

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 732**

21 Número de solicitud: 201900154

51 Int. Cl.:

C07B 57/00 (2006.01)

C07B 55/00 (2006.01)

C30B 30/06 (2006.01)

B01D 9/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

11.10.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

05.11.2019

Fecha de concesión:

27.02.2020

45 Fecha de publicación de la concesión:

05.03.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(100.0%)**

**Sección de Contratos y Patentes - Otri, Facultad
de Medicina, (Edificio Entrepabellones 7 y 8),
C/ Dr. Severo Ochoa, 7, Ciudad Universitaria
28040 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

VIEDMA MOLERO, Cristobal

54 Título: **Transformación catalítica de fases mediante metales en compuestos quirales**

57 Resumen:

Transformación catalítica de fases mediante metales en compuestos quirales.

Más del 90% de los compuestos quirales son termodinámicamente estables como compuestos racémicos, lo que implica que menos del 10% son conglomerados susceptibles de ser desracemizados por cristalización con las técnicas de crecimiento cristalino habituales. La presente invención describe un método para la obtención de la fase metaestable de un compuesto a partir de otra fase más estable mediante la presencia en el sistema de un metal o aleación de metales. Este método se puede aplicar a la conversión de "compuestos racémicos" en su fase "conglomerado" para, posteriormente, poder ser desracemizado (obtención de un solo enantiómero) aplicando técnicas crecimiento cristalino habituales. El método permite obtener la fase metaestable de un compuesto partiendo de las fases más estables de forma simplificada.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 729 732 B2

DESCRIPCIÓN

Transformación catalítica de fases mediante metales en compuestos quirales.

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a un proceso de separación de mezclas racémicas de especial interés en la industria farmacéutica; de forma más concreta, se refiere a un proceso mediante el cual se puede obtener la fase metaestable de polimorfos y, en concreto, la fase
10 “conglomerado” a partir de la fase “compuesto racémico” en productos quirales.

Antecedentes de la invención

El término “polimorfismo” denota la capacidad de una sustancia par existir en más de una
15 estructura cristalina. Estas estructuras cristalinas tienen la misma composición química pero diferentes celdas unidades, diferente ordenamiento tridimensional. Debido a esto, los polimorfos (dos cristales con la misma composición química pero diferente ordenamiento) presentan diferentes propiedades químicas o físicas y son considerados como dos diferentes materiales sólidos.

A determinada temperatura y presión, solo uno de los polimorfos es estable desde un punto de vista termodinámico (normalmente, el polimorfo de menor energía libre). Cualquier otro polimorfo en esa situación es considerado como metaestable. Obtener el polimorfo metaestable
20 puede ser de gran ventaja en la industria, en general; pero el polimorfismo es muy importante en el desarrollo de ingredientes farmacéuticos. Muchas medicinas reciben su aprobación regulatoria para sólo una de las fases polimórficas, ya que el polimorfismo puede tener implicaciones médicas importantes. Por ejemplo, cuando la medicina es tomada oralmente como un sólido cristalino, la velocidad de disolución depende de la fase polimorfa que se usa. El polimorfo metaestable tiene mayor solubilidad que el estable y, por tanto, mayor
25 biodisponibilidad (capacidad para ser absorbido por el organismo).

Por otra parte, además del polimorfismo, en el mundo de las medicinas también tiene gran importancia la quiralidad, que se da cuando una misma molécula química se presenta en dos formas diferentes llamadas enantiómeros, siendo uno de mano izquierda y otro de derecha.
35 Aunque la quiralidad molecular fue descubierta por Pasteur en 1848 cuando observó que los cristales de una sal de ácido tartárico aparecen en dos tipos morfológicos especulares, más adelante W. Ostwald formuló la teoría según la cual, en los procesos de cristalización de los compuestos polimórficos, la fase o estructura metaestable se origina primero y, a continuación, se transforma en la fase más estable termodinámicamente.

Una de las características de la vida es la homoquiralidad de las principales moléculas biológicas. Así la ribosa y la dextrorribosa (en el ARN y ADN, respectivamente) son de “mano derecha” mientras que los aminoácidos que construyen las proteínas son de “mano izquierda”. Esta única mano de las moléculas de la vida implica que los dos enantiómeros de una misma
40 medicina quiral interactúan de forma diferente con los receptores quirales biológicos. Es decir, que la molécula de una mano puede ser la efectiva mientras que la molécula de la otra mano (su imagen en el espejo) podría ser tóxica.

Desafortunadamente, la síntesis en laboratorios de moléculas quirales da como resultado la producción de moléculas de izquierda y derecha en igual proporción (aparecen ambos enantiómeros). La separación de enantiómeros es un tema de gran interés ya que más del 50% de los ingredientes activos farmacéuticos son quirales y nueve de las diez medicinas más
50 vendidas tienen ingredientes activos quirales.

Por todo lo anterior, la producción de compuestos quirales enantiopuros (de una sola mano) es uno de los mayores retos de la industria farmacéutica, ya que solamente uno de los enantiómeros ejerce el deseado efecto médico.

- 5 El proceso de cristalización proporciona la herramienta más poderosa para obtener estos materiales de pureza quiral, es decir, de la mano deseada. Las moléculas quirales pueden cristalizar en dos formas: (a) como un “compuesto racémico”, en que cada cristal contiene la relación 1:1 de moléculas izquierda (L) - derecha (D), es decir, la misma cantidad de ambos enantiómeros dentro del mismo cristal; (b) cristalizar como un “conglomerado” en que cada
10 cristal está formado por moléculas del mismo enantiómero (moléculas de la misma mano) y, en este caso, hay cristales de mano derecha y mano izquierda.

- La cristalización selectiva de los conglomerados para separar el enantiómero deseado de la mezcla racémica previa (mezcla con ambos cristales quirales) es una de las técnicas más económicas y normalmente utilizada en la industrial. Ejemplos de estas técnicas son la
15 cristalización preferente parcial, la cristalización preferente total o la más moderna Viedma ripening. Mediante cualquiera de estas técnicas cristalográficas se puede obtener compuestos quirales homoquirales o, lo que es lo mismo, cristales que están formados por un solo enantiómero y que se pueden comercializar como medicina (las leyes actuales son cada vez
20 más exigentes con la homoquiralidad de los compuestos quirales).

- Sin embargo, la desracemización o cristalización enantiomérica de los compuestos racémicos, dado que ambas moléculas quirales están dentro de un mismo cristal, es muy difícil y anecdótica en la industria farmacéutica.

- 25 Desafortunadamente, más del 90% de los compuestos quirales son termodinámicamente estables como compuestos racémicos, lo que implica que menos del 10% son conglomerados susceptibles de ser desracemizados por cristalización con las técnicas nombradas anteriormente. Siguiendo la nomenclatura del polimorfismo, en la inmensa mayoría de los
30 productos quirales, la fase metaestable es el conglomerado y la fase estable es el compuesto racémico.

- Se han realizado intentos para salvar esta limitación como modificar la cristalización de racémicos para que den lugar a un conglomerado y, a partir de este conglomerado, aplicar la
35 técnica de Viedma ripening (W.L. Noorduin et al., J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130) o crear un sal que forme un conglomerado (WO2010/089343), introducir un aditivo quiral durante la cristalización que bloquea el crecimiento de un compuesto racémico favoreciendo el crecimiento de un enantiómero concreto (A.H.J. Engwerda et al, Chem. Eur. J. **2018**, 24), combinar la técnica Viedma ripening con una transformación simultánea de un racémico
40 metaestable en conglomerado (C. Xiouras et al. Cryst. Growth Des. **2017**, 17), aplicar la técnica Viedma ripening de forma simplificada sin necesidad de crear compuestos intermedios ni introducir aditivos mediante la aportación de energía cinética para generar la fase metaestable por choque con bolas de acero, circonita o diamante (ES2726180); o aplicar, además de la fuerza de choque, ultrasonido como complemento a la técnica Viedma ripening (C. Xiouras et
45 al. Ultrasonics Sonochemistry, **2018**, 184-192).

- A pesar del enorme esfuerzo, no se han encontrado todavía métodos que, de forma sistemática, incrementen el porcentaje de conglomerados para facilitar la producción de compuestos enantioméricamente puros mediante procesos de cristalización.

- 50 Sorprendentemente, durante la realización de ensayos para intentar la de separación desracemización ayudada por la aportación de energía cinética por bolas de material duro, se comprobó que la presencia de metales facilitaba tal separación.

Explicación de la invención

La presente invención proporciona un método que permite obtener fases metaestables de compuestos polimórficos, bien convirtiendo la fase estable de un polimorfo en la fase metaestable o bien generando y estabilizando la fase metaestable directamente a partir de una solución sobresaturada.

En el caso concreto de los compuestos quirales, la invención transforma una población de cristales de un compuesto racémico (fase estable) en otra población de cristales que forman un conglomerado (fase metaestable). De igual modo, se genera y estabiliza, a partir de una solución sobresaturada, la fase teóricamente metaestable (el conglomerado). Es decir, se generan los sistemas adecuados (conglomerados) para acometer la desracemización de compuestos quirales por las técnicas convencionales de crecimiento cristalino que son usadas de forma rutinaria y eficaz en la industria farmacéutica (cristalización preferente parcial, cristalización preferente total, Viedma ripening, fluctuación de temperatura, etc.).

De este modo, se vence la restricción impuesta por la Termodinámica de solamente el 10% de los compuestos quirales susceptibles de ser desracemizados por técnicas de crecimiento cristalino y se ofrece a la industria farmacéutica una vía hacia nuevos productos enantioméricamente puros que son cruciales en nuestra vida diaria.

En la presente invención, una población de cristales de un compuesto racémico es convertida en otra población de cristales en fase conglomerado por la adición de un metal adecuado en el sistema que provoca esta transformación; una solución de moléculas quirales de un compuesto racémico, cristaliza generando la fase conglomerado por el efecto catalítico del metal.

La separación se puede hacer en presencia de un disolvente puro o con un aditivo que agilice el proceso; el disolvente puede ser omitido si se aplica al sistema cristal racémico - metal una energía cinética para potenciar la transformación de las fases como choque, molienda, agitación y/o ultrasonido.

La eficacia del proceso aumenta cuando el metal es empleado en forma de polvo al incrementarse la superficie de contacto entre los integrantes del sistema. También se acelera el proceso de transformación de fases cuando se aplica energía cinética en forma de fuerza de impacto o molienda.

El impacto puede realizarse empleando bolas de distinta naturaleza o partículas que no sean solubles en el solvente. El uso de bolas galvanizadas (con superficie de recubierta con metal catalizador) acelera el proceso. También puede complementarse el proceso con ultrasonidos o dispositivos mecánicos tales como turbinas, molinos metálicos, etc.

El proceso de puede realizar a temperatura ambiente aunque las temperaturas pueden oscilar ampliamente sin problemas hasta la temperatura de congelación y ebullición del solvente cuando lo hay. A temperaturas más altas que la temperatura ambiente puede acelerarse el proceso de transformación. La temperatura puede mantenerse constante o sufrir variaciones en el ciclo.

El tiempo de conversión del producto racémico a conglomerado disminuye al aumentar la cantidad de metal presente en el sistema.

La molienda de los cristales puede hacerse previamente y después retirar las bolas o partículas y después añadir el polvo metálico, o situar dentro del recipiente trozos de metal. También puede dejarse reposar la suspensión de cristales junto con el metal produciéndose la transformación, aunque la duración del proceso es mucho mayor.

Breve descripción de los dibujos

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1.- Muestra una esquema de la transformación de LD-Valina en L-Valina+DValina y su seguimiento mediante difracción de Rayos X.

Realización preferente de la invención

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance.

Ejemplo 1

Este ejemplo describe la transformación del sistema formado por cristales en suspensión en etanol de LD-Valina (compuesto racémico) en L-Valina + D-Valina (conglomerado).

Se forma una suspensión de cristales mediante la mezcla de 0,4 g de LD-Valina y 5 ml de etanol en un frasco Erlenmeyer de 50 ml. Se introduce en este sistema 8 g de bolas de vidrio de 3 mm de diámetro, un imán agitador (2,5 cm de longitud y 5 mm de diámetro) y 0,4 g de zinc en polvo (30 μ m). Se cierra el frasco herméticamente. El sistema es sometido a agitación continua (600 rpm) produciéndose un fenómeno de molienda intensa entre los cristales, lo que proporciona un rápido proceso de disolución crecimiento (Ostwald Ripening). El sistema es mantenido a temperatura ambiente (22°C). En 24 horas todo el sistema inicialmente formado por el "compuesto racémico" LD-Valina se convierte en el "conglomerado" L-Valina + D-Valina. La evolución de la transformación se sigue mediante difracción de Rayos X (Figura 1).

Ejemplo 2

Transformación del sistema formado por cristales en suspensión en etanol de LD-Leucina (compuesto racémico) en L-Leucina + D-Leucina (conglomerado).

Se forma una suspensión de cristales mediante la mezcla de 0,4 g de LD-Leucina y 5 ml de etanol en un frasco Erlenmeyer de 50 ml. Se introduce en este sistema 8 g de bolas de vidrio de 3 mm de diámetro, un imán agitador (2,5 cm de longitud y 5 mm de diámetro) y 0,4 g de zinc en polvo (30 μ m) Se cierra el frasco herméticamente. El sistema es sometido a agitación continua (600 rpm) produciéndose un fenómeno de molienda intensa entre los cristales lo que proporciona un rápido proceso de disolución- crecimiento (Ostwald Ripening). El sistema fue mantenido a temperatura ambiente (22°C). En 24 horas todo el sistema inicialmente formado por el "compuesto racémico" LD-Leucina se ha convertido en el "conglomerado" L-Leucina + D Leucina. La evolución de la transformación ha sido seguida mediante difracción de Rayos X comprobándose la completa transformación de fases.

Ejemplo 3

Transformación del sistema formado por cristales en suspensión en etanol de LD- Isoleucina (compuesto racémico) en L-Isoleucina + D-Isoleucina (conglomerado).

Se forma una suspensión de cristales mediante la mezcla de 0,4 g de LD-Isoleucina y 5 ml de etanol en un frasco Erlenmeyer de 50 ml. Se introduce en este sistema 8 g de bolas de vidrio de 3 mm de diámetro, un imán agitador (2,5 cm de longitud y 5mm de diámetro) y 0,4 g de zinc

en polvo (30 μm). Se cierra el frasco herméticamente. El sistema es sometido a agitación continua (600 rpm) produciéndose un fenómeno de molienda intensa entre los cristales lo que proporciona un rápido proceso de disolución- crecimiento (Ostwald Ripening). El sistema fue mantenido a temperatura ambiente (22°C). En 24 horas todo el sistema inicialmente formado por el “compuesto racémico” LD-Isoleucina se ha convertido en el “conglomerado” L-Isoleucina + D-Isoleucina. Al igual que en los ejemplos anteriores, la evolución de la transformación ha sido comprobada mediante difracción de Rayos X.

Ejemplo 4

La tabla 1 recoge un resumen de transformaciones de cristales LD-Valina a conglomerados L-Valina + D-Valina realizadas siguiendo el método de la invención bajo diferentes condiciones de transformación, empleando en todos ellos agitación continua mediante imán y mecanoquímica para conseguir molienda intensa. En cada uno de los casos, el seguimiento de la transformación mediante difracción de Rayos X permite comprobar la total transformación deseada.

Tabla 1

Fase inicial (racémico)	Disolvente	Compuesto metálico	Fase final (conglomerado)
LD-Valina	-	Zn en polvo	L-Valina + D-Valina
LD-Valina	Agua	Zn en polvo	L-Valina + D-Valina
LD-Valina	Etanol	Zn en polvo	L-Valina + D-Valina
LD-Valina	Etanol - Metanol	Zn en polvo	L-Valina + D-Valina
LD-Valina	Etanol - Metanol	ZnO	L-Valina + D-Valina
LD-Valina	Etanol - metanol	Cu	L-Valina + D-Valina

REIVINDICACIONES

1. Método para la transformación de fases en polimorfos caracterizado porque empela como catalizador metales o aleaciones de metales.
2. Método, según reivindicación 1, donde la fase estable de un polimorfo se convierte en la fase metaestable.
3. Método, según reivindicación 1, donde se genera y estabiliza la fase metaestable de un polimorfo a partir de una solución sobresaturada del polimorfo.
4. Método, según reivindicaciones anteriores, donde le polimorfo es un compuesto quirral.
5. Método, según reivindicaciones 1, 2 y 4 donde una población de cristales de un compuesto racémico es convertida en otra población de cristales en fase conglomerado por la adición de un catalizador metálico o una aleación de metales.
6. Método, según reivindicaciones 1, 3 y 4 donde, a partir de una solución sobresaturada de un compuesto racémico, se genera y estabiliza la fase metaestable (conglomerado).
7. Método, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el catalizador metálico contiene zinc.
8. Método, según reivindicación 7, donde el catalizador es zinc en polvo.
9. Método, según reivindicación 7, donde el catalizador es óxido de zinc.
10. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el catalizador metálico contiene cobre.
11. Método, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se aplica al sistema polimorfo-metal una energía cinética para potenciar la transformación de las fases.
12. Método, según reivindicación 11, donde la energía cinética es aportada por choque, molienda, agitación y/o ultrasonido.
13. Método, según reivindicación 12, donde la energía cinética se aporta en forma de fuerza de impacto o molienda a través de bolas o partículas.
14. Método, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde opcionalmente se añade un disolvente.
15. Método, según reivindicación 14, donde el disolvente se añade puro o con un aditivo que agilice el proceso.
16. Método, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el proceso se realiza a temperatura constante o mediante incrementos o fluctuaciones de temperatura.
17. Método, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde en el que el compuesto racémico es un aminoácido.
18. Método, según reivindicación 17, donde se obtiene la fase metaestable "conglomerado" a partir del compuesto racémico LD-valina.

19. Método, según las reivindicación 17, donde se obtiene la fase metaestable “conglomerado” a partir del compuesto racémico LD-Leucina.
- 5 20. Método, según las reivindicación 17, donde se obtiene la fase metaestable “conglomerado” a partir del compuesto racémico LD-Isoleucina.

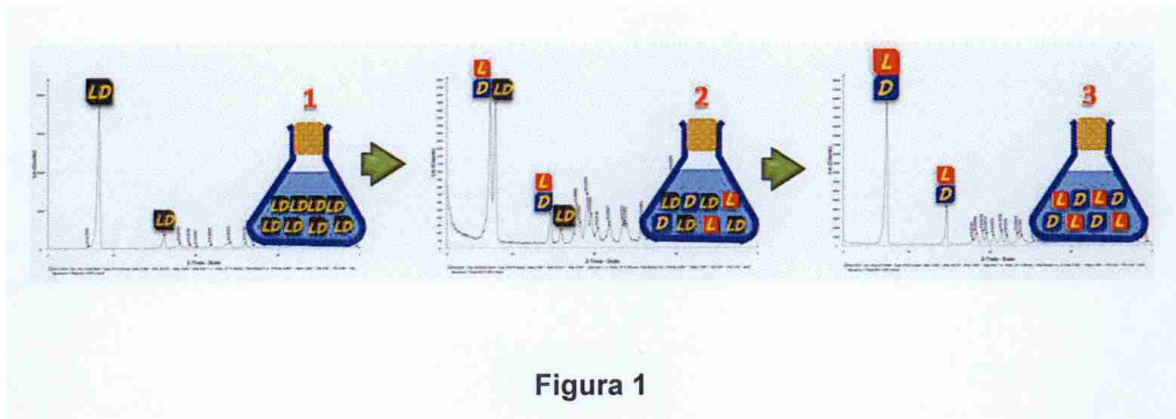


Figura 1