

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 371**

21 Número de solicitud: 201700479

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 215/38 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

29.03.2017

30 Prioridad:

28.02.2017 EP EP16382169.7

43 Fecha de publicación de la solicitud:

13.11.2018

71 Solicitantes:

URQUIMA, S.A (100.0%)

**Av. Camí Reial 51-57, Pol. Ind. Riera de Caldes
08184 Palau Solità i Plegamans (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

DEL RIO PERICACHO, Jose Luis;

MARTÍ VIA, Josep y

CÁNOVAS PAREDES, Antonio De Padua

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

54 Título: **Procedimiento para la preparación de pamoato de pirvinio y sus formas cristalinas**

57 Resumen:

Procedimiento para la preparación de pamoato de pirvinio y sus formas cristalinas.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de pamoato de pirvinio, que comprende la reacción de la sal de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) con pamoato disódico de fórmula (III), en presencia de una base; a procedimientos para la preparación de la forma cristalina A y la forma cristalina III del pamoato de pirvinio; así como a un procedimiento para la purificación de la forma cristalina III. También se refiere a la forma cristalina A y III de pamoato de pirvinio y a las composiciones farmacéuticas que las contienen.

ES 2 689 371 A1

DESCRIPCIÓN

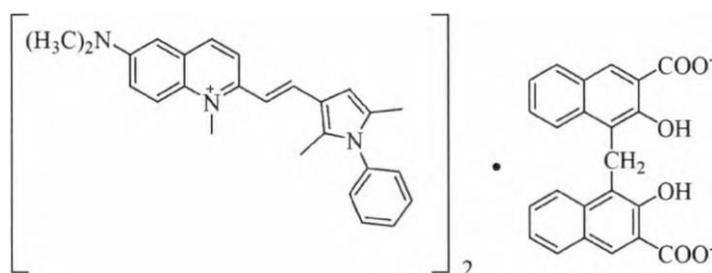
Procedimiento para la preparación de pamoato de pirvinio y sus formas cristalinas.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de pamoato de pirvinio y a un procedimiento para su purificación. También se refiere a nuevas formas cristalinas de pamoato de pirvinio y a procedimientos para su preparación, así como a la composición farmacéutica que las contiene.

Estado de la técnica

La sal de pamoato de pirvinio es el nombre del compuesto sal de pamoato de (E)-6-10 (dimetilamino)-2-[2-(2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-il) etenil]-1-metil quinolinio de fórmula (I) cuya estructura química es la siguiente:



La sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I) (de ahora en adelante denominada "pamoato de pirvinio") es un inhibidor de la actividad NADH-fumarato reductasa (NADH-FR) en la cadena respiratoria anaeróbica en las mitocondrias de gusanos parásitos, y por lo tanto, es eficaz contra nematodos parásitos, incluyendo los nematodos de los géneros Enterobius y Strongyloides. Está indicado como fármaco antihelmíntico para el tratamiento de enterobiosis causada por Enterobius vermicularis.

La patente de Estados Unidos US2925417 describe varios procedimientos para la preparación de pamoato de pirvinio. Estos procedimientos se basan principalmente en la preparación de pamoato de pirvinio a partir de sales simples de pirvinio, tales como por ejemplo sales de yoduro y cloruro. Por otra parte, la solicitud de patente PCT WO 2006/078754 describe la preparación de la sal de fosfato de pirvinio y la sal de sulfato de pirvinio a partir de pamoato de pirvinio.

Las diferentes formas sólidas de un ingrediente farmacéuticamente activo pueden tener características diferentes, y ofrecer ciertas ventajas, por ejemplo, con respecto a su estabilidad, biodisponibilidad, facilidad de formulación, facilidad de administración, entre otras. Dado que algunas formas sólidas son más adecuadas para un tipo de formulación, y otras formas para otras formulaciones distintas, el desarrollo de nuevas formas sólidas permite mejorar las características de las formulaciones farmacéuticas que las comprenden. Además, dependiendo de las indicaciones terapéuticas, se puede preferir una u otra formulación farmacéutica.

Mejoras/ventajas especialmente deseables de las nuevas formas polimorfas incluirían, por ejemplo, una mejor estabilidad, fluidez, solubilidad, trazabilidad, o compresibilidad, mejora de las propiedades físico-químicas con el fin de facilitar su fabricación o su formulación, para mejorar la absorción y/o la biodisponibilidad, pudiéndose obtener fácilmente con propiedades físicoquímicas más constantes, lo que permite una mayor flexibilidad mientras se formula, o facilitar su formulación, mejores propiedades de dispersabilidad, lo que permite mejores tasas

de dispersión, especialmente si se dispersan en un medio acuoso fisiológico circundante, o reduciendo la higroscopicidad, permitiendo nuevas vías de administración.

- 5 Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un procedimiento más económico y más fácilmente escalable para la preparación del pamoato de pirvinio y, en particular, para la preparación de formas sólidas del pamoato de pirvinio.

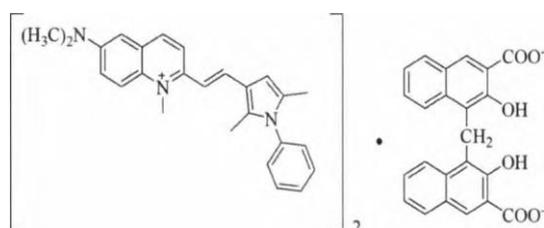
Breve descripción de la invención

- 10 Los inventores han encontrado un nuevo procedimiento para la preparación del pamoato de pirvinio que comprende el uso de la sal de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) como material de partida y que presenta varias ventajas, sobre todo en términos de rendimientos, menores costes del procedimiento, impacto ambiental, y al mismo tiempo permiten una industrialización sencilla.

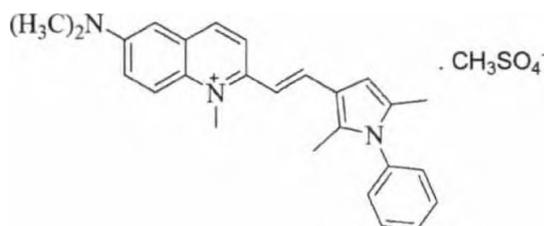
- 15 Una ventaja del procedimiento de la presente invención es que evita el uso de reactivos no adecuados tales como por ejemplo alcanos halogenados. Además, el procedimiento de la invención permite el uso de una baja cantidad de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) con respecto a la cantidad del pamoato disódico. Esto tiene un claro impacto en la pureza del
 20 producto obtenido. Por lo tanto, otra ventaja del procedimiento reside en el hecho de que el pamoato de pirvinio se puede obtener con altos rendimientos y una alta pureza, y por lo tanto, se simplifica o incluso se puede evitar la purificación del pamoato de pirvinio, lo que resulta en un procedimiento simple y escalable a nivel industrial.

- 25 El procedimiento además puede comprender la preparación de una nueva forma cristalina de pamoato de pirvinio, denominada Forma cristalina III que se obtiene con altos rendimientos y una alta pureza. La preparación de esta forma cristalina también tiene un claro impacto en la pureza del producto obtenido. Finalmente, el procedimiento también puede comprender etapas de purificación adicionales que transcurren con la formación de una nueva forma cristalina del
 30 pamoato de pirvinio, denominado Forma cristalina A, que no solo permite reducir la cantidad de la impureza denominada pamoato de (E)-2-[2-(2,5-dimetil-1 -fenil-1 H-pirrol-3-il)-vinil]-1 -metil-6-metilamino-quinolinio, sino también de algunas otras impurezas desconocidas.

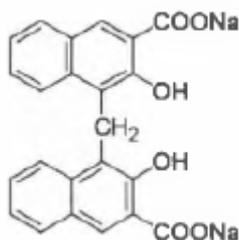
- 35 Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación del pamoato de pirvinio,



- 40 que comprende la reacción de la sal de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II),



Con pamoato disódico de fórmula (III),



5 Opcionalmente, en presencia de una base.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una Forma cristalina A del pamoato de pirvinio que comprende: (c) suspender la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio con etanol a temperatura de reflujo durante el periodo de tiempo necesario para convertir la Forma cristalina III en la Forma cristalina A; y (d) enfriar a una temperatura comprendida desde 20 °C hasta 30 °C.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio caracterizada por tener un difractograma de rayos X que comprende picos característicos a 2,8, 5,1, 7,2, 8,9, 9,6, 9, 9, 15, 9,16, 3,17, 9, 21,0 ± 0,2 grados 2 theta medidos en un difractor de rayos X con radiación Ka de Cu (1,5418 Å).

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio que comprende: (g) suspender la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio con una mezcla de agua y etanol a temperatura de reflujo durante el tiempo necesario para convertir la Forma cristalina A en la Forma cristalina III; (h) separar la Forma cristalina III obtenida en la etapa (g) a una temperatura comprendida desde 90 °C hasta 95 °C; y (i) lavar la Forma cristalina III de la sal de pamoato de pirvinio primero con agua caliente a una temperatura comprendida desde 90 °C hasta 95 °C y a continuación con etanol.

Un quinto aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la purificación de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio que comprende preparar la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio a partir de la Forma cristalina III obtenida por el procedimiento que se define en el segundo aspecto de la invención y a continuación transformar la Forma cristalina A en la Forma cristalina III por el procedimiento que se define en el cuarto aspecto de la invención.

Un sexto aspecto de la invención se refiere a la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio caracterizada por tener un difractograma de rayos X que comprende picos característicos a 6,0, 8,6, 9,5,10,3,10,5,14,3,14,9,16,6,17,4,18,1,19,1,19,7, 20,6, 21,5, 22,0, 22,6, 23,6, 24,9 ± 0,2 grados 2 theta medido en un difractor de rayos X con radiación Ka de Cu (1,5418 Å).

Por último, un séptimo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de pamoato de pirvinio como se define en el quinto y el sexto aspecto de la invención, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) frente al ángulo 2-theta (°)) de la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio.

La FIG. 2 muestra el espectro de infrarrojos (IR) de la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio. La curva expresa la transmitancia (T) frente al valor de número de onda (crr1).

5 La Fig. 3 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) frente al ángulo 2-theta (°)) de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio.

La Fig. 4 muestra el espectro de infrarrojos (IR) de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio. La curva expresa la transmitancia (T) frente al valor de número de onda (crrr1).

10 Descripción detallada de la invención

15 Todos los términos que se usan en esta solicitud, a menos que se indique lo contrario, debe entenderse que tienen su significado ordinario como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para determinados términos que se usan en la presente solicitud son las que figuran a continuación y están destinadas a aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones a menos que otra definición proporcione expresamente una definición más amplia.

20 Para los fines de la invención, cualquier intervalo dado incluye tanto el extremo inferior como superior del intervalo. Los intervalos dados, tales como temperaturas, tiempos, y similares, deben considerarse aproximados, a menos que se indique específicamente.

25 El término "relación molar" se refiere a la relación molar entre el material de partida y el reactivo necesario para llevar a cabo la reacción. Por ejemplo, la relación molar entre los moles de base y los moles de la sal de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II); o la relación molar entre el metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) y el pamoato disódico de fórmula (III).

30 El término "relación volumétrica" se refiere a la relación del volumen de un primer compuesto con respecto al volumen de un segundo compuesto. Por ejemplo, la relación volumétrica entre el agua y el C₁-C₄ alcohol se refiere a la cantidad de agua con respecto a la cantidad de C₁-C₄ alcohol.

35 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número de átomos de carbono especificados en la descripción o las reivindicaciones.

40 El término "alcohol" se refiere a un derivado de hidrocarburo en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por uno o más grupos -OH. El término alcohol también incluye compuestos de glicol. Ejemplos de alcoholes adecuados para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, etanol, 2-propanol (es decir, isopropanol), o n-propanol.

El término "temperatura de reflujo" se refiere a la temperatura a la cual la mezcla bulle en condiciones en las que el vapor del disolvente regresa a la mezcla líquida después de la condensación.

45 El término "cantidad terapéutica efectiva" se refiere a la cantidad del ingrediente activo (pamoato de pirvinio) que proporciona el efecto terapéutico después de su aplicación.

50 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los excipientes o vehículos adecuados para su uso en la tecnología farmacéutica para la preparación de composiciones con uso médico.

Para los fines de la invención, el contenido de agua se determina mediante Titulometría de Karl Fisher (KFT) como se expresa en % en peso de agua con respecto al peso del pamoato de pirvinio.

Cuando se dan los valores de los picos característicos de un difractograma de rayos X se dice que son valores "aproximados". Se debe entender que los valores son los que se muestran en las listas o tablas correspondientes $\pm 0,2$ grados 2θ medidos en un difractómetro de rayos X con radiación $K\alpha$ de $Cu A = 1,5406 \text{ \AA}$.

5 Como se ha mencionado anteriormente, el primer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de pamoato de pirvinio, que comprende la reacción de la sal de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II), con pamoato disódico de fórmula (III).

10 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el procedimiento se realiza en presencia de una base. En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la base se selecciona del grupo que consiste en amoniaco, (C 1-C 4 alquilón-aminas, (C 1-C 4 alquilo)3-aminas, aminas cíclicas, hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalinotérreos. Ejemplos de aminas adecuadas para la presente invención pueden ser la dietilamina, trietilamina, piperidina, e hidróxido de sodio. En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la base es amoniaco.

20 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el procedimiento es aquel donde la relación molar entre la base y la sal de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) está comprendida desde 0,32 hasta 6,51; preferentemente comprendida desde 0,32 hasta 1,95. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de amoniaco donde la relación molar entre el amoniaco y la sal de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) está comprendida desde 0,32 hasta 6,51; preferentemente, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de amoniaco donde la relación molar entre el amoniaco y la sal de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) está comprendida desde 0,32 hasta 1,95.

35 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el procedimiento es aquel donde la relación molar entre el metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) y el pamoato disódico de fórmula (III) está comprendida desde 1,33 hasta 2,00; preferentemente está comprendida desde 1,66 hasta 1,96. El término "relación molar" se ha usado para expresar la cantidad estequiométrica en moles de cada uno de los materiales de partida (compuestos de fórmula (II) y (III)).

40 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado entre agua, C_1 - C_4 alcohol, dimetilformamida, C_3 - C_6 éteres cíclicos y sus mezclas. Ejemplos de C_3 - C_6 éteres cíclicos apropiados incluyen tetrahidrofurano y dioxano.

45 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y C_1 - C_4 alcohol, y entonces el procedimiento da la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio. Ejemplos del C_1 - C_4 alcohol apropiado como disolvente para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol e isopropanol. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y etanol. En una realización particular,

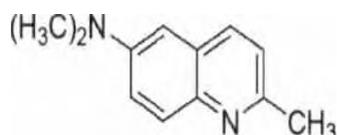
5 opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el procedimiento se realiza en una mezcla de agua y etanol, donde la relación volumétrica entre el agua y el C 1-C 4 alcohol está comprendida desde 40 hasta 3; preferentemente comprendida desde 25 hasta 10. Por lo tanto, también forma parte de la invención un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio que comprende realizar el procedimiento que se define en el primer aspecto de la invención en presencia de una mezcla de agua y C 1-C 4 alcohol.

10 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el procedimiento se realiza a la temperatura de reflujo del disolvente.

15 Normalmente, el pamoato de pirvinio obtenido mediante el procedimiento del primer aspecto de la invención tiene una pureza química igual o superior al 99,0 % de superficie; preferentemente, igual o superior al 99,3 % de superficie. En una realización, donde el procedimiento del primer aspecto de la invención se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y C₁-C₄ alcohol, el procedimiento permite la obtención de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio que tiene una pureza química de hasta el 99,5 % de superficie, medida por HPLC. El procedimiento de la invención además permite obtener la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio con un contenido de agua igual o inferior al 6,0 % en peso. En una realización preferida, el contenido de agua está comprendido desde 4,0 % hasta 6,0 % en peso.

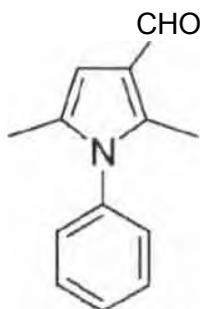
25 En una realización alternativa, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, donde el procedimiento de la invención da una Forma cristalina III del pamoato de pirvinio que tiene un contenido de agua superior al 6,0 % en peso, entonces el procedimiento además comprende una etapa de secado adicional del pamoato de pirvinio hasta tener un contenido de agua igual o inferior al 6,0 % en peso. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la etapa de secado adicional se realiza a la temperatura comprendida desde 80 °C hasta 90 °C; preferentemente comprendida desde 84 °C hasta 88 °C. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la etapa de secado adicional se realiza en el periodo de tiempo necesario para secar el pamoato de pirvinio; preferentemente durante un periodo de tiempo comprendido desde 2 hasta 5 h, más preferentemente durante 4 h. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la etapa de secado adicional se realiza a la temperatura comprendida desde 80 °C hasta 90 °C durante un periodo de tiempo comprendido desde 2 hasta 5 h; preferentemente a una temperatura comprendida desde 84 °C hasta 88 °C durante 4 h. El secado se puede realizar por cualquier método conocido en la técnica. Los ejemplos de métodos de secado adecuados para la presente invención pueden ser secado en horno y la desecación de vacío.

45 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el procedimiento de la invención además comprende la preparación en primer lugar del metilsulfato de pirvinio de fórmula (II), entonces el procedimiento comprende: a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV),



50

Con sulfato de dimetilo; y b) hacer reaccionar la mezcla obtenida en la etapa a) con un compuesto de fórmula (V),



5

En presencia de una base.

10 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la etapa b) del procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en amoniaco, (C₁-C₄ alquilón-aminas, (C₁-C₄ alquilo) 3-aminas, aminas cíclicas e hidruro de un metal alcalino. Ejemplos de aminas adecuadas para la presente invención pueden ser la dietilamina, diisopropilamina, piperidina, pirrolidina, hexametildisilazano, hexametildisilazano de litio, hidruro de sodio, butil-litio, hexil-litio, metóxido de sodio y etóxido de sodio. En una 15 realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la base es piperidina. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el procedimiento es aquel donde la relación molar entre la base y el compuesto de fórmula (IV) está comprendida desde 0,39 hasta 1,94; preferentemente comprendida desde 0,58 hasta 0,97. En una realización particular, 20 opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de piperidina donde la relación molar entre la piperidina y el compuesto de fórmula (IV) está comprendida desde 0,39 hasta 1,94; preferentemente, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de piperidina donde relación molar entre la piperidina y el compuesto de fórmula (IV) está comprendida desde 0,58 hasta 0,97.

30 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, las etapas (a) y (b) del procedimiento para la preparación del metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) se realizan en presencia de uno o más disolventes.

35 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la etapa (a) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en C 1-C 4 hidrocarburo, C 3-C 6 éteres cíclicos, C₁- C₃ alquilo-COO-Ci-C₄ alquilo, C₁- C₄ halo-hidrocarburos, y sus mezclas. Ejemplos de disolventes apropiados para la etapa (a) incluyen tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, dicloroetano y sus mezclas. En una realización, 40 el disolvente de la etapa (a) es tolueno.

45 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente en una cantidad comprendida desde 2 hasta 10 L de disolvente con respecto a los kilogramos del compuesto de fórmula (IV); preferentemente comprendida desde 3 hasta 5 L de disolvente con respecto a los kilogramos del compuesto de fórmula (IV); más preferentemente la cantidad de disolvente es de 3,5 L de disolvente con respecto a los

5 kilogramos del compuesto de fórmula (IV). En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de tolueno en una cantidad comprendida desde 2 hasta 10 L de tolueno con respecto a los kilogramos del compuesto de fórmula (IV); preferentemente comprendida desde 3 hasta 5 L de tolueno con respecto a los kilogramos del compuesto de fórmula (IV); más preferentemente la cantidad de disolvente es de 3,5 L de tolueno con respecto a los kilogramos del compuesto de fórmula (IV).

10 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en Ci-C 4 alcohol, C3-C6 éteres cíclicos; C₁-C₃alquilo-COO-Ci-C₄ alquilo y sus mezclas. Ejemplos de disolventes apropiados para la etapa (b) incluyen metanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, acetato de isopropilo. En una realización preferida, la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo y sus mezclas; preferentemente metanol.

20 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente en una cantidad comprendida desde 0,5 hasta 5 L de disolvente con respecto a los kilogramos del compuesto de fórmula (IV); preferentemente comprendida desde 1 hasta 3 L de disolvente con respecto a los kilogramos del compuesto de fórmula (IV); más preferentemente la cantidad de disolvente es de 1,4 L de disolvente con respecto a los kilogramos del compuesto de fórmula (IV). En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de metanol en una cantidad comprendida desde 0,5 hasta 5 L de metanol con respecto a los kilogramos del compuesto de la fórmula (IV); preferentemente comprendida desde 1 hasta 3 L de metanol con respecto a los kilogramos del compuesto de fórmula (IV); más preferentemente la cantidad de disolvente es de 1,4 L de metanol con respecto a los kilogramos del compuesto de fórmula (IV).

30 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de tolueno y la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de metanol.

35 Como se ha mencionado anteriormente, el segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio que comprende: (c) suspender la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio con etanol a temperatura de reflujo durante el periodo de tiempo necesario para convertir la Forma cristalina III en la Forma cristalina A; y (d) enfriar a una temperatura comprendida desde 20 °C hasta 30 °C. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la etapa (c) del procedimiento para la preparación de la forma cristalina A del pamoato de pirvinio se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del etanol durante un periodo de tiempo comprendido desde 1 hasta 5 h; 40 5 preferentemente durante 1 h. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el procedimiento para la preparación de la forma cristalina A del pamoato de pirvinio además comprende (e) separar la Forma cristalina A obtenida en la etapa (d); y (f) lavar la Forma cristalina A obtenida en la etapa (e) con etanol. La Forma cristalina A así obtenida también es 45 50 10 parte de la invención.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el procedimiento para la preparación de la Forma cristalina A comprende la preparación de la Forma cristalina III del

pamoato de pirvinio como se define en la presente invención; seguido por la conversión de la Forma cristalina III en la Forma cristalina A según se define en la presente invención.

5 Como se ha mencionado anteriormente, el tercer aspecto de la invención se refiere a una Forma cristalina A del pamoato de pirvinio caracterizada por tener un difractograma de rayos X que comprende picos característicos a 2,8, 5,1,7,2, 8,9, 9,6, 9,9,15,9,16,3,17,9, y $21,0 \pm 0,2$ grados 2 theta medido en un difractómetro de rayos X con radiación Ka de Cu (1,5418 Å). En una realización, la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio se caracteriza por tener un difractograma de rayos X que además comprende picos característicos a 2,8, 5,1,7,2, 8,9, 9,6, 9,9,13,4,14,3,15,9,16,3,17,2,17,9,19,2,19,8, 21,0, 22,2, 22,7, y $24,1 \pm 0,2$ grados 2 theta medido en un difractómetro de rayos X con radiación Ka de Cu (1,5418 Å). Más específicamente, esta Forma cristalina A se caracteriza por presentar un patrón de picos en el difractograma de rayos X en polvo, expresado en unidades 2 theta en grados, 20 (°), que se muestra en la siguiente Tabla 1.

15 Tabla 1: Lista de picos característicos obtenidos por difractograma de rayos X de la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio:

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
2,8	21,9	16,3	9,2
5,1	7,5	17,2	6,8
7,3	5,6	17,9	100
8,9	32,1	19,2	12,0
9,6	35,1	19,8	10,1
9,9	18,3	21,0	16,8
13,4	5,2	22,2	9,5
14,3	6,8	22,7	12,6
15,9	22,7	24,1	13,1

20 En una realización, la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio además se puede caracterizar por tener un difractograma de rayos X como se muestra en la Fig. 1.

En una realización particular, la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio se caracteriza por tener un espectro de infrarrojos (IR) que muestra los siguientes picos (± 5 cm⁻¹): 1615,1586, 1571,1496,1450,1356,1295,1255,1220,1188,1162,1025,1007, 948, 809, 766 y 703 cm⁻¹. En una realización, la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio se caracteriza por tener el espectro de infrarrojos (IR) que se muestra en la Fig. 2.

30 En una realización, la pureza química de la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio de la presente invención es igual o superior al 99 % de superficie; preferentemente igual o superior al 99,5 % de superficie; más preferentemente igual o superior al 99,8 % de superficie; en particular igual o superior al 99,95 % de superficie medida por HPLC. En una realización, la pureza polimórfica de la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio es tal que no son detectables otras formas cristalinas del pamoato de pirvinio por medición de la difracción de rayos X en polvo utilizando un difractómetro de rayos X con radiación Ka de Cu A = 1,5406 Å.

40 Una ventaja de la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio de la presente invención radica en el hecho de que se obtiene con altos rendimientos y una alta pureza; y tiene propiedades físico-mecánicas que permiten una buena manipulación para la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas que satisfagan las estrictas normas farmacéuticas para su administración oral.

Otra ventaja de la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio de la presente invención es que permite la eliminación y/o reducción de la cantidad de impurezas del pamoato de pirvinio, en particular de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio. A continuación, la Forma cristalina A es útil como intermedio para la preparación de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio.

5

El cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, el procedimiento para la preparación de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio comprende: (g) suspender la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio con una mezcla de agua y etanol a temperatura de reflujo durante el periodo de tiempo necesario para convertir la Forma cristalina A en la Forma cristalina III; preferentemente durante un periodo de tiempo comprendido desde 15 hasta 20 h; (h) separar la Forma cristalina III obtenida en la etapa (g) a una temperatura comprendida desde 90 °C hasta 95 °C; y (i) lavar la Forma cristalina III obtenida en la etapa (h) primero con agua caliente a una temperatura comprendida desde 90 °C hasta 95 °C y, a continuación con etanol.

10
15

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la relación volumétrica entre el agua y el etanol en la etapa (g) está comprendida desde 15:1 hasta 10:1; preferentemente comprendida desde 14:1 hasta 11:1.

20

El quinto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la purificación de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio. El procedimiento comprende la preparación de la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio de la Forma cristalina III por el procedimiento de la invención y a continuación, transformar la Forma cristalina A en la Forma cristalina III por el procedimiento que se define anteriormente. Todas las realizaciones descritas anteriormente para la preparación del pamoato de pirvinio, Forma cristalina III y Forma cristalina A también se aplican al procedimiento para la purificación de la Forma cristalina III del quinto aspecto de la invención.

25
30

El procedimiento para la purificación de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio que comprende la preparación de la Forma A cristalina y, a continuación la transformación de la Forma cristalina A en la Forma cristalina III permite reducir la cantidad de impurezas totales desde el 0,66 % hasta el 0,24 % en peso medido por HPLC. Como se muestra en los ejemplos, este procedimiento en particular permite la reducción de la cantidad del subproducto pamoato de (E)-2-[2-(2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-il)-vinil]-1-metil-6-metilamino-quinolinio desde el 0,21 % hasta el 0,12 % en peso medido por HPLC. Por lo tanto, la pureza química de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio obtenida por el procedimiento del quinto aspecto de la invención es igual o superior al 99 % de superficie; preferentemente igual o superior al 99,5 % de superficie; más preferentemente igual o superior al 99,8 % de superficie; en particular igual o superior al 99,95 % de superficie medida por HPLC. En una realización, la pureza polimórfica de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio es tal que no son detectables otras formas cristalinas del pamoato de pirvinio por medición de difracción de rayos X en polvo utilizando un difractómetro de rayos X con radiación Ka de Cu $\text{Å} = 1,5406 \text{ Å}$.

35
40
45

Como se ha mencionado anteriormente, el sexto aspecto de la invención se refiere a la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio caracterizada por tener un difractograma de rayos X que comprende picos característicos a 6,0, 8,6, 9,5,10,3,10,5,14,3,14,9,16,6,17,4,18,1,19,1, 19.7, 20,6, 21,5, 22,0, 22,6, 23,6, 24,9 $\pm 0,2$ grados 2 theta medido en un difractómetro de rayos X con radiación Ka de Cu (1,5418 Å). En una realización, la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio se caracteriza por tener un difractograma de rayos X que además comprende picos característicos a 6,0, 8,6, 9,5, 9,9, 10,3, 10,5, 10,7, 11,2, 12,9, 14,3, 14,5, 14,9, 16,6, 16,9, 17,4, 18.1.19.1.19.7, 20,0, 20,6, 21,5, 22,0, 22,6, 23,6, 24,5, 24,9, y 26,4 $\pm 0,2$ grados 2 theta

50

medido en un difractómetro de rayos X con radiación Ka de Cu (1,5418 Å). Más específicamente, esta Forma cristalina III se caracteriza por presentar un patrón de picos en el difractograma de rayos X en polvo, expresado en unidades 2 theta en grados, 2θ (°), que se muestra en la siguiente Tabla 2.

5 Tabla 2: Lista de picos característicos obtenidos por difractograma de rayos X de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio:

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
6,0	36,7	17,4	45,7
8,6	16,5	18,1	43,3
9,5	100,0	19,1	16,6
9,9	28,3	19,7	25,3
10,3	39,0	20,0	25,5
10,5	48,0	20,6	16,4
10,7	24,1	21,5	14,0
11,2	11,0	22,0	19,3
12,9	4,9	22,6	33,9
14,3	77,6	23,6	17,2
14,5	13,3	24,5	16,9
14,9	22,9	24,9	27,7
16,6	36,4	26,4	17,9
16,9	22,7		

10 En una realización, la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio además se puede caracterizar por tener un difractograma de rayos X como se muestra en la Fig. 3.

En una realización particular, la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio se caracteriza por tener un espectro de infrarrojos (IR) que presenta los siguientes picos (± 5 cm⁻¹): 3360 (pico ancho), 1618, 1590, 1573, 1500, 1450, 1382, 1357, 1298, 1254, 1224, 1192, 1162, 1031, 1008, 957, 859, 813, 755, y 707 cm⁻¹. En una realización, la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio se caracteriza por tener el espectro de infrarrojos (IR) tal como se muestra en la Fig. 4.

20 Como se ha mencionado anteriormente, el séptimo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina A o de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio como se define en el presente documento, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la composición farmacéutica pueden estar en forma de composición farmacéutica oral. Las composiciones de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos muy conocidos en el estado de la técnica. Los excipientes y/o vehículos adecuados, y sus cantidades, se pueden determinar fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con el tipo de formulación a preparar.

30 También forman parte de la invención las Formas cristalinas A y III de pamoato de pirvinio como se define en el presente documento para su uso como antihelmíntico, en particular para uso en el tratamiento de la enterobiasis. También forma parte de la invención el uso de las Formas cristalinas A y III de pamoato de pirvinio para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enterobiasis. Este aspecto también se podría formular como método para el tratamiento de la enterobiasis, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de las Formas cristalinas A y III de pamoato de pirvinio, junto con excipientes o

vehículos farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite, incluyendo un ser humano.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variaciones, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, la palabra "comprende" engloba el caso de "que consiste en". Objetos, ventajas y características adicionales de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de la descripción o se pueden aprender con la puesta en práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitantes de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas descritas en este documento.

Ejemplos

15 Consideraciones generales

Los desplazamientos químicos del protón (^1H) y del carbono (^{13}C) se obtuvieron con un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker. Los desplazamientos químicos se dan en ppm, con referencia interna al disolvente deuterado. La masa molecular se ha confirmado mediante infusión directa en el espectrómetro Waters micromass ZQ 2000 con una sonda de electropulverización (ES).

25 El contenido de agua se realizó en un 831 Karl Fischer Coulometer con un procesador de muestras 774 Oven Sample Processor. La muestra sólida se calienta en el horno; el agua liberada se transporta en una corriente de gas portador seco a la célula de valoración de Karl Fischer con un electrodo generador sin diafragma, en donde se determina con Hydranal Coulomat E reactiva.

30 Los análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD) se realizaron intercalando las muestras de polvo entre películas de poliéster de 10 micrómetros de espesor o películas de poliamida (Kapton) de 15 micrómetros de espesor y se analizó en un difractómetro de polvos PANalytical X'Pert PRO MPD q/q de 240 milímetros de radio, en una configuración de haz convergente con un espejo de focalización y una geometría plana de transmisión de la muestra, en las siguientes condiciones experimentales: radiación $K\alpha$ de Cu ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$); potencia de trabajo: 35 45 kV y 40 mA; rendijas de haz incidente que definen una altura del haz de 0,4 milímetros; haces incidentes y difractados de rendijas Soller de 0,02 radianes; detector de PIXcel: longitud activa = $3,347^\circ$; barridos 20/0 de 2 a $40^\circ 2\theta$ con un tamaño de paso de $0,026^\circ 2\theta$ y un tiempo de medición de 76 segundos por paso. El difractograma de rayos X muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta ($^\circ$)) de la forma cristalina de la sal pamoato de pirvinio de fórmula (I).

Los espectros de Infrarrojos por Transformadas de Fourier - Reflectancia total atenuada (FT-IRATR) se registraron en un espectrómetro FT-IR Perkin Elmer Spectrum Two con accesorio de toma de muestras de reflectancia total atenuada universal (UATR) (UATR Two). La muestra se coloca en la placa de ATR y la medida se lleva a cabo en el intervalo de $4000\text{-}450 \text{ cm}^{-1}$. El término "IR o espectro/espectros IR" cuando se usa en este contexto se refiere a los espectros registrados en las condiciones mencionadas anteriormente.

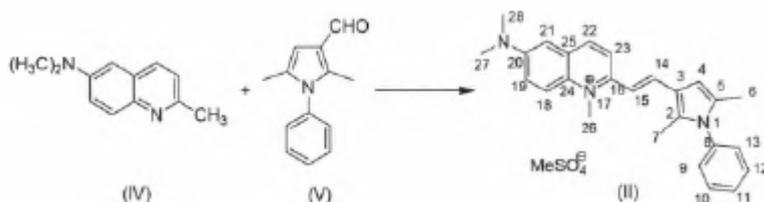
50 Cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Los análisis de HPLC se realizaron con un Waters 2695 y un módulo de separación Waters 1525 con un detector UV PDA 2996 o Dual 2487; utilizando las siguientes condiciones: disolventes: formiato de amonio (calidad analítica); ácido fórmico (calidad analítica); acetonitrilo (calidad HPLC); metanol (calidad HPLC); y agua purificada (calidad Milli-Q); Columna: XBridge C18 (waters; $150 \times 4,6 \text{ mm}$) 3,5 micras; Caudal:

0,7 ml/min; Volumen de inyección: 10 µl; Temperatura de inyección: 25 °C; detección UV: 344 nm; Muestra disuelta en acetonitrilo:formiato de amonio 10 mM (pH 3,3); Gradiente:

Tiempo (min)	% de acetonitrilo	% de formiato de amonio	curva
0	35	65	
27	60	40	6
30	75	25	1
35	35	65	1

5 Ejemplo 1. Preparación de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio

Etapa 1. Preparación de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II)



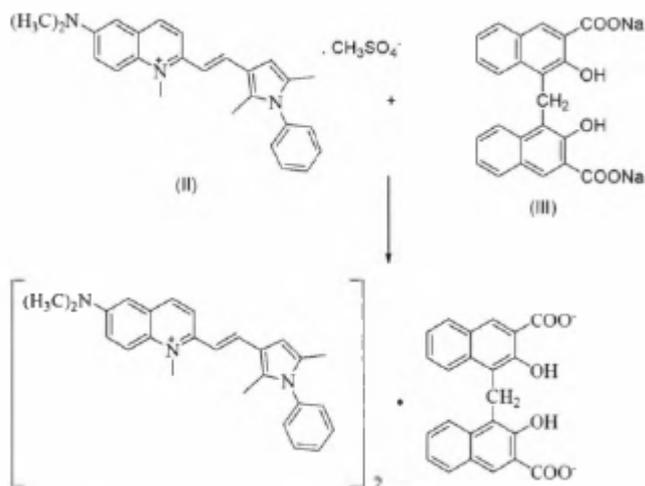
10 Una mezcla de 6-dimetilaminoquinaldina de fórmula (IV) (150 kg) en tolueno (525 L) se calentó a 45-50 °C durante 30 minutos hasta su disolución completa. Después de enfriar a 25-30 °C, se añadió lentamente sulfato de dimetilo (105 kg) y la mezcla se mantuvo a 75-85 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución caliente de 2,5-dimetil-1 -fenil-1 H-pirrol-3-carbaldehído de fórmula (V) (126,45 kg) en metanol (210 L). Después, se añadió piperidina (48 kg), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h aproximadamente y el disolvente se destiló al vacío para obtener metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) como sólido pastoso. Una vez que se enfría el sólido pastoso obtenido, se añadió metanol (114 L) y acetona (380,7 L) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora aproximadamente. A continuación, el contenido del reactor se enfrió a 0-10 °C al menos 2 horas, se centrifugó y el sólido obtenido se lavó con acetona (40 L) para obtener el metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) (240 kg, rendimiento 60,8 % y 77,2 % con respecto a los compuestos (IV) y (V), respectivamente).

Metilsulfato de pirvinio de fórmula (II):

25 IR (ATR, cm⁻¹): 1616,1585 y 1571 (arom.), 1374,1354, 1228 y 1057(CH₃O-SO₃-), 1012, 707. MS: 382 (M⁺)

30 RMN 1H (300 MHz; DMSO): 8,50 (d, J=9 Hz, 1H, CH H(22)), 8,42 (d, J=9 Hz, 1H, CH H(23)), 8,21 (d, J= 9 Hz, 1H, CH H(18)), 8,06 (d, J=15 Hz, 1H, CH H(14) o HC(15)), 7,57 (m, 4H, CH H(11)+H(19)+H(10)+H(12)), 7,35 (d, J=6 Hz, 2H, CH H(9)+H(13)), 7,20 (j, J=2,7 Hz, 1H, CH H(21)), 7,19 (d, J=15 Hz, 1H, CH HC(15) o H(14)), 6,72 (s, 1H, CH HC(4)), 4,35 (s, 3H, CH₃ MeS₀₄ o H(26)), 3,37 (s, 3H, CH₃ H(26) o MeS₀₄), 3,09 and 3,02 (s, 6H CH₃ H(27)+H(28)), 2,23 (s, 3H, CH₃ H(6) o H(7)), 2,00 (s, 3H, CH₃ H(7) o H(6)),

35 Etapa 2. Preparación de pamoato de pirvinio



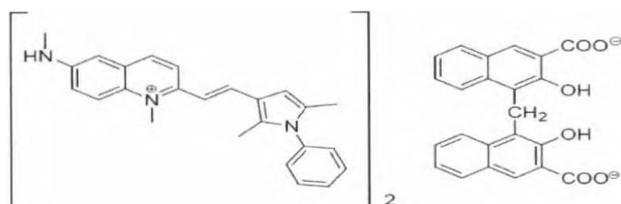
Una mezcla de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) obtenida en la etapa 1 (40 kg) en agua (1000 L) se calentó a reflujo durante 1 hora aproximadamente. A continuación, se añadió lentamente una solución caliente de pamoato disódico de fórmula (III) (19,3 kg) en agua (130 L) y 20 amoniaco (7 L) sobre el contenido del reactor. Después de calentar a reflujo durante 9-10 horas, la mezcla se enfrió a 50-60 °C, se añadió etanol (75 L), de nuevo se sometió a reflujo durante 1 hora aproximadamente y se centrifugó en caliente. A continuación, el sólido obtenido se lava primero con agua caliente (1000 L) y a continuación con etanol (35 L) para dar pamoato de pirvinio, que se secó al vacío durante 14-17 horas a 84-88 °C y, finalmente, se molió para obtener la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio que tiene un contenido de agua medida por el método de Karl Fisher Igual o inferior al 6,0 % en peso (46 kg, rendimiento del 100 %, KF 4,5 %). La Forma cristalina III del pamoato de pirvinio tiene una pureza por HPLC del 99,34 % de superficie, un contenido de la impureza con la fórmula pamoato de (E)-2-[2-(2,5-dimetil-1-fenil-1 H-pirrol-3-il)-vinil]-1 -metil-6-metilamino-quinolinio del 0,21 % de pureza en superficie por HPLC; y un contenido de impurezas desconocidas del 0,45 % de pureza en superficie por HPLC.

Pamoato de pirvinio:

MS: 382.3 (M+)

RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,49 (d, J= 9 Hz, 2H, H22), 8,43 (d, J= 9 Hz, 2H, Ha), 8,12 (2d, J= 10 Hz, 4H, H18.H37). 8,10 (s, 2H, H33), 8,08 (d, J= 15 Hz, 2H, His), 7,6-7,4 (m, 10H, H10, H11, Hiz, H19, H34), 7,37-7,34 (2d, 4H, H9, H«), 7,21 (d, J= 15 Hz, 2H Hu), 7,20 (s, 2H, H21), 7,06 (m, 2H, H»), 6,96 (m, 2H, H35), 6,72 (s, 2H, H4), 4,64 (s, 2H, H29(CH2)), 4,34 (s, 6H, H26 (CHj)), 3,08 (s, 12H, H27 and H28 (CHs)), 2,23 (s, 6H, H7 (CHs)), 2,00 (s, 6H, H6 (CH3)).

Pamoato de (E)-2-[2-(2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-il)-vinil]-1-metil-6-metilamino-quinolinio:



5 RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) 5 (ppm): 8,48 (d, J= 9 ,1H, HC(22)), 8,41 (d, J= 9 ,1H, HC(23)), 8,20- 8,12 (m+s, 3H, HC(18)+HC(34)+HC(37)), 8,04 (d, J= 1 5 ,1H, HC(15)), 7,58 (m, 5H, HC(10),HC(11), HC(12), HC(19), HC(34)), 7,38 (m, 2H, HC(9), HC(13)), 7,20 (d, J=15,1H HC(14), 7,07 (t, J=7 Hz, 1H, HC(35)), 6,95 (m, 2H, HC(19)+HC(21)), 6,82 (m, 1H, HC(Ar)), 6,70 (s, 1H, HC(4), 4,64 (s, 2H, H₂C(29), 4,33 (s, 3H, H₂C(26), 3,34 (s, H₂O), 2,82 (d, J-5 Hz, 3H, H₃C(27)), 2,22 (s, 3H, H₃C(7)), 2,00 (s, 3H, H₃C(6)).

Ejemplo 2. Purificación de la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio

10 Etapa 1. Preparación de la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio

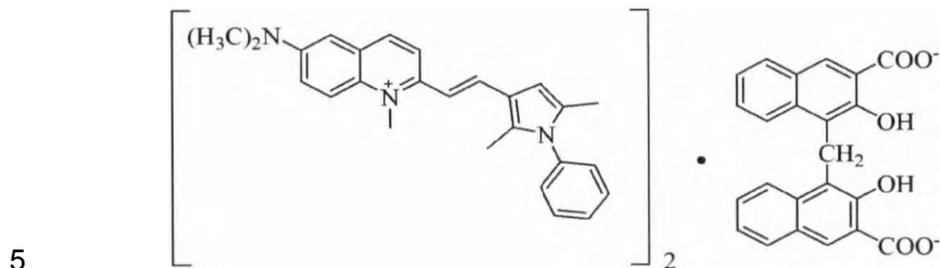
15 Se mezclaron la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio obtenida en la etapa 2 del Ejemplo 1 (60 g) y etanol (1500 ml) en un reactor. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante al menos 1 hora. A continuación, el contenido del reactor se enfrió a 20-30 °C y se mantuvo a esa temperatura durante al menos 1 hora, y después de ese tiempo, el etanol se centrifugó. A continuación, el sólido obtenido se lavó con etanol (300 ml). Se obtuvo la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio como sólido marrón. La Forma cristalina A del pamoato de pirvinio tiene una pureza por HPLC del 99,69 % de superficie, un contenido de la impureza con la fórmula pamoato de (E)-2-[2-(2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-il)-vinil]-1-metil-6-metilamino-quinolinio del 0,12 % de pureza en superficie por HPLC, y un contenido de impurezas desconocidas del 0,19 % de pureza por HPLC.

Etapa 2. Conversión de la Forma cristalina A a la Forma cristalina III del pamoato de Pirvinio.

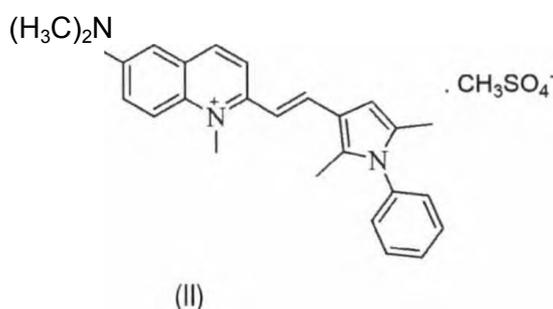
25 Se mezclaron la Forma cristalina A del pamoato de pirvinio obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 2, etanol 96° (120 ml) y agua (1500 ml) en un reactor. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. A continuación, a la temperatura de reflujo, se centrifugó el contenido del reactor. A continuación, el sólido obtenido se lavó con agua caliente (1500 ml) y con etanol (120 ml). Se obtuvo la Forma cristalina III del pamoato de pirvinio como sólido de color rojo y se secó en un horno al vacío a 85 °C durante 15 h (53,5 g, dos etapas con un rendimiento global del 89 %, KF 5,8 %). La Forma cristalina III del pamoato de pirvinio tiene una pureza por HPLC del 99,76 % de superficie, un contenido de impureza con la fórmula pamoato de (E)-2-[2-(2,5-dimetil-1-fenil-1 H-pirrol-3-il)-vinil]-1 -metil-6-metilamino-quinolinio del 0,12 % de pureza en superficie por HPLC, y un contenido de impurezas desconocidas del 0,12 % de pureza en superficie por HPLC.

REIVINDICACIONES

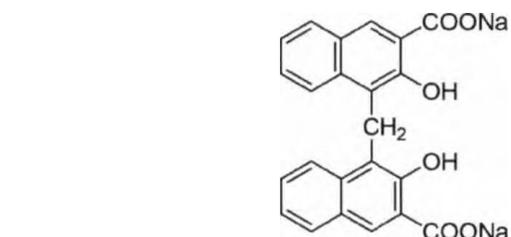
1. Procedimiento para la preparación de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I),



que comprende la reacción de la sal de metilsulfato de pirvinio de fórmula (II),



con pamoato disódico de fórmula



opcionalmente, en presencia de una base.

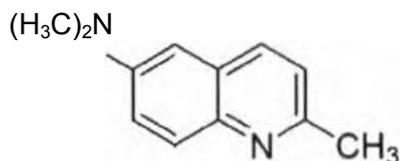
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la base es amoníaco.

20 3. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la relación molar entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) está comprendida desde 1,33 hasta 2,00.

25 4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el procedimiento se realiza en presencia de una mezcla de agua y C₁-C₄ alcohol y entonces el procedimiento da la Forma cristalina III de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I).

30 5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el procedimiento además comprende en primer lugar la preparación del compuesto de fórmula (II):

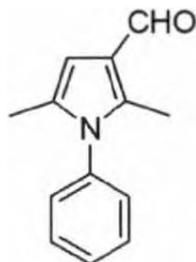
a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV),



con sulfato de dimetilo; y

5

b) haciendo reaccionar la mezcla obtenida en la etapa a) con un compuesto de fórmula (V)



10 en presencia de una base.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación. 5, donde: la etapa a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en C₁-C₄ hidrocarburos, C₃-C₆ éteres cíclicos, C₁-C₃ alquilo -COO- C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ halo hidrocarburos; y sus mezclas; y la etapa b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en C₁-C₄ alcohol, C₃-C₆ éteres cíclicos; C₁-C₃ alquilo-COO-C₁-C₄ alquilo; y sus mezclas.

15

7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-6, donde:

20 la etapa a) se lleva a cabo en presencia de tolueno; y

la etapa b) se lleva a cabo en presencia de metanol.

8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde la base de la etapa b) es piperidina.

25

9. Un procedimiento para la preparación de una Forma cristalina A de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I) que comprende:

(c) suspender la Forma cristalina III de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I) con etanol a temperatura de reflujo durante el periodo de tiempo necesario para convertir la Forma cristalina III en la Forma cristalina A; y

30

(d) enfriar a una temperatura comprendida desde 20 °C hasta 30 °C.

35

10. El procedimiento para la preparación de la Forma cristalina A de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I) según la reivindicación 9, en el que la etapa (c) se lleva a cabo durante un periodo de tiempo comprendido desde 1 hasta 5 h.

11. Un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina III de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I) que comprende:

40

(g) suspender la Forma cristalina A de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I) con una mezcla de agua y etanol a temperatura de reflujo durante el periodo de tiempo necesario para convertir la Forma cristalina A en la Forma cristalina III;

5 (h) separar la Forma cristalina III obtenida en la etapa (g) a una temperatura comprendida desde 90 °C hasta 95 °C; y

(i) lavar la Forma cristalina III obtenida en la etapa (h) primero con agua caliente a una temperatura comprendida desde 90 °C hasta 95 °C y después con etanol.

10 12. Un procedimiento para la purificación de la Forma cristalina III de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I), que comprende preparar la Forma cristalina A de la sal pamoato de pirvinio de fórmula (I) a partir de la Forma cristalina III obtenida por el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 9-10 y a continuación transformar la forma cristalina A en la
15 Forma cristalina III por el procedimiento de la reivindicación 11.

13. Una Forma cristalina A de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I) caracterizada por tener un difractograma de rayos X que comprende picos característicos a 2,8, 5,1, 7,2, 8,9, 9,6, 9,9,15,9,16,3,17,9, 21,0 ± 0,2 grados 2 theta medido en un difractor de rayos X con radiación Ka de Cu (1,5418 Å).
20

14. Una Forma cristalina III de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I) caracterizada por tener un difractograma de rayos X que comprende picos característicos a 6,0, 8,6, 9,5,10,3,10,5,14,3,14,9,16,6,17,4,18,1,19,1,19,7, 20,6, 21,5, 22,0, 22,6, 23,6, y 24,9 ± 0,2 grados 2 theta medido en un difractor de rayos X con radiación Ka de Cu (1,5418 Å).
25

15. Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las formas cristalinas de la sal de pamoato de pirvinio de fórmula (I) definida en cualquiera de las reivindicaciones 13-14, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

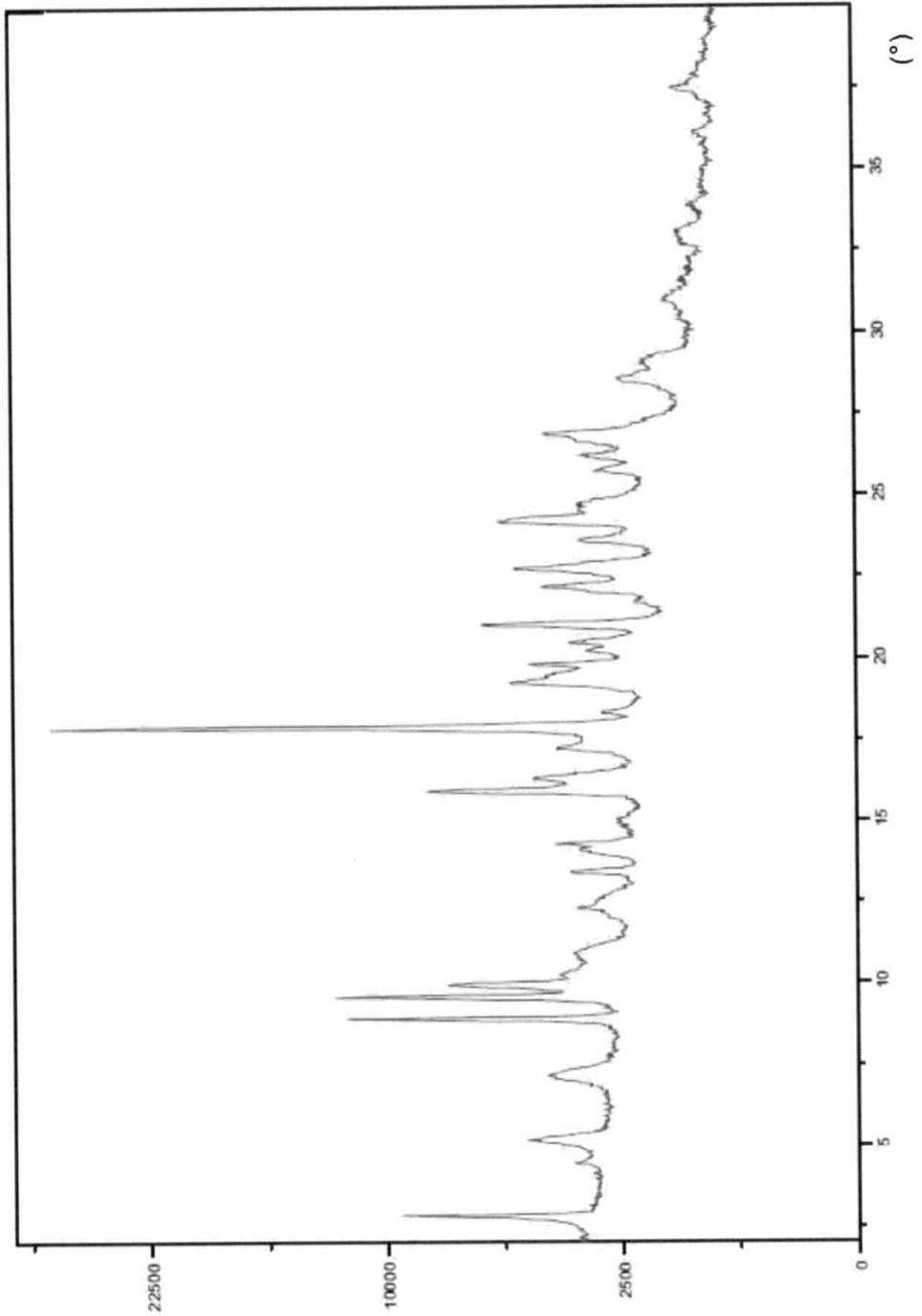


Figura 1

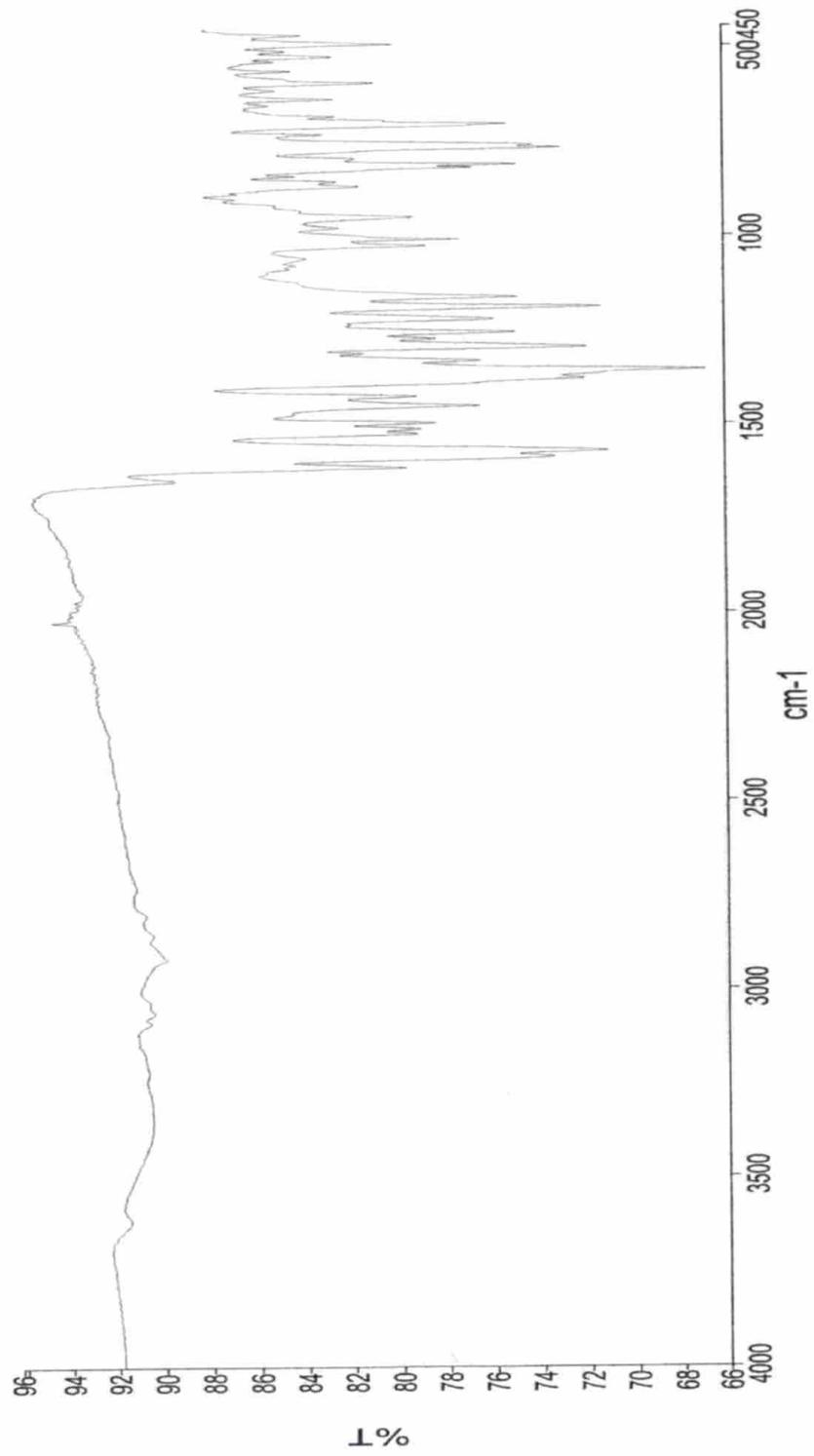


Figura 2

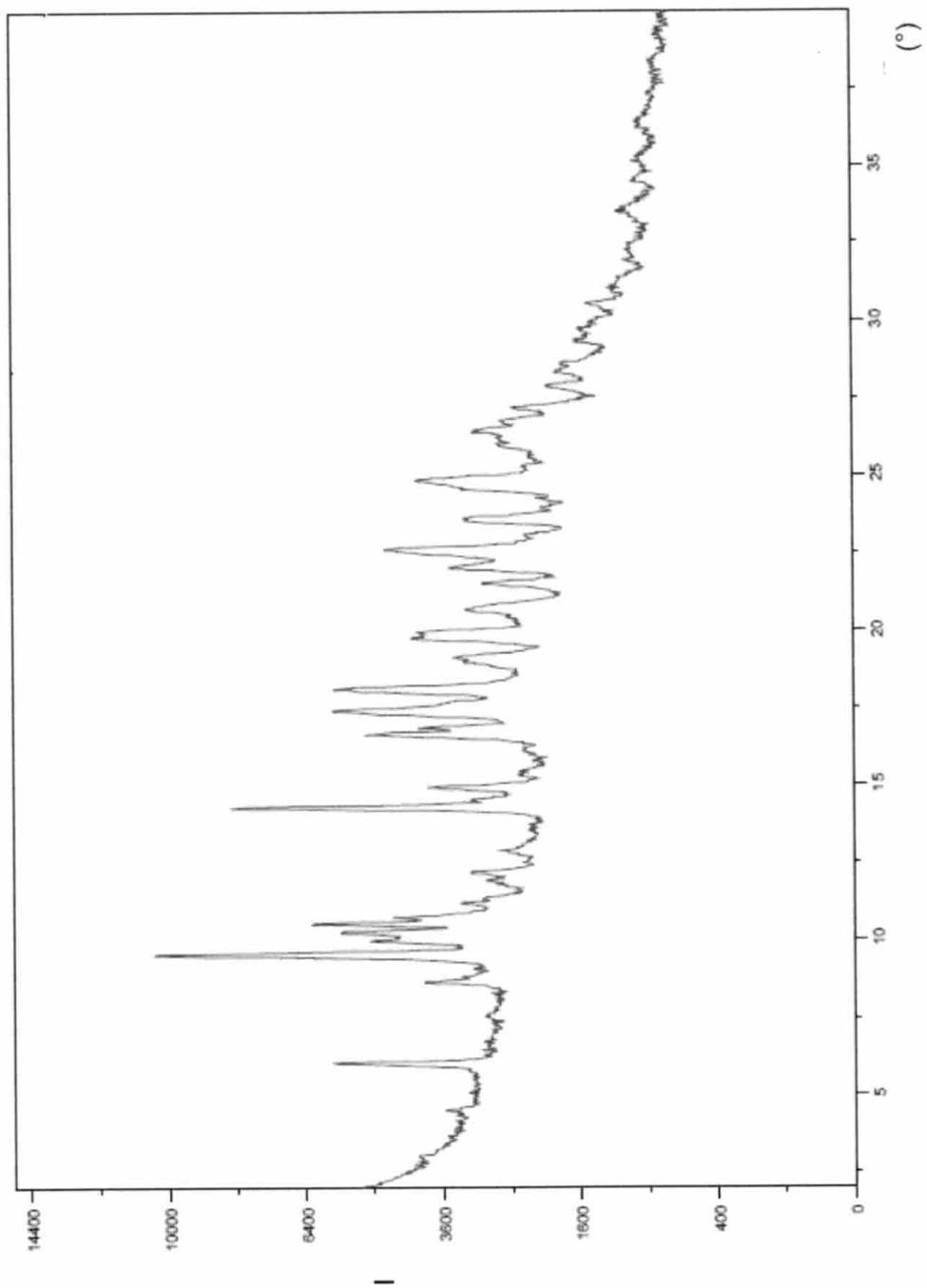


Figura 3

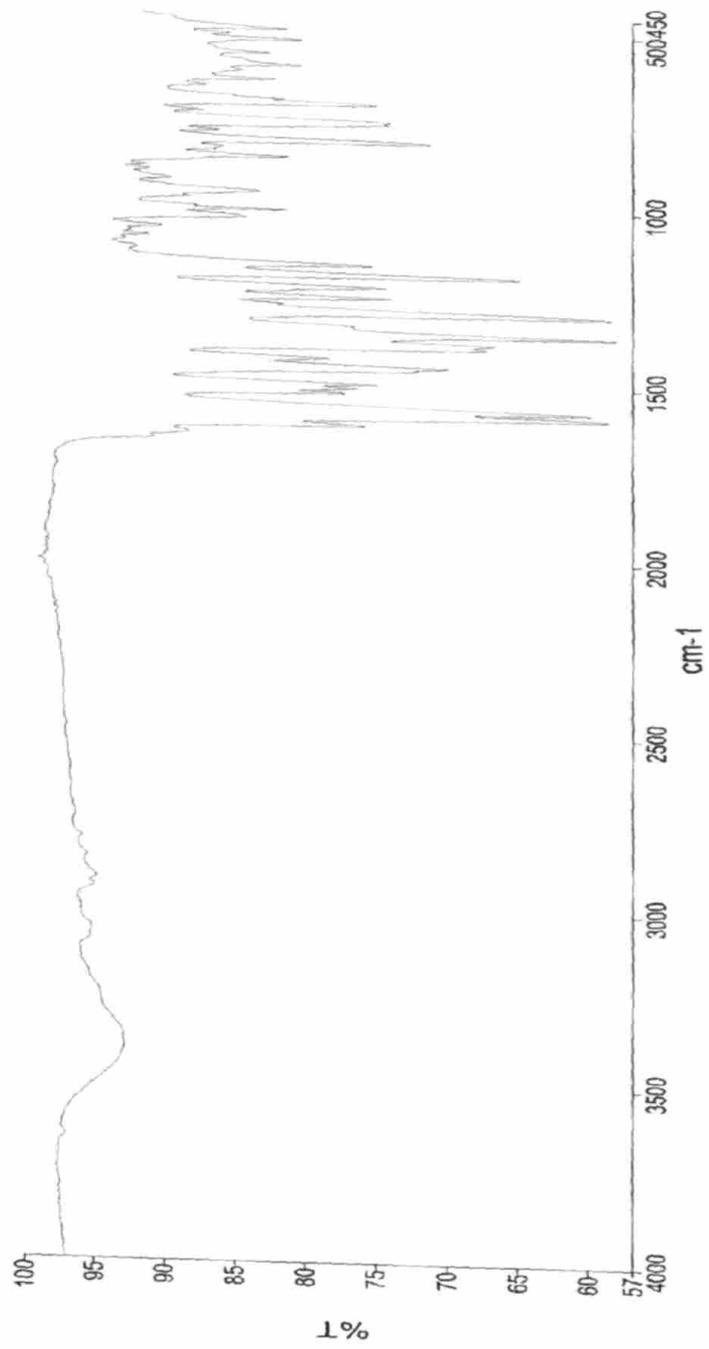


Figura 4



- ②① N.º solicitud: 201700479
②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.03.2017
③② Fecha de prioridad: **28-02-2017**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2006/078754 A1 (IMMUSOL) 27/07/2006, Reivindicaciones 1-3, ejemplos 1,2,13	1-15
A	US 2925417 A (PARKE DAVIS) 16/02/1960, reivindicaciones, ejemplos	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
05.12.2017

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D401/06 (2006.01)

C07D215/38 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 05.12.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-15	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-15	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2006/078754 A1 (IMMUSOL)	27.07.2006
D02	US 2925417 A (PARKE DAVIS)	16.02.1960

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere, reivindicaciones 1-4, a un procedimiento para la obtención de la forma cristalina III de la sal pamoato de pirvinio de fórmula (I) de la reivindicación 1 por reacción de la sal metilsulfato de pirvinio de fórmula (II) con pamoato disódico; las reivindicaciones 5-8 se refieren a la preparación de la sal metilsulfato por reacción de los compuestos de fórmulas (IV) y (V) de la reivindicación 5 con sulfato de dimetilo.

Las reivindicaciones 9 y 10 se refieren a la preparación de la forma cristalina A de la sal pamoato de pirvinio a partir de la forma cristalina III anterior, las reivindicaciones 11 y 12 a la transformación de la forma cristalina A en la forma cristalina III y el modo para su purificación, las reivindicaciones 13 y 14 caracterizan las formas cristalinas A y III y la reivindicación 15 se refiere a la composición farmacéutica que comprende cualquiera de estas sales.

El documento D1 divulga, ver ejemplos 1,2 y 13, la sal sulfato de pirvinio a partir de la sal pamoato.

El documento D2 divulga, ver ejemplo 8 y reivindicaciones, la preparación de pamoato de pirvinio a partir del cloruro de pirvinio.

Ninguno de estos documentos divulga las formas cristalinas de la sal pamoato de pirvinio caracterizadas en la solicitud, además un técnico en la materia necesitaría ensayar diversos procedimientos para la obtención de estas formas cristalinas A y III y su purificación para obtener una forma mejorada en cuanto a solubilidad, estabilidad... para su uso farmacéutico, sin que resulte evidente del estado de la técnica anterior cuál de esos procedimientos debe utilizar.

En conclusión se considera que las reivindicaciones 1-15 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva según los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.