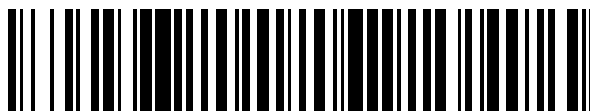


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 188**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2007** **E 07733717 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014** **EP 2041083**

54 Título: **Método para preparar zofenopril cálcico**

30 Prioridad:

26.05.2006 IN MU08152006

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

05.02.2015

73 Titular/es:

GENERICS [UK] LIMITED (100.0%)
Albany Gate Darkes Lane
Potters Bar Hertfordshire EN6 1AG, GB

72 Inventor/es:

GORE, VINAYAK G.;
PEHERE, ASHOK D.;
GAIKWAD, AVINASH C. y
VIJAYKAR, PRIYESH S.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 528 188 T3

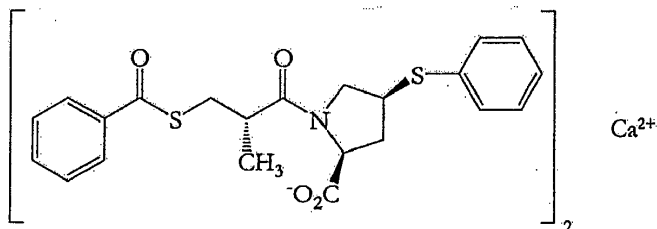
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Método para preparar zofenopril cálcico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos para preparar zofenopril cálcico. El zofenopril cálcico, sal cálcica de (4S)-1-[(2S)-3-benzoiltio-2-metilpropionil]-4-(feniltio)-L-prolina, tiene la estructura siguiente:



Antecedentes de la invención

El proceso de fabricación de muchos productos farmacéuticos es obstaculizado por el hecho de que el compuesto orgánico que es el principio activo es difícil de manipular durante el proceso de fabricación. Estas dificultades pueden resultar en que se impartan propiedades indeseables al fármaco o la forma farmacéutica final. Además, puede ser difícil controlar la forma polimórfica del principio activo a través de todo el proceso de fabricación.

Para los productos farmacéuticos en los cuales el principio activo puede existir en más de una forma polimórfica, es particularmente importante asegurar que el proceso de fabricación del principio activo proporcione un solo polimorfo con un nivel constante de pureza polimórfica. Si el proceso conduce a polimorfos con diversos grados de pureza polimórfica y/o el proceso no controla la interconversión polimórfica, pueden surgir serios problemas con la disolución y/o biodisponibilidad en la formulación farmacéutica terminada que contiene el principio activo. El zofenopril cálcico, sal cálcica de (4S)-1-[(2S)-3-benzoiltio-2-metilpropionil]-4-(feniltio)-L-prolina, es un inhibidor de ACE de acción prolongada, no peptídico, activo por vía oral. Se comercializa para el tratamiento de la hipertensión bajo el nombre comercial Zoprace®.

El zofenopril y los métodos para su preparación se describieron por primera vez en la patente de Estados Unidos US 4,316,906. Dos polimorfos de zofenopril cálcico, las formas A y B, se dieron a conocer en la patente de Estados Unidos US 6,515,012 y en la solicitud de patente internacional WO 00/07984. También se dio a conocer en US 6,515,012 y en WO 00/07984 que el polimorfo A es mucho más adecuado desde el punto de vista industrial que la forma B. Las formas polimórficas A y B de zofenopril cálcico dadas a conocer en US 6,515,012 y WO 00/07984 tienen los patrones de XRD siguientes:

Tabla 1 - Posición de comparación XRD [26 valores]

Polimorfo A	Polimorfo B
4.3	
	4.8
7.4	
8.7	
10.1	
10.8	
11.7	
13.0	
14.8	
	15.6
16.0	
17.2	

Polimorfo A	Polimorfo B
	17.5
18.2	
	18.5
19.0	
	19.4
20.0	
	20.5
	21.4
21.7	
	21.8
	23.1
23.5	
24.6	24.6

Un método para la preparación de zofenopril cálcico dado a conocer en US 4,316,906 produce principalmente el polimorfo A, pero siempre hay contaminación con el polimorfo B en grado variable (nunca inferior a 20%). Una síntesis alternativa descrita en US 4,316,906 proporciona un producto parcialmente amorfo, con características muy variables, en el cual el polimorfo A, cuando está presente, lo está en concentraciones mucho menores que las obtenidas en el proceso precedente.

Un proceso para la preparación de la forma A, supuestamente pura, se da a conocer en US 6,515,012 y WO 00/07984, y se resume a continuación:

- reacción de cloruro de ácido S(-)-3-benzoiltio-2-metil-propanoico y cis-4-feniltio-L-prolina en agua a un pH que varía entre 9.0 y 9.5 y recuperación de zofenopril en forma ácida,
- salificación del ácido zofenopril con una sal de potasio en una solución alcohólica y recuperación de la sal de potasio resultante,
- conversión de la sal de potasio en sal de calcio por adición de una solución acuosa de sal de potasio de zofenopril a una solución acuosa de cloruro de calcio a una temperatura de hasta 90 °C con siembra simultánea para promover la precipitación del polimorfo A.

Sin embargo, el método anterior para la preparación del polimorfo A tiene los inconvenientes siguientes:

- La reacción se lleva a cabo a una temperatura relativamente elevada (hasta 90 °C) a la cual la interconversión de los polimorfos es posible.
- El polimorfo A se puede obtener por el proceso anterior, pero el producto está siempre contaminado con el polimorfo B.
- La pureza química por HPLC del zofenopril obtenido es sólo de 97-98%.

Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de un proceso mejor para la preparación de la forma A del zofenopril cálcico con alta pureza polimórfica. También se mantiene la necesidad de un proceso mejor para la preparación de zofenopril cálcico con alta pureza química.

Objetivo de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación del polimorfo A de zofenopril cálcico de elevada pureza óptica, en particular la forma A de zofenopril cálcico que esté sustancialmente exenta de forma B u otros polimorfos. También es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de zofenopril cálcico de alta pureza química.

El proceso de la presente invención se puede utilizar para proporcionar el polimorfo A de zofenopril cálcico de alta pureza óptica. El proceso de la presente invención también se puede utilizar para proporcionar zofenopril cálcico de alta pureza química.

El zofenopril cálcico preparado por el proceso de la presente invención se puede utilizar en composiciones que

contengan el polimorfo A del zofenopril cálcico de alta pureza óptica. El zofenopril cálcico preparado por el proceso de la presente invención también se puede utilizar en composiciones que contengan zofenopril cálcico de alta pureza química.

- 5 El proceso de la presente invención se puede utilizar para proporcionar zofenopril cálcico en una forma cristalina sólida que proporcione al compuesto mejores propiedades de manipulación (como mayor resistencia a la compresión y/o micronización) y/o mejores propiedades como producto farmacéutico, y permita el control estricto de la pureza y/o de la forma polimórfica durante la fabricación.

10 Resumen de la invención

La presente invención proporciona un método para preparar zofenopril cálcico que comprende los pasos de:

- 15 a) combinar una solución acuosa de una sal de calcio y una solución de una sal de zofenopril que no sea zofenopril cálcico en un solvente orgánico miscible con agua,
b) mantener la mezcla resultante hasta que precipite el zofenopril cálcico, y
c) separar el zofenopril cálcico de la suspensión.

20 El método de la presente invención se puede usar para proporcionar la forma A de zofenopril cálcico, sustancialmente exenta de otras formas de zofenopril cálcico. La forma A de zofenopril cálcico tiene picos de XRD a sustancialmente los ángulos de dispersión 2θ siguientes: 4.3, 7.4, 8.7, 10.1, 10.8, 11.7, 13.0, 14.8, 16.0, 17.2, 18.2, 19.0, 20.0, 21.7, 23.5, y 24.6.

25 En el contexto de la presente solicitud, la expresión 'sustancialmente exenta' de otras formas de zofenopril cálcico significa que la forma A de zofenopril cálcico contiene menos de 6% de otras formas cristalinas o amorfas de zofenopril cálcico, preferentemente menos de 5%, preferentemente menos de 4%, preferentemente menos de 3%, preferentemente menos de 2%, preferentemente menos de 1%.

30 El método de la presente invención también puede proporcionar zofenopril cálcico de una pureza química de más de 98.5%, preferentemente de más de 99%, preferentemente de más de 99.3%, medida por HPLC.

El zofenopril cálcico preparado por el método de la presente invención se puede usar en una composición farmacéutica que contenga zofenopril cálcico.

35 El zofenopril cálcico preparado según el método de la presente invención se puede usar para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la hipertensión u otra afección mediada por la angiotensina.

40 El zofenopril cálcico preparado según el método de la presente invención se puede usar en un método destinado a tratar la hipertensión u otra afección mediada por la angiotensina, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de zofenopril cálcico a un paciente que lo necesita.

45 Preferentemente el método de la presente invención comprende el uso de zofenopril de potasio o zofenopril de dicitlohexilamina. Preferentemente el método comprende el uso de cloruro de calcio. Preferentemente el método comprende el uso de un sistema solvente orgánico/agua.

El método de la presente invención puede comprender el paso de hacer reaccionar una sal de zofenopril que no sea zofenopril cálcico con una solución acuosa de una sal de calcio en un sistema solvente orgánico/agua.

50 Como se indicó antes, la presente invención proporciona un método para preparar zofenopril cálcico que comprende los pasos de:

- 55 a) combinar una solución acuosa de una sal de calcio y una solución de una sal de zofenopril que no sea zofenopril cálcico en un solvente orgánico miscible con agua,
b) mantener la mezcla resultante hasta que precipite el zofenopril cálcico, y
c) separar el zofenopril cálcico de la suspensión.

60 Preferentemente la sal de calcio utilizada en el paso (a) es soluble en agua, preferentemente fácilmente soluble en agua. Las sales de calcio que son solubles en agua incluyen, pero no exclusivamente, cloruro de calcio, bromuro de calcio, yoduro de calcio, formiato de calcio, acetato de calcio, propionato de calcio, butirato de calcio, isobutirato de calcio, α -metil butirato de calcio y óxido de calcio. Una sal preferida utilizada en el paso (a) es cloruro de calcio.

Preferentemente la sal de zofenopril utilizada en el paso (a) es una sal de litio, sodio, potasio, magnesio, amina o aminoácido de zofenopril. Las sales de amina de zofenopril incluyen, pero no exclusivamente, sal de dibencilamina, N,N-dibencililenodiamina, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, N-

etilmetilamina, t-butilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-diisopropilmetilamina, procaína, N-etilpiperidina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, y 1-adamantanamina. Las sales de aminoácidos de zofenopril incluyen, pero no exclusivamente, la sal de arginina y de lisina. Las sales de zofenopril preferidas utilizadas en el paso (a) son la sal de potasio de zofenopril y la sal de dicitclohexilamina de zofenopril.

Los solventes orgánicos miscibles con agua incluyen, pero no exclusivamente, alcoholes, cetonas alifáticas (como acetona o etil metil cetona), acetonitrilo, formamida, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, diglima, dioxano, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidina. Preferentemente el solvente orgánico miscible con agua es un alcohol alquílico inferior. Los alcoholes alquílicos inferiores incluyen, pero no exclusivamente, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol. Preferentemente, el solvente orgánico miscible con agua es metanol.

En el paso (a), la solución acuosa de una sal de calcio y la solución de una sal de zofenopril en un solvente orgánico miscible con agua se combinan preferentemente en una relación agua:solvente orgánico de 1:1 a 1:10, preferentemente de 1:1 a 1:5, más preferentemente de 1:1 a 1:3.

Preferentemente la combinación del paso (a) se lleva a cabo a una temperatura de hasta 85 °C, preferentemente a una temperatura de 55-85 °C, preferentemente de 55-70 °C, preferentemente de 55-60 °C.

Preferentemente el mantenimiento del paso (b) se lleva a cabo con agitación durante al menos una hora. Preferentemente el mantenimiento del paso (b) se lleva a cabo a una temperatura de hasta 85 °C, preferentemente a una temperatura de 55-85 °C, preferentemente de 55-70 °C, preferentemente de 55-60 °C.

Preferentemente el método se lleva a cabo sin sembrar la forma A del zofenopril cálcico.

La separación del paso (c) se puede lograr filtrando la suspensión. Preferentemente la separación del paso (c) se lleva a cabo a una temperatura de hasta 85 °C, preferentemente de hasta 70 °C, preferentemente de hasta 60 °C, preferentemente de hasta 55 °C.

El zofenopril cálcico separado se puede purificar lavando con agua, preferentemente hasta que el zofenopril cálcico esté sustancialmente exento de iones cloruro.

Alternativamente o adicionalmente, el zofenopril cálcico separado se puede purificar por lavado con metanol. El lavado con metanol se puede lograr agitando el zofenopril cálcico en metanol y filtrando.

El zofenopril cálcico separado se puede secar a presión reducida a una temperatura de hasta 85 °C, preferentemente de hasta 70 °C, preferentemente de hasta 60 °C, preferentemente de hasta 50 °C.

Descripción detallada de la presente invención

El polimorfo A de zofenopril cálcico obtenido mediante el estado anterior de la técnica siempre está contaminado con polimorfo B.

El método de la presente invención se puede usar para proporcionar la forma A de zofenopril cálcico, sustancialmente exenta de otros polimorfos.

El método de la presente invención se puede usar para proporcionar polimorfo A que tenga polimorfo B u otros polimorfos a un nivel menor de 10%, preferentemente menor de 8%, más preferentemente menor de 5%, aún más preferentemente menor de 3%, y muy preferentemente menor de 1%.

El método de la presente invención puede comprender el uso de la sal de dicitclohexilamina (DCHA) del ácido zofenopril.

El método de la presente invención puede comprender el uso de la sal de potasio del ácido zofenopril en un sistema solvente alcohol/agua en condiciones de temperatura relativamente templadas, que ejerce estricto control sobre la composición polimórfica evitando por consiguiente la interconversión de polimorfos. El alcohol utilizado puede ser cualquier alcohol alquílico inferior, pero es preferentemente metanol.

Por el método de la presente invención se puede preparar la forma A de zofenopril cálcico de muy buena pureza química (más del 98.5%, preferentemente más del 99%, preferentemente más del 99.3%) medida por HPLC.

El zofenopril cálcico preparado por el método de la presente invención se puede usar en composiciones farmacéuticas que contengan el polimorfo A de zofenopril cálcico puro.

Las composiciones farmacéuticas son preferentemente sólidas y pueden contener un compuesto preparado de

conformidad con el método de la presente invención además de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas preferidas incluyen los comprimidos, las cápsulas y similares.

Los compuestos preparados por el método de la presente invención también pueden ser útiles como precursores de otras formas polimórficas nuevas o conocidas de zofenopril que pueden ser útiles en la preparación de productos farmacéuticos. Alternativamente, los compuestos preparados por el método de la presente invención se pueden utilizar para preparar otras formas polimórficas deseadas de zofenopril de manera más controlable.

La presente invención se ilustra, pero no de manera limitante, mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se agregó una solución acuosa de cloruro de calcio a una solución metanólica (metanol:agua = 1:1) de sal de DCHA del ácido zofenopril a 80-85 °C y la suspensión resultante se agitó durante 3 horas. La suspensión resultante se filtró a 55 °C y el producto se lavó con agua hasta que estuvo exento de iones cloruro. La torta húmeda se agitó en metanol y se filtró, y los sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50 °C hasta que se obtuvo un peso constante.

Pureza = 99.4% (HPLC).

Punto de fusión = 235-246 °C; endoterma de DSC a 257 °C.

El patrón de XRPD del producto así obtenido concordó con el informado para el polimorfo A (WO 00/07984).

El producto obtenido tuvo sólo trazas de la forma B detectables por XRPD. El límite de detección del instrumento de XRPD utilizado fue de 3%.

Ejemplo 2

Se agregó una solución acuosa de cloruro de calcio a una solución metanólica (metanol:agua = 3:1) de sal de DCHA del ácido zofenopril a 80-85 °C y la suspensión resultante se agitó durante 3 horas. La suspensión resultante se filtró a 55 °C y el producto se lavó con agua hasta que estuvo exento de iones cloruro. La torta húmeda se agitó en metanol y se filtró, y los sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50 °C hasta que se obtuvo un peso constante.

Pureza = 99.39% (HPLC).

Punto de fusión = 235-246 °C; endoterma de DSC a 254 °C. El patrón de XRPD del producto así obtenido concordó con el informado para el polimorfo A (WO 00/07984).

El producto obtenido tuvo sólo trazas de la forma B detectables por XRPD. El límite de detección del instrumento de XRPD utilizado fue de 3%.

Ejemplo 3

Se agregó una solución acuosa de cloruro de calcio a una solución metanólica (metanol:agua = 1:1) de sal de DCHA del ácido zofenopril a 55-60°C y la suspensión resultante se agitó durante 3 horas. La suspensión resultante se filtró a 55 °C y el producto se lavó con agua hasta que estuvo exento de iones cloruro. La torta húmeda se agitó en metanol y se filtró, y los sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50 °C hasta que se obtuvo un peso constante.

Pureza = 99.24% (HPLC).

Punto de fusión = 235-246 °C; endoterma de DSC a 255.7 °C.

El patrón de XRPD del producto así obtenido concordó con el informado para el polimorfo A (WO 00/07984).

El producto obtenido tuvo sólo trazas de la forma B detectables por XRPD. El límite de detección del instrumento de XRPD utilizado fue de 3%.

Ejemplo 4

Se agregó una solución acuosa de cloruro de calcio a una solución metanólica (metanol:agua = 1:1) de la sal de potasio del ácido zofenopril a 55-60 °C y la suspensión resultante se agitó durante 3 horas. La suspensión resultante se filtró a 55 °C y el producto se lavó con agua hasta que estuvo exento de iones cloruro. La torta húmeda se agitó en metanol y se filtró, y los sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50 °C hasta que se obtuvo un peso constante.

Pureza = 99.43% (HPLC).

Punto de fusión = 235-246 °C; endoterma de DSC a 258 °C.

El patrón de XRPD del producto así obtenido concordó con el informado para el polimorfo A (WO 00/07984). El producto obtenido no tuvo trazas de la forma B detectables por XRPD. El límite de detección del instrumento de XRPD utilizado fue de 3%.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar zofenopril cálcico, que comprende los pasos de:
 - (a) combinar una solución acuosa de una sal de calcio y una solución de una sal de zofenopril que no sea zofenopril cálcico en un solvente orgánico miscible con agua,
 - (b) mantener la mezcla resultante hasta que precipite el zofenopril cálcico, y
 - (c) separar el zofenopril cálcico de la suspensión.
2. Un método como el reivindicado en la reivindicación 1, en el que la sal de calcio utilizada en el paso (a) es:
 - (i) soluble en agua; y/o
 - (ii) cloruro de calcio, bromuro de calcio, yoduro de calcio, formiato de calcio, acetato de calcio, propionato de calcio, butirato de calcio, isobutirato de calcio, α -metil butirato de calcio u óxido de calcio; y/o
 - (iii) cloruro de calcio.
3. Un método como el reivindicado en la reivindicación 1 o 2, en el que la sal de zofenopril utilizada en el paso (a) es:
 - (i) una sal de litio, sodio, potasio, magnesio, amina o aminoácido de zofenopril; y/o
 - (ii) sal de potasio de zofenopril o sal de diciclohexilamina de zofenopril.
4. Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el solvente orgánico miscible con agua es:
 - (i) un alcohol, una cetona alifática, acetonitrilo, formamida, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, diglima, dioxano, tetrahidrofurano o N-metilpirrolidina; y/o
 - (ii) un alcohol alquílico inferior; y/o
 - (iii) metanol
5. Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:
 - (i) en el paso (a) la solución acuosa de una sal de calcio y la solución de una sal de zofenopril en un solvente orgánico miscible con agua se combinan en una relación agua:solvente orgánico de 1:1 a 1:10; y/o
 - (ii) la combinación del paso (a) se lleva a cabo a una temperatura de hasta 85 °C; y/o
 - (iii) el mantenimiento del paso (b) se lleva a cabo con agitación; y/o
 - (iv) el mantenimiento del paso (b) se lleva a cabo durante al menos una hora; y/o
 - (v) el mantenimiento del paso (b) se lleva a cabo a una temperatura de hasta 85 °C; y/o
 - (vi) el método se lleva a cabo sin sembrar la forma A del zofenopril cálcico; y/o
 - (vii) la separación del paso (c) se logra filtrando la suspensión; y/o
 - (viii) la separación del paso (c) se lleva a cabo a una temperatura de hasta 85 °C; y/o
 - (ix) el zofenopril cálcico separado se purifica por lavado con agua o metanol; y/o
 - (x) el zofenopril cálcico separado se purifica por lavado con metanol mediante agitación del zofenopril cálcico en metanol y filtración; y/o
 - (xi) el zofenopril cálcico separado se seca a presión reducida a una temperatura de hasta 85 °C.
6. Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el zofenopril cálcico preparado es la forma A de zofenopril cálcico.
7. Un método como el reivindicado en la reivindicación 6, en el que la forma A de zofenopril cálcico está sustancialmente exenta de otras formas de zofenopril cálcico.
8. Un método como el reivindicado en la reivindicación 6 o 7, en el que la forma A del zofenopril cálcico muestra picos de XRD a sustancialmente los ángulos de dispersión 2θ siguientes: 4.3, 7.4, 8.7, 10.1, 10.8, 11.7, 13.0, 14.8, 16.0, 17.2, 18.2, 19.0, 20.0, 21.7, 23.5, y 24.6.
9. Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que la forma A del zofenopril cálcico contiene menos del 6% de otras formas de zofenopril cálcico.
10. Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el zofenopril cálcico preparado tiene una pureza química de más de 98.5%.