

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 662**

51 Int. Cl.:

C07D 209/12 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2009 E 09710732 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2252585**

54 Título: **Procedimientos de preparación de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno**

30 Prioridad:

11.02.2008 US 27634

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

03.01.2014

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**ANDREELLA, PAOLO;
BARRECA, GIUSEPPE;
TASINATO, FRANCESCO;
VERZINI, MASSIMO;
DEMO, MARCO;
BASSAN, FABIO;
CANNATA, VINCENZO;
SORIATO, GIORGIO;
BRESCELLO, ROBERTO;
ALLEGRIANI, PIETRO y
COTARCA, LIVIUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 436 662 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

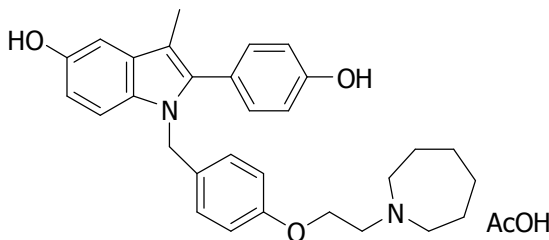
Procedimientos de preparación de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos de preparación de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno; y a la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno preparada por dichos procedimientos.

Antecedentes de la invención

El acetato de bazedoxifeno tiene el nombre químico (ácido 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol acético) y tiene la estructura química mostrada a continuación:



10 El acetato de bazedoxifeno pertenece a la clase de fármacos denominados típicamente moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM). De forma coherente con su clasificación, el bazedoxifeno demuestra afinidad por los receptores de estrógenos (ER) pero muestra efectos estrogénicos selectivos en tejidos. Por ejemplo, el acetato de bazedoxifeno demuestra poca o ninguna estimulación de la respuesta uterina en modelos preclínicos de estimulación uterina. Por el contrario, el acetato de bazedoxifeno demuestra un efecto de tipo agonista de estrógenos en la prevención de la pérdida ósea y en la reducción del colesterol en un modelo de rata ovariectomizada de osteopenia. En una línea celular MCF-7 (línea celular de cáncer de mama humano), el acetato de bazedoxifeno se comporta como un antagonista de estrógenos. Estos datos demuestran que el acetato de bazedoxifeno es estrogénico sobre parámetros óseos y lipídicos cardiovasculares y antiestrogénico en tejido uterino y mamario y por lo tanto, tiene el potencial de tratar numerosas enfermedades o estados similares a enfermedades diferentes, en los que está implicado el receptor de estrógenos.

25 Las Patentes de Estados Unidos N.ºs 5.998.402 y 6.479.535 informan de la preparación de acetato de bazedoxifeno y caracterizan la sal como poseedora de un punto de fusión de 174-178 °C. La preparación sintética de acetato de bazedoxifeno también ha aparecido en la literatura general. Véase, por ejemplo, Miller y col., *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 1654-1657, que informa sobre la sal como un sólido cristalino que tiene un punto de fusión de 170,5-172,5 °C. También ha aparecido una descripción adicional de la actividad biológica del fármaco en la literatura general (por ejemplo, Miller y col., *Drugs of the Future*, 2002, 27(2), 117-121).

30 Es bien conocido que la forma polimórfica cristalina de un fármaco particular es a menudo es un determinante importante de la facilidad de preparación, estabilidad, solubilidad, estabilidad durante el almacenamiento, facilidad de formulación y farmacología *in vivo* del fármaco. Las formas polimórficas se dan donde la misma composición de materia cristaliza en una disposición de red cristalina diferente, dando como resultado propiedades termodinámicas diferentes y estabildades específicas para la forma polimórfica particular. En los casos en los que pueden producirse dos o más sustancias polimórfas, es deseable tener un procedimiento para fabricar los dos polimorfos en forma pura. Para decidir qué polimorfo es preferible, deben compararse las numerosas propiedades de los polimorfos y el polimorfo preferido, se elige basándose en las muchas propiedades físicas variables. Es totalmente posible que una forma polimórfica pueda ser preferible en algunas circunstancias, en las que ciertos aspectos, tales como facilidad de preparación, estabilidad, etc. se consideran críticos. En otras situaciones, puede preferirse un polimorfo diferente para una mayor solubilidad y/o una mejor farmacocinética.

40 La forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno se divulga en el documento US 2005/0227965, mientras que la forma polimórfica B de acetato de bazedoxifeno se divulga en el documento US 2005/0250762. La Forma A tiene mayor solubilidad que la Forma B en sistemas disolventes tanto acuosos como orgánicos. Esto es particularmente ventajoso en formulaciones en las que la solubilidad de la composición particular es un punto a tener en cuenta. Por ejemplo, una mayor solubilidad puede influir en la biodisponibilidad, que puede afectar a la absorción y distribución biológica del fármaco, pudiendo asimismo facilitar la formulación en vehículos líquidos. Sin embargo, la Forma A es el polimorfo cinético (o meta-estable), mientras que la Forma B es el polimorfo termodinámicamente más estable. La Forma A puede convertirse fácilmente en la Forma B después de entrar en contacto con un disolvente o una mezcla de disolventes (por ejemplo, acetato de etilo y etanol), lo que presenta un desafío para la preparación de la Forma A pura, que está sustancialmente libre de la Forma B.

50 Debido a que la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno proporciona una mejor biodisponibilidad en algunas formulaciones de fármacos, hay una necesidad de un procedimiento nuevo y práctico que produzca de forma fiable la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno. Los procedimientos de preparación de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno descritos en el presente documento ayudan a satisfacer estas y otras necesidades. Un procedimiento de preparación de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno se divulga también en una Solicitud de Patente de Estados Unidos, transferida legalmente y en trámite como la presente, con N.º de Serie 61/027.607, presentada el 11 de febrero de 2008.

55 A menos que se definan en contra, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen

el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Aunque pueden usarse procedimientos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento en la puesta en práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen procedimientos y materiales adecuados.

5 Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno, comprendiendo el procedimiento:

10 (a) poner en contacto 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol con hidrógeno, en un disolvente que comprende etanol y en presencia de un catalizador a temperatura elevada para proporcionar una primera mezcla de reacción que comprende base libre de bazedoxifeno, estando la primera mezcla de reacción sustancialmente libre de 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol;

(b) tratar dicha primera mezcla de reacción con un antioxidante, para proporcionar una segunda mezcla de reacción;

15 (c) filtrar dicha segunda mezcla de reacción, para proporcionar una solución que comprende base libre de bazedoxifeno; y

(d) tratar dicha solución con ácido acético, para cristalizar la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno;

en el que la temperatura elevada en la etapa (a) es una temperatura de 40 °C hasta 78 °C.

Breves descripciones de los dibujos

20 La Figura 1 muestra una superposición de espectros IR de las formas polimórficas A y B de acetato de bazedoxifeno (la parte inferior de la Figura 1 corresponde a la Forma A y la parte superior corresponde a la Forma B).

La Figura 2 muestra un termograma de DSC para la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno.

La Figura 3 muestra un termograma de DSC para la forma polimórfica B de acetato de bazedoxifeno.

La Figura 4 muestra una superposición de termogramas de DSC para las formas polimórficas A y B de acetato de bazedoxifeno.

25 La Figura 5 es un termograma de DSC para la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno, que muestra un ejemplo de un lote de Forma A con un contenido de Forma B menor del 0,1 % p/p.

La Figura 6 muestra una curva de TGA para la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno.

La Figura 7 muestra una curva de TGA para la forma polimórfica B de acetato de bazedoxifeno.

30 La Figura 8 muestra el contenido de la forma polimórfica B frente al tiempo y frente a la temperatura, para una muestra de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno que está humedecida con ETOH.

La Figura 9 muestra el contenido de la forma polimórfica B frente al tiempo y frente a la temperatura, para una muestra de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno que está humedecida con ETOAc

Descripción detallada de la invención

35 La forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno tiene mayor solubilidad tanto en sistemas disolventes acuosos como orgánicos, que la forma polimórfica B de acetato de bazedoxifeno. Como resultado, la Forma A de acetato de bazedoxifeno proporciona una mejor biodisponibilidad en formulaciones de fármaco. Sin embargo, la Forma A es el polimorfo cinético (o meta-estable), mientras que la Forma B es el polimorfo más termodinámicamente estable. La Forma A puede convertirse fácilmente en la Forma B tras la puesta en contacto con un disolvente o una mezcla de disolventes (por ejemplo, acetato de etilo y etanol), lo que presenta un desafío para la preparación de la Forma A pura que esté sustancialmente libre de la Forma B. La presente invención afronta este desafío proporcionando procedimientos de preparación de la Forma A pura que está sustancialmente libre de la Forma B.

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno, comprendiendo el procedimiento:

45 (a) poner en contacto 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol con hidrógeno en un disolvente que comprende etanol y en presencia de un catalizador a temperatura elevada, para proporcionar una primera mezcla de reacción que comprende base libre de bazedoxifeno, en la que la primera mezcla de reacción contiene menos del 1 % de 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol;

(b) tratar dicha primera mezcla de reacción con un antioxidante para proporcionar una segunda mezcla de reacción;

50 (c) filtrar dicha segunda mezcla de reacción para proporcionar una solución que comprende base libre de bazedoxifeno; y

(d) tratar dicha solución con ácido acético para cristalizar la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno;

- en el que la temperatura elevada en la etapa (a) es una temperatura de 40 °C hasta 60 °C. La expresión "sustancialmente libre", como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto o una mezcla que contiene menos del 10 % de un compuesto no deseado o impureza, preferentemente menos del 5 % de un compuesto no deseado o impureza y más preferentemente, menos del 1 % de un compuesto no deseado o impureza, por ejemplo, menos del 0,5 % o menos del 0,1 % de un compuesto no deseado o impureza. Por ejemplo, "el Compuesto A está sustancialmente libre del Compuesto B, o la Mezcla C está sustancialmente libre del Compuesto B" significa que el Compuesto A o la Mezcla C contienen menos del 10 % del Compuesto B, preferentemente menos del 5 % del Compuesto B y más preferentemente, menos del 1 % del Compuesto B, por ejemplo, menos del 0,5 % del Compuesto B o menos del 0,1 % del Compuesto B.
- En ciertas realizaciones, en la etapa (a) del procedimiento descrito en el presente documento, el disolvente comprende adicionalmente al menos un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetona, ciclohexano y metanol, por ejemplo, etanol-acetato de etilo, etanol-acetona-ciclohexano, etanol-metanol-ciclohexano y similares. En una realización, el disolvente comprende etanol y acetato de etilo.
- En ciertas realizaciones, la etapa (a) del procedimiento descrito en el presente documento se completa en menos de aproximadamente 10 horas. En otras realizaciones, la etapa (a) se completa en menos de aproximadamente 6 horas. En otras realizaciones, la etapa (a) se completa en menos de aproximadamente 4 horas, por ejemplo, en menos de aproximadamente 3 horas o aproximadamente 2 horas.
- En ciertas realizaciones, en la etapa (a) del procedimiento descrito en el presente documento, el catalizador es un catalizador de Pd/C. En una realización, el catalizador de Pd/C usado está en una cantidad menor de aproximadamente 10 mmol por mol de hexametileno benciloindol usado. En otra realización, el catalizador de Pd/C usado está en una cantidad menor de aproximadamente 6 mmol por mol de hexametileno benciloindol usado.
- En una realización adicional, el catalizador de Pd/C tiene un área superficial total (B.E.T) de más de aproximadamente 1100 m²/g. En una realización, el catalizador de Pd/C tiene un área superficial total (B.E.T) de más de aproximadamente 1500 m²/g. B.E.T. se refiere a Brunauer-Emmett-Teller y es una técnica de medición del área superficial, aplicada a materiales con un área superficial grande, de 1-20 m²/g y que está basada en gas adsorbido (por ejemplo, N₂ a baja temperatura) como una función de la presión (cobertura monocapa). Véase, por ejemplo, G. A. Somorjai, *Principles of Surface Chemistry*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1972, pág. 216.
- En una realización, el catalizador de Pd/C es Pd no reducido sobre carbono húmedo y en el que el catalizador de Pd/C es Pd al 5 % Engelhard sobre carbono en polvo DeLink, código 5398. En otra realización, el catalizador de Pd/C es catalizador de Pd al 5 % Engelhard sobre carbono en polvo, código 5016. Ambos catalizadores pueden adquirirse en Engelhard Corporation, Iselin, NJ.
- Los dos catalizadores presentan características físico-químicas muy diferentes. La tabla 1, a continuación, muestra las características principales de los dos catalizadores.

35

Tabla 1

CATALIZADOR:	Pd al 5 % sobre Carbono en Polvo	Pd al 5 % sobre Carbono en Polvo DeLink
CODIGO	5016	5398
Area Superficial Total (B.E.T.) m ² /g	1100	1500
Distribución del Tamaño de Partícula (Láser)	10 % < 5 micrómetros	10 % < 6 micrómetros
	50 % < 18 micrómetros	50 % < 38 micrómetros
	90 % < 96 micrómetros	90 % < 75 micrómetros
Metal Activo	Paladio	Paladio
Contenido de Metal Activo	5 % en base seca	5 % en base seca
Distribución de Metal	Uniforme	Cáscara de huevo
Tipo	Reducido/Húmedo	No reducido/Húmedo

La etapa (a) se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C hasta 60 °C, por ejemplo, aproximadamente 55 °C, aproximadamente 50 °C, o aproximadamente 45 °C. En otra realización, la etapa (a) se realiza a una temperatura entre 40 °C a aproximadamente 50 °C. En otra realización, la etapa (a) se realiza a una temperatura de

aproximadamente 50 °C.

En ciertas realizaciones, en la etapa (b) del procedimiento descrito en el presente documento, dicho antioxidante se selecciona entre ácido ascórbico, ascorbato sódico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, galato de propilo, alfa tocoferol (vitamina E), TPGS de vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y mezclas de los mismos. En otra realización, dicho antioxidante es ácido ascórbico.

En ciertas realizaciones, la etapa (d) del procedimiento descrito en el presente documento se facilita sembrando con la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno. En ciertas otras realizaciones, la etapa (d) se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C o menor (tan baja como 0 °C, por ejemplo, 35 °C; 30 °C, 25 °C, 20 °C, 15 °C, 10 °C, o 5 °C). En otras realizaciones más, la etapa (d) se realiza a una temperatura de aproximadamente 30 °C o menor (tan baja como 0 °C, por ejemplo, 25 °C, 20 °C, 15 °C, 10 °C, o 5 °C). En otras realizaciones más, la etapa (d) se realiza a una temperatura que varía entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 40 °C. En otras realizaciones más, la etapa (d) se realiza a una temperatura que varía entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 30 °C. En ciertas realizaciones, la etapa (d) se realiza a una temperatura que varía entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 35 °C. En ciertas otras realizaciones, la etapa (d) se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C. En otras realizaciones más, la etapa (d) se realiza a una temperatura que varía desde aproximadamente 28 °C hasta aproximadamente 30 °C.

En ciertas realizaciones, las etapas (a) a (d) del procedimiento descrito en el presente documento se realizan en una atmósfera inerte. Los ejemplos no limitantes de atmósfera inerte incluyen nitrógeno, argón y similares.

En ciertas realizaciones, en la etapa (d) del procedimiento descrito en el presente documento, dicha forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno es más del 99 % p/p pura, por ejemplo, más del 99,9 % p/p pura. En ciertas otras realizaciones, en la etapa (d) del procedimiento descrito en el presente documento, dicha forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno contiene menos del 1 % p/p de la Forma B, por ejemplo, menos del 0,1 % p/p de la Forma B.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno, comprendiendo el procedimiento: la etapa adicional:

(e) aislar la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno por filtración, lavado y secado.

En ciertas realizaciones, en la etapa (e) del procedimiento descrito en el presente documento, dicho secado se realiza en una secadora de filtro agitado. Una secadora de filtro agitado es útil para separar los sólidos del líquido en un único recipiente. Una vez que la secadora está cargada con la suspensión, se aplica presión desde la parte superior de la secadora de filtro usando un gas, tal como nitrógeno, o se introduce vacío desde debajo del medio de filtro, forzando de esta manera, o arrastrando, el líquido a través de la tela o malla para generar una torta. Generalmente, se usan presiones bajas (por ejemplo, 1 bar) para evitar que la torta llegue a comprimirse tanto que los cristales se fundan juntos. El líquido sale por la parte inferior del recipiente. Aunque los cristales se recogen sobre el medio de filtro, el borde suave del agitador actúa para suavizar la superficie de la torta, de manera que no haya grietas. El otro borde del agitador, que puede girar en ambas direcciones, podría tener dientes para introducirse en la torta, para ayudar a romperla y retirarla del medio de filtro. La torta podría romperse y lavarse varias veces para retirar todas las trazas de disolventes o impurezas. Puede aplicarse calor a la secadora para acelerar el procedimiento de secado.

La frecuencia de agitación, la duración instantánea, la duración de agitación total y la duración del secado de la secadora pueden variar dependiendo, entre otras cosas, de la carga de producto a secar. En una realización, la frecuencia de agitación es de aproximadamente 120 min., la duración instantánea es de aproximadamente 2 min., la duración de agitación total es de aproximadamente 18 min. y la duración del secado es de aproximadamente 18 horas. En otra realización, la frecuencia de agitación es de aproximadamente 30 min., la duración instantánea es de aproximadamente 1 min., la duración de agitación total es de aproximadamente 38 min. y la duración del secado es de aproximadamente 19 horas. En otra realización más, la frecuencia de agitación es de aproximadamente 60 min., la duración instantánea es de aproximadamente 1 min., la duración de agitación total es de aproximadamente 18 min. y la duración del secado es de aproximadamente 18 horas. En una realización adicional, el producto húmedo se deja a baja temperatura (por ejemplo, aproximadamente 0 °C) sometido a un flujo de nitrógeno sin agitación durante un corto periodo de tiempo (por ejemplo, aproximadamente 1 hora) para reducir el nivel de humedad del producto antes del comienzo del procedimiento de secado.

En ciertas otras realizaciones, en la etapa (e) del procedimiento descrito en el presente documento, dicho secado se realiza en una secadora de tambor, en condiciones de nitrógeno y/o vacío. La secadora de tambor puede adquirirse de diversos vendedores, por ejemplo, Italvacuum CRIOX, en Italia.

Un procedimiento para potenciar la estabilidad de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno incluye mantener dicha forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno en forma seca y evitar que la forma seca entre en contacto con un disolvente. En una realización, el disolvente puede disolver total o parcialmente dicha forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno.

Un procedimiento para potenciar la estabilidad de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno incluye mantener la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno en forma seca y evitar que la forma seca entre en contacto con un disolvente y mantener la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno a una temperatura por debajo de 25 °C o menor (tan baja como aproximadamente -196 °C, por ejemplo, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 0 °C, aproximadamente -5 °C, aproximadamente -10 °C, aproximadamente -20 °C, aproximadamente -30 °C, aproximadamente -40 °C, aproximadamente -50 °C, aproximadamente -60 °C, aproximadamente -70 °C, o aproximadamente -80 °C), por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C.

Un procedimiento para potenciar la estabilidad de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno incluye mantener la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno en forma seca y evitar que la forma seca entre en contacto con un vapor de un disolvente. En una realización, el disolvente puede disolver total o parcialmente la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno. Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que la Forma A puede transformarse parcialmente en la Forma B en presencia del vapor de un disolvente tal como etanol.

Un procedimiento para potenciar la estabilidad de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno incluye mantener la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno en forma seca y evitar que la forma seca entre en contacto con el vapor de un disolvente y mantener la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno a una temperatura por debajo de 25 °C o menor (tan baja como aproximadamente -196 °C, por ejemplo, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 0 °C, aproximadamente -5 °C, aproximadamente -10 °C, aproximadamente -20 °C, aproximadamente -30 °C, aproximadamente -40 °C, aproximadamente -50 °C, aproximadamente -60 °C, aproximadamente -70 °C, o aproximadamente -80 °C), por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C.

La forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones, la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno preparada de acuerdo con dichos procedimientos es más del 99 % p/p pura, por ejemplo, más del 99,5 % p/p o más del 99,9 % p/p pura. En ciertas otras realizaciones, la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno contiene menos del 1 % p/p de la Forma B, por ejemplo, menos del 0,5 % p/p o del 0,1 % p/p de la Forma B. A lo largo de la solicitud, la pureza de la Forma A de acetato de bazedoxifeno se refiere a la pureza polimórfica.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se proporcionan para fines ilustrativos únicamente. En modo alguno deben interpretarse como limitantes del ámbito o contenido de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Análisis infrarrojo (IR) de las formas polimórficas A y B de acetato de bazedoxifeno

El estado sólido de ambas formas polimórficas A y B de acetato de bazedoxifeno tiene un espectro infrarrojo (IR) característico. La transformación de la Forma A en la Forma B puede seguirse "en línea" por la tecnología FT-IR/ATR y FBRM (sonda Lasentec). Los experimentos de "IR en línea" pueden realizarse usando el sistema React-IR 4000, en la configuración que usa la sonda con el sensor ATR de diamante (Dicomp). Los experimentos de "distribución de tamaño en línea" se ejecutan usando el sistema Lasentec FBRM, equipado con una sonda D600R.

Las medidas de IR se realizan oportunamente poniendo unos pocos mg del polvo de la muestra sobre el sensor ATR de diamante de la sonda. El intervalo espectral investigado es de 4000-650 cm^{-1} , con una resolución de 4 cm^{-1} (128 exploraciones para cada espectro recogido). Algunos experimentos se ejecutan creando una atmósfera de vapor de etanol alrededor del sensor de ATR, evitando el contacto directo entre el disolvente líquido y el polvo de acetato de bazedoxifeno.

En la Tabla 2 se muestran algunos picos de absorción característicos de las formas polimórficas A y B de acetato de bazedoxifeno. La Figura 1 muestra una superposición de los espectros IR de las formas polimórficas A y B de acetato de bazedoxifeno. La parte inferior de la Figura 1 es el espectro IR para la Forma A, mientras que la parte superior de la Figura 1 es el espectro IR para la Forma B.

Tabla 2

	Número de Longitud de Onda IR (cm^{-1})			
Forma A	841	1242	1356	1466
Forma B	849	1207	1368	1449

Ejemplo 2

Análisis por calorimetría de exploración diferencial (DSC) de las formas polimórficas A y B de acetato de bazedoxifeno.

La calorimetría de exploración diferencial (DSC) se realiza con recipientes herméticos de aluminio, generalmente en el intervalo de temperatura de 150 °-190 °C a 5 °C/min. La Forma A y la Forma B pueden distinguirse por su punto de fusión respectivo. Los resultados de DSC se resumen en la Tabla 3. La Figura 2 es un termograma de DSC para la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno. La Figura 3 es un termograma de DSC para la forma polimórfica B de acetato de bazedoxifeno. La Figura 4 muestra una superposición de los termogramas de DSC para las formas polimórficas A y B de acetato de bazedoxifeno.

Tabla 3

Estado sólido	Inicio (°C)*	Pico (°C)*	Energía (J/g)*
Forma A	176,0-177,0	178,0-179,0	Endo 95-100
Forma B	180,5-181,5	182,0-182,8	Endo 115-120

*Valores medios a partir de análisis repetidos en muestras consideradas polimorfo puro y según la especificación de HPLC.

La técnica de DSC puede usarse determinando, cuantitativamente, la presencia de la forma polimórfica B de acetato de bazedoxifeno en lotes producidos como la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno. La Figura 5 muestra un ejemplo de un lote de Forma A con un contenido de Forma B menor del 0,1 % p/p.

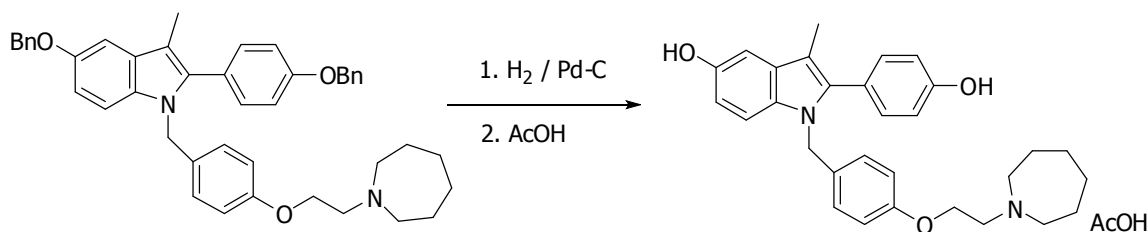
Ejemplo 3

Análisis termogravimétrico (TGA) de las formas polimórficas A y B de acetato de bazedoxifeno

El análisis termogravimétrico (TGA) se realiza con un recipiente de platino en el intervalo de temperatura de 25 °-280 °C, a 4 °C/min, en la modalidad "TGA de Alta-Res". Durante el calentamiento (en un sistema abierto), las formas polimórficas A y B de acetato de bazedoxifeno liberan ácido acético por encima de 100 °C y se completan, generalmente, entre 235 ° y 245 °C. La cantidad de pérdida de peso está entre el 11 y 12 % y corresponde al ácido acético de neutralización (teórico, 10,8 %). El perfil de TGA de la pérdida de ácido acético de la Forma A y la Forma B se subdivide en tres fracciones. La cantidad de cada fracción es característica de cada lote individual. La Figura 6 muestra una curva de TGA para la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno. La Figura 7 muestra una curva de TGA para la forma polimórfica B de acetato de bazedoxifeno.

Ejemplo 4

Esquema 1



Preparación de acetato de bazedoxifeno

Un recipiente de hidrogenación se carga con hexametileno benciloxiindol (64,4 kg), acetato de etilo (95,7 kg, 106,3 l), alcohol etílico (244,6 kg, 309,7 l) y paladio/C5 (2,5 % p/p, 2,54 kg) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente se desgasifica con hidrógeno y después se recarga con hidrógeno hasta alcanzar la presión de 2 bares. La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 50 ± 2 °C y la presión de hidrógeno finalmente se ajusta a 4 bares. Después de aproximadamente 2 horas desde el final de la absorción de hidrógeno, el recipiente se desgasifica hasta 0,1 bar y se realiza un análisis por HPLC de la mezcla de reacción, asegurando que la reacción se ha completado. Después de una respuesta positiva del análisis, la mezcla se enfría a aproximadamente 20-30 °C y el recipiente se desgasifica con hidrógeno. Después, el recipiente se carga con ácido ascórbico (0,50 kg) y la temperatura interna se ajusta a aproximadamente 40-50 °C. La solución se agita a aproximadamente 40-50 °C durante aproximadamente 20 minutos.

La solución se filtra después en una atmósfera de nitrógeno, a través de un filtro de placa (El filtro de placa se prepara de la siguiente manera: se suspende Celite (2,0 kg) en alcohol etílico desnaturalizado con acetona/ciclohexano (un total de 60,0 kg). La suspensión se recicla con una bomba centrífuga a través del filtro, durante aproximadamente 30 min. El filtro se mantiene lleno de disolvente, después, aproximadamente 2 horas antes de filtrar la solución, la camisa del filtro se llena con agua a aproximadamente 60 °C), se lava con etanol desnaturalizado con ciclohexano/acetona (un total de 4,0 kg, en dos porciones). Después en atmósfera de nitrógeno se añade ácido acético glacial (2 kg) a la solución filtrada, a través de un recipiente de carga y la solución se agita durante aproximadamente 20 min y después se siembra con la Forma A de acetato de bazedoxifeno (0,1 kg). La temperatura de la solución se mantiene a aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 30-40 min y después, se carga ácido acético glacial (6,9 kg) en aproximadamente 2 horas, dando una suspensión.

La suspensión se enfría a aproximadamente 0 °C en aproximadamente 1 hora, se deja a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 2 horas, después se centrifuga en dos porciones, cada porción se lava dos veces con 7,3 kg de alcohol etílico desnaturalizado con ciclohexano/acetona. Se obtienen aproximadamente 55 kg de producto húmedo. Después de secar al vacío a aproximadamente 50 °C, el rendimiento era de 46 kg de la Forma A de acetato de bazedoxifeno. El rendimiento para esta etapa es de aproximadamente el 86-88 % y la pureza del producto final es de aproximadamente el 99 % o mayor.

Ejemplo 5**Preparación de acetato de bazedoxifeno-estudio del catalizador**

5 Es deseable hacer disminuir la cantidad de catalizador mientras que se consiguen los mismos o mejores rendimientos, es decir, manteniendo una productividad aceptable por hora, para la etapa de hidrogenación. Sin embargo, los ensayos iniciales mostraron que no fue posible disminuir la cantidad de catalizador sin reducir significativamente la velocidad de reacción. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 1 en el documento US 2005/0227965, donde la etapa de hidrogenación tardaba 20 horas. Los solicitantes han descubierto, sorprendentemente, que la cantidad de catalizador puede disminuirse significativamente con ciertos tipos de catalizador en las condiciones adecuadas. La Tabla 4 muestra los ensayos en los que la cantidad de catalizador y su concentración se han modificado.

Tabla 4

Experimento de laboratorio ^{a)}	Disolvente (ml/g hexametilénimino benciloxiindol)	Catalizador	Cantidad de catalizador mol/mol de hexametilénimino benciloxiindol	Tiempo de reacción (h)
5.1	Acetato de etilo:Etanol 2,25:5,25	Pd (10 %)-C seco	0,047	1,5
5.2	Acetato de etilo:Etanol 2,35:3,30	Pd (10 %)-C seco	0,02	7
5.3	Acetato de etilo:Etanol 2,00:3,10	Pd (5 %)-C seco	0,02	< 5 ^{b)}
5.4	Acetato de etilo:Etanol 1,45:2,35	Pd (5 %)-C seco	0,01	2
5.5	Acetato de etilo:Etanol 1,45:1,90	Pd (5 %)-C seco	0,003	6
5.6	Acetato de etilo:Etanol 1,45:1,90	Catalizador "tipo Pearlman" Pd (5 %)-C, 50 % húmedo	0,003	1

^{a)} temperatura 50°C, presión 4 bar; ^{b)} El primer control analítico mostró una conversión completa.

15 El experimento 5.6 en la Tabla 4 muestra que con un catalizador de tipo Pearlman (Pd no reducido), el tiempo de hidrogenación se reduce a 1 hora. Sin embargo, los experimentos con concentraciones de catalizador muy bajas (1-3 mmol/mol de hexametilénimino benciloxiindol) pueden provocar que la reacción sea muy sensible a pequeñas cantidades de las sustancias venenosas contenidas en el catalizador o formadas durante el procedimiento de desbencilación. De esta manera, puede ser deseable usar una cantidad de catalizador mayor que las concentraciones bajas de 1-3 mmol/mol, por ejemplo, en una cantidad de 6 mmol/mol de hexametilénimino benciloxiindol para el procedimiento de hidrogenación.

20 Adicionalmente, se comparan dos catalizadores, siendo igual la cantidad de catalizador usada y siendo iguales todas las demás condiciones de hidrogenación. Un catalizador es el catalizador de Pd al 5 % Engelhard sobre carbono en polvo, código 5016 y el otro es Pd al 5 % Engelhard sobre carbono en polvo DeLink, código 5398. Se observa un aumento notable de velocidad (más del 300 %) para Pd al 5 % Engelhard sobre carbono en polvo DeLink, código 5398, a la misma concentración.

Ejemplo 6**Preparación de acetato de bazedoxifeno-estudio del disolvente**

30 La Tabla 5 muestra que la reacción de hidrogenación es lenta cuando cada uno de tolueno y acetato de etilo se usa a aproximadamente 26 °C (véanse los experimentos 6.2 y 6.3). El tiempo de reacción completando la reacción se reduce cuando se usa alcohol etílico desnaturalizado a aproximadamente 28 °C (véase el experimento 6.1). El alcohol etílico desnaturalizado usado incluye: (a) una mezcla 95:3:5 (v/v) de alcohol etílico, ciclohexano y alcohol metílico; y (b) una mezcla 95:3:5 (v/v) de alcohol etílico, ciclohexano y acetona. No se observan diferencias en el tiempo de reacción usando estas dos mezclas de disolventes. El tiempo de reacción se reduce significativamente cuando se usa una mezcla de AcOEt y EtOH a aproximadamente 50 °C (véase el experimento 6.4).

35

Tabla 5

Experimento Lab ^{a)}	Disolvente	Cantidad de disolvente (ml/g) hexametileno benciloxiindol	Temperatura °C	Tiempo de reacción (h)
6.1	Etanol desnaturalizado	8	28	15
6.2 ^{b)}	Tolueno	7,5	26	20
6.3 ^{c)}	AcOEt	6,5	26	72
6.4 ^{d)}	AcOEt-EtOH	2,25 + 5,25	50	1,5

^{a)} Catalizador de Pd (10 %)/C, 0,05-0,07 mol/mol de hexametileno benciloxiindol, 4 bar; ^{b)} 70 % de materia prima no convertida; ^{c)} 5 % de materia prima no convertida; ^{d)} 0,047 mol de Pd/mol hexametileno benciloxiindol.

Ejemplo 7

Estudio de estabilidad de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno en húmedo

5 El Ejemplo 7 muestra el efecto de diferentes disolventes en la transformación de la Forma A de acetato de bazedoxifeno en la Forma B, en húmedo. Se recoge una parte de la suspensión de cristalización de la Forma A de acetato de bazedoxifeno. Después de filtrar en un filtro de Gooch, la Forma A de acetato de bazedoxifeno en húmedo se divide en dos porciones que se lavan con etanol (experimento 7.1) y con acetato de etilo (experimento 7.2), respectivamente. Los datos de GC de los disolventes en los dos productos en húmedo muestran que el producto del experimento 7.1 está humedecido principalmente con etanol, mientras que el producto del experimento 7.2 está humedecido casi exclusivamente con acetato de etilo y su Pérdida durante el Secado (LOD) respectiva es del 14,5 % y el 16 %. Las Tablas 6 y 7 y las Figuras 8 y 9 muestran el contenido de la Forma B frente al tiempo y frente a la temperatura, para dos muestras de los experimentos 7.1 (humedecido con EtOH) y 7.2 (humedecido con EtOAc).

15 Tabla 6. Estabilidad de la forma A de acetato de bazedoxifeno humedecida con EtOH

% Forma B, lote 7.1 (LOD 14,5 %)			
h	5 °C	10 °C	20 °C
0	0,0	0,0	0,0
6	0,0	0,1	0,4
20	2,5	4,4	30,0
44	14,5	68,0	100,0

Tabla 7. Estabilidad de la forma A de acetato de bazedoxifeno humedecida con EtOAc.

% Forma B, lote 7.2 (LOD 16 %)			
h	5 °C	10 °C	20 °C
0	0,0	0,0	0,0
6	0,0	0,0	0,0
20	0,2	2,0	2,8
44	10,7	55,2	66,6

20 Comparando los dos casos, la velocidad de transformación de la Forma A en la Forma B es mayor para el lote lavado con EtOH que para el lavado con EtOAc. Esta tendencia es particularmente notable en las primeras 20 horas: en las mismas condiciones de temperatura el lote 7.1 se caracteriza por al menos una cantidad doble de Forma B con respecto al lote 7.2. Sin embargo, parece que el acetato de etilo solo ralentiza la transformación.

Ejemplo 8**Estudio de estabilidad de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno en seco**

5 Dos muestras secas de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno (lotes que no contienen la Forma B) se mantienen a 50 °C en una atmósfera normal durante 50 días y no se detectan variaciones en el contenido de polimorfo. Otra muestra seca de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno (que contiene aproximadamente un 1 % de la Forma B) se calienta a 150 °C (casi su punto de fusión) y un análisis por DSC de la muestra no revela ninguna variación en el contenido de la Forma B.

10 Otros tratamientos tales como granulación industrial no parecen provocar una transformación del producto seco de la Forma A a la Forma B. Se ensayan diez lotes industriales antes y después de la granulación. La Tabla 8 muestra que no hay diferencias en el contenido de la Forma B en las muestras secas de la Forma A de acetato de bazedoxifeno.

Tabla 8. Efectos de la granulación sobre la transformación polimórfica de la forma A de acetato de bazedoxifeno

Lote	% Forma B antes de la granulación	% Forma B después de la granulación
8.1	n.d.	n.d.
8.2	n.d.	n.d.
8.3	n.d.	n.d.
8.4	0,3	0,2
8.5	0,5	0,6
8.6	n.d.	0,1
8.7	0,3	0,2
8.8	n.d.	n.d.
8.9	n.d.	n.d.
8.10	n.d.	n.d.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno, comprendiendo el procedimiento:
 - 5 (a) poner en contacto 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol con hidrógeno en un disolvente que comprende etanol y en presencia de un catalizador a temperatura elevada para proporcionar una primera mezcla de reacción que comprende base libre de bazedoxifeno, en la que menos del 1 % del 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol permanece en la mezcla de reacción;
 - (b) tratar dicha primera mezcla de reacción con un antioxidante, para proporcionar una segunda mezcla de reacción;
 - 10 (c) filtrar dicha segunda mezcla de reacción, para proporcionar una solución que comprende base libre de bazedoxifeno; y
 - (d) tratar dicha solución con ácido acético, para cristalizar la Forma A de acetato de bazedoxifeno en el que la temperatura elevada en la etapa (a) es una temperatura de 40 °C hasta 60 °C.
- 15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que en la etapa (a) el disolvente comprende adicionalmente al menos un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetona, ciclohexano y metanol.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que en la etapa (a) el 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol se pone en contacto con hidrógeno durante menos de 10 horas.
4. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que en la etapa (a) el 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol se pone en contacto con hidrógeno durante menos de 6 horas.
- 20 5. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que en la etapa (a) el 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol se pone en contacto con hidrógeno durante menos de 4 horas.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que en la etapa (a), el catalizador es un catalizador de Pd/C; el catalizador de Pd/C se usa en una cantidad menor de aproximadamente 10 mmol por mol de 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol, tal como menos de 6 mmol por mol de 1-(4-(2-azepan-1-il)etoxi)bencil)-5-(benciloxi)-2-(4-(benciloxi)fenil)-3-metil-1H-indol usado; y el catalizador de Pd/C tiene un área superficial total (B.E.T) de más de aproximadamente 1100 m²/g, tal como más de aproximadamente 1500 m²/g.
- 25 7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que la etapa (a) se realiza a una temperatura de 50 °C.
- 30 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que en la etapa (b), dicho antioxidante es ácido ascórbico.
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que la etapa (d) se facilita sembrando con la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno.
- 35 10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que en la etapa (d) se realiza a una temperatura de 40 °C o menor, tal como a una temperatura de 30 °C o menor, a una temperatura que varía de 20 °C a 35 °C, a una temperatura que varía de 25 °C a aproximadamente 30 °C, o a una temperatura que varía de 28 °C a 30 °C.
11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que las etapas (a) a (d) se realizan en atmósfera inerte.
- 40 12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 que comprende adicionalmente aislar la forma polimórfica A de acetato de bazedoxifeno por filtración, lavado y secado.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicho secado se realiza en una secadora de filtro agitado o una secadora de tambor.

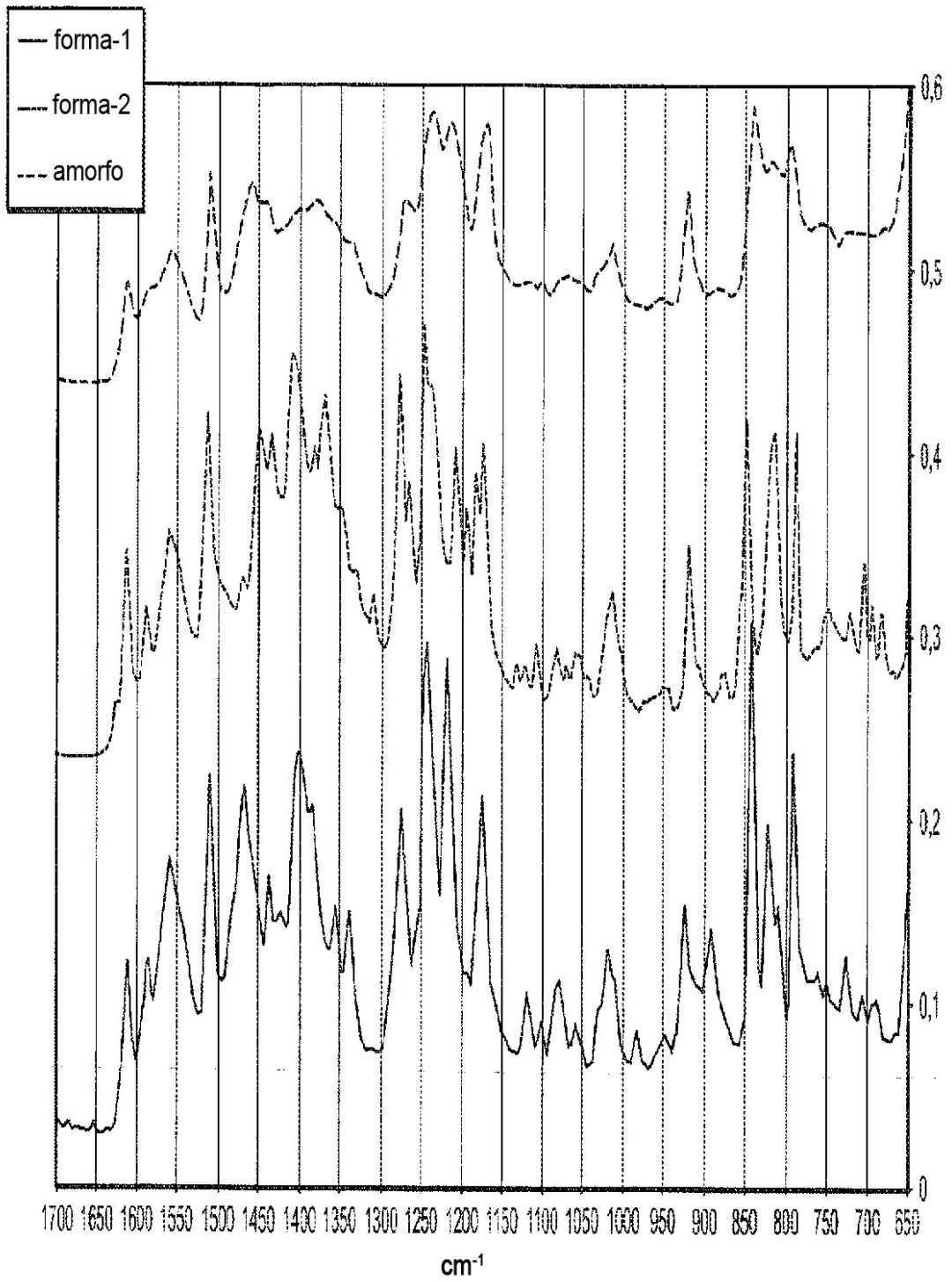


Figura 1

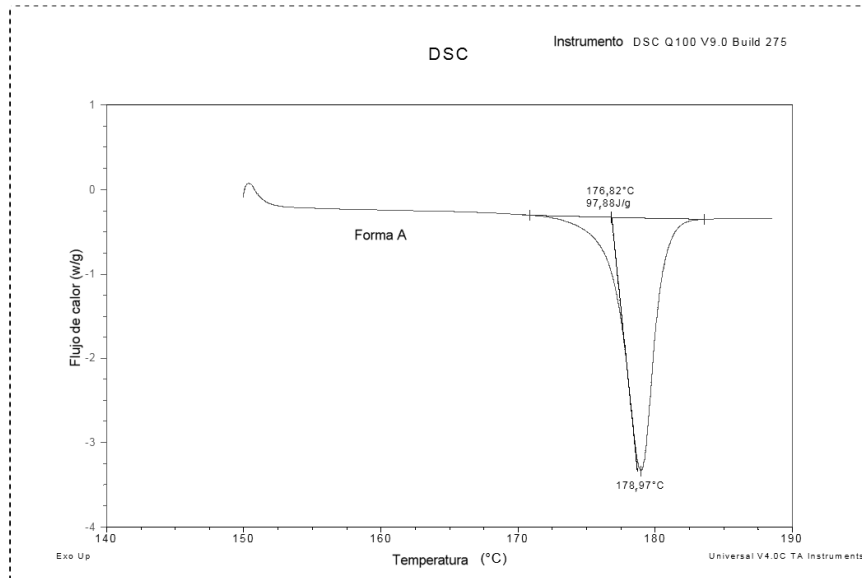


Figura 2

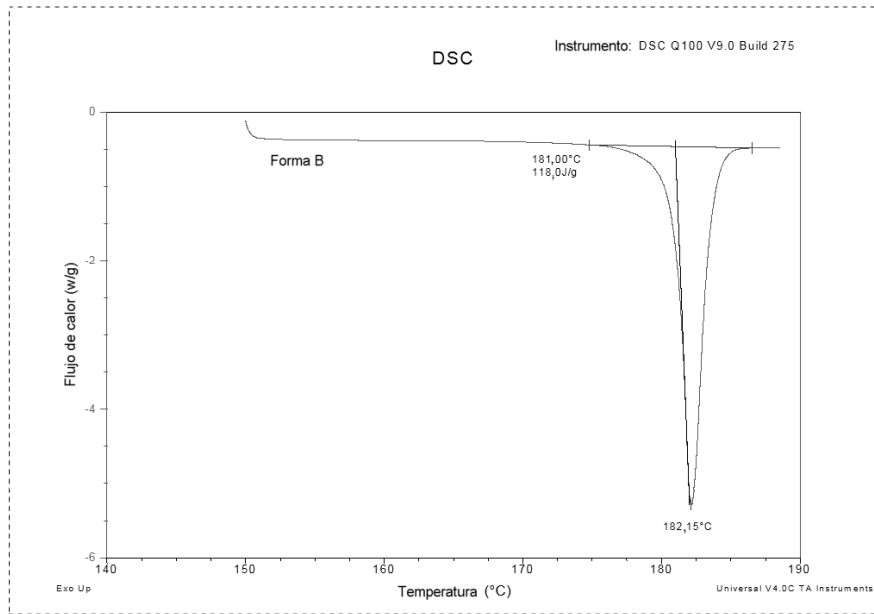


Figura 3

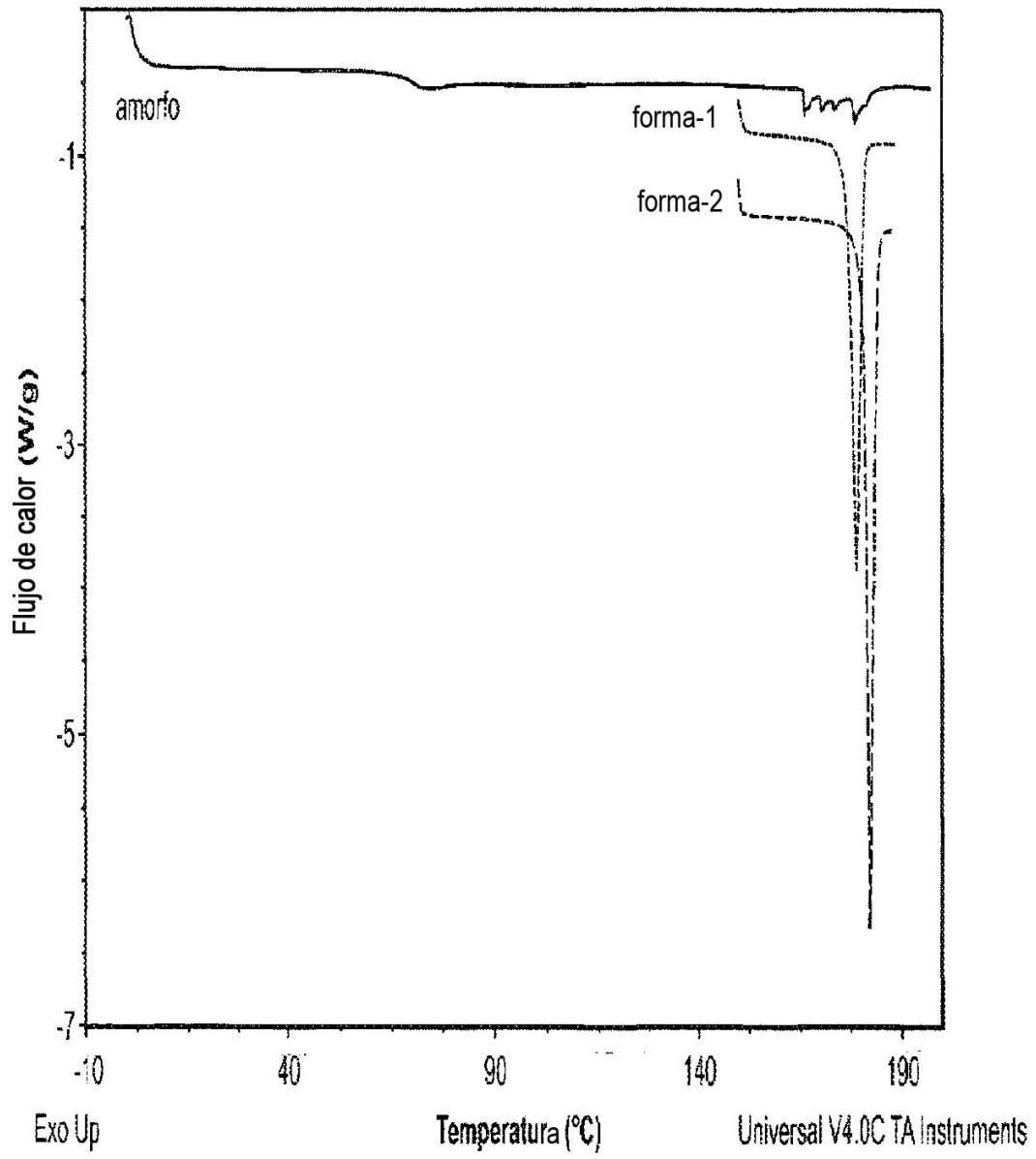


Figura 4

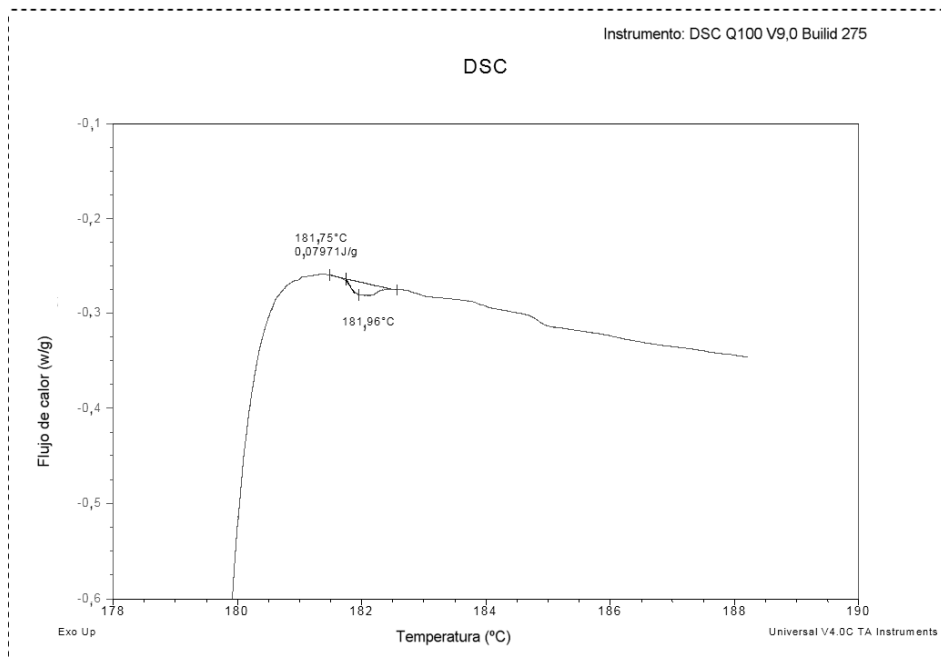


Figura 5

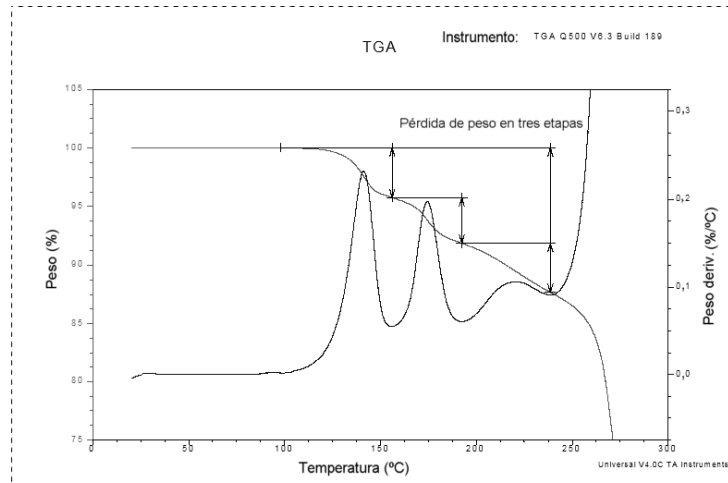


Figura 6

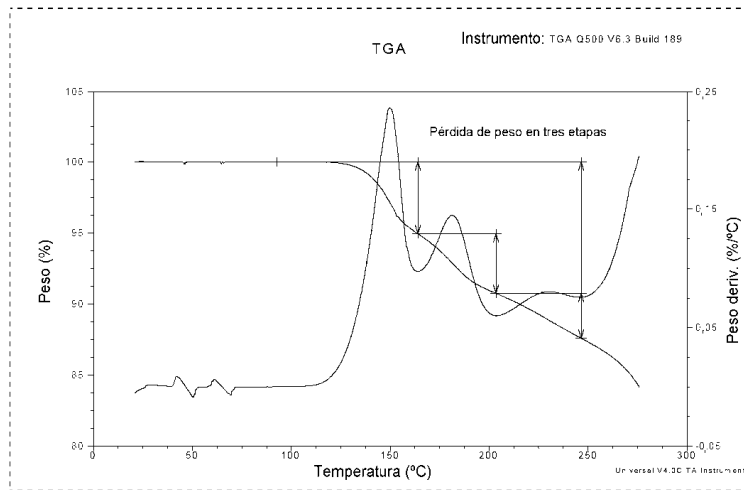


Figura 7

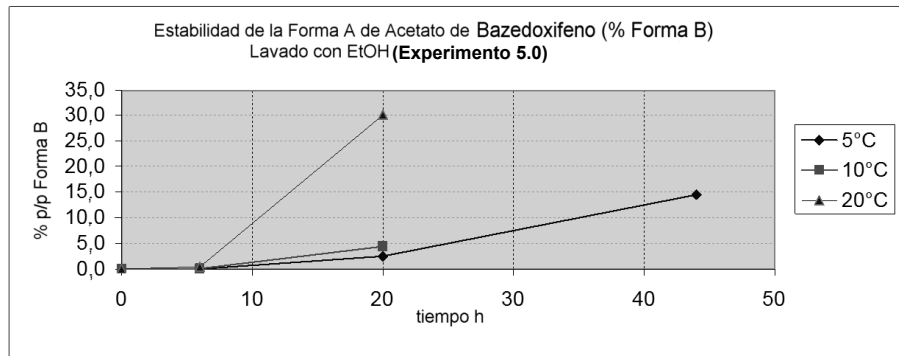


Figura 8

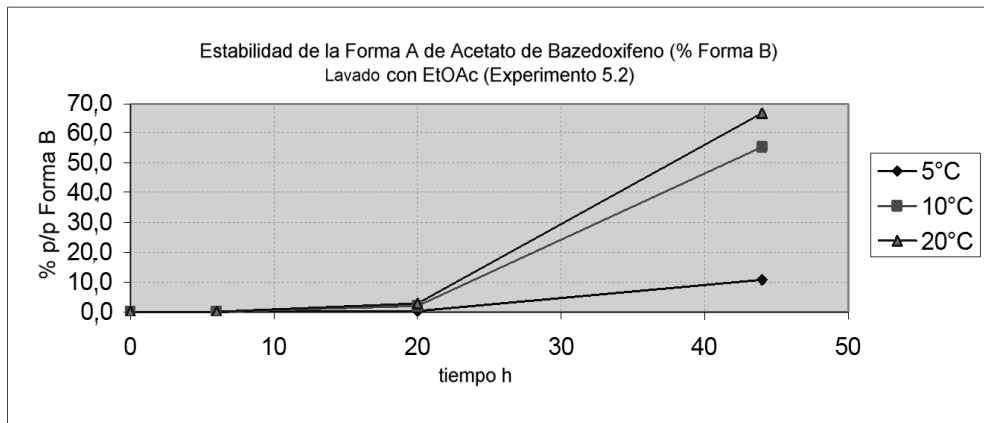


Figura 9