

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 953**

51 Int. Cl.:
C07D 209/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10013501 .1**
96 Fecha de presentación: **24.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2311805**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2011**

54 Título: **Nueva forma polimórfica de acetato de bazedoxifeno**

30 Prioridad:
25.07.2007 CZ 20070500

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.09.2012

73 Titular/es:
Zentiva, K.S.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ

72 Inventor/es:
Jirman, Josef y
Richter, Jindrich

74 Agente/Representante:
Durán Moya, Carlos

ES 2 386 953 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

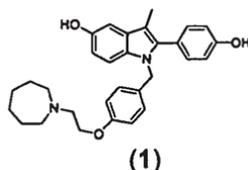
Nueva forma polimórfica de acetato de bazedoxifeno

5 **Sector técnico**

La presente invención se refiere a una nueva sal cristalina del modulador selectivo de los receptores de estrógenos 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol con ácido acético.

10 **Técnica anterior**

El bazedoxifeno (1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol) de fórmula 1:

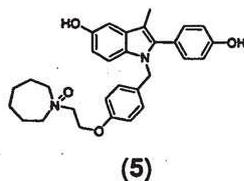
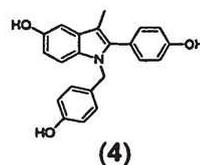
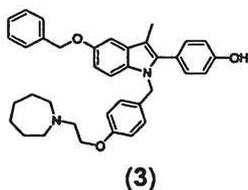
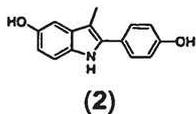


pertenece al grupo de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM, por sus siglas en inglés). Se puede encontrar una descripción más detallada de su actividad biológica, por ejemplo, en *Drugs of the Future*, 2002, 27 (2), 117-121.

La preparación del bazedoxifeno y su acetato se ha publicado en las patentes de Estados Unidos 5.998.402 y 6.479.535. La preparación del bazedoxifeno también se ha publicado en *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1654-1657. La patente de Estados Unidos 2005/0227965 A1 compara dos polimorfos cristalinos del acetato de bazedoxifeno. La patente de Estados Unidos 2005/0227964 A1 da a conocer el ascorbato de bazedoxifeno y su utilización.

La utilización de una sustancia para fines farmacéuticos conlleva exigentes requisitos en cuanto a su calidad. La operación de purificación más eficaz es la cristalización. En el caso de las sustancias que no pueden cristalizar, resulta muy difícil alcanzar criterios de calidad internacionalmente aceptados, definidos por las indicaciones de la ICH. Además, las formas amorfas de las sustancias son más susceptibles a la descomposición, particularmente a la hidrólisis o la oxidación, provocadas por su gran superficie. Según informaciones bien conocidas y verificadas, el bazedoxifeno y sus formas conocidas hasta el momento se pueden clasificar entre las sustancias difíciles de purificar y propensas a la descomposición.

El bazedoxifeno y el ascorbato de bazedoxifeno son formas no cristalinas que se pueden obtener mediante la concentración de la solución a sequedad. Por consiguiente, sin embargo, todas las sustancias no volátiles no deseadas procedentes de la síntesis o la descomposición del principio activo permanecen en la sustancia resultante. Este es el caso principalmente en el 2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol de fórmula 2 y el 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencil]-5-benciloxi-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol de fórmula 3, procedentes de la síntesis, y el 1-(4-hidroxibencil)-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol de fórmula 4 y el N-óxido de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol de fórmula 5, generados por la descomposición del bazedoxifeno.



El acetato supuestamente cristalino no resuelve el problema de la calidad. La presencia de cantidades incluso pequeñas de las impurezas mencionadas anteriormente u otras impide la cristalización del acetato de bazedoxifeno preparado según los documentos de patente de Estados Unidos 5.998.402, 6.479.535 o 2005/0227965. El acetato se puede obtener con éxito en su forma amorfa por un procedimiento modificado con un rendimiento de

aproximadamente el 40%. El acetato está sujeto a reacciones de descomposición que dan lugar a impurezas no deseadas, particularmente a la oxidación, que produce la sustancia no deseada de fórmula 5. Para evitar este proceso de descomposición, resulta habitual la adición de ácido ascórbico como antioxidante. Por lo tanto, se ha buscado una forma más adecuada de bazedoxifeno que se pueda preparar fácilmente, con un rendimiento elevado y, particularmente, con una calidad adecuada para un principio activo, y que a la vez no sea susceptible de experimentar descomposiciones no deseadas.

Descripción de la invención

10 La presente invención se refiere a una nueva sal cristalina estable de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol (bazedoxifeno) con ácido acético y a un procedimiento para su preparación, caracterizado por la reacción de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol de fórmula 1 con ácido acético en un disolvente adecuado.

15 La selección del disolvente depende de las solubilidades de la sustancia de partida y del producto, y particularmente de la capacidad del producto para formar una red cristalina fuerte en un determinado disolvente. Como disolventes, se pueden utilizar alcoholes C1-C5 (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanoles), ésteres de ácidos carboxílicos (por ejemplo, acetato de etilo), éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano o dietiléter), cetonas (por ejemplo, acetona o ciclobutanona), acetonitrilo, sus mezclas arbitrarias y mezclas con agua en cualquier proporción. Una realización preferente de la presente invención comprende la utilización de etanol o sus mezclas con agua, con acetato de etilo o con tolueno como disolvente en una proporción comprendida entre 97,5:2,5 y 90:10.

20 La estructura cristalina de dicha sal se ha caracterizado de forma inequívoca mediante los resultados de los siguientes métodos analíticos: Difracción de rayos X en polvo (en lo sucesivo, denominada DRXP), punto de fusión y calorimetría diferencial de barrido (en lo sucesivo, denominada CDB). Los resultados de los análisis se indican en los ejemplos y en las figuras adjuntas.

25 Preferentemente, la sal se caracteriza por las siguientes reflexiones en el espectro de difracción de rayos X: 13,17; 15,97; 17,95; 19,62; 20,54; 22,08; 25,27.

30 Resulta particularmente ventajoso preparar la forma cristalina de la sal de la presente invención utilizando como disolvente un alcohol (C1-C5) o sus mezclas con tolueno, DMF o acetato de etilo en una proporción comprendida entre 90:10 y 95:5. Este procedimiento conduce exclusivamente a una modificación cristalina definida (determinada mediante CDB y DRXP) y a un determinado tamaño de partícula, y, además, da lugar a una calidad y un rendimiento elevados, que se obtienen de un modo reproducible. Las características mencionadas anteriormente de la sal cristalina son muy ventajosas para su fabricación y su utilización farmacéutica.

35 En el procedimiento según la presente invención, se ha preparado un nuevo polimorfo de la sal con ácido acético (CH₃COOH) (acetato de bazedoxifeno), que se puede utilizar en la práctica para la preparación de composiciones farmacéuticamente útiles.

40 El objeto de la presente invención se expone más detalladamente en los ejemplos siguientes, que, sin embargo, no afectan en ningún sentido al alcance de la protección definida por las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

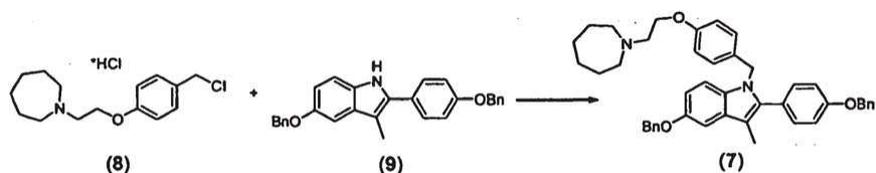
45 La figura 1 muestra la difracción de rayos X en polvo de la sal cristalina de ácido acético con bazedoxifeno como polimorfo C) preparado según el ejemplo 10 (acetato de bazedoxifeno).

50 La figura 2 muestra la curva de CDB de la sal cristalina de ácido acético con bazedoxifeno como polimorfo C) preparado según el ejemplo 10 (acetato de bazedoxifeno).

Ejemplos

EJEMPLO 1

5 Preparación de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencil]-2-(4-benciloxifenil)-5-benciloxi-3-metil-1H-indol (bazedoxifeno bencilado)

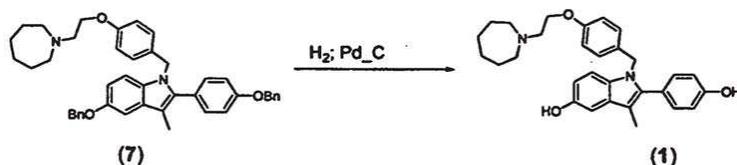


10 En una atmósfera inerte, se suspendió NaH (2,7 g; 112 mmol) en DMF (80 ml). Se añadió 5-benciloxi-2-(4-benciloxifenil)-3-metil-1H-indol (11 g; 26 mmol) a 0-5°C y la suspensión se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió una solución de cloruro de 4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencilo (8 g; 26 mmol) gota a gota en DMF (30 ml) a lo largo de 1 hora. Se desconectó el enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2,5 horas. A continuación, se añadió cuidadosamente agua (1,2 ml) gota a gota a la mezcla de reacción y la misma se filtró a través de una capa fina de celite. Se añadieron otros 35 ml de agua gota a gota al filtrado amarillo brillante con agitación intensa.

15 El producto blanco separado se filtró y se lavó con metanol. El rendimiento del producto bruto fue de 13,7 g (81%). El producto bruto se disolvió en 70 ml de acetato de etilo con una pequeña cantidad de carbón activado y se filtró aún en caliente. Se añadieron 100 ml de metanol al filtrado. El rendimiento de cristalización fue del 80,5%. Punto de fusión = 109-112°C. Contenido por HPLC del 99,8%.

EJEMPLO 2

25 Preparación de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol (bazedoxifeno).



30 El compuesto de partida, el bazedoxifeno bencilado de fórmula 7 (4,8 g; 7,38 mmol), se disolvió en una mezcla de etanol/THF (1:1) (80 ml) y se añadió el catalizador, 2,34% de Pd/C (0,4 g) en una atmósfera inerte. A continuación, la mezcla de reacción se agitó en la atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. El catalizador se separó por filtración a través de una capa de celite en atmósfera inerte. El filtrado transparente e incoloro obtenido se concentró a sequedad.

35 Se obtuvieron 3,43 g (99%) de la base de bazedoxifeno en forma de espuma sólida de color blancuzco. Contenido por HPLC del 98,8%.

EJEMPLO 3

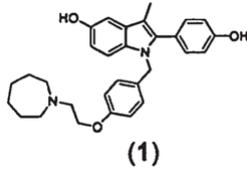
40 Preparación de la sal de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol con ácido acético (acetato de bazedoxifeno).

45 El compuesto de partida, el bazedoxifeno bencilado de fórmula 7 (3 g; 4,6 mmol) se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se añadió el catalizador, 2,34% de Pd/C (0,25 g) en una atmósfera inerte. A continuación, la mezcla de reacción se agitó en la atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. El catalizador se separó por filtración a través de una capa de celite en atmósfera inerte. El filtrado transparente e incoloro obtenido se añadió a una solución de ácido acético (0,3 ml, 5,1 mmol) en la mezcla de acetato de etilo (9 ml) y etanol (2,5) gota a gota mientras se enfriaba con hielo. La sustancia blanca separada se filtró y se suspendió en 30 ml de una mezcla de acetato de etilo y etanol (95:5), y la suspensión se calentó a reflujo durante 5 minutos. Tras enfriar con hielo y filtrar, el producto se secó en un secador de vacío a 50°C.

50 Se obtuvo 1 g de acetato de bazedoxifeno (rendimiento del 41%). Punto de fusión = 139-163°C.

REIVINDICACIONES

1. Sal de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol de fórmula 1



5

con ácido acético (acetato de bazedoxifeno), la cual se caracteriza por las siguientes reflexiones en el espectro de difracción de rayos X: 13,17; 15,97; 17,95; 19,62; 20,54; 22,08; 25,27.

10

2. Utilización de la sal según la reivindicación 1 para la preparación de composiciones farmacéuticamente útiles.

Número de radiaciones

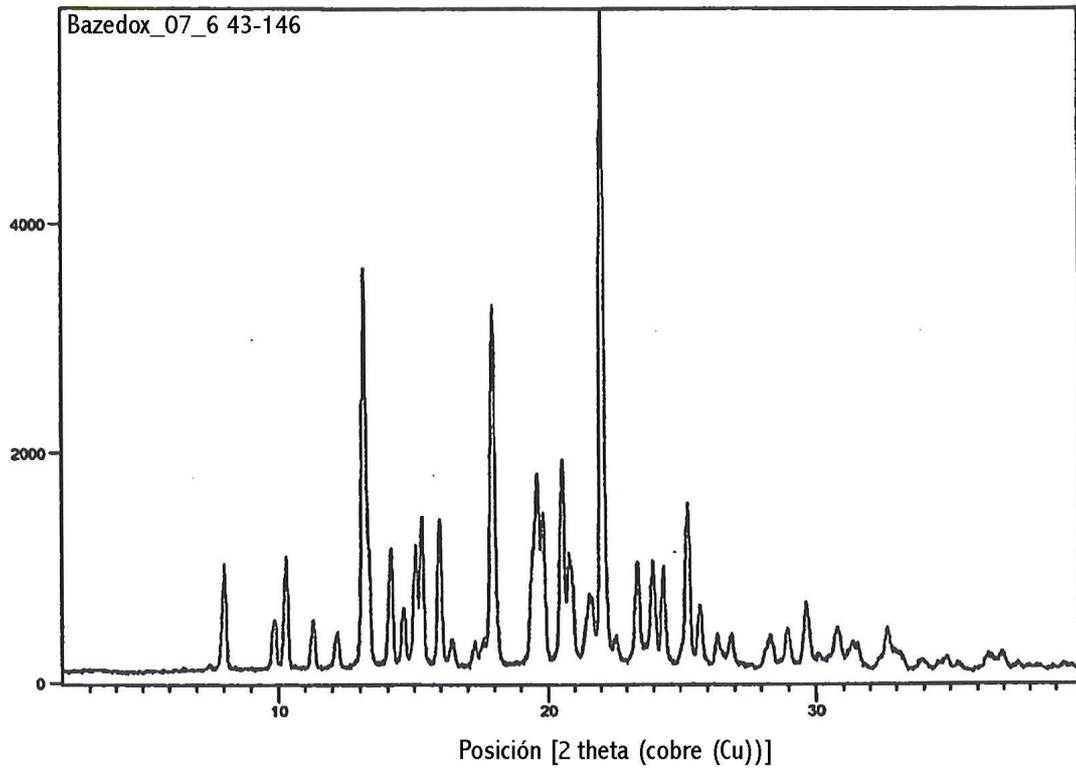


Fig. 1

Análisis térmico PerkinElmer

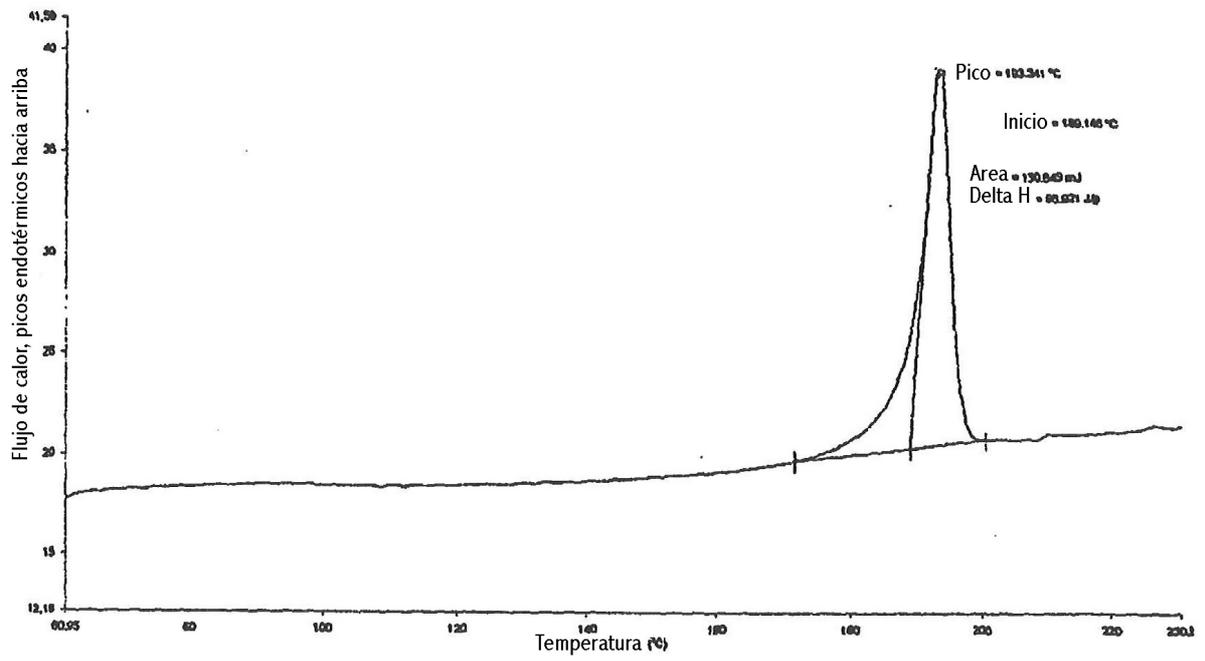


Fig. 2