

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 301**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/10** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2009** **E 09839567 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014** **EP 2393786**

54 Título: **Nuevos polimorfos de lopinavir**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.05.2014**

73 Titular/es:

**HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)**  
**Plot No. B-80&81 A.P.I.E., Balanagar**  
**Hyderabad 500 018, Andhrapradesh, IN**

72 Inventor/es:

**PARTHASARADHI REDDY, BANDI;**  
**RATHNAKAR REDDY, KURA;**  
**RAJI REDDY, RAPOLU;**  
**MURALIDHARA REDDY, DASARI y**  
**SUBASH CHANDER REDDY, KESIREDDY**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 459 301 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

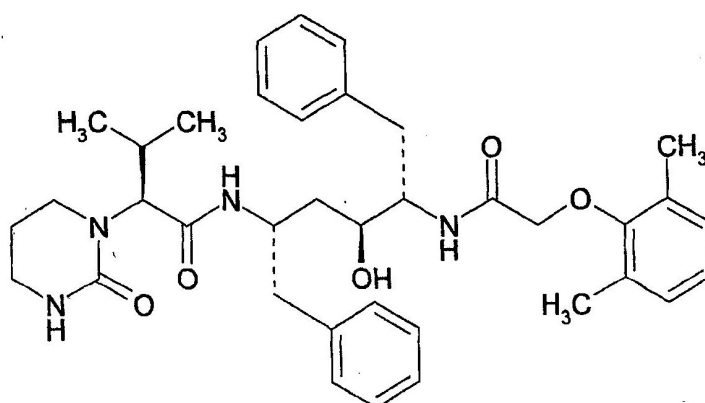
Nuevos polimorfos de lopinavir

**Campo de la invención**

5 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar una nueva forma de solvato de ciclohexano de lopinavir. La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una nueva forma cristalina desolvatada de lopinavir.

**Antecedentes de la invención**

10 Los inhibidores de proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han homologado para uso en el tratamiento de infección por VIH durante varios años. Un inhibidor de la proteasa de VIH eficaz en particular es (2S, 3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-(2-1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano, también conocido como Lopinavir. El lopinavir se representa por la siguiente estructura:



15 Se sabe que lopinavir presenta la capacidad de inhibir la proteasa de VIH y la infección por VIH. Lopinavir es particularmente eficaz para la inhibición de la proteasa de VIH y para la inhibición de infección por VIH cuando se coadministra con Ritonavir.

El lopinavir puede ser preparado usando los procedimientos descritos en la Patente de EE.UU. N° 5.914.332. Esta patente también describe un procedimiento para la preparación de lopinavir amorfo.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden lopinavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se describen en la Patente de EE.UU. N° 5.914.332.

20 El polimorfismo se define como "la capacidad de una sustancia para existir como dos o más fases cristalinas con diferente disposición y /o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Así, en el sentido estricto, polimorfos son diferentes formas cristalinas de la misma sustancia pura en que las moléculas tienen diferentes disposiciones y / o diferentes configuraciones de las moléculas". Los diferentes polimorfos pueden diferir en sus propiedades físicas tales como punto de fusión, solubilidad, patrones de difracción de rayos X, etc. Aunque esas diferencias desaparecen una vez que se disuelve el compuesto, pueden influir de manera apreciable en las propiedades farmacéuticamente relevantes de la forma sólida, tales como propiedades de manipulación, velocidad de disolución y estabilidad. Dichas propiedades pueden influir de manera significativa en el tratamiento, tiempo de durabilidad y aceptación comercial de un polimorfo. Es importante por lo tanto investigar todas las formas sólidas de un fármaco, incluyendo todas las formas polimórficas y determinar las propiedades de estabilidad, disolución y flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden distinguir en el laboratorio por métodos analíticos tales como difracción de rayos X (XRD), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Espectroscopía Infrarroja (IR) (todas por sus siglas en inglés).

El medio disolvente y el modo de cristalización desempeñan una función muy importante en la obtención de una forma cristalina sobre la otra.

35 Lopinavir puede existir en las diferentes formas polimórficas, que difieren entre sí en términos de estabilidad, propiedades físicas, datos espectrales y métodos de preparación.

40 La publicación de patente internacional WO N° 2001/74787 (de ahora en adelante referida como la publicación de patente 787) describió diversas formas polimórficas de lopinavir y procedimientos para su preparación. La Publicación describió la formación de varias formas polimórficas de lopinavir, que se designaron forma cristalina de lopinavir de Tipo I hidratada, Tipo I más hidratada, hemisolvato de isopropanol de Tipo II, solvato de isopropanol de Tipo II, hemisolvato de acetato de etilo de Tipo II, solvato de acetato de etilo de Tipo II, hemisolvato de cloroformo de

Tipo II, acetato de etilo solvatado de Tipo III, desolvatado de Tipo III y no solvatado de Tipo IV.

5 Según la publicación de patente 787, la forma cristalina hidratada de Tipo I de lopinavir (caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos expresados como  $2\theta$  a aproximadamente 7,25; 8,53; 10,46; 11,05; 11,71; 14,76; 15,30; 16,67; 17,32; 19,10; 19,57; 21,24; 21,84 y  $22,46 \pm 0,1$  grados) se puede preparar por cristalización de lopinavir de disolución o suspensión en agua o de disoluciones en mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles en agua tales como metanol, etanol y acetonitrilo.

10 Según la publicación de patente 787, la forma cristalina más hidratada de Tipo I de lopinavir (caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos expresados como  $2\theta$  a aproximadamente 3,89; 6,55; 7,76; 8,55; 9,70; 10,56; 14,76; 15,57; 18,30; 18,95 y  $22,74 \pm 0,1$  grados) se puede preparar por cristalización de lopinavir hidratado de una disolución caliente en una mezcla de agua y etanol, seguido por exposición prolongada a un entorno de humedad relativa elevada.

15 Según la publicación de patente 787, la forma cristalina solvatada de acetato de etilo de Tipo III de lopinavir (caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos expresados como  $2\theta$  a aproximadamente 4,85; 6,52; 7,32; 12,82; 12,96; 16,49 y  $19,31 \pm 0,1$  grados) se puede preparar por adición lenta de un heptano a una disolución calentada de lopinavir en el acetato de etilo, induciendo de ese modo cristalización y aislamiento después por filtración.

20 Según la publicación de patente 787, la forma cristalina desolvatada de Tipo III de lopinavir (caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos expresados como  $2\theta$  a aproximadamente 4,85; 6,39; 7,32; 8,81; 12,20; 12,81; 14,77; 16,45 y  $17,70 \pm 0,1$  grados y el termograma DSC con una endoterma de fusión con comienzo a 95 grados C y pico a 98 grados C) se puede preparar por cristalización de acetonitrilo.

25 Según la publicación de patente 787, la forma cristalina no solvatada de Tipo IV de lopinavir (caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos expresados como  $2\theta$  a aproximadamente 6,85; 9,14; 12,88; 15,09; 17,74; 18,01 y  $18,53 \pm 0,1$  grados y el termograma DSC con una endoterma de fusión con comienzo a 117 grados C y pico a 122 grados C) se puede preparar de acetonitrilo por enfriamiento lento y evaporación lenta de una disolución saturada o por exposición de lopinavir amorfo a una atmósfera de acetonitrilo.

La publicación de patente internacional WO N° 2009/004653 describe un procedimiento para preparar una forma amorfa de lopinavir.

Se ha descubierto una nueva forma cristalina desolvatada estable de lopinavir y solvato de ciclohexano de lopinavir.

30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar una nueva forma de solvato de ciclohexano de lopinavir.

Según otro objeto de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar una nueva forma cristalina desolvatada de lopinavir.

### Sumario de la invención

35 El solvato de ciclohexano de lopinavir se caracteriza por picos en el espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene posiciones de ángulo  $2\theta$  a aproximadamente 4,9; 7,4; 13,4; 14,6; 17,5; 18,9 y  $23,8 \pm 0,2$  grados.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar solvato de ciclohexano de lopinavir que comprende:

- a) disolver lopinavir en un disolvente orgánico;
- b) retirar el disolvente de la disolución obtenida en la etapa (a) para obtener un residuo.
- 40 c) poner en suspensión el residuo obtenido en la etapa (b) con disolvente ciclohexano y
- d) aislar solvato de ciclohexano de lopinavir.

La forma cristalina desolvatada de lopinavir denominada como forma H1 se caracteriza por picos en el espectro de difracción de rayos X de polvo con posiciones de ángulo  $2\theta$  a aproximadamente 5,6; 8,6; 13,8; 14,3; 19,2 y  $19,5 \pm 0,2$  grados.

45 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de forma cristalina desolvatada de lopinavir H1, que comprende calentar solvato de ciclohexano de lopinavir a por encima de 80 grados C.

### Descripción detallada de la invención

El difractograma de rayos X de polvo (PXRD, por sus siglas en inglés) de solvato de ciclohexano de lopinavir se

muestra en la figura 1.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar solvato de ciclohexano de lopinavir que comprende:

- a) disolver lopinavir en un disolvente orgánico;
- 5 b) retirar el disolvente de la disolución obtenida en la etapa (a) para obtener un residuo.
- c) poner en suspensión el residuo obtenido en la etapa (b) con disolvente ciclohexano y
- d) aislar solvato de ciclohexano de lopinavir.

10 El disolvente orgánico usado en la etapa (a) es un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados del grupo que consiste en: un disolvente clorado, un disolvente alcohólico y un disolvente cetónico. El disolvente orgánico preferible se selecciona de: diclorometano, metanol, etanol y acetona, un disolvente orgánico aún más preferible es diclorometano.

La destilación del disolvente se puede realizar a presión atmosférica o a presión reducida. La destilación se puede realizar también preferiblemente hasta que el disolvente se separa por destilación casi completamente.

15 La temperatura a que se realiza la suspensión no es crítica y la suspensión se puede realizar convenientemente a temperatura ambiente.

El aislamiento de solvato de ciclohexano de lopinavir se puede realizar por técnicas convencionales tales como centrifugación y filtración.

20 El lopinavir usado en el procedimiento de la presente invención puede estar en la forma de lopinavir hidratada, no solvatada, amorfa, desolvatada o solvatada. Así, por ejemplo, se puede usar forma amorfa de lopinavir, forma cristalina de lopinavir de tipo 1 hidratada, forma cristalina de lopinavir de tipo I más hidratada, forma cristalina de lopinavir de acetato de etilo solvatado de tipo III, forma cristalina de lopinavir desolvatada de tipo III y forma cristalina de lopinavir no solvatada de tipo IV.

Se ha encontrado sorprendentemente que las etapas (a) y (b) también se requieren para obtener solvato de ciclohexano de lopinavir.

25 El difractograma de rayos X de polvo (PXRD) de forma cristalina desolvatada de lopinavir H1 se muestra en la figura 2.

La forma cristalina desolvatada de lopinavir H1 de la presente invención se caracteriza además por un termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) como se muestra en la figura 3.

30 El termograma DSC de la forma cristalina desolvatada de lopinavir H1 presenta una pequeña endoterma de fusión a aproximadamente 111 grados C seguido por una endoterma brusca a aproximadamente 115 grados C cuando se realiza calorimetría diferencial de barrido con una velocidad de escaneo de 1 grado C por minuto desde 50 grados C a 150 grados C.

35 Se ha encontrado sorprendentemente que una nueva forma cristalina desolvatada de lopinavir H1 se puede obtener simplemente calentando el nuevo solvato de ciclohexano de lopinavir. Así, el nuevo solvato de ciclohexano de lopinavir constituye un compuesto intermedio útil para preparar la nueva forma cristalina desolvatada de lopinavir H1.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de la forma cristalina desolvatada de lopinavir H1, que comprende calentar solvato de ciclohexano de lopinavir a por encima de 80 grados C.

40 Preferiblemente se puede realizar calentamiento a 80 grados C a 120 grados C. El calentamiento se puede realizar hasta que el solvato de ciclohexano de lopinavir se convierte completamente en la forma cristalina desolvatada de lopinavir H1.

### Breve descripción del dibujo

La Figura 1 es un espectro de difracción de polvo de rayos X de solvato de ciclohexano de lopinavir.

La Figura 2 es un espectro de difracción de polvo de rayos X de forma cristalina desolvatada de lopinavir H1.

45 La Figura 3 es termograma de Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina desolvatada de lopinavir H1.

Se midió el espectro de difracción de polvo de rayos X en un difractor de polvo de rayos X D8 advance bruker axs con una radiación cobre-K $\alpha$ . Se facilitó con cuidado aproximadamente 1 g de muestra en un soporte para

muestra y se escaneó de 2 a 50 grados dos-theta, a 0,03 grados a theta por etapa y una etapa de 0,5 segundos. La muestra se puso simplemente en un soporte para muestra. Se rotó la muestra a 3 rad/s (30 rpm) a un voltaje de 40 KV y corriente de 35 mA.

- 5 Se realizaron mediciones DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido) con un DSC Q10 (TA Instruments, Inc.). Se pusieron aproximadamente 3 mg del polvo en un recipiente de aluminio abierto y se apretó con una tapadera de aluminio. Se puso después la muestra apretada en la celda de DSC enfrente del recipiente de aluminio vacío (como referencia) y se escaneó la muestra a 1 grado C/min de 50 grados C a 150 grados C.

La invención se describirá ahora además por los siguientes ejemplos, que son ilustrativos en vez de limitantes.

### Ejemplos

#### 10 Ejemplo 1

- Se añadió cloruro de tionilo (18 ml) a la mezcla de ácido 2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoico (25 g), tetrahidrofurano (370 ml) y dimetilformamida (2 ml) a 0 - 10 grados C y se agitó la masa durante 1 hora 15 minutos. Se sometió la masa a destilación a presión reducida para retirar cloruro de tionilo en exceso, se añadió n-heptano (45 ml) al residuo obtenido y se separó por destilación el disolvente. Se suspendió la masa de reacción en dimetilformamida (105 ml). Se disolvieron (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-amino-1,6-difenilhexano (41 g), imidazol (25 g) y 4-(dimetilamino)piridina (1,5 g) en acetato de etilo (420 ml). A la disolución se añadió producto suspendido anterior a 0 - 10 grados C. Se mantuvo la masa de reacción durante 14 horas y después se añadieron acetato de etilo (165 ml) y agua (250 ml). Se separaron las capas, se añadió agua (250 ml) a la capa orgánica y se ajustó el pH a 2,0 - 3,0 con ácido clorhídrico diluido (HCl 6 N). Se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio acuoso y después con agua. Se separó por destilación el acetato de etilo de la masa. La masa de reacción se disolvió en acetato de etilo (80 ml) y se añadió n-heptano (80 ml) a la disolución. Se agitó el sólido separado con acetato de etilo (290 ml) durante 8 horas, se filtró y se secó el sólido para obtener 33 g de solvato de acetato de etilo de lopinavir.

#### Ejemplo 2

- 25 Se disolvió solvato de acetato de etilo de lopinavir (5 g) obtenido como en el ejemplo 1 en diclorometano (50 ml), se secó la capa de dicloruro de metileno sobre sulfato de sodio y se separó por destilación el disolvente a vacío a 45 grados C para obtener residuo. Se añadió ciclohexano (20 ml) al residuo, se separó por destilación el disolvente y se recogió el residuo. Se llevó el residuo obtenido en ciclohexano (40 ml), se agitó durante 60 horas a 20 - 25 grados C, se filtró, se lavó el sólido con ciclohexano (10 ml) y se secó a 55 - 60 grados C durante 3 horas para obtener 5 g de solvato de ciclohexano de lopinavir.

#### Ejemplo 3

- 35 Se disolvió solvato de acetato de etilo de lopinavir (5 g) obtenido como en el ejemplo 1 en acetona (45 ml), se secó la capa de acetona sobre sulfato de sodio y se separó por destilación el disolvente a vacío a 45 grados C para obtener residuo. Se añadió ciclohexano (20 ml) al residuo, se separó por destilación el disolvente y se recogió el residuo. Se llevó el residuo obtenido en ciclohexano (35 ml), se agitó durante 60 horas a 20 - 25 grados C, se filtró, se lavó el sólido con ciclohexano (10 ml) y se secó a 55 - 60 grados C durante 3 horas para obtener 4,8 g de solvato de ciclohexano de lopinavir.

#### Ejemplo 4

- 40 Se disolvió lopinavir (10 g) en diclorometano (90 ml), se secó la capa de dicloruro de metileno sobre sulfato de sodio y se separó por destilación el disolvente a vacío a 45 grados C para obtener residuo. Al residuo se añadió ciclohexano (50 ml), se separó por destilación el disolvente y se recogió el residuo. Se llevó el residuo obtenido en ciclohexano (70 ml), se agitó durante 60 horas a 20 - 25 grados C, se filtró, se lavó el sólido con ciclohexano (20 ml) y se secó a 55 -60 grados C durante 4 horas para obtener 9,5 g de solvato de ciclohexano de lopinavir.

#### Ejemplo 5

- 45 Se calentó el solvato de ciclohexano de lopinavir (5 g) obtenido como en el ejemplo 2 a 90 grados C durante 15 horas para obtener 4,2 g de forma cristalina desolvatada de lopinavir H1.

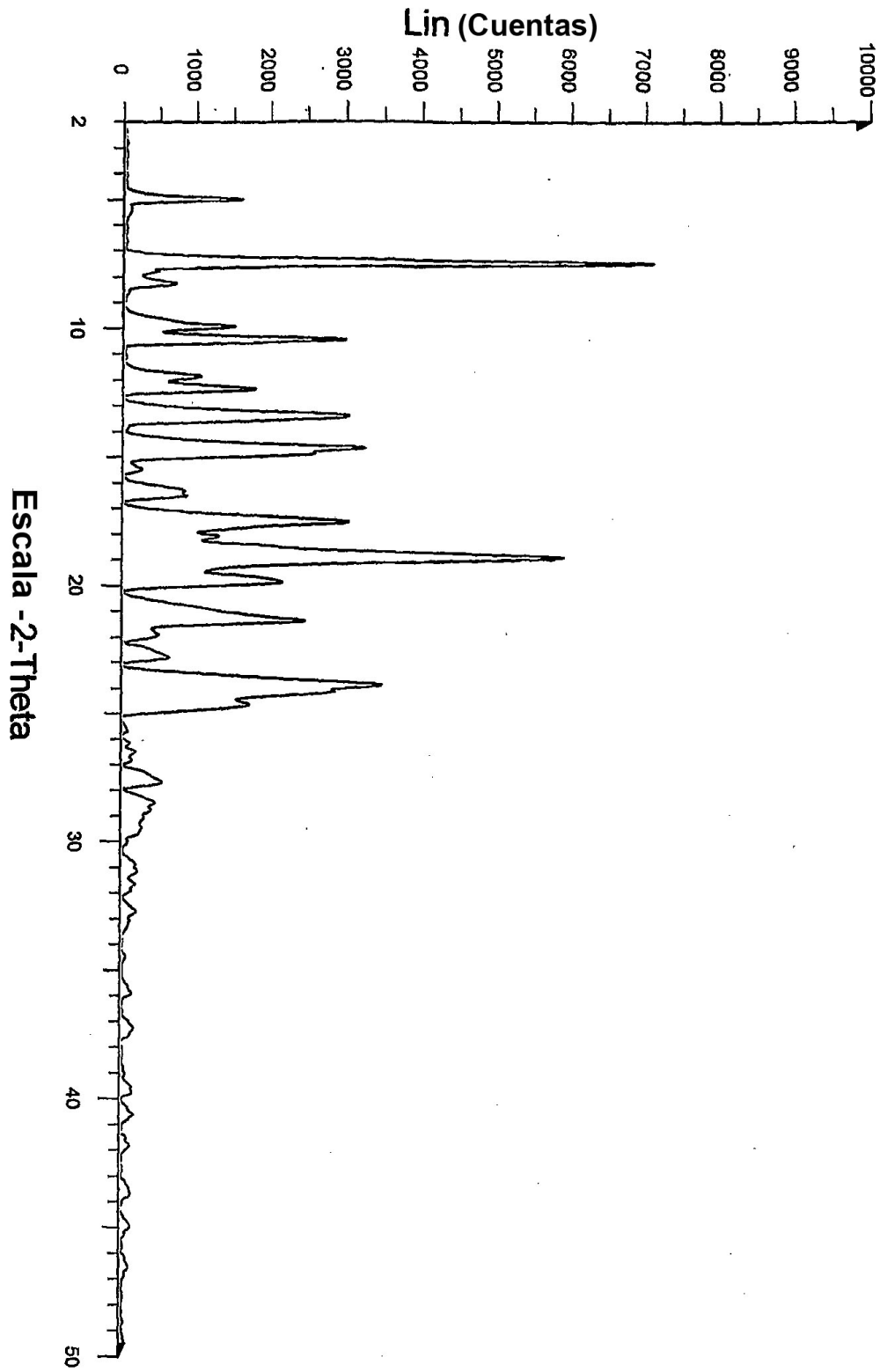
#### Ejemplo 6

- 50 Se calentó el solvato de ciclohexano de lopinavir (5 g) obtenido como en el ejemplo 2 a 100 grados C durante 10 horas para obtener 4,3 g de la forma cristalina desolvatada de lopinavir H1.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la preparación de solvato de ciclohexano de lopinavir, caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X con picos expresados como posiciones de ángulo  $2\theta$  a aproximadamente 4,9; 7,4; 13,4; 14,6; 17,5; 18,9 y  $23,8 \pm 0,2$  grados, que comprende:
- 5 a. disolver lopinavir en un disolvente orgánico;
- b. retirar el disolvente de la disolución obtenida en la etapa (a) para obtener un residuo.
- c. poner en suspensión el residuo obtenido en la etapa (b) con disolvente ciclohexano y
- d. aislar solvato de ciclohexano de lopinavir.
- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico usado en la etapa (a) es un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados de: un disolvente clorado, un disolvente alcohólico y un disolvente cetónico.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico usado en la etapa (a) se selecciona de: diclorometano, metanol, etanol y acetona.
4. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico usado en la etapa (a) es diclorometano.
- 15 5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la suspensión en la etapa (c) se realiza a temperatura ambiente.
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el lopinavir usado está en la forma de lopinavir hidratada, no solvatada, amorfa, desolvatada o solvatada.
- 20 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el lopinavir usado está en la forma de: forma amorfa de lopinavir, forma cristalina de lopinavir hidratada de tipo I, forma cristalina de lopinavir más hidratada de tipo I, forma cristalina de lopinavir de acetato de etilo solvatada de tipo III, forma cristalina de lopinavir desolvatada de tipo III y forma cristalina de lopinavir no solvatada de tipo IV.
- 25 8. Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina desolvatada de lopinavir H1 con un difractograma de polvo de rayos X con picos expresados como posiciones del ángulo  $2\theta$  a aproximadamente 5,6; 8,6; 13,8; 14,3; 19,2 y  $19,5 \pm 0,2$  grados, que comprende calentar solvato de ciclohexano de lopinavir a por encima de 80 grados C.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que el calentamiento se realiza a aproximadamente 80 grados C a 120 grados C.

Fig. 1



**Fig. 2.**

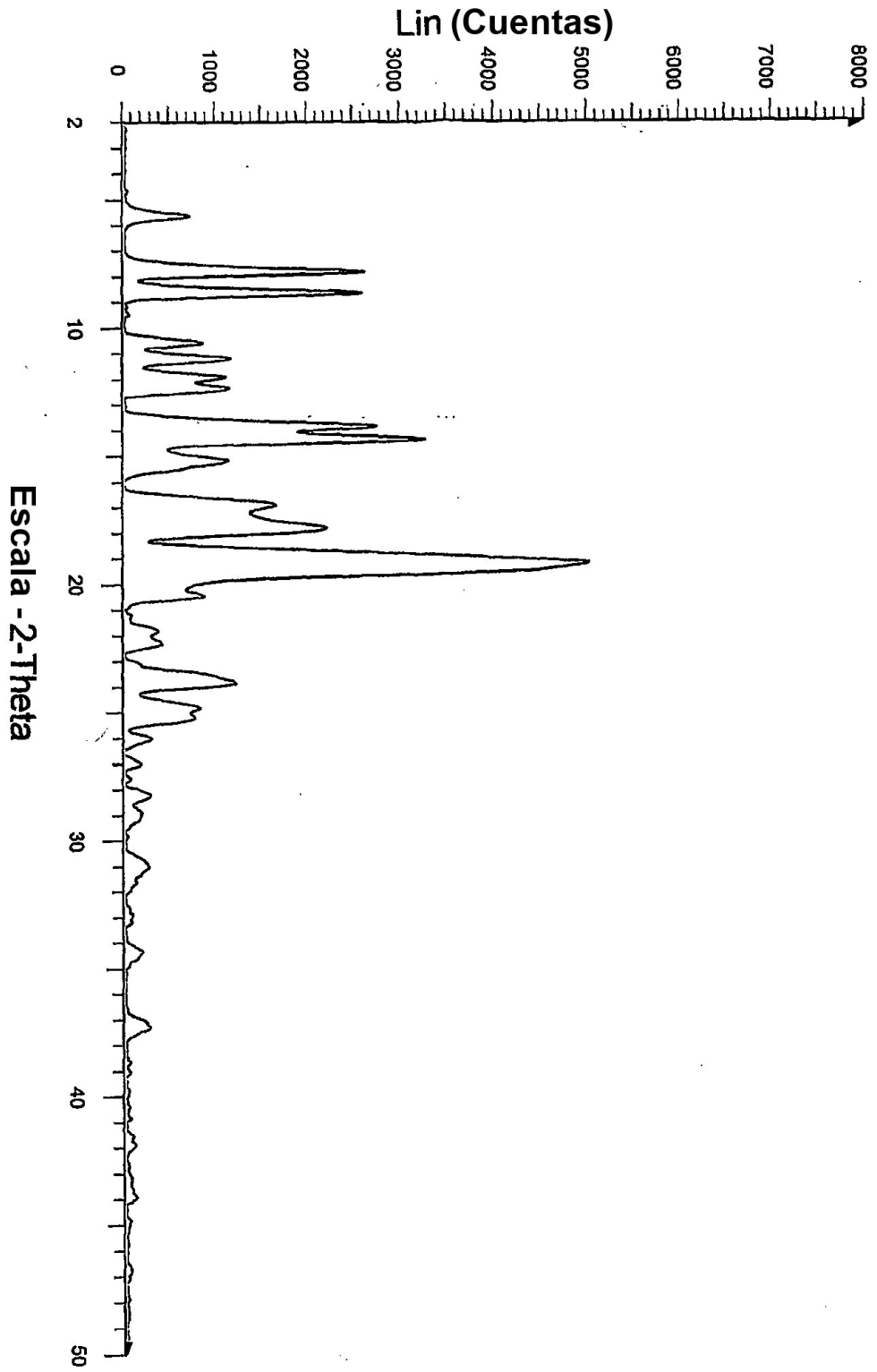




Fig. 3

