
- e) eliminar el disolvente de la masa de reacción para obtener un residuo sólido;
- f) añadir un disolvente nitrilo al residuo sólido de la etapa (e); y
- 15 g) aislar fosaprepitant dimeglumina.

Descripción detallada de la invención

La expresión “temperatura ambiente” se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 a 35°C. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un nuevo procedimiento para reducir del contenido de paladio en fosaprepitant dimeglumina que comprende:

- 20 a) proporcionar una disolución de fosaprepitant dimeglumina en un disolvente;
- b) añadir captadores de metales SiliaBond a la disolución de la etapa (a);
- c) mantener la masa de reacción de la etapa (b);
- d) añadir un disolvente a la mezcla de reacción;
- e) aislar el sólido húmedo;
- 25 f) suspender el sólido húmedo de la etapa (e) con un disolvente éster; y
- g) aislar fosaprepitant dimeglumina.

El disolvente de la etapa (a) y de la etapa (d) puede ser, preferiblemente, un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, n-butanol, alcohol isobutílico, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, terc-butil metil éter, terc-butil etil éter, éter dietílico, éter di-terbutílico, diglima, dimetoxietano, dimetoximetano y metoxietano. Más preferiblemente, los disolventes son metanol, etanol, alcohol isopropílico y tetrahidrofurano.

La expresión “Captador de metales SiliaBond” se utiliza para la eliminación, posterior a la reacción, de metales residuales (<http://www.silicycle.com/media/images/SiliaMetS-Selection-Guide.pdf>; <http://www.silicycle.com/eu/products/metal-scavengers>).

35 La naturaleza tóxica de los metales de transición ha llevado a la reducción de la concentración residual tolerada en principios activos farmacéuticos (APIs) hasta ppm de un solo dígito.

Preferiblemente, el captador de metales SiliaBond de la etapa (b) puede seleccionarse entre SiliaBond amina, SiliaBond diamina, SiliaBond ácido triaminotetraacético, SiliaBond tiol, SiliaBond tiourea, SiliaBond bromuro de propilo y SiliaBond dimercaptotriazina. Más preferiblemente, el captador de metales SiliaBond es SiliaBond dimercaptotriazina.

La etapa (c) convenientemente puede realizarse a temperatura ambiente.

Preferiblemente, el disolvente éster de la etapa (f) puede ser un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, terc-butil metil acetato y formiato de etilo. Más preferiblemente el disolvente éster es acetato de etilo.

5 El aislamiento de fosaprepitant dimeglumina de la etapa (g) puede realizarse preferiblemente mediante técnicas convencionales, tales como centrifugado y filtrado.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un nuevo procedimiento para reducir el contenido de paladio en fosaprepitant dimeglumina, que comprende:

- a. proporcionar una disolución de fosaprepitant dibencilo en un disolvente;
- b. someter la disolución a hidrogenación en presencia de paladio carbono y N-metil-D-glucamina;
- 10 c. añadir captador de metales SiliaBond a la masa de reacción de la etapa (b);
- d. mantener la masa de reacción;
- e. eliminar el disolvente de la masa de reacción para obtener un residuo sólido:
- f. añadir un disolvente nitrilo al residuo sólido de la etapa (e); y
- g. aislar fosaprepitant dimeglumina.

15 El disolvente de la etapa (a) puede ser, preferiblemente, un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, n-butanol, alcohol isobutílico, tetrahydrofurano, éter diisopropílico, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, terc-butil metil éter, terc-butil etil éter, éter dietílico, éter di-terbutílico, diglima, dimetoxietano, dimetoximetano y metoxietano. Más preferiblemente, los disolventes son metanol, etanol, alcohol isopropílico y tetrahydrofurano.

20 Preferiblemente, el captador de metales SiliaBond de la etapa (c) puede seleccionarse entre SiliaBond amina, SiliaBond diamina, SiliaBond ácido triamino tetraacético, SiliaBond tiol, SiliaBond tiourea, SiliaBond bromuro de propilo y SiliaBond dimercaptotriazina. Más preferiblemente, el captador de metales SiliaBond es SiliaBond dimercaptotriazina.

La etapa (d) convenientemente puede realizarse a temperatura ambiente.

25 La eliminación del disolvente en la etapa (e) puede realizarse a presión atmosférica o a presión reducida. La eliminación del disolvente preferiblemente puede realizarse hasta que el disolvente se ha evaporado casi por completo.

30 Preferiblemente, el disolvente nitrilo utilizado en la etapa (f) puede ser un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionado entre acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, y benzonitrilo. Más preferiblemente el disolvente nitrilo es acetonitrilo.

El aislamiento de fosaprepitant dimeglumina en la etapa (g) puede realizarse preferiblemente mediante técnicas convencionales, tales como centrifugado y filtrado.

Esta invención se describirá a continuación adicionalmente por los siguientes ejemplos, que son ilustrativos más que limitantes.

35 EJEMPLOS PREPARATIVOS

Ejemplo preparativo 1

Preparación de fosaprepitant dibencilo

40 Se añadieron apreipitant (50 g), tetrabencilpifosfato (75 g) y tetrahydrofurano (635 ml) bajo atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A continuación se enfrió el contenido hasta de 0 a 5°C y después se añadió hexametildisilazano (266.6 ml) lentamente durante 45 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos entre 0 y 5°C y se añadió una disolución de bicarbonato de sodio (8%, 1700 ml) y terc-butil metil éter (1700 ml) a temperatura ambiente. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de hidrógenosulfito de sodio. Las fases se separaron de nuevo y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó bajo vacío entre 30 y 35°C para obtener 68 g de fosaprepitant dibencilo.

Ejemplo preparativo 2

Preparación de fosaprepitant dimeglumina

5 Se añadió fosaprepitant dibencilo (50 g) obtenido en el Ejemplo preparativo 1, N-metil-D-glucamina (25 g), paladio carbono (10 g) y metanol (410 g) a temperatura ambiente y se le aplicó una presión de hidrógeno del 40 por ciento durante 5 horas. La masa de reacción se filtró a través de un filtro Hyflow y el disolvente se evaporó bajo vacío entre 30 y 35°C para obtener un residuo sólido. El residuo sólido obtenido se co-destiló con alcohol isopropílico y acetonitrilo. A la masa de reacción se le añadió acetonitrilo (200 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El sólido obtenido se recogió mediante filtrado y se secó para obtener 29 g de fosaprepitant dimeglumina (contenido en paladio 30 ppm).

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

10 Fosaprepitant dimeglumina obtenido según el Ejemplo preparativo 2 (10 g; contenido en paladio 30 ppm) se disolvió en metanol (100 ml) y se agitó durante 15 minutos para obtener una disolución. Se añadió SiliaBond dimercaptotriazina (1 g) a la disolución y se mantuvo durante 16 horas a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró a través de un filtro Hyflow y se lavó con metanol. Al filtrado obtenido se le añadió lentamente alcohol isopropílico (375 ml) durante 1 hora. La masa de reacción se agitó durante 1 hora entre 20 y 25°C y se filtró. Al
15 sólido húmedo obtenido se le añadió acetato de etilo (100 ml) y se mantuvo durante 1 hora. El sólido separado se filtró y se secó para obtener 8 g de fosaprepitant dimeglumina (Contenido en paladio: 2 ppm).

Ejemplo 2:

20 Se añadió fosaprepitant dibencilo (50 g), N-metil-D-glucamina (25 g), paladio carbono (10 g) y metanol (410g) a temperatura ambiente y se le aplicó una presión de hidrógeno del 40 por ciento durante 5 horas. La masa de reacción se filtró a través de un filtro Hyflow. Se añadió SiliaBond dimercaptotriazina (5 g) al filtrado así obtenido y se mantuvo durante 15 horas a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró a través de un filtro Hyflow y el disolvente se evaporó bajo vacío entre 30 y 35°C para obtener un residuo sólido. El residuo sólido obtenido se co-destiló con alcohol isopropílico y acetonitrilo. A la masa de reacción se le añadió acetonitrilo (200 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El sólido obtenido se recogió mediante filtrado y se secó para obtener 28 g de fosaprepitant dimeglumina (contenido en paladio 3 ppm)
25

Ejemplo 3

30 Una disolución de fosaprepitant dimeglumina (30g; contenido en paladio: 3ppm) obtenido en el Ejemplo 2 en metanol (300 ml) se añadió a alcohol isopropílico (600 ml) lentamente durante 45 minutos a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 1 hora entre 20 y 25°C y se filtró. El sólido obtenido se añadió sobre acetato de etilo (250 ml) y se mantuvo durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido separado se filtró y se secó para obtener 24 g de fosaprepitant dimeglumina (Contenido en paladio: 3 ppm).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la reducción del contenido de paladio en fosaprepitant dimeglumina, que comprende:
 - a) proporcionar una disolución de fosaprepitant dimeglumina en un disolvente;
 - b) añadir captadores de metales SiliaBond a la disolución de la etapa (a);
 - 5 c) mantener la masa de reacción de la etapa (b);
 - d) añadir un disolvente a la masa de reacción;
 - e) aislar el sólido húmedo;
 - f) suspender el sólido húmedo obtenido en la etapa (e) con un disolvente éster; y
 - g) aislar fosaprepitant dimeglumina.
- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente utilizado en la etapa (a) y la etapa (d) es un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, n-butanol, alcohol isobutílico, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, terc-butil metil éter, terc-butil etil éter, éter dietílico, éter di-terc-butílico, diglima, dimetoxietano, dimetoximetano y metoxietano.
- 15 3. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el captador de metales SiliaBond utilizado en la etapa (b) se selecciona entre SiliaBond amina, SiliaBond diamina, SiliaBond ácido triamino tetraacético, SiliaBond tiol, SiliaBond tiourea, SiliaBond bromuro de propilo y SiliaBond dimercaptotriazina.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, donde el captador de metales es SiliaBond dimercaptotriazina.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, donde la etapa (c) se realiza a temperatura ambiente.
- 20 6. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente éster utilizado en la etapa (f) es un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, terc-butilo metilo acetato y formiato de etilo.
7. Un procedimiento para la reducción del contenido de paladio en fosaprepitant dimeglumina, que comprende:
 - a. proporcionar una disolución de fosaprepitant dibencilo en un disolvente;
 - b. someter la disolución a hidrogenación en presencia de paladio carbono y N-metil-D-glucamina;
 - 25 c. añadir captador de metales SiliaBond a la masa de reacción de la etapa (b);
 - d. mantener la masa de reacción;
 - e. eliminar el disolvente de la mezcla de reacción para obtener un residuo sólido:
 - f. añadir un disolvente nitrilo al residuo sólido de la etapa (e); y
 - g. aislar fosaprepitant dimeglumina.
- 30 8. El procedimiento según la reivindicación 7 donde el disolvente de la etapa (a) es un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, n-butanol, alcohol isobutílico, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, terc-butil metil éter, terc-butil etil éter, éter dietílico, éter di-terc-butílico, diglima, dimetoxietano, dimetoximetano y metoxietano.
- 35 9. El procedimiento según la reivindicación 7, donde el captador de metales SiliaBond utilizado en la etapa (c) se selecciona entre SiliaBond amina, SiliaBond diamina, SiliaBond ácido tri-amino tetra-acético, SiliaBond tiol, SiliaBond tiourea, SiliaBond bromuro de propilo y SiliaBond dimercaptotriazina.
10. El procedimiento según la reivindicación 9, donde el captador de metales SiliaBond es SiliaBond dimercaptotriazina.
- 11 El procedimiento según la reivindicación 7, donde la etapa (d) se realiza a temperatura ambiente.
- 40 12. El procedimiento según la reivindicación 7, donde el disolvente nitrilo de la etapa (f) es un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, y benzonitrilo.