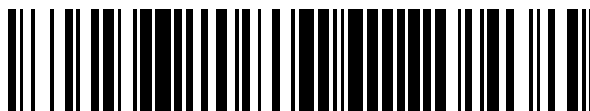


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 777**

51 Int. Cl.:

C07D 217/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2004 E 04770695 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 1814858**

54 Título: **Nuevas formas cristalinas de mesilato de nelfinavir**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2015

73 Titular/es:

**MYLAN LABORATORIES LIMITED (100.0%)
Plot No. 564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills,
Hyderabad
500033 Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**CHAVA, S.;
RAO, V.U.;
VELLANKI, S.R.P. y
BALUSU, R.**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 538 777 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).

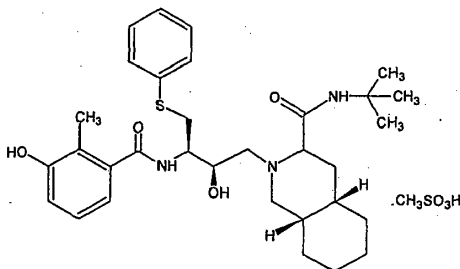
Descripción

Nuevas formas cristalinas de mesilato de nelfinavir

5 La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas de mesilato de nelfinavir y el proceso para su preparación.

Antecedentes de la invención:

10 El mesilato de nelfinavir, concretamente [3S-(3R, 4aR, 8aR, 2'S, 3'S)]-2-[2'-hidroxi-3'-[(feniltio)metil]-4'-aza-5'-oxo-5'-(2"-metil-3"-hidroxi fenil)pentil] decahidroiso-quinolina-3-N-tertbutilcarboxamida mesilato tiene la Fórmula



Mesilato de nelfinavir

25

El mesilato de nelfinavir es un inhibidor de proteasa del VIH diseñado por medio del uso de técnicas basadas en la estructura de proteínas y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de individuos infectados con VIH. El tratamiento de los individuos infectados con VIH es uno de los problemas biomédicos más acuciantes de los últimos tiempos. Una nueva terapia prometedora ha emergido como un método importante para prevenir o inhibir la rápida proliferación del virus en el tejido humano. Los inhibidores de proteasa del VIH bloquean una ruta enzimática clave en el virus, lo que causa que la replicación de virus VIH finalice, lo que resulta en la disminución sustancial de las cargas virales que, retarda el decaimiento del sistema inmune y sus efectos perjudiciales resultantes en la salud humana.

30

35 La patente de Estados Unidos núm. 5,484,926 describe base de nelfinavir, mesilato de nelfinavir y el proceso para su preparación. El procedimiento descrito para la preparación de mesilato de nelfinavir es por disolución de base de nelfinavir en una mezcla de metanol, cloruro de metileno, adición gota a gota de solución de ácido metanosulfónico en cloruro de metileno, concentración de la masa de reacción para obtener la sal cruda como espuma blanca, disolución de la sal cruda en THF seguido por adición a la mezcla de éter etílico y hexano, aislamiento y secado en horno al vacío.

40

45 La patente de Estados Unidos núm. 5,962,725 describe compuestos intermedios, que se pueden usar en varios esquemas para la preparación de mesilato de nelfinavir y además métodos para hacer mesilato de nelfinavir a partir de base de nelfinavir. Uno de los procedimientos descritos es la conversión de base de nelfinavir a mesilato de nelfinavir por secado por aspersión en que se mezcla base de nelfinavir en disolvente orgánico con una cantidad equivalente de ácido metanosulfónico hasta que se forma mesilato de nelfinavir y la suspensión acuosa o solución resultante se bombea a través de un secador por aspersión con ajustes controlados. La patente de Estados Unidos núm. 5,962,725 adicionalmente describe que el mesilato de nelfinavir se prepara al disolver base de nelfinavir en un disolvente adecuado (tal como THF, metanol o etanol), añadir un equivalente molar de ácido metanosulfónico, mezclar para obtener una solución uniforme y añadir esta solución rápidamente a varios volúmenes de un anti disolvente (tal como metil-terc-butil éter, éter dietílico, hexano, heptano) con agitación rápida.

50

El proceso descrito en la patente de Estados Unidos núm. 5,962,725 implica ya sea el equipo especial como secador por aspersión o el uso de disolventes altamente inflamables tales como éteres, cuyo uso es arriesgado a nivel comercial.

55

60 La patente de Estados Unidos núm. 5,962,725 no especifica la naturaleza sólida del producto obtenido. Sin embargo Longer y otros, en Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 84(1995) página 1090 - 1093, describe los estudios XRD, DSC y TGA junto con otras propiedades fisicoquímicas del mesilato de nelfinavir para establecer una base de datos de preformulación. Basado en XRD (Figura 1), adicionalmente revela que el mesilato de nelfinavir es prácticamente amorfo sin evidencia de periodicidad de largo alcance. Además revela que no hay evidencia de cristalinidad por XRD y no hay birrefringencia en microscopia de luz polarizada después de repetidos ciclos de calentamiento y enfriamiento que incluyen muestras almacenadas bajo una variedad de condiciones de estrés (por ejemplo, 40°C/80% RH) hasta 1 año.

Generalmente, las formas amorfas de fármacos son higroscópicas esto los hace inadecuados para formulación. Hay una gran necesidad en la industria de formas cristalinas estables de mesilato de nelfinavir que sean menos o nada higroscópicas,

5

Resumen de la invención:

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar nuevas formas cristalinas de mesilato de nelfinavir

10

Otro objetivo de la invención es proporcionar un proceso para la preparación de nuevas formas cristalinas de mesilato de nelfinavir sin implicar el equipo especial tal como el secador por aspersión.

Otro objetivo de la invención es proporcionar huellas digitales para las nuevas formas cristalinas de mesilato de nelfinavir por datos espectrales de XRD, DSC y FTIR

15

En consecuencia, la presente invención se refiere a una forma cristalina A de mesilato de nelfinavir como se define en la reivindicación 1 y su preparación, comenzando a partir de base de nelfinavir. El proceso comprende las etapas de disolución de la base de nelfinavir en disolvente orgánico por adición de ácido metanosulfónico, manteniendo la masa de reacción a la temperatura seleccionada, enfriamiento, seguido por adición de cetona como un antidisolvente a la solución clara, después mezclar, separar y secar para producir la nueva forma cristalina de mesilato de nelfinavir.

20

La forma cristalina de mesilato de nelfinavir producida depende de la cetona que se use como antidisolvente. La acetona como un antidisolvente produce la Forma-A; la metil etil cetona produce la Forma-B; la metil isobutil cetona produce la Forma-C y la 2-pentanona produce la Forma-D. Todas las formas cristalinas de mesilato de nelfinavir exhiben patrones de difracción de rayos X típicos como se representa de la Figura 2 a la Figura 5.

25

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 Patrón XRD del mesilato de nelfinavir de la sustancia de referencia

30

La Figura 2 Patrón XRD de la Forma-A del mesilato de nelfinavir cristalino

La Figura 3 Patrón XRD de la Forma-B del mesilato de nelfinavir cristalino

La Figura 4 Patrón XRD de la Forma-C del mesilato de nelfinavir cristalino

La Figura 5 Patrón XRD de la Forma-D del mesilato de nelfinavir cristalino

35

Descripción detallada de la invención:

La preparación de la Forma A cristalina del mesilato de nelfinavir designado como Forma-A, Forma-B, Forma-C, Forma-D comprende las siguientes etapas

40

- Suspender base de nelfinavir en un disolvente orgánico
- Añadir ácido metanosulfónico a una temperatura por debajo de 45°C durante 10 min a 4 hrs
- Mezclar la masa de reacción para obtener una solución
- Enfriar la solución de 10°C a 35°C

45

- Añadir acetona como antidisolvente de 10°C a 35°C durante 15 min a 4 hrs
- Mezclar la masa de reacción durante aproximadamente 30 min a 6 hrs
- Separar y secar el mesilato de nelfinavir cristalino

Así, de acuerdo con la presente invención la base de nelfinavir se suspende en un disolvente orgánico, seleccionado de metanol, etanol, isopropanol, THF, y el ácido metanosulfónico se añade a temperatura por debajo de 45°C durante un período de 10 min a 4hrs. La masa de reacción se mezcla durante aproximadamente 15 min a 4 hrs para formar una solución y después se enfría de 10°C a 35°C. La acetona se añade como antidisolvente a temperatura de 10°C a aproximadamente 35°C en aproximadamente 15 min a 4 hrs. La masa de reacción se mantiene a temperatura de 10°C a 35°C durante aproximadamente 30 min a 6hrs después se enfría y se mantiene a temperatura de -10°C a 15°C durante aproximadamente 30 min a 4 hrs. El sólido precipitado se separa y se seca a temperatura de 50°C a 120°C, preferentemente de 80°C a 110°C bajo presión reducida para producir la Forma A cristalina de mesilato de nelfinavir.

55

La invención se ilustra ahora con algunos ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

60

Ejemplo-I: Preparación de la Forma-A de mesilato de nelfinavir cristalina

5 La base de nelfinavir (15 g) se suspendió en metanol (22.5 ml), y se añadió ácido metanosulfónico (2.55 g) a temperatura por debajo de 45°C durante 30 min. La mezcla de reacción se mantuvo de 40°C a 45°C durante 1hr para obtener la solución clara. La solución clara obtenida se enfrió a una temperatura de 25°C a 30°C, se añadió acetona (87 ml) durante 30 min y se mezcló durante 2hrs de 25°C a 30°C. La masa de reacción se enfrió de 0°C a 5°C y se mantuvo durante 2 hrs. El sólido precipitado se filtró, se lavó con acetona fría (7.5 ml) y se secó de 90°C a 100°C bajo vacío hasta que llegó a peso constante.

Rendimiento: 10 g (57 % del teórico)

10 El patrón de difracción de rayos X del producto es como se da en la Figura 2

De manera similar la Forma-A del mesilato de nelfinavir se puede preparar por medio del uso de etanol, isopropanol, THF en lugar de metanol con el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo-I.

15 **Ejemplo-II: Preparación de la Forma-B del mesilato de nelfinavir**

20 La base de nelfinavir (25 g) se suspendió en THF (75 ml), y se añadió ácido metanosulfónico (4.25 g) a temperatura por debajo de 45°C durante 30 min. La mezcla de reacción se mantuvo de 40°C a 45°C durante 1hr para obtener la solución clara. La solución clara obtenida se enfrió de 28°C a 30°C y se añadió metil etil cetona (145 ml) durante 20min, se mezcló a temperatura de 25°C a 30°C durante 2 hrs. La masa de reacción se enfrió y se mantuvo de 0°C a 5°C durante 2 hrs. El sólido precipitado se filtró, se lavó con metil etil cetona fría (12.5 ml) y se secó de 90°C a 100°C bajo vacío hasta que llegó a peso constante.

Rendimiento: 20 g (68.6 % del teórico)

25 El patrón de difracción de rayos X del producto es como se da en la Figura 3

De manera similar la Forma-B del mesilato de nelfinavir se puede preparar por medio del uso de metanol, etanol e isopropanol, en lugar de THF con el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo-II.

30 **Ejemplo-III: Preparación de la Forma-C del mesilato de nelfinavir**

35 La base de nelfinavir (20 g) se suspendió en etanol (30 ml), y se añadió ácido metanosulfónico (3.4 g) a temperatura de 28°C a 45°C durante 20 min. La mezcla de reacción se mantuvo de 40°C a 45°C durante 1hr para obtener la solución clara. La solución clara obtenida se enfrió de 28°C a 30°C y se añadió metil isobutil cetona (58 ml) durante 30 min, se mezcló a temperatura de 28°C a 30°C durante 2 hrs. La masa de reacción se enfrió y se mantuvo de 0°C a 5°C durante 2 hr. El sólido precipitado se filtró, se lavó con metil isobutil cetona fría (10 ml) y se secó de 90°C a 100°C bajo vacío hasta que llegó a peso constante.

40 Rendimiento: 18 g (77 % del teórico)

El patrón de difracción de rayos X del producto es como se da en la Figura 4

45 De manera similar la Forma-C del mesilato de nelfinavir se puede preparar por medio del uso de etanol, isopropanol, THF en lugar de metanol con el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo-III.

Ejemplo-IV: Preparación de la Forma-D del mesilato de nelfinavir

50 La base de nelfinavir (25 g) se suspendió en THF (75 ml), y se añadió ácido metanosulfónico (4.25 g) a temperatura de 26°C a 40°C durante 30 min. La mezcla de reacción se mantuvo de 90°C a 45°C durante 1hr para obtener la solución clara. La solución clara obtenida se enfrió de 28°C a 32°C y se añadió 2-pentanona (145 ml) durante 30 min, se mezcló a temperatura de 28°C a 32°C durante 1 hrs. La masa de reacción se enfrió y se mantuvo de 0°C a 5°C durante 2 hr. El sólido precipitado se filtró, se lavó con 2-pentanona fría (12.5 ml) y se secó de 90°C a 100°C bajo vacío hasta que llegó a peso constante.

55 Rendimiento: 20 g (68.4 % del teórico)

El patrón de difracción de rayos X del producto es como se da en la Figura 5

60 De manera similar la Forma-D del mesilato de nelfinavir se puede preparar por medio del uso de metanol, etanol e isopropanol en lugar de THF con el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo-IV.

Reivindicaciones

1. Forma-A cristalina del mesilato de nelfinavir obtenible por
- Suspender base de nelfinavir en un disolvente orgánico;
 - Añadir ácido metanosulfónico a una temperatura por debajo de 45°C durante 10 min a 4 hrs;
 - Mezclar para formar una solución;
 - Enfriar la solución de 10°C a 3°C;
 - Añadir acetona como antidisolvente lentamente de 10°C a 35°C durante 15 min a 4 hrs;
 - Mezclar la masa de reacción durante aproximadamente 30 min a 6 hrs;
 - Separar y secar el mesilato de nelfinavir cristalino.
2. Un proceso para la preparación de la Forma-A del mesilato de nelfinavir cristalino como se define en la reivindicación 1 que comprende
- Suspender base de nelfinavir en un disolvente orgánico;
 - Añadir ácido metanosulfónico a una temperatura por debajo de 45°C durante 10 min a 4 hrs;
 - Mezclar para formar una solución;
 - Enfriar la solución de 10°C a 35°C;
 - Añadir acetona como antidisolvente lentamente de 10°C a 35°C durante 15 min a 4 hrs;
 - Mezclar la masa de reacción durante aproximadamente 30 min a 6 hrs;
 - Separar y secar el mesilato de nelfinavir cristalino.
3. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 2, en donde el disolvente orgánico es metanol, etanol, isopropanol o THF.

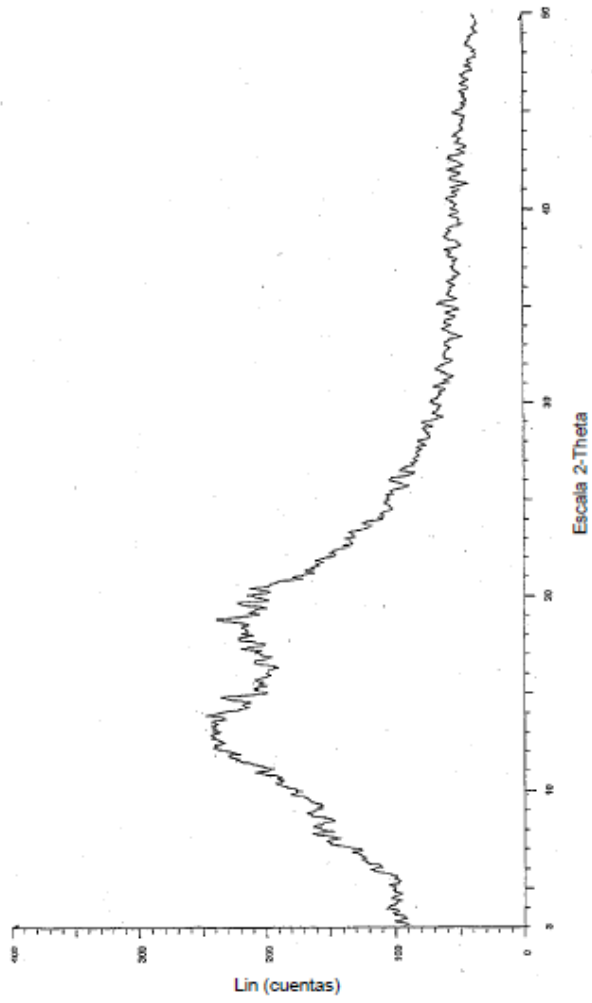


Figura 01

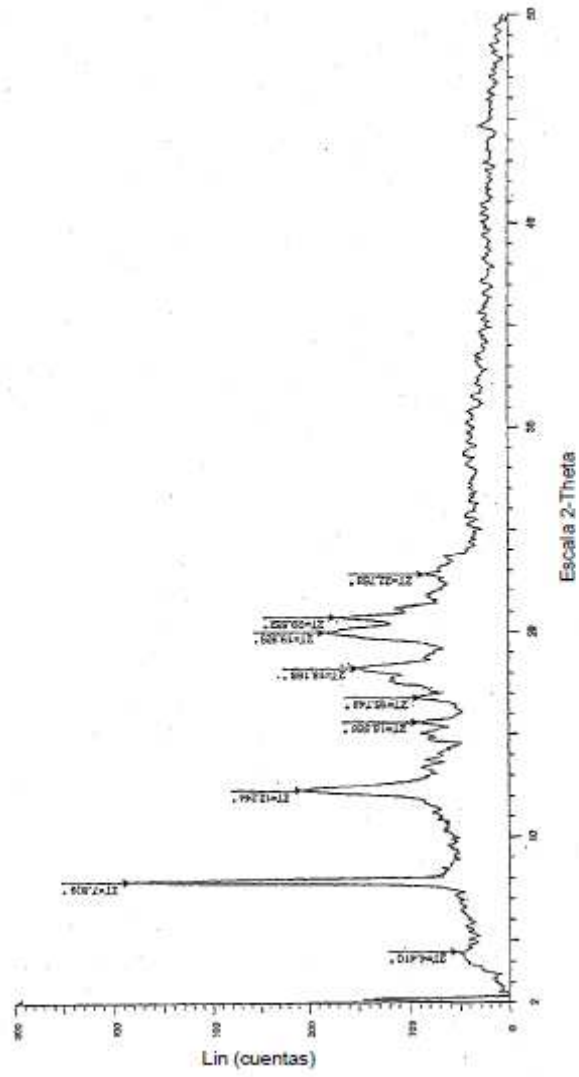


Figura 02

