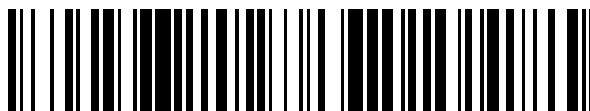


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 639**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2011 PCT/SG2011/000122**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12134392**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2011 E 11862192 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2688888**

54 Título: **Proceso para la producción de pemetrexed disódico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.10.2017

73 Titular/es:
SCINOPHARM TAIWAN, LTD. (100.0%)
1, Nan-Ke 8th Road Taiwan Science-Based
Industrial Park
Taiwan County 741, TW

72 Inventor/es:
CHEN, SHANGHONG y
LIN, HUANGHSIUNG

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 639 639 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

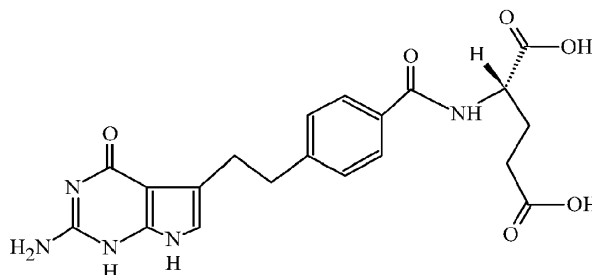
Proceso para la producción de pemetrexed disódico

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**1. Campo de la invención**

5 La presente solicitud se refiere a un proceso de fabricación de un pemetrexed disódico.

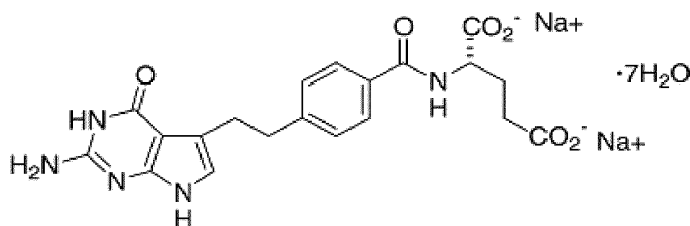
2. Descripción de la técnica relacionada

El pemetrexed y sus sales se conocen como agentes anti-folato, antineoplásicos. El nombre químico de pemetrexed es (S)-2-[4-[2-(4-amino-2-oxo-3,5,7-triazabicyclo[4.3.0]nona-3,8,10-en-9-il)etil]benzoil]amino-pentanodioico y tiene la siguiente estructura química:



10

La sal más común de pemetrexed es una sal disódica, es decir, pemetrexed disódico. El pemetrexed disódico tiene el nombre químico de ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica. El pemetrexed disódico heptahidrato es el ingrediente activo de la composición inyectable ALIMTA® de Eli Lilly and Company. El pemetrexed disódico heptahidrato tiene la siguiente estructura química:



15

(I)

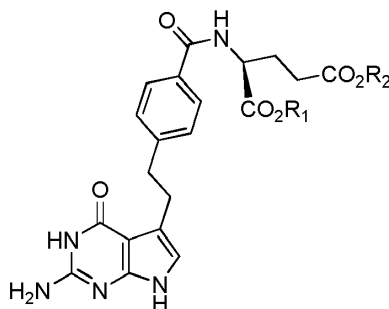
En la técnica se describen diversos métodos para preparar pemetrexed y pemetrexed disódico, tales como en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional N°. WO2001014379 y WO1999016742.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de un procedimiento mejorado para preparar una sal de pemetrexed.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 La presente solicitud proporciona un procedimiento para preparar un pemetrexed disódico que comprende:

A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



o una sal de ácido del mismo, en donde cada uno de R₁ y R₂ es independientemente un grupo alquilo C₁-C₆, con una solución de hidróxido sódico a una temperatura no superior a 10°C para obtener una primera mezcla;

25 b1) añadir un antidisolvente orgánico a la primera mezcla de la etapa a) para formar una segunda mezcla;

b2) ajustar el pH de la segunda mezcla en un intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 9,5 para formar una tercera mezcla;

b3) separar el pemetrexed disódico de la tercera mezcla.

Las etapas b1)-b2) se pueden llevar a cabo a no más de 10°C, más preferiblemente no más de 5°C.

5 Preferiblemente, la etapa a) se lleva a cabo a no más de 5°C.

El antisolvente orgánico puede ser cualquier disolvente orgánico adecuado, preferiblemente un disolvente miscible con agua, más preferiblemente un disolvente seleccionado entre isopropanol, propanol, acetona, metanol, etanol, acetonitrilo, THF y combinaciones de los mismos.

10 La sal de ácido del compuesto de fórmula (II) puede ser cualquier sal adecuada con al menos un contranión. Por ejemplo, la sal de ácido puede seleccionarse de sales de ácido p-TSA (ácido p-toluenosulfónico), sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, hipofosfórico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, acético, málico, succínico, tartárico, cinámico, ascórbico, mandélico, bencenosulfónico, metanosulfónico, trifluoroacético, hipúrico y sus combinaciones. Preferiblemente, la sal de ácido es una sal de p-TSA.

Cada uno de R₁ y R₂ en la fórmula (II) es preferiblemente un grupo etilo.

15 El pemetrexed disódico bruto obtenido de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito puede recristalizarse adicionalmente, preferiblemente a una temperatura de 15 a 30°C, más preferiblemente a una temperatura de 20-25°C.

20 En la etapa b), el pH de la solución resultante se ajusta preferiblemente entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 8,5. El pH descrito en la etapa b) se ajusta preferiblemente mediante una solución de ajuste del pH, por ejemplo ácido clorhídrico en un disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente miscible con agua, más preferiblemente un disolvente seleccionado entre isopropanol, propanol, agua, acetonitrilo, metanol, etanol, THF y acetona, más preferiblemente una solución acuosa de ajuste de pH.

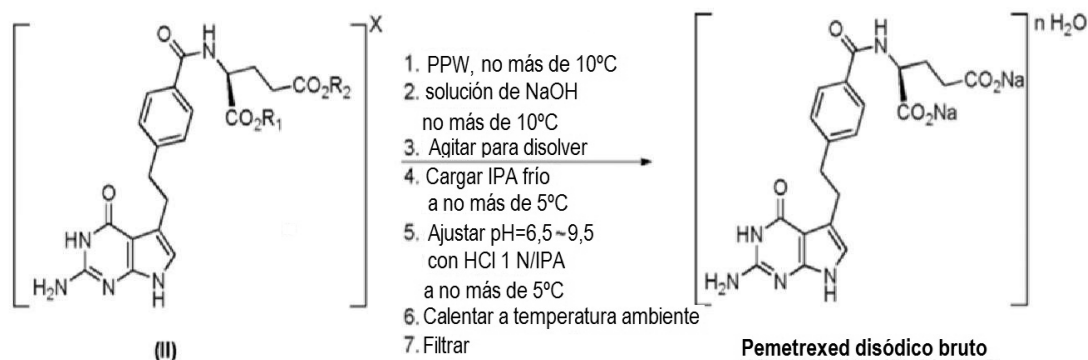
25 Las diversas características de la novedad que caracteriza la invención se señalan con particularidad en las reivindicaciones anexas y que forman parte de la descripción. Para una mejor comprensión de la invención, sus ventajas operativas, y objetos específicos alcanzados por su uso, se debe hacer referencia a la materia descriptiva en la que se ilustran y describen realizaciones preferidas de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas

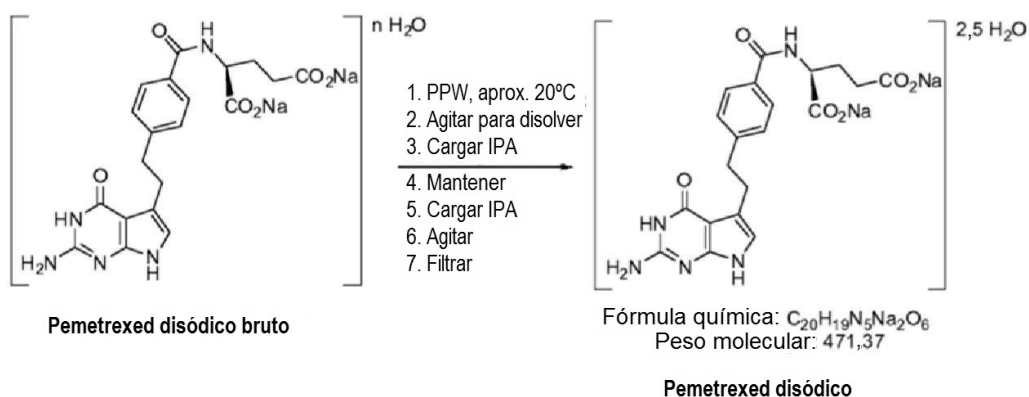
Las siguientes realizaciones se proporcionan para explicar adicionalmente, pero no para limitar, la presente invención.

30 Como se discutió anteriormente, el pemetrexed disódico se forma a partir de la reacción entre el compuesto de fórmula (II) y la solución de hidróxido sódico.

35 La presente solicitud describe un método para la preparación de pemetrexed disódico bruto, que puede purificarse adicionalmente a la forma cristalina de pemetrexed disódico 2,5 H₂O. De acuerdo con una realización de la presente invención, el método de preparación antes mencionado puede comprender una etapa de hidrólisis de fórmula (II) para proporcionar pemetrexed disódico bruto a baja temperatura seguido por la adición de IPA y después el pH se ajusta añadiendo ácido clorhídrico.



40 En la Fórmula (II) anterior, cada uno de R₁ y R₂ es independientemente un grupo alquilo C1-C6, tal como etilo, X es un contranión de manera que el compuesto de fórmula (II) es una sal de ácido, tal como una sal p-TSA, n representa el número de agua, que típicamente varía de 2,5 a 7,0.



En comparación con la técnica anterior, las realizaciones de la presente invención tienen las siguientes ventajas:

- 5 1) La reacción del compuesto de fórmula (II) o una sal de ácido del mismo con una solución de hidróxido sódico se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura baja, por ejemplo, no más de 10°C, en comparación con la temperatura ambiente de los documentos WO2001014379 y WO1999016742. Como se muestra en la Tabla 1 mostrada a continuación, los inventores de la presente invención descubrieron inesperadamente que las impurezas pueden reducirse o minimizarse llevando a cabo la reacción a baja temperatura. Como se ha indicado anteriormente, después de la etapa de reacción, la temperatura baja se mantiene preferentemente durante las etapas de ajuste del pH y adición de antidisolvente.
- 10 2) Preferentemente se añade el antidisolvente antes de ajustar el valor de pH. Los inventores descubrieron inesperadamente que haciendo esto, la mezcla puede ser diluida por la adición del antidisolvente antes de la etapa de ajuste, minimizando así el efecto de calor local y la formación de impurezas. En comparación, el documento WO2001014379 describe el ajuste del valor del pH antes de la adición de un antidisolvente.
- 15 3) De acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula (II) se puede convertir en un pemetrexed disódico (por ejemplo, a un pH de 6,5 a 9,5). En contraste, el proceso de WO1999016472 comprende hacer primero la forma libre de pemetrexed (a un pH de aproximadamente 3), y luego convertir la forma libre en una sal (a un pH de aproximadamente 6,5 a 9,5). El procedimiento de la presente invención es más sencillo y más conveniente.
- 20 4) De acuerdo con una realización de la presente invención, el pemetrexed disódico bruto puede cristalizarse a temperatura ambiente; mientras que, de conformidad con el documento WO2001014379, la cristalización se lleva a cabo a aproximadamente 70°C. Las etapas de enfriamiento, calentamiento y ajuste del pH del documento WO2001014379 pueden evitarse de acuerdo con la realización de la presente invención. El procedimiento de la presente invención puede ahorrar procedimientos de tratamiento y tiene un mejor control de las impurezas.

TABLA 1 La estabilidad del pemetrexed disódico en hidróxido de sodio a diferentes temperaturas

Temperatura Rex. (°C)	1 h* (%)	2 h* (%)	4 h* (%)	6 h* (%)
5	0,012	0,013	0,035	0,066
10	0,051	0,053	0,070	0,075
15	0,076	0,085	0,110	0,123
* El contenido de impureza basado en el % de área de los espectros de HPLC.				

25 Ejemplo 1. Preparación de pemetrexed disódico bruto

Éster dietílico del ácido N-[4-2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico, sal del ácido 4-metilbencenosulfónico y agua de proceso purificada (PPW) (aproximadamente 10 kg) se cargan en un recipiente adecuado bajo nitrógeno. El reactor se enfría a una temperatura no mayor de 10°C bajo nitrógeno. Se añaden solución de hidróxido de sodio previamente enfriada (aproximadamente 1,5 kg)/PPW (aproximadamente 30 11,4 kg) y la temperatura se mantiene a no más de 10°C. La mezcla se agita a no más de 10°C hasta que el sólido se disuelve. Se añade isopropanol previamente enfriado (aproximadamente 62,8 kg) y la temperatura de la mezcla se mantiene a no más de 5°C. Se añade ácido clorhídrico 1 N previamente enfriado en isopropanol para ajustar el

ES 2 639 639 T3

pH de 6,5 a 9,5, preferiblemente entre pH 7,5 a pH 8,5, a temperatura no mayor de 5°C. La mezcla se calienta a una temperatura ambiente (es decir, 15-30°C, preferiblemente 20-25°C) y se agita. Los sólidos se filtran y se lavan con isopropanol/PPW. La torta húmeda se seca al vacío para proporcionar pemetrexed disódico bruto (aproximadamente 2,30 kg).

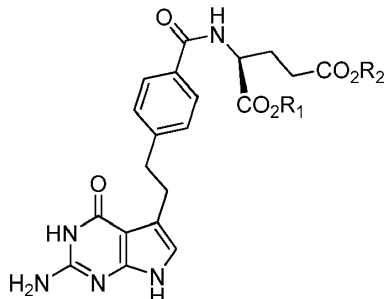
5 Ejemplo 2. Purificación de pemetrexed disódico bruto a pemetrexed disódico

Se cargan bajo nitrógeno pemetrexed disódico bruto (aproximadamente 2,1 kg) y PPW (aproximadamente 23,3 kg) en un recipiente adecuado de 15 a 30°C. Se añade lentamente isopropanol (aproximadamente 28,3 kg) hasta el punto de enturbiamiento y se agita. Se carga isopropanol (hasta aproximadamente 55 kg) y se agita. Los sólidos se filtran y se lavan con isopropanol/PPW. La torta húmeda se seca al vacío para proporcionar pemetrexed disódico (aproximadamente 1,9 kg) (Rendimiento 90%). RMN ¹H (D₂O): δ 7,51 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,12 (1H, s), 4,26-4,23 (H, m), 3,60-3,54 (4H, m), 2,27-2,23 (2H, m), 2,13-2,08 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m)

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de fabricación de un pemetrexed disódico que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



- 5 o una sal de ácido del mismo, en donde cada uno de R₁ y R₂ es independientemente un grupo alquilo C1-C6, con solución de hidróxido sódico a una temperatura no superior a 10°C para obtener una primera mezcla;
- b1) añadir un antidisolvente orgánico a la primera mezcla de la etapa a) para formar una segunda mezcla;
- b2) ajustar el pH de la segunda mezcla en un intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 9,5 para formar una tercera mezcla;
- 10 b3) separar el pemetrexed disódico de la tercera mezcla.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las etapas b1)-b2) se llevan a cabo a no más de 10°C.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las etapas b1)-b2) se llevan a cabo a no más de 5°C.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa a) se lleva a cabo a no más de 5°C.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el antidisolvente orgánico se selecciona entre isopropanol, propanol, acetona, metanol, etanol, acetonitrilo, THF y combinaciones de los mismos.
- 15 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la sal de ácido se selecciona entre las sales de ácidos p-TSA, sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, hipofosfórico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, acético, maleico, málico, succínico, tartárico, cinámico, benzoico, ascórbico, mandélico, bencenosulfónico, metanosulfónico, trifluoroacético, hipúrico o combinaciones de los mismos.
- 20 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se usa una sal de p-TSA del compuesto de fórmula (II) en la etapa de reacción.
8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cada uno de R₁ y R₂ es un grupo etilo.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además una etapa de recristalización del pemetrexed disódico aislado de la etapa b3) a una temperatura de 15 a 30°C.
- 25 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la recristalización se lleva a cabo en agua y un antidisolvente orgánico.