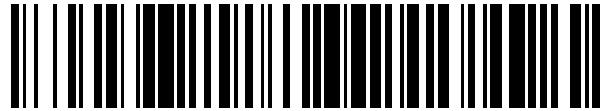


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 893**

51 Int. Cl.:

C07D 211/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2002 E 02742425 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1368313**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de clorhidrato de fexofenadina no hidratado en forma de un nuevo polimorfo**

30 Prioridad:

23.02.2001 CH 329012001

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

12.12.2013

73 Titular/es:

**CILAG AG (100.0%)
HOCHSTRASSE 201
8205 SCHAFFHAUSEN, CH**

72 Inventor/es:

KIRSCH, VOLKER

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 433 893 T3

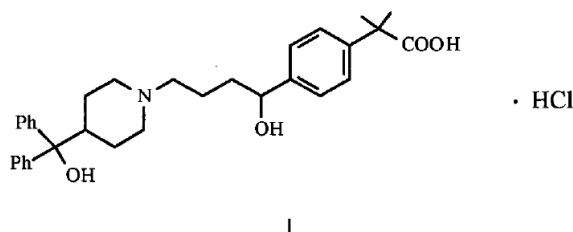
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 la preparación de clorhidrato de fexofenadina no hidratado en forma de un nuevo polimorfo

5 La presente invención se refiere al clorhidrato de fexofenadina no hidratado.

El clorhidrato de fexofenadina (clorhidrato de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α , α -dimetilfenilacético) presenta la siguiente fórmula (I)



10

15

y ha sido aprobado con el nombre comercial Allegra® por la U. S. Food and Drug Administration (FDA) como antihistamínico, antialérgico y broncodilatador.

20

El documento WO-A-95/31437 describe la preparación de polimorfos hidratados, llamados pseudomórficos, del clorhidrato de fexofenadina (forma II y forma IV) y su conversión en formas polimórficas no hidratadas (forma I y forma III) por destilación azeotrópica o recristalización con extracción de agua ("water-minimizing recrystallization").

25

El documento WO-A-00/71124 describe un clorhidrato de fexofenadina amorfo, supuestamente no hidratado, y su preparación, llevándose a cabo como etapa final un secado por pulverización o liofilización.

30

Ahora se ha descubierto que se puede preparar clorhidrato de fexofenadina no hidratado de un modo sencillo y directo, sin que sean necesarias operaciones como destilación azeotrópica, recristalización con extracción de agua o secado por pulverización o liofilización, a partir de la base de fexofenadina y ácido clorhídrico, obteniéndose el clorhidrato de fexofenadina no hidratado en forma de un nuevo polimorfo ("forma A"), mediante la suspensión de la base de fexofenadina en un alquilnitrilo inferior, la adición de una solución de ácido clorhídrico en un alcohol inferior, en un éter dialquílico inferior o en un éster de alquilo inferior de un ácido alcanocarboxílico inferior, el calentamiento de la mezcla y su posterior enfriamiento, aislándose a continuación el clorhidrato de fexofenadina no hidratado en forma del nuevo polimorfo ("forma A").

35

Los compuestos y restos denominados anteriormente "inferiores" comprenden adecuadamente hasta ocho átomos de carbono. Preferentemente, como alquilnitrilo inferior se utiliza el acetonitrilo, como alcohol inferior se utiliza el metanol, como éter dialquílico inferior se utilizan el éter dietílico o el éter diisopropílico y como éster de alquilo inferior de un ácido alcanocarboxílico inferior se utiliza el acetato de etilo.

40

La base de fexofenadina (II) se puede conseguir de modo conocido a partir del clorhidrato del correspondiente cetoéster, el 4-[1-oxo-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α , α -dimetilfenilacetato de etilo (III).

El polimorfo ("forma A") que se puede obtener, según el procedimiento de la presente invención, del clorhidrato de fexofenadina tiene un intervalo de fusión de 153°C a 156°C (CDB) y se caracteriza por los siguientes datos de difracción de rayos X (tabla 1).

Tabla 1. datos de DRX del clorhidrato de fexofenadina de forma A (d = distancia interplanar; las intensidades relativas se han tomado del diagrama de muestra en polvo obtenido por radiación $\text{CuK}\alpha$).

d (Å)	Intensidades relativas (I/I _{max}) en %
11,8	55
11,2	30
7,5	50
6,6	30
5,9	20
5,6	70
5,4	20
4,9	65
4,7	100
4,6	35
4,4	40
4,3	100
4,1	40
4,0	30
3,4	40

5 Este polimorfo es nuevo. Se puede utilizar como principio activo terapéutico y prepararse con él un medicamento que contenga dicho principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dicho medicamento es apropiado como antihistamínico, antialérgico y/o broncodilatador.

10 Los vehículos farmacéuticamente aceptables, que se pueden utilizar en la preparación de medicamentos, son bien conocidos en general y familiares para todos los expertos en la materia.

Debido a sus diferentes biodisponibilidades, tasas de liberación y solubilidades, las diferentes formas, particularmente los nuevos polimorfos, de un principio activo farmacéutico pueden resultar muy útiles para los correspondientes pacientes, ya que pueden posibilitar una reducción de la dosis y/o a un aumento de los intervalos de administración, con lo que se pueden reducir los costes de la medicación.

15 Los siguientes ejemplos 2 a 4 están destinados a ilustrar la presente invención, aunque sin limitar su alcance en ningún aspecto.

20 Ejemplos

Los espectros de DRX se obtuvieron con un sistema de difractómetro de polvo controlado por ordenador ADP1700 de Philips con rendija de divergencia automática y monocromador secundario (grafito). Se utilizó la radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda(\text{CuK}\alpha_1) = 0,15406 \text{ nm}$ y $\lambda(\text{CuK}\alpha_2) = 0,15444 \text{ nm}$) de un tubo de cobre (40 kV, 30 mA) y se registró con $\Delta(2\theta) = 0,02$ con un tiempo de recuento de 3 s en el intervalo $1,5^\circ \leq 2\theta \leq 40^\circ$.

25 Las mediciones de CDB (calorimetría diferencial de barrido) se registraron con un aparato METTLER DSC 821e con una temperatura inicial de 25°C , una temperatura final de 250°C y una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Como recipientes para las muestras se utilizaron crisoles de aluminio estándares con tapas perforadas. La cantidad de muestra fue de aproximadamente 5 mg de sustancia en cada caso.

30 Ejemplo 1

Síntesis de la base de fexofenadina

35 Se suspendieron 30 g de derivado de piperidina III, 1,7 g de borohidruro de sodio y 7,4 g de hidróxido de sodio en 200 g de etanol y 44 g de agua, se calentó a reflujo durante 3-5 h y a continuación se inactivó con 10 g de acetona. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en 200 g de agua/acetona (2:1). Se ajustó el pH a un valor de entre 5,8 y 6,0 mediante la adición de ácido acético, con lo que la base de fexofenadina cristalizó. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 60°C , obteniéndose 22 g (83%) del producto.

40 Ejemplo 2

Síntesis del clorhidrato de fexofenadina de forma A

45 Se suspendieron 86 g de base de fexofenadina en acetonitrilo (700 g) y se añadieron, a una temperatura de entre -10°C y -12°C , 30 g de una solución al 20,6 por ciento de ácido clorhídrico en éter diisopropílico. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h y a continuación se enfrió. El clorhidrato se aisló por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a vacío a 100°C . Se obtuvieron 83 g (90%) del clorhidrato de fexofenadina de forma A.

Ejemplo 3

Síntesis del clorhidrato de fexofenadina de forma A

5 Se suspendieron 10,0 g de base de fexofenadina en acetonitrilo (76 g) y se añadieron, a una temperatura de entre
-10°C y -12°C, 1,9 g de una solución al 38,6 por ciento de ácido clorhídrico en metanol. La mezcla de reacción se
calentó a temperatura de reflujo durante 1 h y a continuación se enfrió. El clorhidrato se aisló por filtración, se lavó
10 con acetonitrilo y se secó a vacío a 100°C getrocknet. Se obtuvieron 10,1 g (94%) del clorhidrato de fexofenadina de
forma A.

Ejemplo 4

Síntesis del clorhidrato de fexofenadina de forma A

15 Se suspendieron 10,0 g de base de fexofenadina en acetonitrilo (76 g) y se añadieron, a una temperatura de entre
-10°C y -12°C, 3,7 g de una solución al 19,5 por ciento de ácido clorhídrico en acetato de etilo. La mezcla de
reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h y a continuación se enfrió. El clorhidrato se aisló por
filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a vacío a 100°C. Se obtuvieron 9,8 g (91%) del clorhidrato de
20 fexofenadina de forma A.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de clorhidrato de fexofenadina no hidratado, en forma de un nuevo polimorfo ("forma A"), a partir de la base de fexofenadina y ácido clorhídrico, caracterizado porque se suspende la base de fexofenadina en un alquilnitrilo inferior, se añade una solución de ácido clorhídrico en un alcohol inferior, en un éter dialquílico inferior o en un éster de alquilo inferior de un ácido alcanocarboxílico inferior, se calienta la mezcla y luego se enfría, tras lo cual se aísla el clorhidrato de fexofenadina no hidratado en forma del nuevo polimorfo ("forma A"), presentando el clorhidrato de fexofenadina no hidratado en forma del nuevo polimorfo ("forma A") los siguientes datos de DRX (medidos con un difractómetro con radiación CuK_α):

Distancia interplanar d (Å)	Intensidades relativas (I/I_{max}) en %
11,8	55
11,2	30
7,5	50
6,6	30
5,9	20
5,6	70
5,4	20
4,9	65
4,7	100
4,6	35
4,4	40
4,3	100
4,1	40
4,0	30
3,4	40

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque como alquilnitrilo inferior se utiliza acetonitrilo y/o como alcohol inferior se utiliza metanol y/o como éter dialquílico inferior se utilizan éter dietílico o éter diisopropílico y/o como éster de alquilo inferior de un ácido alcanocarboxílico inferior se utiliza acetato de etilo.

3. Procedimiento para la preparación de un medicamento que contiene clorhidrato de fexofenadina no hidratado en forma de un nuevo polimorfo ("forma A"), caracterizado porque se suspende la base de fexofenadina en un alquilnitrilo inferior, se añade una solución de ácido clorhídrico en un alcohol inferior, en un éter dialquílico inferior o en un éster de alquilo inferior de un ácido alcanocarboxílico inferior, se calienta la mezcla y luego se enfría, tras lo cual se aísla el clorhidrato de fexofenadina no hidratado en forma del nuevo polimorfo ("forma A"), en el que el clorhidrato de fexofenadina no hidratado en forma del nuevo polimorfo ("forma A") presenta los datos de DRX según la reivindicación 1.

4. Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque el medicamento se utiliza como antihistamínico, antialérgico y/o broncodilatador.