

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 387**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2009 E 09845466 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2438062**

54 Título: **Procedimiento de preparación de raltegravir potásico amorfo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.10.2015

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 549 387 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

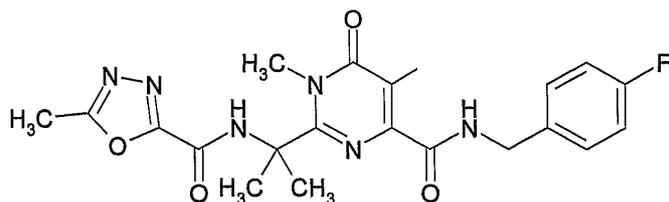
Procedimiento de preparación de raltegravir potásico amorfo

Campo de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de raltegravir potásico en forma amorfa.

5 Estado de la técnica

Los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) llevan varios años aprobados para su uso en el tratamiento de la infección por VIH. Un inhibidor particularmente eficaz de la integrasa VIH es el N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-1-[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino)etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamida, también conocido como raltegravir y sus sales farmacéuticamente aceptables tales como raltegravir potásico. Raltegravir se representa mediante la siguiente estructura.



Polimorfismo se define como "la capacidad de una sustancia de existir como dos o más fases cristalinas que presentan diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Así, en un sentido estricto, los polimorfos son diferentes formas cristalinas de la misma sustancia pura en las cuales las moléculas presentan diferentes disposiciones y/o diferentes configuraciones". Distintos polimorfos pueden diferenciarse en sus propiedades físicas como en el punto de fusión, la solubilidad, los patrones de difracción de rayos X, etc. Aunque estas diferencias desaparecen cuando se disuelve el compuesto, pueden tener una influencia apreciable en propiedades farmacéuticas relevantes de la forma sólida, como manipulación, velocidad de disolución y estabilidad. Estas propiedades pueden influir significativamente en el procesado, caducidad y acogida comercial de un polimorfo. Por lo tanto, es importante investigar todas las formas sólidas de un medicamento, incluyendo todas las formas polimórficas, y determinar la estabilidad, disolución y propiedades de flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto pueden diferenciarse en el laboratorio mediante métodos analíticos como la difracción de rayos X (XRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopia infrarroja (IR).

El medio disolvente y el modo de cristalización juegan un papel muy importante en la obtención de una forma cristalina frente a otra.

Raltegravir puede existir en diferentes formas polimórficas que se diferencian entre ellas por su estabilidad, propiedades físicas, datos espectrales y métodos de preparación.

La publicación de patente WO03/035077 describe 5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamidas N-sustituidas y sus sales farmacéuticamente aceptables. La patente WO03/035077 también describe procedimientos de preparación de raltegravir y compuestos relacionados. Según la patente WO03/035077, raltegravir se prepara haciendo reaccionar el ácido 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico con 2-(1-amino-1-metiletil)-N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamida en acetonitrilo y en presencia de trietilamina y N,N-dimetilformamida.

La publicación de patente US2006/12205 describe dos formas cristalinas y una forma amorfa de raltegravir potásico y procedimientos para su preparación. La publicación describe la formación de dos formas cristalinas de raltegravir potásico, que se denominaron Forma 1 cristalina anhidra y Forma 2 cristalina hidratada de la sal potásica de raltegravir.

Según la publicación '205, la Forma 1 cristalina anhidra de la sal potásica de raltegravir (caracterizada por un diagrama de difracción de rayos X en polvo con picos expresados como 2θ aproximadamente en 5,9; 12,5; 20,0; 20,6 y 25,6 grados y caracterizada además por un diagrama de calorimetría diferencial de barrido que muestra una única endoterma con un pico de temperatura de aproximadamente 279°C) puede prepararse mediante la cristalización de raltegravir potásico a partir de la mezcla de una disolución acuosa de una base potásica con una mezcla que comprende raltegravir, agua y alcohol para formar una disolución básica de raltegravir y el filtrado de la disolución. La disolución resultante se sembró para obtener la sal potásica cristalina de raltegravir.

Según la publicación '205, la Forma 2 cristalina hidratada de la sal potásica de raltegravir (caracterizada por un diagrama de difracción de rayos X en polvo con picos expresados como 2θ aproximadamente en 7,9, 13,8, 15,7, 24,5 y 31,5 grados y caracterizada además por un diagrama de calorimetría diferencial de barrido que muestra dos

endotermas anchas con picos de temperatura de aproximadamente 146°C y 239°C y una tercera endoterma estrecha con un pico de temperatura de aproximadamente 276°C) pueden prepararse mediante la cristalización de raltegravir potásico a partir de hidróxido de potasio sólido y raltegravir que se añadieron en acetona, y se aplicaron ultrasonidos a la disolución resultante durante varios minutos hasta que se formó un precipitado. A continuación, la disolución obtenida se filtró hasta sequedad.

Hemos descubierto que raltegravir puede prepararse en formas cristalina y amorfa bien definidas y reproducibles.

Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar una forma amorfa de raltegravir potásico y un procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

También se describen una nueva forma cristalina de raltegravir potásico y un procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

Sumario de la invención

Se describe un procedimiento para la preparación de raltegravir potásico en forma amorfa, que comprende la liofilización de una disolución acuosa de raltegravir potásico de -170 a -180°C para obtener raltegravir potásico en forma amorfa.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de raltegravir potásico en forma amorfa, que comprende:

- a) agitar raltegravir potásico en agua;
- b) eliminar el agua de la disolución obtenida en la etapa (a) para obtener un sólido;
- c) suspender el sólido obtenido en la etapa (b) en un disolvente orgánico; y

d) aislar la forma amorfa de raltegravir potásico.

También se describe una nueva forma cristalina de raltegravir potásico designada Forma H1 caracterizada por picos en el espectro de difracción de rayos X en polvo en las posiciones angulares 2θ aproximadamente en 5,2; 6,9; 9,0; 13,9; 21,5 y $23,0 \pm 0,2$ grados.

También se describe un procedimiento para la preparación de la forma cristalina H1 de raltegravir potásico que comprende:

- a) proporcionar una disolución de raltegravir potásico en dimetilformamida o dimetilacetamida o en una mezcla de ambas, opcionalmente mezclada con uno o más disolventes distintos de estos;
- b) separar el sólido de la disolución obtenida en la etapa (a); y
- c) aislar la forma cristalina H1 de raltegravir potásico.

También se describe una composición farmacéutica que comprende una forma polimórfica de raltegravir potásico seleccionada entre la Forma H1 y la forma amorfa o sus mezclas; y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con uno de los aspectos de la presente invención, se proporciona una forma amorfa de raltegravir potásico. La Figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la forma amorfa de raltegravir potásico.

La forma amorfa de raltegravir potásico de la presente invención está caracterizada además por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) tal como se muestra en la figura 2.

Liofilización es el término utilizado, se congela el material y a continuación se reduce la presión del medio y se añade calor suficiente para permitir que el agua congelada del material sublime directamente de la fase sólida a gas.

También se describe un procedimiento para la preparación de raltegravir potásico en forma amorfa, que comprende la liofilización de una disolución acuosa de raltegravir potásico a temperaturas de -170 a -180°C para obtener la forma amorfa de raltegravir potásico.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de la forma amorfa de raltegravir potásico, que comprende:

- a) agitar raltegravir potásico en agua;
- b) eliminar el agua de la disolución obtenida en la etapa (a) para obtener un sólido;

- c) suspender el sólido obtenido en la etapa (b) en un disolvente orgánico; y
- d) aislar la forma amorfa de raltegravir potásico.

El disolvente orgánico utilizado en la etapa (c) es un disolvente o una mezcla de disolventes y se selecciona del grupo que consiste en heptano, hexano, dietil éter, ciclohexano, n-hexanol, n-octanol, 3-etil-3-pentanol, 5 polietilenglicol, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, triacetato de glicerol, acetona, metilisobutilcetona, 2,4-dimetilpentanona, alfa-tetralona, metil t-butil éter, 2,2,4,4-tetrametiltetrahidrofurano, tolueno, tetralina, nitrobenzono, p-xileno, sulfolano y decalina. Preferiblemente, los disolventes orgánicos se seleccionan entre heptano, hexano, dietil éter y ciclohexano, más preferiblemente el disolvente orgánico es heptano.

El raltegravir potásico utilizado en el procedimiento de la presente invención puede estar en forma hidratada o 10 anhidra. Así, por ejemplo, se puede utilizar la Forma 1 cristalina anhidra de la sal potásica de raltegravir y la Forma 2 cristalina hidratada de la sal potásica de raltegravir.

El agua puede eliminarse de la disolución en la etapa (b) mediante métodos conocidos, por ejemplo, destilación o atomización.

La destilación del disolvente puede realizarse a presión atmosférica o a presión reducida. Preferiblemente, la 15 destilación también puede llevarse a cabo hasta que el disolvente haya sido eliminado por destilación casi en su totalidad.

La temperatura a la que se realiza la suspensión no es crítica, y convenientemente, la suspensión se realiza a temperatura ambiente.

La separación de la forma amorfa de raltegravir potásico puede realizarse mediante técnicas convencionales tales 20 como centrifugado y filtrado.

También se describe una nueva forma cristalina de raltegravir potásico designada Forma H1 caracterizada por picos en el espectro de difracción de rayos X en polvo que tienen unas posiciones angulares 2θ aproximadamente en 5,2; 6,9; 9,0; 13,9; 21,5 y $23,0 \pm 0,2$ grados. La figura 3 muestra el espectro de difracción rayos X en polvo (PXRD) de la Forma H1 cristalina de raltegravir potásico.

25 La Forma H1 cristalina de raltegravir potásico de la presente invención está caracterizada adicionalmente mediante un termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) tal como se muestra en la Figura 4.

La Forma H1 cristalina de raltegravir potásico puede ser identificada y diferenciada de los polimorfos conocidos mediante su patrón de PXRD característico. Así, por ejemplo, el PXRD de la Forma H1 cristalina de raltegravir 30 potásico muestra un pico en $5,2 \pm 0,2$ grados 2θ y carece de pico a $12,5 \pm 0,2$ grados 2θ , sin embargo, en el PXRD de la Forma 1 cristalina de la sal potásica anhidra de raltegravir descrita en el documento WO2006/060712, el pico a $5,2 \pm 0,2$ grados 2θ no existe y muestra un pico a $12,5 \pm 0,2$ grados 2θ .

También se describe un procedimiento para la preparación de la Forma H1 cristalina de raltegravir potásico, que comprende:

35 a) proporcionar una disolución de raltegravir potásico en dimetilformamida o dimetilacetamida o sus mezclas, opcionalmente mezclado con uno o más disolventes adicionales;

b) separar la forma sólida de la disolución obtenida en la etapa (a); y

c) aislar la Forma H1 cristalina de raltegravir potásico.

El raltegravir potásico utilizado en el procedimiento puede estar en forma hidratada, anhidra y amorfa. Así, por ejemplo, pueden utilizarse la forma amorfa de raltegravir potásico, la forma 1 cristalina anhidra de la sal potásica de 40 raltegravir y la forma 2 cristalina hidratada de la sal potásica de raltegravir. Preferiblemente, se utiliza la forma amorfa de raltegravir potásico.

El otro disolvente utilizado en la etapa (a) es un disolvente orgánico o inorgánico que puede seleccionarse del grupo que consiste en agua, dimetilsulfóxido, amoniaco líquido, ciclohexano y hexano. Preferiblemente el otro disolvente es agua.

45 La separación de la Forma H1 cristalina de raltegravir potásico puede llevarse a cabo mediante técnicas convencionales tales como centrifugado y filtrado.

También se describe una composición farmacéutica que comprende una forma polimórfica de raltegravir potásico seleccionada entre la forma H1 y la forma amorfa o sus mezclas; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica puede ser una forma de dosificación oral.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma amorfa de raltegravir potásico.

La figura 2 es un termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la forma amorfa de raltegravir potásico.

La figura 3 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma H1 cristalina de raltegravir potásico.

La figura 4 es un termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la forma H1 cristalina de raltegravir potásico.

Los espectros de difracción de rayos x en polvo fueron tomados en un difractorómetro de rayos X en polvo Bruker axs D8 advance utilizando radiación cobre-K α . Se dispusieron cuidadosamente aproximadamente 1 g de la muestra en un portamuestras y se escaneó entre 2 y 50 grados 2 θ a 0,02 grados θ por paso y un paso de 52 segundos. La muestra simplemente se colocó en el portamuestras. La muestra se hizo rotar a 30 rpm con una tensión de 40 KV y una corriente de 35 mA.

Las medidas de DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido) se tomaron con un DSC Q10 (TA Instruments, Inc.). Se cargaron aproximadamente 2,3 mg del polvo en una cápsula de aluminio abierta y se selló con una tapa de aluminio. La muestra sellada se colocó en el pocillo del DSC, opuesta a una cápsula de aluminio vacía (como referencia) y la muestra se escaneó a 10°C/min de 50°C a 300°C.

La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan de modo ilustrativo y no limitante.

20 Ejemplos

Ejemplo 1 (referencia)

Se disolvió raltegravir potásico (25 g) en agua (350 ml), se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La disolución se filtró sobre un lecho HiFlo y el lecho se lavó con agua (25 ml). La disolución resultante se sometió a liofilización a -180°C durante 13 horas para obtener 25 g de raltegravir potásico en forma amorfa.

25 Ejemplo 2

Se disolvió la forma 1 cristalina anhidra de la sal potásica de raltegravir (10 g) en agua (150 ml), se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La disolución se filtró sobre un lecho HiFlo, el lecho se lavó con agua y se eliminó por destilación el agua a vacío a una temperatura de 55 a 60°C para obtener un sólido. Al sólido se le añadió heptano (100 ml), se eliminó por destilación el disolvente y se recogió un sólido. El sólido se recogió en heptano (100 ml), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con heptano y se secó a una temperatura de 90 a 100°C durante 5 horas para obtener 9,5 g de raltegravir potásico en forma amorfa.

Ejemplo 3 (Referencia)

La forma amorfa de raltegravir potásico (10 g) obtenida en el Ejemplo 2 se disolvió en dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente. La disolución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se separó el sólido. El sólido se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con dimetilformamida y se secó a una temperatura de 115 a 120°C durante 48 horas para obtener 10 g de la forma H1 cristalina de raltegravir potásico.

Ejemplo 4 (Referencia)

Se disolvió raltegravir (10 g) en dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente y se enfrió hasta 10 a 15°C. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente una mezcla de hidróxido de potasio (1,5 g) y agua (2 ml) a 10-15°C y la temperatura se aumentó hasta 25 a 30°C, filtrado. El sólido obtenido se lavó con dimetilformamida y se secó a una temperatura de 110 a 120°C durante 48 horas para obtener 7 g de la forma H1 cristalina de raltegravir potásico

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de raltegravir potásico en forma amorfa, que comprende:

a. agitar raltegravir potásico en agua;

5 b. eliminar el agua de la disolución obtenida en la etapa (a) para obtener un sólido;

c. suspender el sólido obtenido en la etapa (b) en un disolvente orgánico; y

d. aislar raltegravir potásico en forma amorfa,

10 donde el disolvente orgánico utilizado en la etapa (c) es un disolvente o una mezcla de disolventes y se seleccionan del grupo que consiste en heptano, hexano, dietil éter, ciclohexano, n-hexanol, n-octanol, 3-etil-3-pentanol, polietilenglicol, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, triacetato de glicerol, acetona, metil isobutilcetona, 2,4-dimetilpentanona, alfa-tetralona, metil t-butil éter, 2,2,4,4-tetrametiltetrahidrofurano, tolueno, tetralina, nitrobenzeno, p-xileno, sulfolano y decalina.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el raltegravir potásico utilizado está en forma hidratada y anhidra.

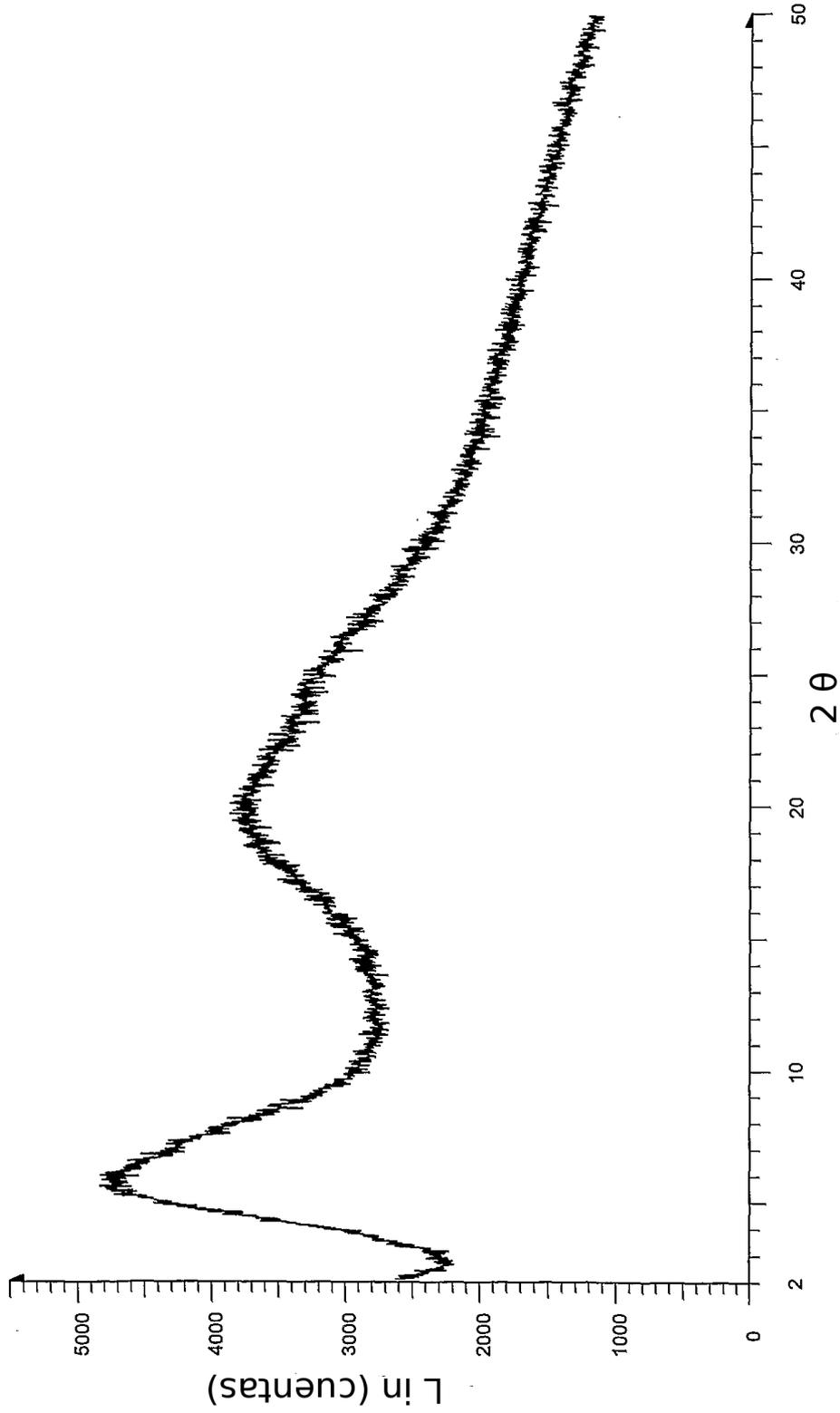


FIGURA 1

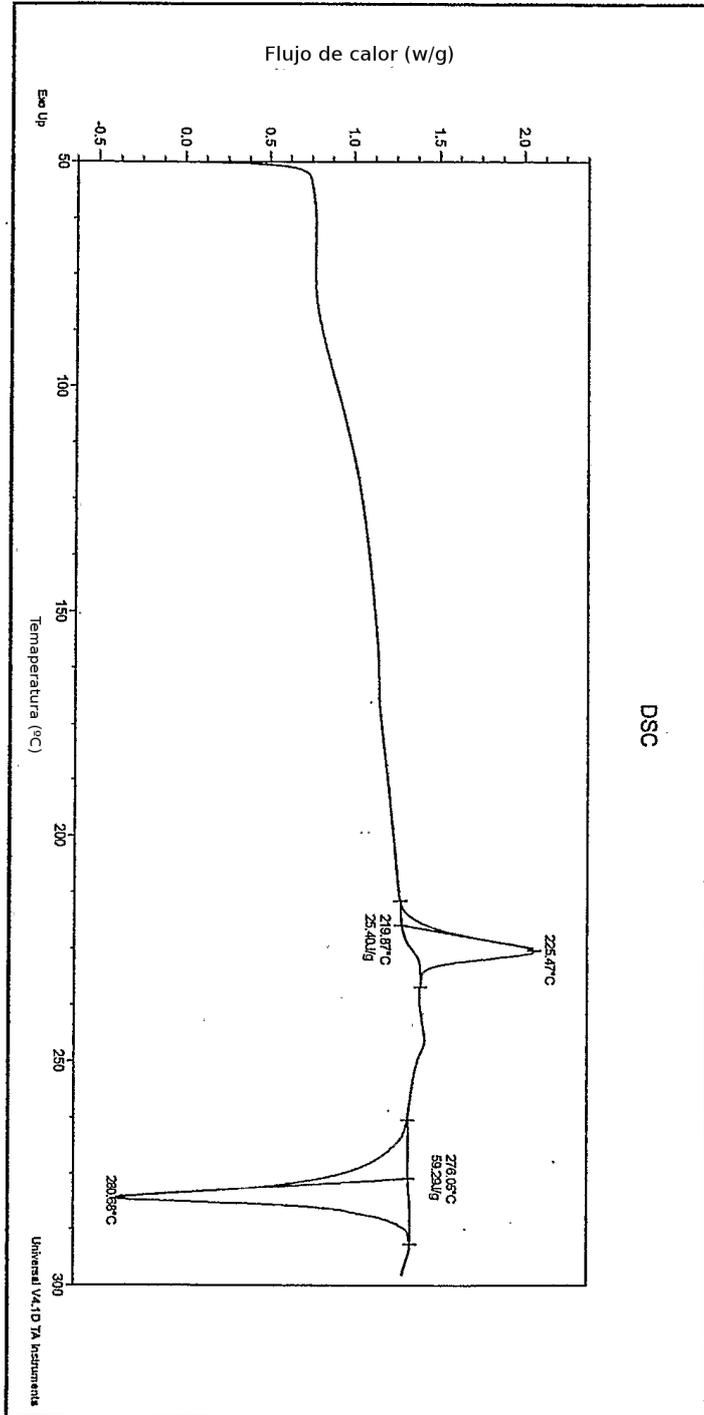


Figura 2

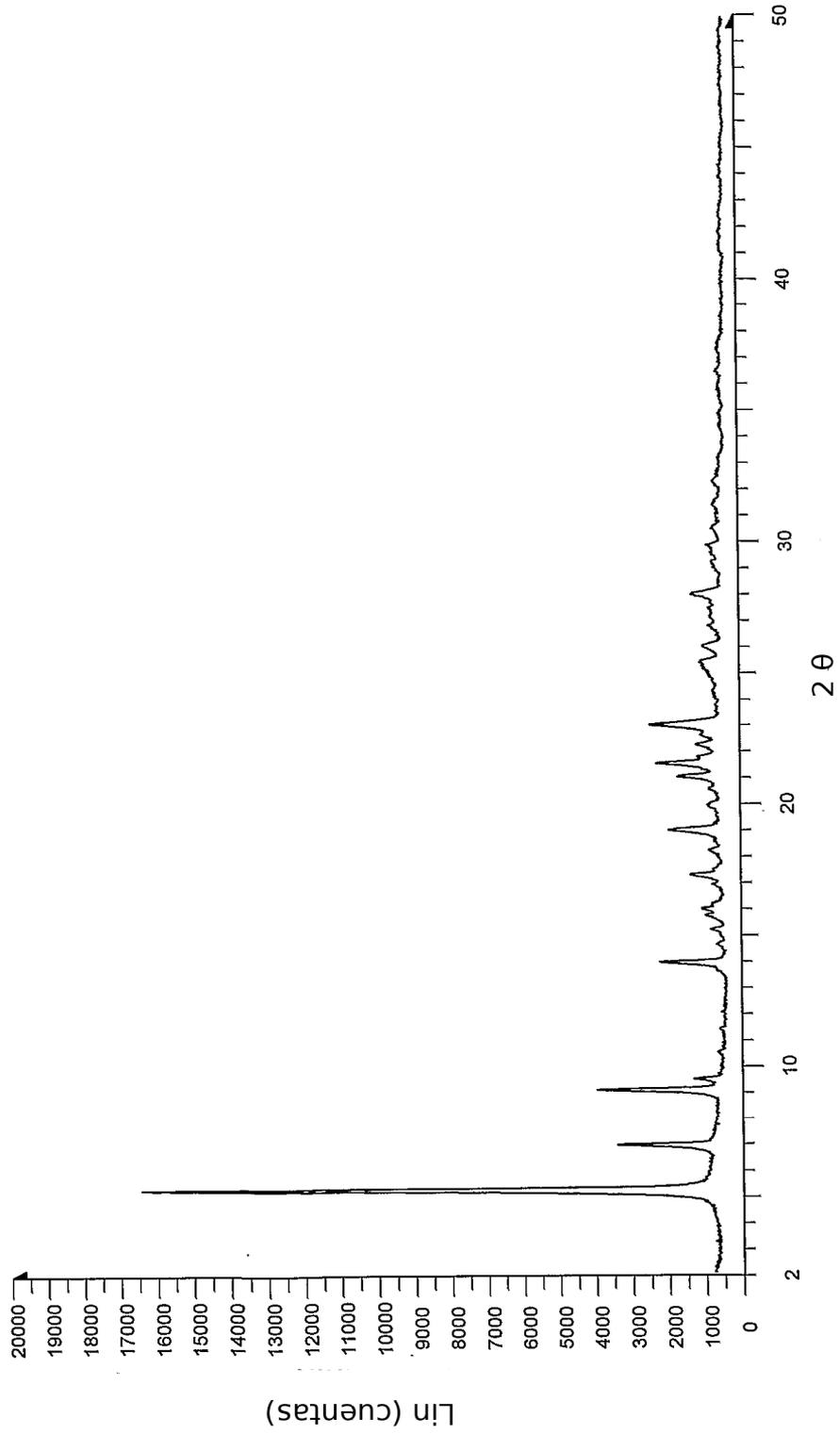


Figura 3

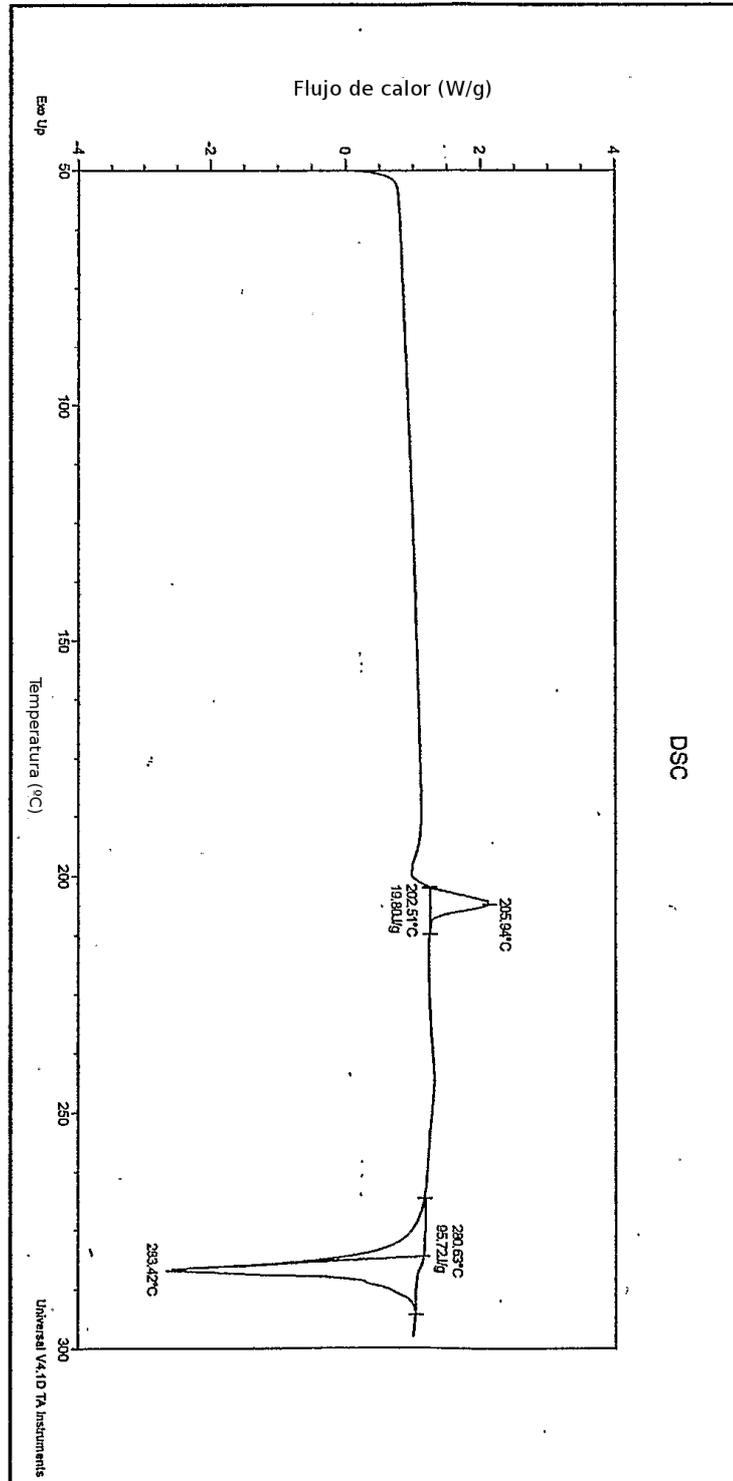


Figura 4