

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 866**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009 E 09852224 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2513116**

54 Título: **Polimorfos de darunavir**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.09.2015**

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;  
MURALIDHARA REDDY, DASARI;  
RAJI REDDY, RAPOLU;  
SUBASH CHANDER REDDY, KESIREDDY y  
VAMSI KRISHAN, BANDI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones :**

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

**ES 2 546 866 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

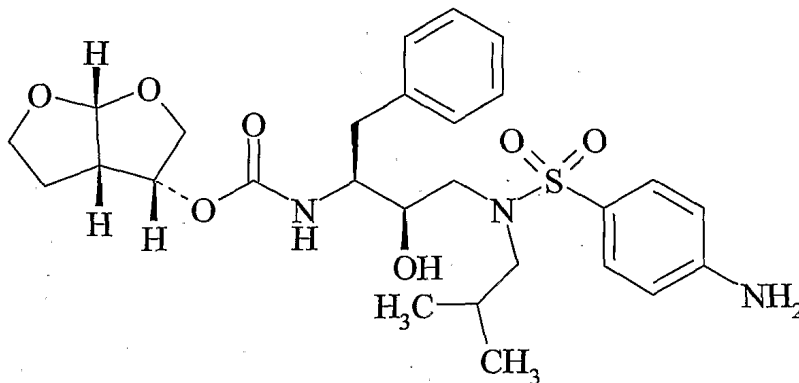
Polimorfos de darunavir

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona nuevas formas solvatadas de darunavir y procesos para su preparación. La presente invención también proporciona un nuevo proceso para la preparación de una forma amorfa del darunavir.

10 **Antecedentes de la invención**

Las proteasas codificadas por virus, que son esenciales para la replicación vírica, son necesarias para el procesamiento de los precursores de las proteínas víricas. La interferencia con el procesamiento de los precursores proteicos inhibe la formación de viriones infecciosos. Por consiguiente, los inhibidores de proteasas víricas se pueden usar para prevenir o tratar afecciones víricas crónicas y agudas. El darunavir tiene actividad inhibitoria de la proteasa del VIH y es muy adecuado en particular para inhibir los virus VIH-1 y VIH-2. Entre ellos el darunavir, químicamente (1S,2R,3'R,3'aS,6'aR)-[3'-hexahidrofuro[2,3-b]furanil-[3-(4-aminobenzenosulfonil)-isobutilamino]-1-bencil-2-hidroxiopropil]carbamato. El darunavir está representado mediante la siguiente estructura:



20

Los procesos para las preparaciones de darunavir ácido se han desvelado en las patentes EP 715618, WO 99/67417, patente de Estados Unidos N° 6.248.775, y en Bioorganic and Chemistry Letters, Vol. 8, pp. 687-690, 1998, "Potent HIV protease inhibitors incorporating high-affinity P2-igands and (R)-(hydroxyethylamino)sulfonamide isostere", todos ellos incorporados en el presente documento por referencia.

25

El polimorfismo se define como "la capacidad de una sustancia para existir en dos o más fases cristalinas que tienen una disposición y/o conformaciones diferentes de las moléculas en la red cristalina. Así, en el sentido estricto, los polimorfos son formas cristalinas diferentes de la misma sustancia pura en las que las moléculas tienen disposiciones diferentes y/o configuraciones diferentes de las moléculas". Polimorfos diferentes pueden diferir en sus propiedades físicas tales como el punto de fusión, la solubilidad, los patrones de difracción de rayos X, etc. Aunque estas diferencias desaparecen una vez que se disuelve el compuesto, pueden influir apreciablemente en propiedades farmacéuticamente importantes de la forma sólida, tales como propiedades de manipulación, velocidad de disolución y estabilidad. Dichas propiedades pueden influir significativamente en el procesamiento, vida útil, y aceptación comercial de un polimorfo. Por tanto es importante investigar todas las formas sólidas de un fármaco, incluyendo todas las formas polimórficas, y determinar la estabilidad, disolución y propiedades fluidas de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden distinguir en laboratorio mediante métodos analíticos tales como difracción de rayos X (XRD), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y espectrometría de infrarrojos (IR).

40

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

El documento WO 03/106461 desvela una serie de solvatos de darunavir que incluyen el metanolato e isopropanolato.

45

La solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005/0250845 describe la forma amorfa, la forma A (etanolato), la forma B (hidrato), la forma C (metanolato), la forma D (acetato), la forma E (diclorometanato), la forma F (solvato de acetato de etilo), la forma G (1-metoxi-2-propanolato), la forma H (anisolato), la forma I (tetrahidrofuranato), la forma J (isopropanolato) y la forma K (mesilato) del darunavir.

50

Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas formas solvatadas del darunavir y procesos para su preparación.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de una forma amorfa del darunavir.

### Sumario de la invención

5

En un aspecto, la presente invención proporciona el solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir, que comprende la cristalización del solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir en una solución de darunavir en disolvente de alcohol C<sub>5</sub>.

10

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una forma amorfa de darunavir, que comprende:

15

- a) la disolución del solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir;
- b) la eliminación del disolvente de la solución obtenida en la etapa (a) para obtener un residuo;
- c) la suspensión del residuo obtenido en la etapa (b) con un disolvente alifático o un disolvente aromático; y
- d) el aislamiento de la forma amorfa de darunavir.

20

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un espectro de difracción en polvo de rayos X del solvato de 2-metil-2-butanol de darunavir.

La Figura 2 es un espectro de difracción en polvo de rayos X del solvato de n-pentanol de darunavir.

La Figura 3 es un espectro de difracción en polvo de rayos X del de la forma amorfa de darunavir.

25

El espectro de difracción en polvo de rayos X se midió sobre un difractómetro en polvo de rayos X Bruker axs D8 advance con radiación de cobre-K $\alpha$ . Se esparció con cuidado 1 g de muestra aproximadamente sobre un soporte de muestra y se sometió a detección de 2 a 50 grados 2 $\theta$ , a 0,02 grados a theta por paso y un paso de 10,4 segundos. La muestra se pone simplemente sobre el soporte de muestras. La muestra se hace girar a 30 rpm a una tensión de 40 KV y 35 mA de corriente.

30

### Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir.

35

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir, que comprende la cristalización del solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir en una solución de darunavir en disolvente de alcohol C<sub>5</sub>.

40

Los solvatos se pueden producir a diferentes relaciones de solvatación. La relación de darunavir al disolvente de alcohol C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> puede oscilar entre 1:0,3 y 1:1,3. En particular, la relación puede oscilar entre 0,5 aproximadamente y 1 molécula aproximadamente de disolvente de alcohol C<sub>5</sub> por 1 molécula de darunavir, preferentemente la relación es de 1 molécula de disolvente de alcohol C<sub>5</sub> por 1 molécula de darunavir.

45

El disolvente de alcohol C<sub>5</sub> se selecciona entre 2-metil-2-butanol o n-pentanol.

El solvato de 2-metil-2-butanol de darunavir se caracteriza por picos en el espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene posiciones del ángulo 2 $\theta$  a 6,8, 8,8, 11,1, 13,7, 16,3, 16,7, 19,6, 20,9 y 22,3  $\pm$  0,2 grados aproximadamente. El difractograma de rayos X en polvo (PXRD) de solvato de 2-metil-2-butanol de darunavir se muestra en la Figura 1.

50

El solvato de n-pentanol de darunavir se caracteriza por picos en el espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene posiciones del ángulo 2 $\theta$  a 6,9, 9,1, 11,2, 13,7, 16,4, 17,1, 20,3, 20,6, 21,1 y 22,6  $\pm$  0,2 grados aproximadamente. El difractograma de rayos X en polvo (PXRD) de solvato de n-pentanol de darunavir se muestra en la Figura 2.

55

Los solvatos de la presente invención son intermedios útiles para obtener darunavir puro. Los solvatos de darunavir de la presente invención se pueden usar para obtener polimorfos conocidos del darunavir.

60

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una forma amorfa del darunavir, que comprende:

65

- a) la disolución del solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir;
- b) la eliminación del disolvente de la solución obtenida en la etapa (a) para obtener un residuo;
- c) la suspensión del residuo obtenido en la etapa (b) con un disolvente alifático o un disolvente aromático; y
- d) el aislamiento de la forma amorfa de darunavir.

Preferentemente, el darunavir usado en la etapa (a) es solvato de 2-metil-2-butanol o solvato de n-pentanol de darunavir.

5 El disolvente usado en la etapa (a) puede ser un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionado del grupo constituido por diclorometano, dicloruro de etileno, cloroformo y acetato de etilo. El disolvente preferido es diclorometano.

10 La destilación del disolvente se puede realizar en la etapa (b) a presión atmosférica o a presión reducida. La destilación preferentemente se puede realizar hasta que el disolvente se haya eliminado casi completamente por destilación.

15 El disolvente alifático o disolvente aromático usado en la etapa (c) puede ser un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionado del grupo constituido por ciclohexano, hexano, n-heptano, tolueno y xileno. El disolvente alifático preferido es ciclohexano.

El aislamiento de la forma amorfa de darunavir se puede realizar mediante técnicas comerciales tales como centrifugación y filtración.

20 Ahora se describirá adicionalmente la invención mediante los siguientes ejemplos, que son ilustrativos más que limitantes.

### Ejemplo preparativo

#### Preparación de darunavir

25 A una mezcla de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (25 g) y acetonitrilo (180 ml) se le añadió carbonato de disuccinimidilo (56 g) y piridina (46 g) de 25 a 30 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora de 25 a 30 °C y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de 4-amino-N-((2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-N-(isobutil)benceno sulfonamida (70 g) en acetonitrilo (300 ml) a la masa de reacción de 0 a 5 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió trietilamina (19 g) y monometilamina (3 g) de 0 a 5 °C, la temperatura se incrementó lentamente de 25 a 30 °C y se agitó durante 22 horas. El disolvente se eliminó completamente por destilación al vacío a 45 °C para obtener un residuo y al residuo se le añadió acetato de etilo (250 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con bicarbonato sódico al 10 % (100 ml), ácido sulfúrico al 2 % (100 ml), sulfato sódico al 10 % (100 ml) y una solución de cloruro sódico al 10 % (100 ml). La capa se secó sobre sulfato sódico. La capa se trató con carbono y el disolvente se eliminó por destilación al vacío por debajo de 45 °C para obtener 85 g de darunavir.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

#### 40 Preparación de solvato de 2-metil-2-butanol de darunavir

Se añadió darunavir (85 g) como el obtenido en el ejemplo preparativo a 2-metil-2-butanol (50 ml) y el disolvente se eliminó por destilación al vacío por debajo de 45 °C para obtener un residuo. Al residuo se le añadió 2-metil-2-butanol (150 ml) y se calentó a 50 °C. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La masa de reacción se enfrió adicionalmente a 0 °C y se agitó durante 1 hora de 0 a 5 °C. El sólido separado se filtró, se lavó con 2-metil-2-butanol y el sólido se secó al vacío a 50 °C para obtener 60 g de solvato de 2-metil-2-butanol de darunavir.

#### 50 Ejemplo 2

#### Preparación de solvato de n-pentanol de darunavir

55 Se añadió darunavir (85 g) como el obtenido en el ejemplo preparativo a n-pentanol (50 ml) y el disolvente se eliminó por destilación al vacío por debajo de 45 °C para obtener un residuo. Al residuo se le añadió n-pentanol (150 ml) y se calentó a 50 °C. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La masa de reacción se enfrió adicionalmente a 0 °C y se agitó durante 1 hora de 0 a 5 °C, y se filtró. El sólido obtenido se lavó con n-pentanol y el sólido se secó al vacío a 50 °C para obtener 61 g de solvato de n-pentanol de darunavir.

#### 60 Ejemplo 3

#### Preparación de la forma amorfa de darunavir

65 Solvato de 2-metil-2-butanol de darunavir (5 g) como el obtenido en el ejemplo 1 se disolvió en dicloruro de metileno (50 ml), y la capa de dicloruro de metileno se secó sobre sulfato sódico. La capa se trató con carbono y el disolvente

5 se eliminó por destilación al vacío por debajo de 45 °C para obtener un residuo parecido a una espuma. Se añadió ciclohexano (2 × 25 ml) al residuo, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se recogió. Al residuo obtenido se le añadió ciclohexano (50 ml), y se agitó durante 30 horas de 20 a 25 °C. El sólido separado se filtró, se lavó con ciclohexano y a continuación se secó al vacío a 50 °C durante 12 horas para obtener 4,2 g de la forma amorfa de darunavir.

Ejemplo 4

**Preparación de la forma amorfa de darunavir**

10 Solvato de n-pentanol de darunavir (5 g) como el obtenido en el ejemplo 2 se disolvió en dicloruro de metileno (50 ml), y la capa de dicloruro de metileno se secó sobre sulfato sódico. La capa se trató con carbono y el disolvente se eliminó por destilación al vacío a 45 °C para obtener un residuo parecido a una espuma. Se añadió ciclohexano (2 × 25 ml) al residuo, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se recogió. Al residuo obtenido se le añadió ciclohexano (50 ml), se agitó durante 30 horas de 20 a 25 °C, se filtró, se lavó con ciclohexano y se secó al vacío a 50 °C durante 12 horas para obtener 4,2 g de la forma amorfa de darunavir.

Ejemplo 5

20 **Preparación de la forma amorfa de darunavir**

Se repitió el ejemplo 3 usando la forma A de etanolato de darunavir en lugar de solvato de 2-metil-2-butanol de darunavir para obtener la forma amorfa de darunavir.

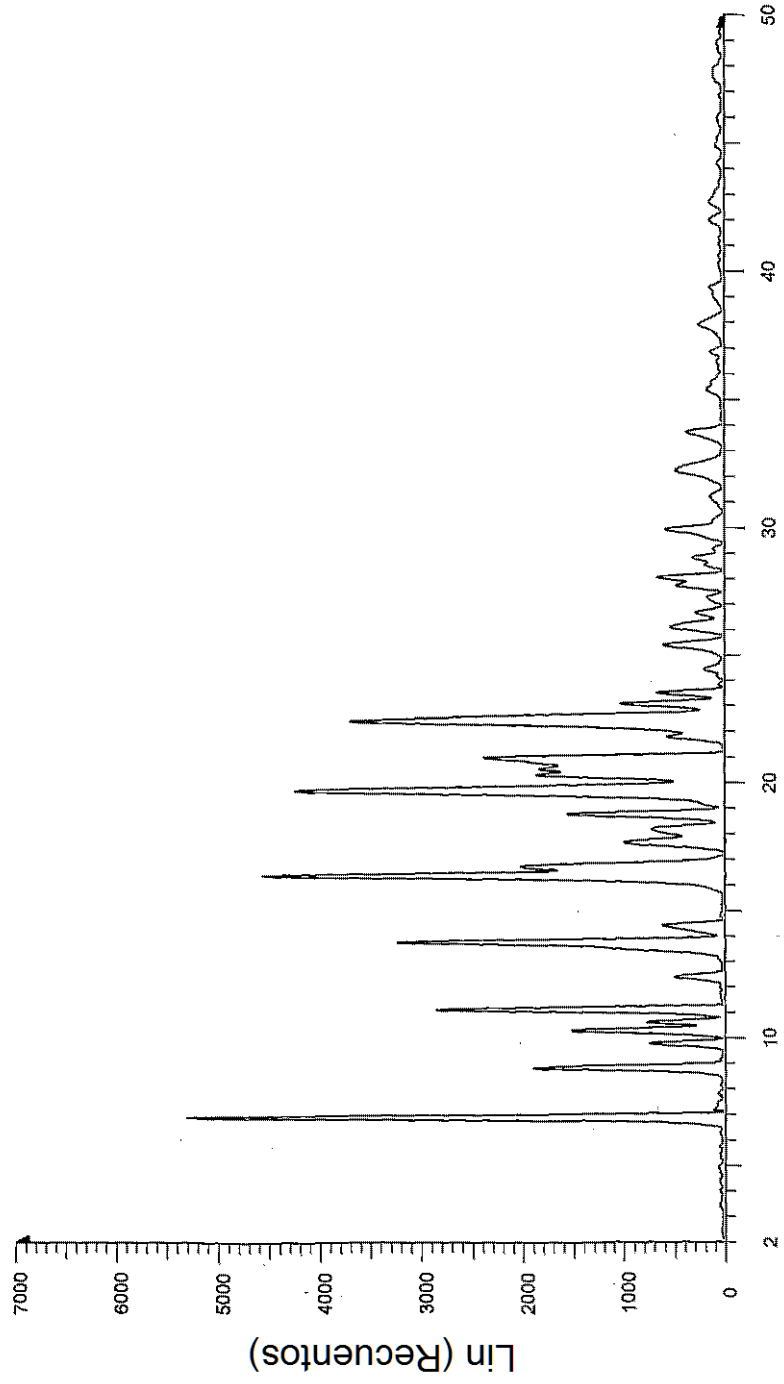
25 Ejemplo 6

**Preparación de la forma amorfa de darunavir**

30 Se repitió el ejemplo 3 usando la forma B hidratada de darunavir en lugar de solvato de 2-metil-2-butanol de darunavir para obtener la forma amorfa de darunavir.

**REIVINDICACIONES**

1. Un solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir.
- 5 2. El solvato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación de darunavir a disolvente de alcohol C<sub>5</sub> oscila entre 1:0,3 y 1:1,3.
3. El solvato de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la relación de darunavir a disolvente de alcohol C<sub>5</sub> es de 1:1 aproximadamente.
- 10 4. El solvato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho solvato es un solvato de 2-metil-2-butanol **caracterizado por** picos en el espectro de difracción de rayos X de polvo que tienen posiciones del ángulo 2θ a 6,8, 8,8, 11,1, 13,7, 16,3, 16,7, 19,6, 20,9 y 22,3 ± 0,2 grados aproximadamente.
- 15 5. El solvato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho solvato es un solvato de n-pentanol de darunavir **caracterizado por** picos en el espectro de difracción de rayos X de polvo que tienen posiciones del ángulo 2θ a 6,9, 9,1, 11,2, 13,7, 16,4, 17,1, 20,3, 20,6, 21,1 y 22,6 ± 0,2 grados aproximadamente.
- 20 6. Un proceso para la preparación de solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir como se define en la reivindicación 1, que comprende la cristalización de solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir a partir de una solución de darunavir en disolvente de alcohol C<sub>5</sub>.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente de alcohol C<sub>5</sub> se selecciona entre 2-metil-2-butanol o n-pentanol.
- 25 8. Un proceso para la preparación de una forma amorfa de darunavir, que comprende:
  - a. la disolución del solvato de alcohol C<sub>5</sub> de darunavir en un disolvente;
  - b. la eliminación del disolvente de la solución obtenida en la etapa (a) para obtener un residuo;
  - 30 c. la suspensión del residuo obtenido en la etapa (b) con un disolvente alifático o un disolvente aromático; y
  - d. el aislamiento de la forma amorfa de darunavir.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el solvato de darunavir usado en la etapa (a) es solvato de 2-metil-2-butanol o solvato de n-pentanol de darunavir.
- 35 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el disolvente usado en la etapa (a) es un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre diclorometano, dicloruro de etileno, cloroformo y acetato de etilo.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el disolvente es diclorometano.
- 40 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el disolvente alifático o el disolvente aromático usados en la etapa (c) son un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre ciclohexano, hexano, n-heptano, tolueno y xileno.
- 45 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el disolvente alifático es ciclohexano.



Escala 2-Theta

