



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 325**

51 Int. Cl.:
C07D 217/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02796958 .3**

86 Fecha de presentación : **16.12.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1572661**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54 Título: **Forma cristalina de clorhidrato de quinapril y proceso para su preparación.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **Lupin Limited**
159 C.S.T. Road, Kalina, Santacruz (East)
Mumbai, Maharashtra 400 098, IN

72 Inventor/es: **Singh, Girij P.;**
Rawat, Govind S.;
Dhake, Vilas N. y
Nehate, Sagar P.

74 Agente: **Sanz-Bermell Martínez, Alejandro**

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

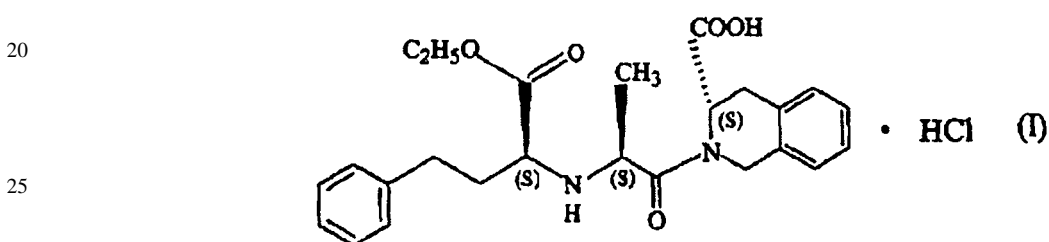
Forma cristalina de clorhidrato de quinapril y proceso para preparar la misma.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de clorhidrato de quinapril de fórmula (I) y a un proceso para su preparación. La presente invención también se refiere a la preparación de una forma amorfa del clorhidrato de quinapril de gran pureza y que cumple las especificaciones descritas en una farmacopea, utilizando el nuevo clorhidrato de quinapril cristalino de fórmula (I) como producto intermedio.

10 **Antecedentes**

La sustancia química ácido (3S)-2-[(2S)-2-[(1S)-1-etoxicarbonil]-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico es conocida genéricamente como quinapril. Sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente la sal clorhidrato, están representadas por la fórmula (I)



30 El clorhidrato de quinapril (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son sustancias activas como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y, por tanto, son agentes hipotensores comerciales valiosos.

En la patente US 4.344.949 (Hoeftle y col.), entre otras, se describe un proceso para preparar el clorhidrato de quinapril que comprende la reacción del éster etílico del ácido (S,S)-α-[(1-carboxietil)amino]fenilbutanoico con el éster bencílico o t-butílico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico en presencia de 1-hidroxibenzotriazol utilizando métodos de formación de enlaces péptidos convencionales.

El grupo éster bencílico o t-butílico del quinapril así obtenido se elimina mediante hidrogenación catalítica o mediante tratamiento con ácido trifluoroacético. El clorhidrato de quinapril se aísla mediante precipitación del disolvente con éter dietílico o mediante liofilización de la solución acuosa.

El método anterior se resume en el esquema (I).

45

(Esquema pasa a página siguiente)

50

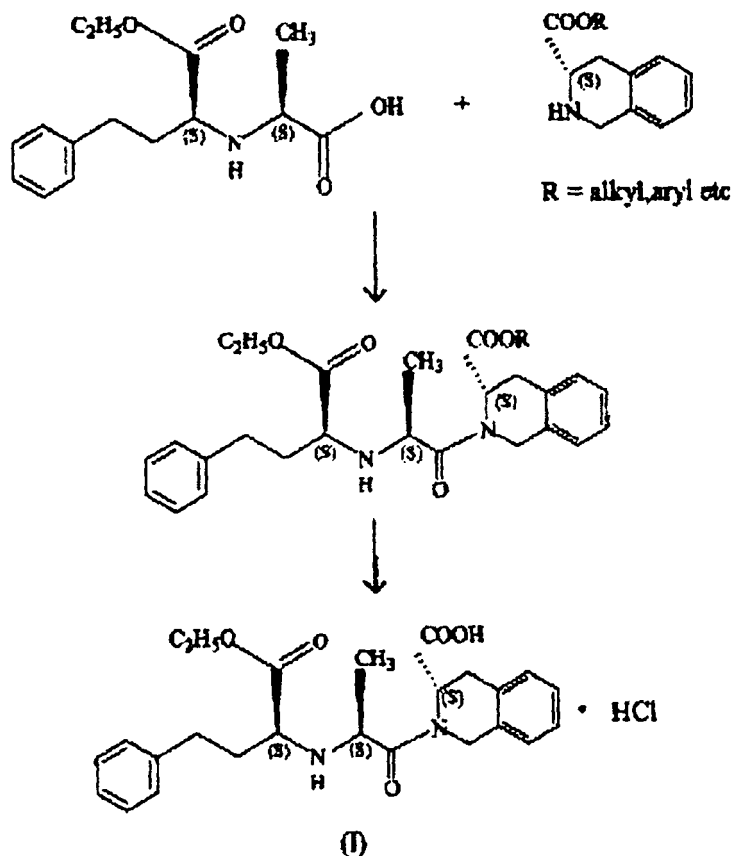
55

60

65

Esquema I

Síntesis del clorhidrato de quinapril según se describe en la patente US 4.344.949



Otros métodos para preparar el clorhidrato de quinapril se encuentran descritos por Barton y col. en la patente GB 2.095.252, por Patchett y col. en EP 0.065.301, etc.

Sin embargo, todos los métodos descritos para la síntesis del quinapril adolecen de un grave inconveniente ya que el producto obtenido por todos estos métodos se encuentra invariablemente contaminado por diferentes cantidades de una impureza identificada como el derivado dicetopiperacina de fórmula (II), lo que en la mayoría de los casos conduce a un producto que no cumple las especificaciones descritas en una farmacopea.

La impureza dicetopiperacina se forma durante la eliminación del grupo protector ácido carboxílico o también puede formarse durante el secado del clorhidrato de quinapril.

Esta impureza, una vez formada, es difícil de eliminar mediante técnicas de separación convencionales, incluida la cristalización fraccional.

Las autoridades regulatorias de todo el mundo cada vez son más estrictas en cuanto a la pureza de un fármaco aprobado o de un candidato a fármaco en espera de aprobación. Especialmente existe una preocupación cada vez mayor en cuanto a la naturaleza y el nivel de impurezas presentes en estas moléculas.

Los fabricantes de productos farmacéuticos de todo el mundo intentan continuamente producir moléculas de fármaco que superen las especificaciones descritas en una farmacopea, es decir, producir compuestos que tengan especificaciones superiores a las descritas en una farmacopea.

En la patente US 4.761.479 (Goel y col.) se describe un método en donde el clorhidrato de quinapril obtenido a partir de la mezcla de reacción se cristaliza a partir de un disolvente seleccionado de acetonitrilo o acetona para obtener una forma cristalina de clorhidrato de quinapril que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo característico y una elevada densidad aparente.

La patente anterior también menciona que el material cristalino así obtenido contiene cantidades equimoleculares de acetonitrilo/acetona como parte de la red cristalina. La patente también menciona que el uno o varios disolventes presentes en la estructura cristalina pueden ser eliminados al vacío a una temperatura de aproximadamente 50°C. Sin embargo, durante esta operación unitaria se pierde la cristalinidad de la sustancia debido a la desolvatación durante el secado obteniéndose un material amorfo que, según se afirma, está libre de impurezas, especialmente el compuesto dicetopiperacina de fórmula (II).

Aunque la patente US 4.761.479 describe el uso de acetonitrilo y acetona para la cristalización, se prefiere el acetonitrilo ya que la acetona no puede ser eliminada de la red cristalina ni incluso tras un secado prolongado.

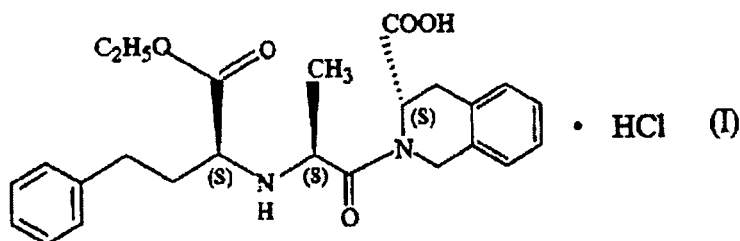
En la solicitud CA 12.293.705 A1 (Llagostera y col.) se describe un proceso para purificar clorhidrato de quinapril impuro mediante un proceso en dos etapas que comprende una primera cristalización del material impuro a partir de tolueno y después otra cristalización utilizando un disolvente de clase III según la clasificación de la Conferencia Internacional sobre la Armonización (CIA). La patente también menciona que inicialmente se forma un solvato de clorhidrato de quinapril con tolueno, que posteriormente es sustituido por un solvato del disolvente de clase III utilizado para la segunda cristalización. Esta patente, como la patente US 4.761.479 antes mencionada, también reivindica que el clorhidrato de quinapril amorfo se obtiene mediante desolvatación del solvato del material con el disolvente de clase III mediante secado. Entre los disolventes de clase III descritos, los preferidos son formiato de etilo y acetato de metilo.

Sin embargo, los dos métodos mencionados para la purificación del clorhidrato de quinapril impuro utilizan disolventes que tienen puntos de inflamación bajos, esto es, el punto de inflamación del acetonitrilo es 2°C y el del acetato de metilo -16°C, mientras que el del formiato de etilo es de -20°C, haciendo que su uso a escala comercial represente una propuesta peligrosa. Además, el método descrito en la última patente, es decir CA 2.293.705 A1, implica una purificación en dos etapas, lo que convierte a esta operación no sólo en lenta sino también en costosa.

Por tanto, existe la necesidad de un método para obtener clorhidrato de quinapril de alta pureza que supere los inconvenientes asociados a los métodos del estado de la técnica.

Resumen de la invención

Según el principal aspecto de la presente invención se proporciona un clorhidrato de quinapril cristalino puro de fórmula I asociado al solvato de nitroalcano.



(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 286 325 T3

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un nuevo solvato de nitrometano cristalino de clorhidrato de quinapril de fórmula I que presenta básicamente las siguientes propiedades de difracción de rayos X (en polvo):

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Separación 'd'	Intensidad relativa
16.2471	63.5
13.8426	55.5
11.9609	57.3
9.6467	17.2
7.9468	22.4
7.5064	31.1
7.1699	30.2
6.4095	52.4
6.0561	3.1
5.5041	20.4
5.2808	33.1
5.1767	22.8
4.8704	5.7
4.6830	34.4
4.4404	100
4.0977	30.9
3.9931	69.5
3.7747	62.8
3.5972	12.9
3.5058	22.8

ES 2 286 325 T3

	3.4153	8.3
5	3.3558	7.0
	3.2676	30.7
10	3.2054	7.6
	3.1510	9.5
	3.0854	16.5
15	2.9772	14.5
	2.9403	17.5
20	2.9122	12.9
	2.7798	7.6
	2.6670	9.0
25	2.6216	6.0
	2.5613	10.1
30	2.4650	5.2
	2.3933	7.9
	2.2963	4.9
35	2.2620	2.7
	2.2290	3.0
40	2.1672	3.5
	2.1125	3.4
	2.0361	2.0
45	1.9911	3.3
	1.9714	3.4
50	1.8935	2.5
	1.8420	2.3
	1.7917	2.0
55	1.7630	1.3
	1.6723	1.1
60	1.5928	0.4
	1.4683	0.5

65

ES 2 286 325 T3

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un nuevo solvato de nitroetano cristalino de clorhidrato de quinapril de fórmula I que presenta básicamente las siguientes propiedades de difracción de rayos X (en polvo):

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Separación 'd'	Intensidad relativa
17,4844	87,0
16,0841	67,2
12,0996	53,3
10,0860	18,8
8,1700	29,6
7,7522	41,2
7,3814	35,4
6,5032	39,9
6,0580	2,9
5,5780	35,8
5,3973	32,0
5,2776	23,7
4,9335	19,6
4,8335	32,9
4,7627	40,5
4,5635	88,9
4,5095	69,6
4,4227	36,5
4,2021	36,0
4,0818	100,0

ES 2 286 325 T3

	Separación 'd'	Intensidad relativa
5	3,8719	30,4
	3,7802	48,7
	3,6435	49,5
10	3,4889	10,4
	3,3520	20,8
15	3,2948	36,3
	3,1526	15,3
20	3,1132	19,1
	3,0304	49,5
	2,9280	19,2
25	2,9080	14,1
	2,7933	7,9
30	2,6986	10,8
	2,6399	9,4
35	2,5715	16,7
	2,5194	9,6
40	2,4535	4,6
	2,4140	12,7
	2,3567	8,5
45	2,3093	5,5
	2,2801	6,1
50	2,1687	6,7
	2,1303	4,5
55	2,0332	5,0
	2,0031	6,6
	1,9801	3,7
60	1,9395	2,7
	1,8918	4,2
65	1,8632	3,5

ES 2 286 325 T3

Separación 'd'	Intensidad relativa
1,8354	3,0
1,8110	2,4
1,7812	2,1
1,7024	1,1
1,5414	0,6
1,3867	0,4

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un nuevo solvato de nitropropano cristalino de clorhidrato de quinapril de fórmula I que presenta básicamente las siguientes propiedades de difracción de rayos X (en polvo):

Separación 'd'	Intensidad relativa
17,4327	100,0
15,4378	65,5
12,1079	49,5
10,4492	18,2
8,3626	21,3
7,9183	38,9
7,5253	27,5
6,6268	19,6
6,4583	17,2
5,6238	43,2
5,2713	27,8
5,1011	18,3
4,9816	30,7
4,8049	38,7
4,6878	52,0
4,5427	61,4

ES 2 286 325 T3

	Separación 'd'	Intensidad relativa
	4,4480	35,3
5	4,3008	25,3
	4,1690	68,6
10	4,0279	14,7
	3,9483	23,9
15	3,7993	57,5
	3,5871	15,5
	3,4582	14,8
20	3,2960	32,0
	3,1558	20,6
25	3,1053	26,1
	3,0548	17,9
30	2,9559	9,2
	2,9066	9,9
	2,8044	10,6
35	2,7274	6,5
	2,6357	9,4
40	2,5910	11,1
	2,4880	5,3
45	2,4365	6,4
	2,4053	6,0
50	2,3446	8,4
	2,3084	5,2
	2,2682	4,1
55	2,2075	3,0
	2,1667	4,1
60	2,0297	13,7
	2,0023	3,5
65	1,8765	2,2

Separación 'd'	Intensidad relativa
1,8019	2,6
1,4337	2,2
1,4005	0,4

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una forma amorfa de clorhidrato de quinapril de fórmula I, de alta pureza, libre de impurezas y de acuerdo con las especificaciones descritas en una farmacopea obtenida a partir de la nueva forma cristalina de clorhidrato de quinapril asociada al solvato del nitroalcano.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un método industrial sencillo para preparar el clorhidrato de quinapril de fórmula I de alta pureza.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un método industrial sencillo para purificar el clorhidrato de quinapril de fórmula I que comprende cristalizar el clorhidrato de quinapril impuro a partir de un disolvente de nitroalcano para obtener una nueva forma cristalina de clorhidrato de quinapril asociada con un solvato del disolvente utilizado para la cristalización.

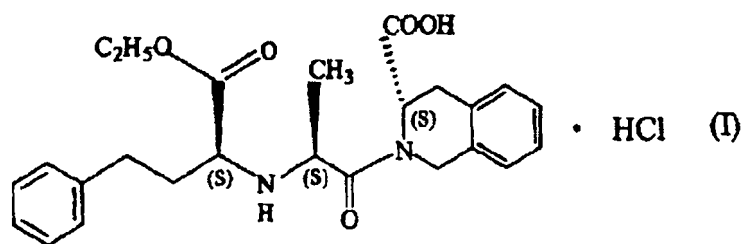
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para obtener una forma amorfa de clorhidrato de quinapril, de alta pureza, libre de impurezas y de acuerdo con las especificaciones descritas en una farmacopea a partir de una nueva forma cristalina de clorhidrato de quinapril asociada al solvato del disolvente de nitroalcano.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para preparar la forma amorfa del clorhidrato de quinapril, de alta pureza, libre de impurezas y de acuerdo con las especificaciones descritas en una farmacopea que comprende eliminar el disolvente de la nueva forma cristalina de clorhidrato de quinapril asociada al solvato del disolvente de nitroalcano sometiendo dicha forma cristalina a secado al vacío.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un clorhidrato de quinapril de fórmula I obtenido mediante un método sencillo e industrial para purificar el clorhidrato de quinapril que comprende cristalizar el clorhidrato de quinapril impuro a partir de un disolvente de nitroalcano para obtener una nueva forma cristalina de clorhidrato de quinapril asociada a un solvato del disolvente utilizado para la cristalización.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, el clorhidrato de quinapril de fórmula I



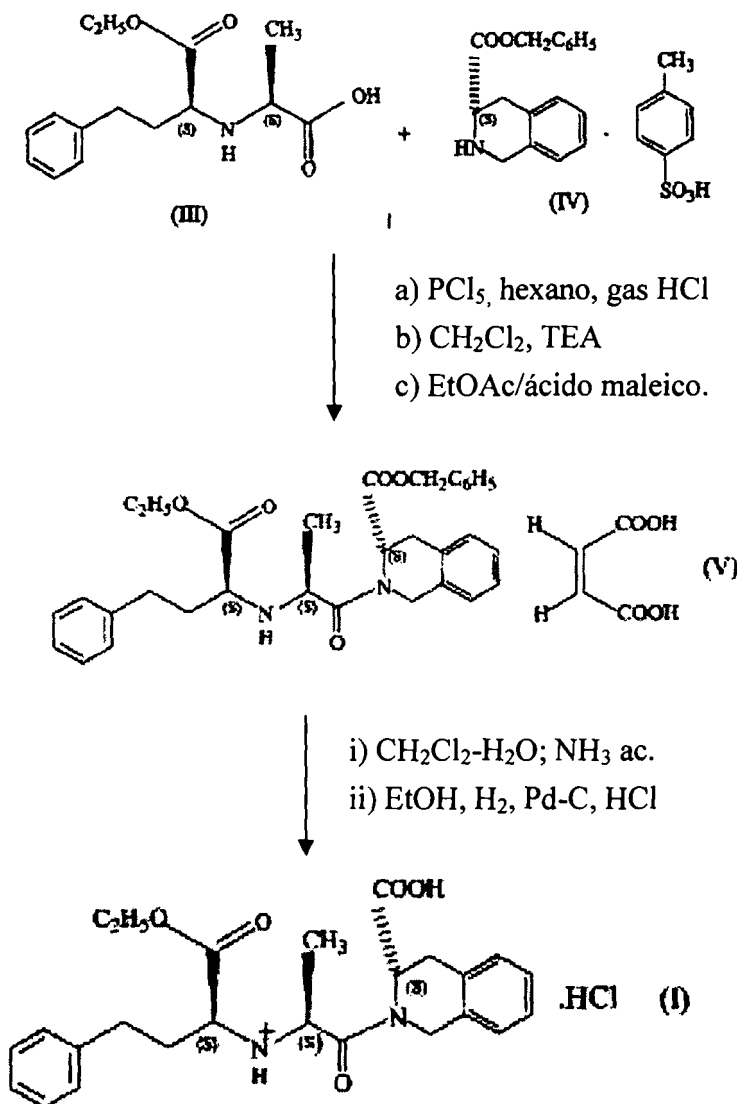
puede ser sintetizado por dos métodos, resumidos a continuación como Método I y Método II.

Método I

La primera etapa del Método I consiste en condensar N-[1(S)-carboetoxi-3-fenilpropil]-(S)-alanina (III) con la sal para-toluensulfonato del éster bencílico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (IV) para obtener el éster bencílico del ácido (S,S,S)-2-{2-[(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin carboxílico o el éster quinapril bencílico que es aislado como la sal del ácido maleico (V).

De forma típica, la N-[1(S)-carboetoxi-3-fenilpropil]-(S)-alanina (III) es convertida en su cloruro de ácido haciendo reaccionar con PCl_5 , PCl_3 o SOCl_2 , pero preferiblemente con PCl_5 , en un disolvente no polar o polar, como los seleccionados de hidrocarburos clorados como diclorometano o 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos como

tolueno o xileno, o hidrocarburos alifáticos como hexano, heptano, etc. Se prefiere un disolvente no polar ya que el cloruro de ácido precipita a partir de estos disolventes y puede ser fácilmente aislado mediante filtración.



Método I: Preparación del clorhidrato de quinapril

El cloruro de ácido se prepara tratando el ácido (III) con PCl_5 utilizando hexano como disolvente y en donde la relación molar del PCl_5 utilizada está en el intervalo de 0,9 moles a 1,5 moles, pero preferiblemente en el intervalo de 1,0 mol a 1,2 moles.

La temperatura de reacción utilizada puede estar entre -5°C y $+15^\circ\text{C}$ y durante un período de tiempo entre 2-5 horas, pero preferiblemente la temperatura está en el intervalo de 0°C y 10°C y el tiempo de reacción entre 3 y 4 horas.

El cloruro de ácido así obtenido es después condensado con la base libre del éster bencílico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxílico (IV). La base libre se obtiene tratando la sal del ácido orgánico o inorgánico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxílico (IV) con una base orgánica o inorgánica como trietilamina, hidróxido alcalino, etc.

La preparación del compuesto (V) se realiza a continuación en disolventes clorados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, etc., agregando el cloruro de ácido del compuesto (III) a la solución del compuesto (IV) en presencia de una base orgánica, tal como la seleccionada de trietilamina, dietilamina, butilamina terciaria y dicitlohexilamina, a temperaturas que oscilan entre -30°C y 0°C , pero preferiblemente entre -15°C y 20°C , y posteriormente elevando la temperatura en el intervalo de 10°C a 40°C , pero preferiblemente de 20°C a 30°C . El compuesto (V) se aísla lavando la capa orgánica con agua y formando su sal con un ácido orgánico o inorgánico.

ES 2 286 325 T3

En una realización específica, se hace reaccionar una solución del ácido (III) en hexano con cantidades estequiométricas de pentacloruro de fósforo a una temperatura entre 0°C y 10°C, agitando durante 3 horas. El cloruro de ácido así formado se aísla mediante filtración.

5 Una solución del cloruro de ácido así obtenida se disuelve en diclorometano y se añade a la base libre del compuesto (IV). La base libre de (IV) se obtiene tratando la correspondiente sal p-toluensulfonato con una cantidad equimolar de base orgánica, como trietilamina.

10 La condensación entre la base libre del compuesto (IV) y el cloruro de ácido del compuesto (III) se realiza en un disolvente clorado, por ejemplo diclorometano. El cloruro de ácido se agrega a la base libre a -15°C en presencia de una cantidad equimolar de una base orgánica, por ejemplo trietilamina. A continuación se prosigue la reacción hasta completarla a temperatura ambiente agitando durante un período que oscila de 30 a 90 minutos. La mezcla de reacción se trabaja lavándola sucesivamente con ácido clorhídrico, después agua y finalmente solución acuosa de bicarbonato sódico.

15 El éster bencílico de quinapril así obtenido se aísla como su sal maleato tratando el éster bencílico de quinapril con ácido maleico a temperatura ambiente en un disolvente de acetato de alquilo, preferiblemente acetato de etilo.

20 La segunda etapa comprende la hidrogenolisis de la sal maleato del éster bencílico de quinapril (V) así obtenida en presencia de catalizador Pd/C y ácido clorhídrico concentrado.

25 La hidrogenolisis del éster bencílico (V) puede realizarse en un disolvente alcohólico, como metanol, etanol o isopropanol, en presencia de ácido clorhídrico concentrado o una solución de cloruro de hidrógeno en el mismo alcohol, pasando gas de hidrógeno a una presión entre 10 y 70 psi y a una temperatura entre 10 y 40°C.

30 En una realización específica, la reacción de hidrogenolisis se realiza en la base libre del éster bencílico de quinapril (V), el cual se obtiene a su vez de la sal maleato (V) mediante tratamiento con amoníaco acuoso a un pH ligeramente alcalino de 7,5-8,5. La hidrogenolisis se realiza utilizando etanol como disolvente, en presencia de ácido clorhídrico concentrado y a una presión entre 40 y 60 psi y temperatura ambiente.

35 La relación molar entre el éster bencílico de quinapril (V) y el ácido clorhídrico puede ser igual o mayor que la relación estequiométrica (mayores cantidades de ácido clorhídrico en la mezcla de reacción producen un aumento de la impureza dicetopiperacina (II) debido a la ciclación del clorhidrato de quinapril producida en condiciones ácidas).

El catalizador es eliminado mediante filtración y el filtrado es evaporado a temperatura baja, preferiblemente por debajo de 30°C, ya que una temperatura superior podría dar lugar a la formación de mayores cantidades de la impureza dicetopiperacina (II).

Método II

40 El segundo método comprende hacer reaccionar N[1(S)-carboetoxi-3-fenilpropil]-(S)-alanil carboxianhídrido (VI) con la base libre del éster bencílico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (IV).

45 La base libre de (IV) se obtiene tratando la sal del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (IV) con una base orgánica o inorgánica, como trietilamina, hidróxido alcalino de amoníaco acuoso, etc., en una mezcla de agua y disolventes clorados, como 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, etc. El pH de la mezcla se ajusta entre 8,0 y 9,0 y la temperatura entre -15°C y +15°C, aunque preferiblemente entre 0°C y 10°C. La mezcla de reacción es después agitada a temperatura ambiente durante 15-45 minutos, pero preferiblemente entre 25 y 35 minutos, y a continuación se separa la capa orgánica que contiene la base libre.

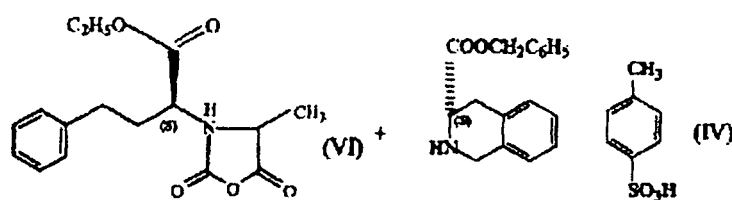
50

(Esquema pasa a página siguiente)

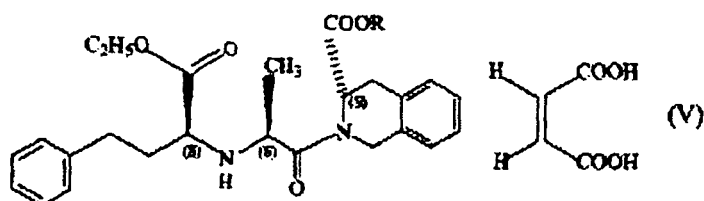
55

60

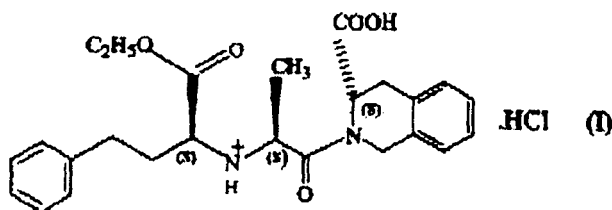
65



- a) $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$
 b) $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}/10\% \text{Na}_2\text{CO}_3$
 c) Ácido maleico/ EtOAc



- i) $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}; \text{NH}_3 \text{ ac.}$
 ii) $\text{EtOH}, \text{H}_2, \text{Pd-C}, \text{HCl}$



Método II: Preparación del clorhidrato de quinapril

El compuesto N[1(S)-carboetoxi-3-fenilpropil]-(S)-alanil carboxianhídrido (VI) se disuelve en disolventes clorados, como diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, pero preferiblemente en diclorometano, a temperatura ambiente. Esta mezcla es después añadida a la base libre de (IV) disuelta en diclorometano, a una temperatura entre 20°C y 45°C, pero preferiblemente de 25°C a 35°C. La mezcla de reacción se agita durante un período de entre 1 a 5 horas, pero preferiblemente de entre 2 y 4 horas, hasta completar la reacción. Se agrega una mezcla de una solución acuosa de una base inorgánica, como bicarbonato sódico o carbonato sódico, y una base orgánica, como trietilamina, dicitclohexil amina, etc., para neutralizar la mezcla de reacción. La capa orgánica se separa y se concentra y el residuo se diluye con un acetato alquílico, preferiblemente acetato de etilo. La mezcla resultante se agita a una temperatura entre 30°C y 50°C, pero preferiblemente entre 35°C y 45°C. El producto se aísla como una sal maleato según se describe en el método I.

En una realización específica, el ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (IV) se disuelve en una mezcla de agua y diclorometano a una temperatura entre 5°C y 10°C y se trata con solución de amoníaco acuoso a la misma temperatura. Se separa la capa orgánica y se trata con N[1(S)-carboetoxi-3-fenilpropil]-(S)-alanil carboxianhídrido (VI), se disuelve en diclorometano a 25-35°C y la mezcla resultante se agita durante 2-4 horas a la misma temperatura hasta que la reacción se haya completado. La mezcla de reacción es después neutralizada con una mezcla de carbonato sódico acuoso y trietilamina y se agita durante 2-4 horas. La capa orgánica se separa y se concentra y el residuo se diluye con acetato de etilo. La mezcla es a continuación tratada con una mezcla de ácido maleico disuelto en acetato de etilo para obtener el éster bencílico de quinapril como la sal maleato descrita en el método I.

ES 2 286 325 T3

La sal maleato del éster bencílico de quinapril es después convertida por hidrogenolisis catalítica a clorhidrato de quinapril, como en el método I.

El residuo de clorhidrato de quinapril (I) así obtenido se hace anhidro añadiendo diclorometano seco. La mezcla resultante es destilada para eliminar el agua como un azeótropo. Este procedimiento se repite hasta que el contenido de humedad de la mezcla sea inferior al 1,0%.

La cantidad de impureza dicetopiperacina (II) presente en el clorhidrato de quinapril así obtenido varía entre 2,0-5,0% en peso del clorhidrato de quinapril.

La purificación del clorhidrato de quinapril impuro así obtenido se realiza mediante cristalización a partir de un disolvente de nitroalcano a partir del cual precipita una forma cristalina del clorhidrato de quinapril. El disolvente de nitroalcano se selecciona de nitrometano, nitroetano y nitropropano. Entre ellos el nitrometano es el preferido ya que es más económico y se encuentra más fácilmente disponible.

Los disolventes de nitroalcano como el acetonitrilo pertenecen a los disolventes de clase II de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre la Armonización (CIA). Sin embargo estos disolventes, a diferencia del acetonitrilo, tienen un punto de inflamación más elevado (p. ej., 44°C del nitrometano frente a 2°C del acetonitrilo, -16°C del acetato de metilo y -20°C del formiato de etilo), lo que permite un manejo más fácil y seguro durante la fabricación comercial.

La cristalización se realiza añadiendo el disolvente de nitroalcano al residuo anhidro del clorhidrato de quinapril impuro obtenido por el método descrito anteriormente a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 10-15 minutos para obtener una solución transparente. La solución se siembra con clorhidrato de quinapril puro y después se enfría a una temperatura entre -15°C y +15°C, preferiblemente entre 0°C y +10°C, y se agita a la misma temperatura durante un período de 1-3 horas, preferiblemente de 2,0 horas, para permitir que el solvato de nitroalcano del clorhidrato de quinapril cristalice. El sólido cristalino es filtrado a temperatura ambiente.

En una realización específica, el clorhidrato de quinapril impuro se disuelve en nitrometano a temperatura ambiente. La cantidad de nitrometano utilizada puede ser 5 a 10 veces, en volumen, del peso del material impuro. La solución se siembra con clorhidrato de quinapril puro a la misma temperatura y se enfría a 5°C-10°C. El solvato cristalino se deja cristalizar a una temperatura entre 5°C y 10°C y el material cristalino se filtra a temperatura ambiente.

Se determinó la relación clorhidrato de quinapril:solvato de nitroalcano mediante ¹HNMR y HPLC y se observó que la relación era equimolar.

Estos nuevos solvatos cristalinos de clorhidrato de quinapril con los disolventes de nitroalcano presentan patrones de difracción de rayos X (en polvo) que se resumen en la Tabla I.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 286 325 T3

TABLA I

Patrón de difracción de rayos X (en polvo) de los solvatos de nitroalcano del clorhidrato de quinapril

Nitrometano		Nitroetano		Nitropropano	
Separación 'd'	Intensidad relativa	Separación 'd'	Intensidad relativa	Separación 'd'	Intensidad relativa
16,247	63,5	17,4844	87,0	17,4327	100,0
13,846	55,5	16,0841	67,2	15,4378	65,5
11,9609	57,3	12,0996	53,3	12,1079	49,5
9,6467	17,2	10,0860	18,8	10,4492	18,2
7,9468	22,4	8,1700	29,6	8,3626	21,3
7,5064	31,1	7,7522	41,2	7,9183	38,9
7,1699	30,2	7,3814	35,4	7,5253	27,5
6,4095	52,4	6,5032	39,9	6,6268	19,6
6,0561	3,1	6,0580	2,9	6,4583	17,2
5,5041	20,4	5,5780	35,8	5,6238	43,2
5,2808	33,1	5,3973	32,0	5,2713	27,8
5,1761	22,8	5,2776	23,7	5,1011	13,3
4,8704	5,7	4,9335	19,6	4,9816	30,7
4,6830	34,4	4,8335	32,9	4,8049	38,7
4,4404	100	4,7627	40,5	4,6878	52,0

ES 2 286 325 T3

	Nitrometano		Nitroetano		Nitropropano	
	Separación 'd'	Intensidad relativa	Separación 'd'	Intensidad relativa	Separación 'd'	Intensidad relativa
5	4,0977	30,9	4,5635	88,9	4,5427	61,4
10	3,9931	69,5	4,5095	69,6	4,4480	35,3
15	3,7747	62,8	4,4227	36,5	4,3008	25,3
20	3,5972	12,9	4,2021	36,0	4,1690	68,6
25	3,5058	22,8	4,0818	100,0	4,0279	14,7
30	3,4153	8,3	3. 8719	30,4	3,9483	23,9
35	3,3558	7,0	3,7802	48,7	3,7993	57,5
40	3,2676	30,7	3,6435	49,5	3,5871	15,5
45	3,2054	7,6	3,4889	10,4	3,4582	14,8
50	3,1510	9,5	3,3520	20,8	3,2960	32,0
55	3,0854	16,5	3,2948	36,3	3,1558	20,6
60	2,9772	14,5	3,1526	15,3	3,1053	26,1
65	2,9403	17,5	3,1132	19,1	3,0548	17,9
	2,9122	12,9	3,0204	49,5	2,9559	9,2
	2,7798	7,6	2,9280	19,2	2,9066	9,9
	2,6670	9,0	2,9080	14,1	2,8044	10,6
	2,6216	6,0	2,7933	7,9	2,7274	6,5

ES 2 286 325 T3

Nitrometano		Nitroetano		Nitropropano	
Separación 'd'	Intensidad relativa	Separación 'd'	Intensidad relativa	Separación 'd'	Intensidad relativa
2,5613	10,1	2,6986	10,8	2,6357	9,4
2,4650	5,2	2,6399	9,4	2,5910	11,1
2,3933	7,9	2,5715	16,7	2,4880	5,3
2,2963	4,9	2,5194	9,6	2,4365	6,4
2,2620	2,7	2,4535	4,6	2,4053	6,0
2,2290	3,0	2,4140	12,7	2,3446	8,4
2,1672	3,5	2,3567	8,5	2,3084	5,2
2,1125	3,4	2,3093	5,5	2,2682	4,1
2,0361	2,0	2,2801	6,1	2,2075	3,0
1,9911	3,3	2,1687	6,7	2,1667	4,1
1,9714	3,4	2,1303	4,5	2,0297	13,7
1,8935	2,5	2,0332	5,0	2,0023	3,5
1,8420	2,3	2,0031	6,6	1,8765	2,2
1,7917	2,0	1,9801	3,7	1,8019	2,6
1,7630	1,3	1,9395	2,7	1,4337	2,2
1,6723	1,1	1,8918	4,2	1,4005	0,4

ES 2 286 325 T3

Nitrometano		Nitroetano		Nitropropano	
Separación 'd'	Intensidad relativa	Separación 'd'	Intensidad relativa	Separación 'd'	Intensidad relativa
1,5928	0,4	1,8632	3,5	-----	-----
1,4683	0,5	1,8354	3,0		
-----	-----	1,8110	2,4		
		1,7812	2,1		
		1,7024	1,1		
		1,5414	0,6		
		1,3867	0,4		
		-----	-----		

Todos los análisis de difracción de rayos X se llevaron a cabo mediante el método de difracción de polvo ($\lambda = 1,54060$) y las preparaciones de la muestra se realizaron en un patrón seco.

Tipo de difractómetro: PW1710 BASED

Material del ánodo: Cobre

Longitud de onda alfa1 [λ] = 1,54060

Longitud de onda alfa2 [λ] = 1,54439

Ángulo inicial [2 θ]: 5,010

Ángulo final [2 θ]: 69,810

Relación de intensidad (alfa2/alfa1): 0,500

Intensidad máxima: 3893,760

El patrón de difracción de rayos X (en polvo) de los solvatos nitrometano, nitroetano y nitropropano cristalinos se presentan en las Figuras Ia, Ib y Ic, respectivamente.

Los espectros IR de los solvatos nitrometano, nitroetano y nitropropano cristalinos se presentan en las Figuras IIa, IIb y IIc, respectivamente.

El posterior secado del solvato cristalino a 40°C/5-10 mmHg/60-70 horas desolvata el compuesto cristalino obteniéndose clorhidrato de quinapril amorfo de alta pureza que cumple las especificaciones descritas en una farmacopea. El solvato cristalino se seca de forma típica a 40°C al vacío a 5-10 mmHg durante 60-70 horas.

El quinapril así obtenido tras el secado está básicamente libre de impurezas, especialmente el compuesto dicetopiperacina de fórmula (II), cumple satisfactoriamente las especificaciones descritas en una farmacopea y resulta altamente adecuado para el uso humano.

ES 2 286 325 T3

La invención también se ilustra mediante los siguientes ejemplos que, sin embargo, no deben ser considerados como limitantes del ámbito de la invención.

5 Ejemplo 1

Preparación del éster bencílico del ácido (S,S,S)-2-[2-[(1-etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico; sal del ácido maleico (sal del ácido maleico del éster bencílico de quinapril) (Método I)

Se mezclaron 25 g (0,089 moles) de N-[1(S)-carboetoxi-3-fenilpropil]-(S)-alanina (III) con hexano y la mezcla se enfrió a -5°C. A esta mezcla se agregaron 20,5 g de pentacloruro de fósforo en lotes seguido de una purga con gas de cloruro de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 5-10°C durante 3 horas y a continuación el cloruro de ácido precipitado se filtró y se lavó con n-hexano.

Se disolvieron 35,4 g (0,086 moles) de la sal para-toluensulfonato del éster bencílico del ácido (S) 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (IV) en 150 ml de diclorometano. Se agregaron 29 g (0,287 moles) de trietil amina a 0-5°C y la mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla de reacción una solución de cloruro de ácido del compuesto (III) preparada en la etapa anterior a 150 ml de diclorometano a una temperatura entre -15 y -20°C. A continuación la mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 1 hora. La fase orgánica se separó y lavó con 200 ml de ácido clorhídrico y después con 200 ml de agua. La fase orgánica se concentró a continuación al vacío. El residuo del éster bencílico de quinapril se disolvió en 130 ml de acetato de etilo y se lavó con 200 ml de una solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico y después con agua (200 ml).

A la fase orgánica que contenía éster bencílico de quinapril se agregó una solución de 9,4 g de ácido maleico disueltos en acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a 25-30°C durante 30 minutos y se filtró para obtener 40 g (70%) de la sal maleato (V); pureza HPLC: > 97%; p.f. 139,1°C.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm: 7,0-7,40 (m, 14,4), 6,30 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,05-3,45 (m, 3H), 2,7-2,9 (m, 2H), 2,15-2,35 (m, 2H), 1,4-1,7 (m, 3H), 1,3 (t, 3H).

I.R. (KBr)(ν, cm⁻¹): 3008, 1745, 1653, 1496, 1452, 1344, 1190, 1169, 1009, 984, 757, 652, 564.

35 Ejemplo 2

Preparación del ácido (S,S,S)-2-[2-[(1-etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico; sal del ácido maleico (sal del ácido maleico del éster bencílico de quinapril) (Método II)

Se agregaron 50,0 g (0,114 moles) de la sal para-toluensulfonato del éster bencílico del ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (IV) a una mezcla de diclorometano (150 ml) y agua (150 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y se ajustó el pH de la mezcla a 8,5 mediante adición gota a gota de una solución acuosa de amoníaco al 25% (10 ml), a la misma temperatura, y después se agitó a 30°C durante 30 minutos. Se separó la capa orgánica que contenía la base libre de (IV).

Se disolvieron (43,4 g; 0,142 moles) de N[1(S)-carboetoxi-3-fenilpropil]-(S)-alanil carboxianhídrido (VI) en diclorometano (175 ml) a 30°C. La capa orgánica que contenía la base libre de (IV) se agregó durante 30 minutos a 30°C. Se monitorizó la mezcla de reacción agitando durante 4,0 horas hasta que la reacción se completó. Se agregó trietil amina (5,75 g) y después una solución de carbonato sódico al 10% (100 ml) a la mezcla de reacción a 30°C agitando durante 4,0 horas. Se separó la capa orgánica y se concentró a 40°C. El residuo se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y después se agitó para disolver dicho residuo a 40°C.

Se agregó ácido maleico (13,21 g) disuelto en acetato de etilo (350 ml) a 40°C a la capa de acetato de etilo que contenía el éster bencílico de quinapril. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 30°C y después se enfrió a 0°C. A continuación se agitó la mezcla durante 30 minutos y se filtró. El residuo de filtración húmedo se lavó con acetato de etilo y se secó a 50°C/10-20 mmHg durante 6,0 horas para obtener 55,74 g (76%) de la sal maleato (V); pureza HPLC: > 98%; p.f., 139,1°C.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ ppm: 7,0-7,40 (m, 14,4), 6,30 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,05-3,45 (m, 3H), 2,7-2,9 (m, 2H), 2,15-2,35 (m, 2H), 1,4-1,7 (m, 3H), 1,3 (t, 3H).

I.R. (KBr)(ν, cm⁻¹): 3008, 1745, 1653, 1496, 1452, 1344, 1190, 1169, 1009, 984, 757, 652, 564.

ES 2 286 325 T3

Ejemplo 3

Preparación del clorhidrato del ácido (S,S,S)-2-[2-[(l-etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolín-3-carboxílico (clorhidrato de quinapril)

La conversión de la sal del ácido maleico del éster bencílico de quinapril (V) obtenida en los ejemplos (1 y 2) a clorhidrato de quinapril (I) se realiza mediante las etapas siguientes:

A. Formación de la base libre del éster bencílico de quinapril

25 g (0,0388 moles) de la sal del ácido maleico del éster bencílico de quinapril (V) obtenida en el Ejemplo 1 se disolvieron en una mezcla de 125 ml de agua y 125 ml de diclorometano. El pH de la solución se ajustó entre 7,5 y 8,5 mediante adición de amoníaco acuoso. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se separó la fase orgánica y se lavó con 50 ml de agua. A continuación la fase orgánica se separó y trató con carbón activado. Tras la filtración, la fase orgánica se evaporó a presión reducida a una temperatura inferior a 40°C para obtener la base libre del éster bencílico de quinapril.

B. Desbencilación del éster bencílico de quinapril (preparación del clorhidrato de quinapril)

La base libre del éster bencílico obtenido en la Etapa A se disuelve en 140 ml de etanol a cuya mezcla se agrega 1,0 g de 10%Pd/C y 6,0 g de ácido clorhídrico al 35%. La masa de reacción se somete a hidrogenolisis catalítica con gas de hidrógeno a una presión de 40-60 psi y una temperatura de 20-30°C. Se filtra la masa de reacción y el filtrado se evapora para obtener clorhidrato de quinapril bruto. El residuo se disuelve en diclorometano y el disolvente se recupera a una temperatura inferior a 35°C a presión reducida. Esta operación se repite hasta que el contenido de agua del residuo sea inferior al 1,0%.

Ejemplo 4

Cristalización del clorhidrato de quinapril (I) a partir de nitrometano

Se agrega nitrometano (125 ml) al residuo anhidro de clorhidrato de quinapril obtenido en la Etapa B, Ejemplo 3, y la mezcla se agita a 20-25°C durante 10-15 minutos para obtener una solución transparente. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y se siembra con clorhidrato de quinapril puro. La masa se enfría a 5-10°C y se agita a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación la masa de reacción se filtra a 20-25°C y el residuo de filtración húmedo se lava con nitrometano (50 ml) para obtener clorhidrato de quinapril cristalino asociado a un solvato de nitrometano que tiene una pureza HPLC > 99% y un patrón de difracción de rayos X (en polvo) según se resume en la Tabla I y la Fig. 1a

I.R. (KBr)(ν , cm^{-1}): 3030, 2933, 2856, 2796, 1743, 1701, 1645, 1550, 1490, 1450, 1263, 1197, 1091, 756, 729, 707.

^{13}C CPMAS en estado sólido a 10 KHz: 255,04, 221,26, 212,38, 207,50, 175,6, 168,7, 141,9, 132,93, 127,16, 96,07, 89,25, 87,34, 62,79, 60,01, 56,71, 53,41, 47,63, 35,76, 14,58.

DSC (50,0-300,0°C; 05,00°C/min): Integral: -233,25 mJ Integral: -245,18 mJ

Inicio: 96,99°C Inicio: 151,25°C

Pico: 107,39°C Pico: 163,53°C

Fin: 111,55 Fin: 172,43°C

El solvato cristalino de nitrometano es a continuación secado a 40°C/0-5 mmHg de presión durante 60 horas para obtener clorhidrato de quinapril amorfo puro; p.f. 117-121°C; $[\alpha]_D$ (2% en CH_3OH): +14,92 con un rendimiento del 65%.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm: 10,0 (bs, 1H), 8,9 (bs, 1H), 7,08 (m, 9H), 5,05 (m, 1H), 4,35-4,95 (m, 3H), 3,7-4,3 (m, 3H), 2,9-3,4 (m, 2H), 2,45-2,85 (m, 2H), 2,1-2,4 (m, 2H), 1,4-1,8 (dd, 3H), 1,0-1,25 (m, 3H).

I.R. (KBr)(ν , cm^{-1}): 2981, 2858, 1739, 1649, 1535, 1496, 1438, 1369, 1259, 1207, 750, 702.

ES 2 286 325 T3

Ejemplo 5

Cristalización del clorhidrato de quinapril a partir de nitroetano

Se agrega nitroetano (125 ml) a un residuo anhidro de clorhidrato de quinapril impuro obtenido en la etapa B, Ejemplo 3, y la mezcla se agita a 20-25°C durante 10-15 minutos para obtener una solución transparente. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y se siembra con clorhidrato de quinapril puro. La masa se enfría a 5-10°C y se agita a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación la masa de reacción se filtra a 20-25°C y el residuo de filtración húmedo se lava con nitroetano (50 ml) para obtener clorhidrato de quinapril cristalino asociado con un solvato de nitroetano con una pureza HPLC >99% y un patrón de difracción de rayos X (en polvo) según se resume en la Tabla I y la Fig. Ib.

I.R. (KBr)(ν , cm^{-1}): 3435, 2849, 1742, 1707, 1642, 1553, 1492, 1450, 1430, 1408, 1368, 1298, 1261, 1195, 1040, 757.

DSC (50,0-300,0°C; 05,00°C/min): Integral: -716,23 mJ Integral: -357,15 mJ

Inicio: 97,32°C Inicio: 157,48°C

Pico: 106,64°C Pico: 164,09°C

Fin: 111,39°C Fin: 170,80°C

El solvato de nitroetano cristalino es secado a continuación a 40°C/0-5 mmHg de presión durante 60 horas para obtener un clorhidrato de quinapril amorfo puro, p.f. 117-121°C; $[\alpha]_d$ (2% en CH_3OH): +14,92 con un rendimiento del 65%.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm: 10,0 (bs, 1H); 8,9 (bs, 1H); 7,08 (m, 9H); 5,05 (m, 1H); 4,35-4,95 (m, 3H), 3,7-4,3 (m, 3H), 2,9-3,4 (m, 2H), 2,45-2,85 (m, 2H), 2,1-2,4 (m, 2H), 1,4-1,8 (dd, 3H), 1,0-1,25 (m, 3H).

I.R. (KBr)(ν , cm^{-1}): 2981, 2858, 1739, 1649, 1535, 1496, 1438, 1369, 1259, 1207, 750, 702.

Ejemplo 6

Cristalización del clorhidrato de quinapril a partir de nitropropano

Se agrega nitropropano (125 ml) a un residuo anhidro de clorhidrato de quinapril de la Etapa B, Ejemplo 3, y la mezcla se agita a 20-25°C durante 10-15 minutos para obtener una solución transparente. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y se siembra con clorhidrato de quinapril puro. La masa se enfría a 5-10°C y se agita a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación se filtra la masa de reacción a 20-25°C y el residuo de filtración húmedo se lava con nitropropano (50 ml) para obtener cloruro de quinapril cristalino asociado con un solvato de nitropropano que tiene una pureza HPLC > 99% y un patrón de difracción de rayos X (en polvo) según se resume en la Tabla I y la Fig. Ic.

I.R. (KBr)(ν , cm^{-1}): 3420, 2850, 1742, 1705, 1643, 1547, 1495, 1451, 1437, 1408, 1334, 1296, 1259, 1225, 1091, 1041, 757, 497.

DSC (50,0-300,0°C; 05,00°C/min): Integral -325,52 mJ Integral: -419,74 mJ

Inicio: 92,34°C Inicio: 152,58°C

Pico: 95,15°C Pico: 159,63°C

Fin: 97,17°C Fin: 173,72°C

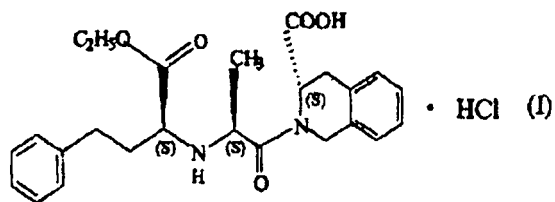
El material cristalino es después secado a 40°C/0-5 mmHg de presión durante 60 horas para obtener clorhidrato de quinapril amorfo, p.f. 117-121°C; $[\alpha]_d$ (2% en CH_3OH): +14,92 con un rendimiento del 65%.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 ppm) δ ppm: 10,0 (bs, 1H), 8,9 (bs, 1H), 7,08 (m, 9H), 5,05 (m, 1H), 4,35-4,95 (m, 3H), 3,7-4,3 (m, 3H), 2,9-3,4 (m, 2H), 2,45-2,85 (m, 2H), 2,1-2,4 (m, 2H), 1,4-1,8 (dd, 3H), 1,0-1,25 (m, 3H).

I.R. (KBr)(ν , cm^{-1}): 2981, 2858, 1739, 1649, 1535, 1496, 1438, 1369, 1259, 1207, 750, 702.

REIVINDICACIONES

1. Un solvato de nitroalcano cristalino de clorhidrato de quinapril de fórmula (I).



2. Un solvato de nitroalcano cristalino de clorhidrato de quinapril según la reivindicación 1, en donde el nitroalcano es nitrometano, presentando dicho solvato de nitrometano de clorhidrato de quinapril básicamente los siguientes datos de difracción de rayos X (en polvo):

Separación 'd'	Intensidad relativa
16,2471	63,5
13,8426	55,5
11,9609	57,3
9,6467	17,2
7,9468	22,4
7,5064	31,1
7,1699	30,2
6,4095	52,4
6,0561	3,1
5,5041	20,4
5,2808	33,1
5,1767	22,8
4,8704	5,7
4,6830	34,4
4,4404	100
4,0977	30,9
3,9931	69,5

ES 2 286 325 T3

	Separación 'd'	Intensidad relativa
5	3,7747	62,8
	3,5972	12,9
	3,5058	22,8
10	3,4153	8,3
	3,3558	7,0
15	3,2676	30,7
	3,2054	7,6
20	3,1510	9,5
	3,0854	16,5
25	2,9772	14,5
	2,9403	17,5
	2,9122	12,9
30	2,7798	7,6
	2,6670	9,0
35	2,6216	6,0
	2,5613	10,1
40	2,4650	5,2
	2,3933	7,9
	2,2963	4,9
45	2,2620	2,7
	2,2290	3,0
50	2,1672	3,5
	2,1125	3,4
55	2,0361	2,0
	1,9911	3,3
60	1,9714	3,4
	1,8935	2,5
65	1,8420	2,3

ES 2 286 325 T3

Separación 'd'	Intensidad relativa
1,7917	2,0
1,7630	1,3
1,6723	1,1
1,5928	0,4
1,4683	0,5

3. Un solvato de nitroalcano cristalino de clorhidrato de quinapril según la reivindicación 1, en donde el nitroalcano es nitroetano, presentando dicho solvato de clorhidrato de quinapril básicamente los siguientes datos de difracción de rayos X (en polvo):

Separación 'd'	Intensidad relativa
17,4844	87,0
16,0841	67,2
12,0996	53,3
10,0860	18,8
8,1700	29,6
7,7522	41,2
7,3814	35,4
6,5032	39,9
6,0580	2,9
5,5780	35,8
5,3973	32,0
5,2776	23,7
4,9335	19,6
4,8335	32,9
4,7627	40,5
4,5635	88,9
4,5095	69,6

ES 2 286 325 T3

	Separación 'd'	Intensidad relativa
5	4,4227	36,5
	4,2021	36,0
	4,0818	100,0
10	3,8719	30,4
	3,7802	48,7
15	3,6435	49,5
	3,4889	10,4
20	3,3520	20,8
	3,2948	36,3
	3,1526	15,3
25	3,1132	19,1
	3,0304	49,5
30	2,9280	19,2
	2,9080	14,1
35	2,7933	7,9
	2,6986	10,8
40	2,6399	9,4
	2,5715	16,7
	2,5194	9,6
45	2,4535	4,6
	2,4140	12,7
50	2,3567	8,5
	2,3093	5,5
55	2,2801	6,1
	2,1687	6,7
	2,1303	4,5
60	2,0332	5,0
	2,0031	6,6
65	1,9801	3,7

ES 2 286 325 T3

Separación 'd'	Intensidad relativa
1,9395	2,7
1,8918	4,2
1,8632	3,5
1,8354	3,0
1,8110	2,4
1,7812	2,1
1,7024	1,1
1,5414	0,6
1,3867	0,4

4. Un solvato de nitroalcano cristalino de clorhidrato de quinapril según la reivindicación 1, en donde el nitroalcano es nitropropano, presentando dicho solvato de nitropropano de clorhidrato de quinapril básicamente los siguientes datos de difracción de rayos X (en polvo):

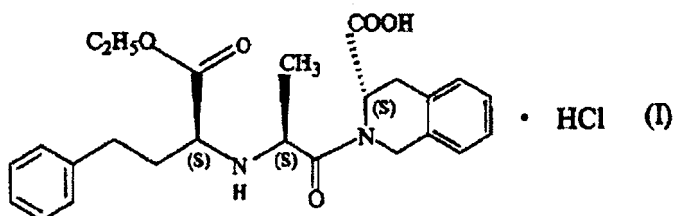
Separación 'd'	Intensidad relativa
17,4327	100,0
15,4378	65,5
12,1079	49,5
10,4492	18,2
8,3626	21,3
7,9183	38,9
7,5253	27,5
6,6268	19,6
6,4583	17,2
5,6238	43,2
5,2713	27,8
5,1011	18,3
4,9816	30,7

ES 2 286 325 T3

	Separación 'd'	Intensidad relativa
5	4,8049	38,7
	4,6878	52,0
	4,5427	61,4
10	4,4480	35,3
	4,3008	25,3
15	4,1690	68,6
	4,0279	14,7
20	3,9483	23,9
	3,7993	57,5
25	3,5871	15,5
	3,4582	14,8
	3,2960	32,0
30	3,1558	20,6
	3,1053	26,1
35	3,0548	17,9
	2,9559	9,2
40	2,9066	9,9
	2,8044	10,6
45	2,7274	6,5
	2,6357	9,4
	2,5910	11,1
50	2,4880	5,3
	2,4365	6,4
55	2,4053	6,0
	2,3446	8,4
60	2,3084	5,2
	2,2682	4,1
	2,2075	3,0
65	2,1667	4,1

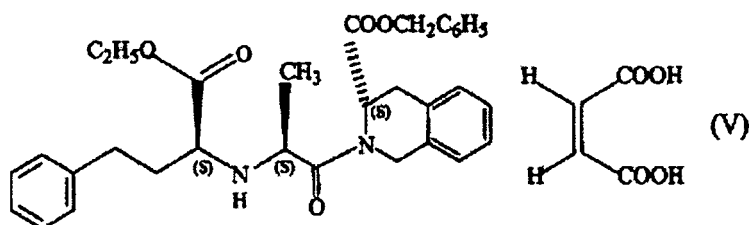
Separación 'd'	Intensidad relativa
2,0297	13,7
2,0023	3,5
1,8765	2,2
1,8019	2,6
1,4337	2,2
1,4005	0,4

5. Un proceso para preparar clorhidrato de quinapril de fórmula (I) básicamente libre de impurezas



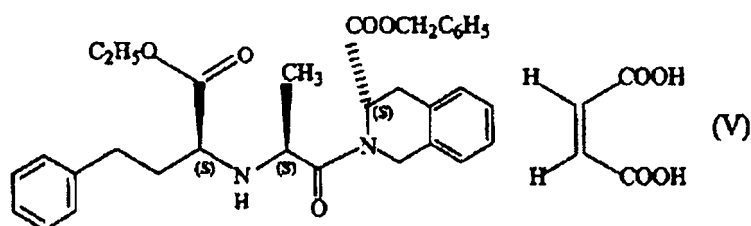
que comprende las etapas de:

- a) ajustar el pH entre 7,5 y 8,5 de una solución de la sal maleato de éster bencílico de quinapril de fórmula (V) en una mezcla de agua y un disolvente orgánico para obtener un compuesto de base libre de fórmula (I),

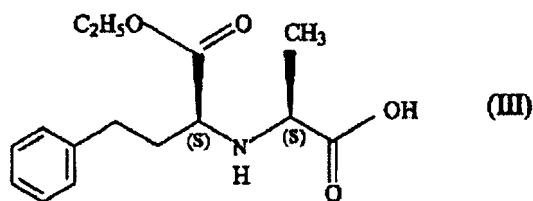


- b) someter el compuesto de base libre (V) obtenido en la etapa a) a hidrogenación catalítica en un disolvente alcohólico en presencia de ácido clorhídrico concentrado o cloruro de hidrógeno disuelto en un disolvente alcohólico y en presencia de cantidades catalíticas de Pd/C para obtener un compuesto que contenga residuo de fórmula (I),
- c) cristalizar el compuesto que contiene residuo de fórmula (I) así obtenido evaporando el disolvente alcohólico de la etapa b) a partir de un disolvente de nitroalcano para obtener clorhidrato de quinapril cristalino asociado a un solvato del disolvente nitroalcano y
- d) secar el solvato de nitroalcano del clorhidrato de quinapril cristalino obtenido en la etapa c) a una temperatura entre 40°C y 45°C al vacío para obtener clorhidrato de quinapril puro de fórmula (I).

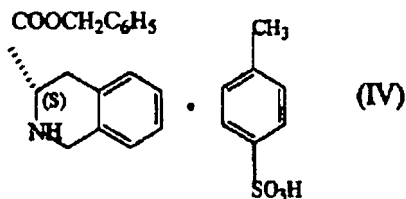
6. Un proceso según la reivindicación 5, en donde la sal maleato del éster bencílico de quinapril de fórmula (V)



se obtiene haciendo reaccionar el haluro ácido del compuesto de fórmula (III)

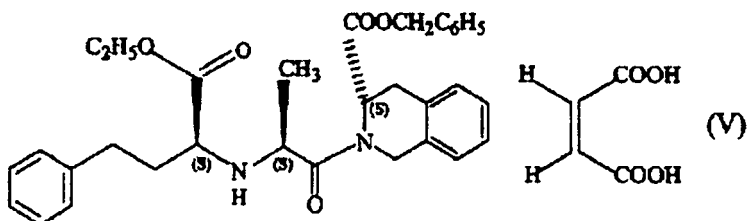


con el compuesto de fórmula (IV)

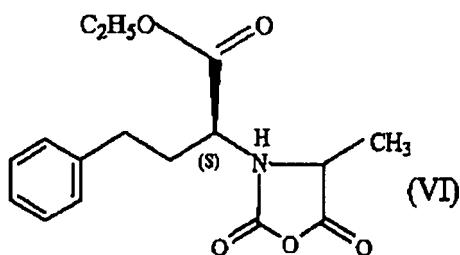


en un disolvente orgánico y en presencia de una base seguido de la adición de ácido maleico.

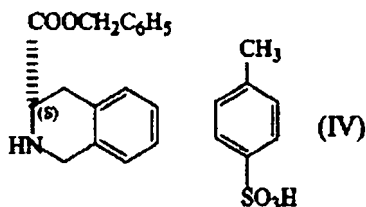
7. Un proceso según la reivindicación 5, en donde la sal maleato del éster benílico de quinapril de fórmula (V)



se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VI)



con un compuesto de fórmula (IV)



en un disolvente orgánico y en presencia de una base y añadiendo después ácido maleico.

8. Un proceso según la etapa (a) de la reivindicación 5, en donde el disolvente orgánico se selecciona de un hidrocarburo clorado.

9. Un proceso según la reivindicación 8, en donde el hidrocarburo clorado se selecciona de diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo.

ES 2 286 325 T3

10. Un proceso según la etapa (a) de la reivindicación 5, en donde el pH se ajusta utilizando amoníaco acuoso.

11. Un proceso según la etapa (b) de la reivindicación 5, en donde el disolvente alcohólico se selecciona de metanol, etanol, n-propanol e isopropanol.

12. Un proceso según la etapa (c) de la reivindicación 5, en donde el disolvente de nitroalcano se selecciona de nitrometano, nitroetano y nitropropano.

13. Un proceso según la etapa (c) de la reivindicación 5, en donde el compuesto obtenido en la etapa (b) se disuelve en el disolvente de nitroalcano a temperatura ambiente.

14. Un proceso según la etapa (c) de la reivindicación 5, en donde la cristalización se realiza a una temperatura en el intervalo de -15°C a + 15°C.

15. Un proceso según la reivindicación 14, en donde la cristalización se realiza a una temperatura en el intervalo de 0°C a + 10°C.

16. Un proceso según la etapa (d) de la reivindicación 5, en donde el secado se realiza a un vacío de 5-10 mmHg y dura de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 horas.

17. Un proceso según la reivindicación 6, en donde el haluro ácido es ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

18. Un proceso según la reivindicación 6, en donde el disolvente orgánico se selecciona de un hidrocarburo clorado o un acetato alquílico.

19. Un proceso según la reivindicación 18, en donde el hidrocarburo clorado se selecciona de diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo.

20. Un proceso según la reivindicación 18, en donde el acetato alquílico se selecciona de acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo.

21. Un proceso según la reivindicación 6, en donde la base es una base orgánica.

22. Un proceso según la reivindicación 21, en donde la base orgánica se selecciona de trietilamina, dietilamina, butilamina terciaria y dicitclohexilamina.

23. Un proceso según la reivindicación 7, en donde el disolvente orgánico se selecciona de un hidrocarburo clorado o un acetato alquílico.

24. Un proceso según la reivindicación 23, en donde el hidrocarburo clorado se selecciona de diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo.

25. Un proceso según la reivindicación 23, en donde el acetato alquílico se selecciona de acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo.

26. Un proceso según la reivindicación 7, en donde la base es una base orgánica.

27. Un proceso según la reivindicación 7, en donde la base es una base inorgánica.

28. Un proceso según la reivindicación 26, en donde la base orgánica se selecciona de trietilamina, dietilamina, butilamina terciaria y dicitclohexilamina.

29. Un proceso según la reivindicación 27, en donde la base inorgánica se selecciona de carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico y bicarbonato potásico.

Fig. 10. Patrón de difracción de rayos X (punto) del carbonato de quinquelit cristalizado a partir de η -trioxestano

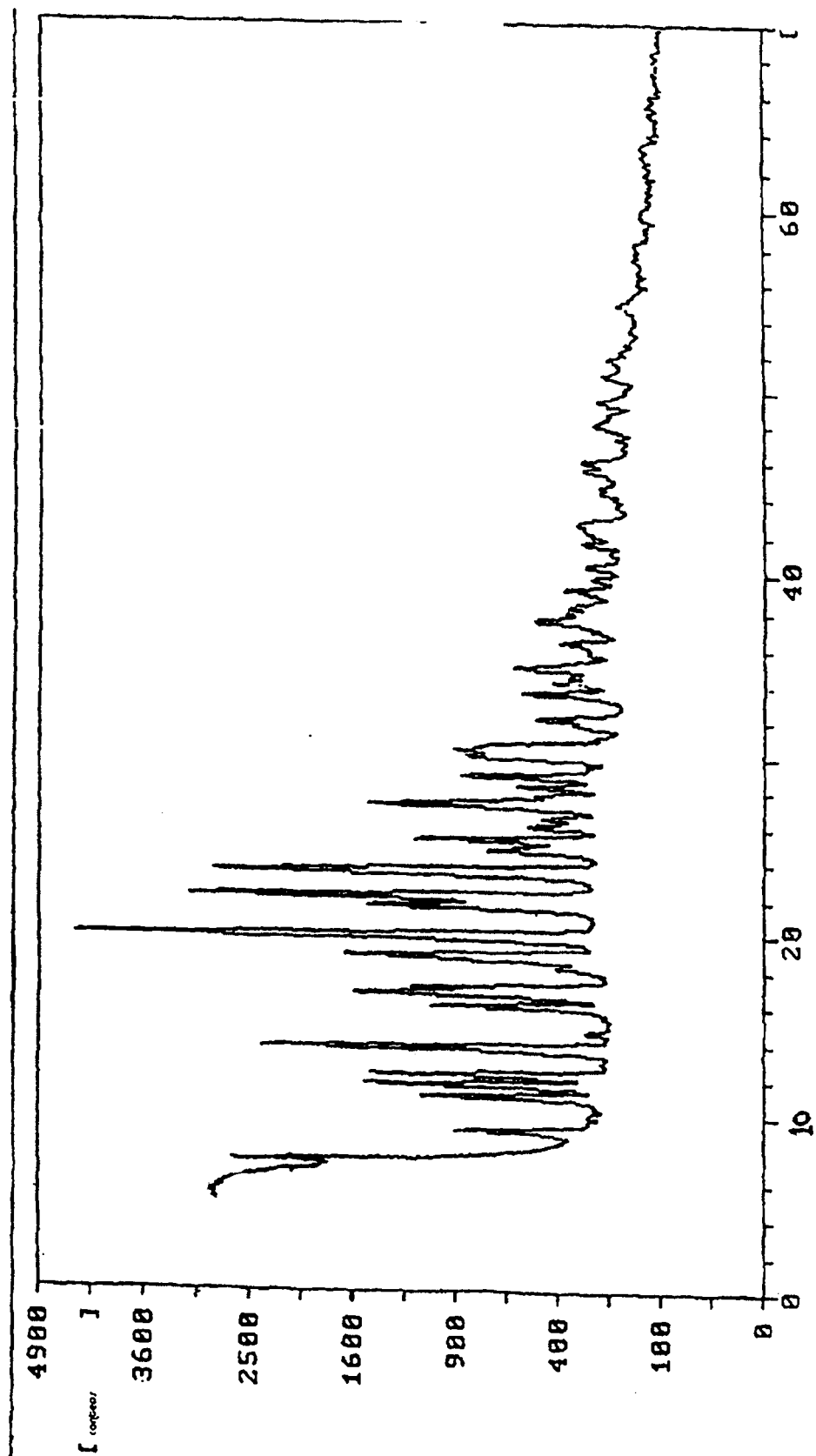


Fig. 10. Intensidad de difracción de rayos X (radio) del dimetilaceto de quítopil utilizado a partir de *qizaeobone*

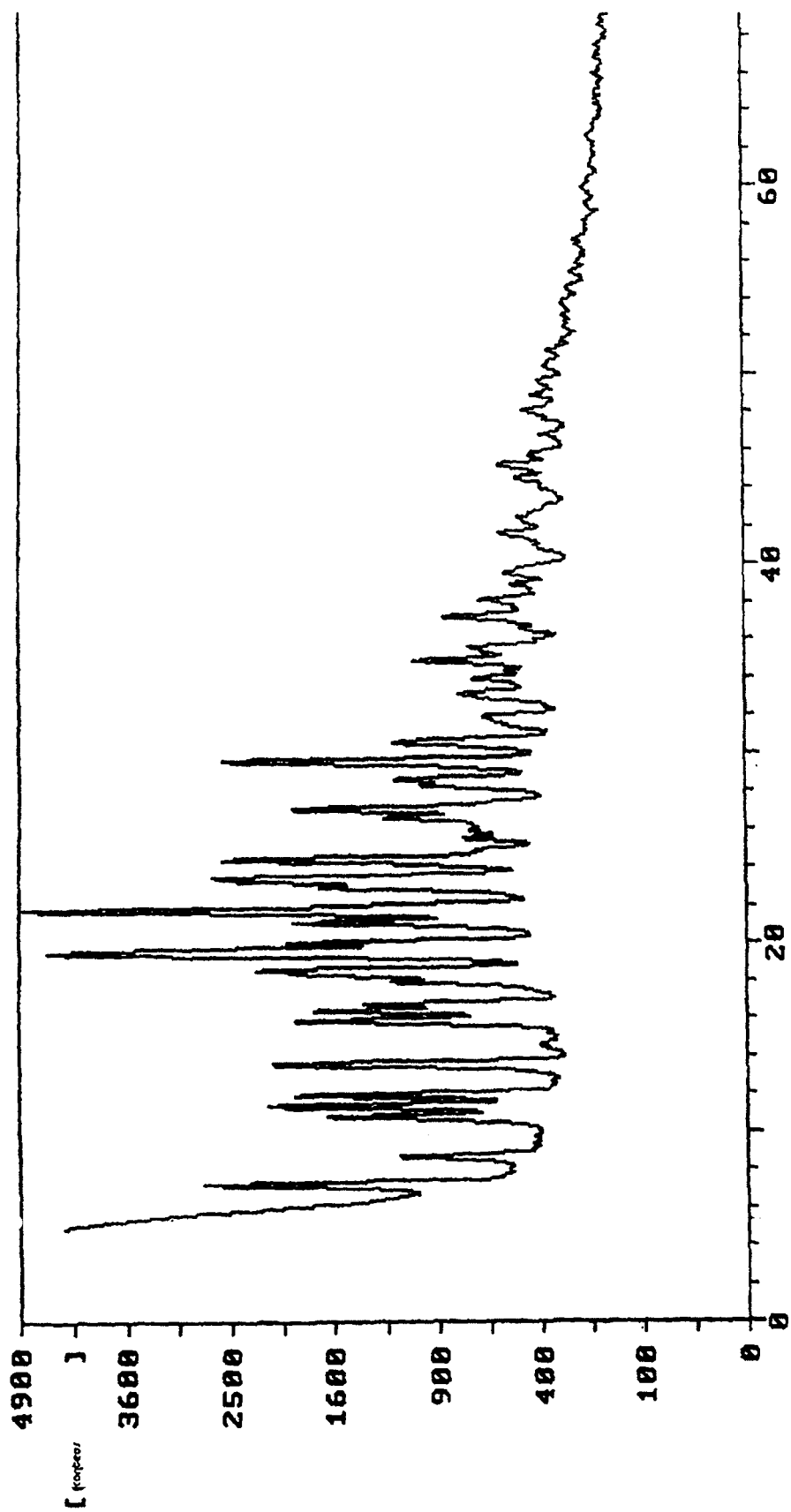


Fig. 1. Patrón de difracción de rayos X (powder) de dimetilaceto de quinopiridil cristalizado a partir de nitrato de quinopiridil.

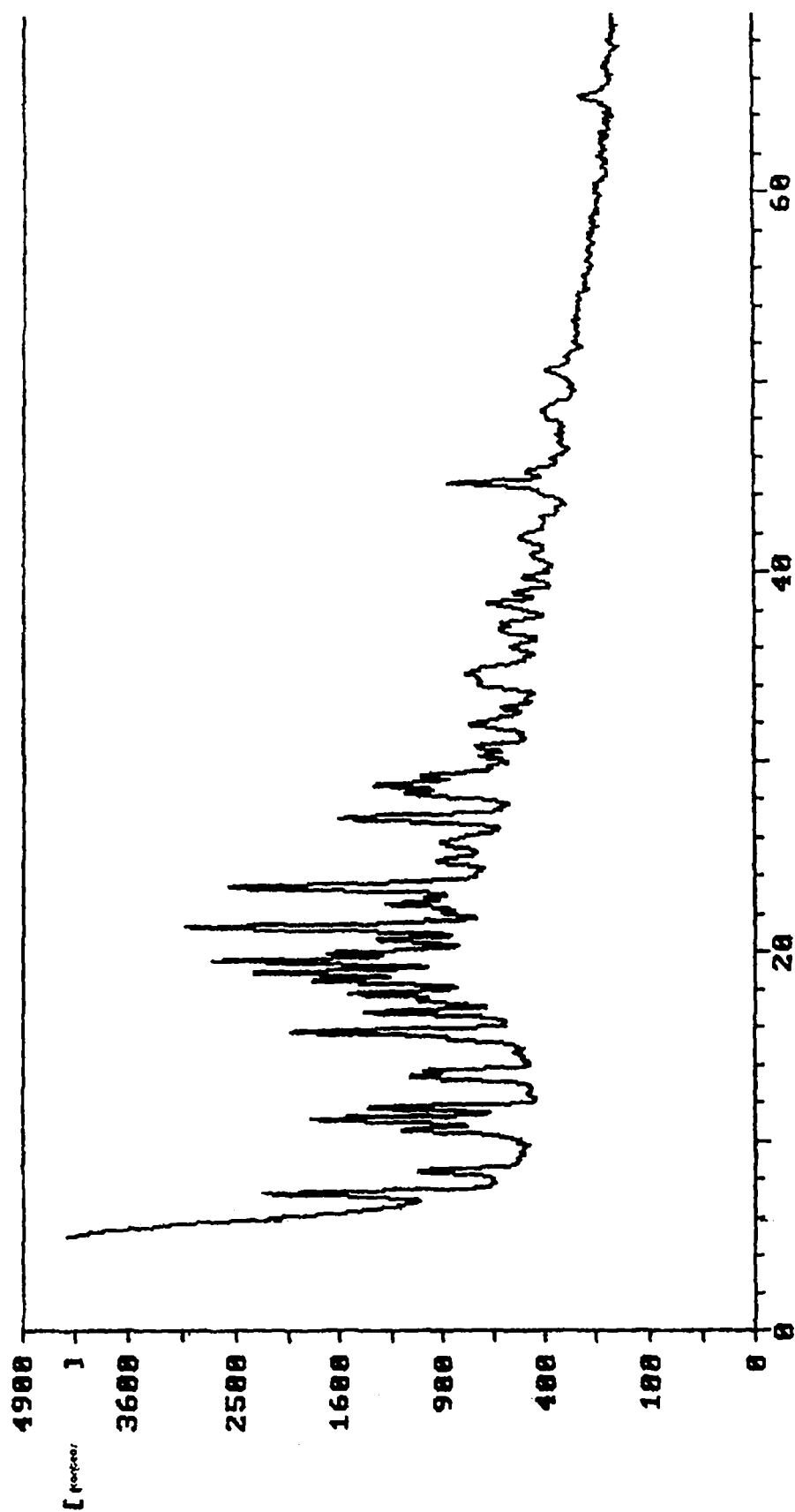


Fig. 1a. Espectro de densidade de quinquil anilizado e padri de etrometropo

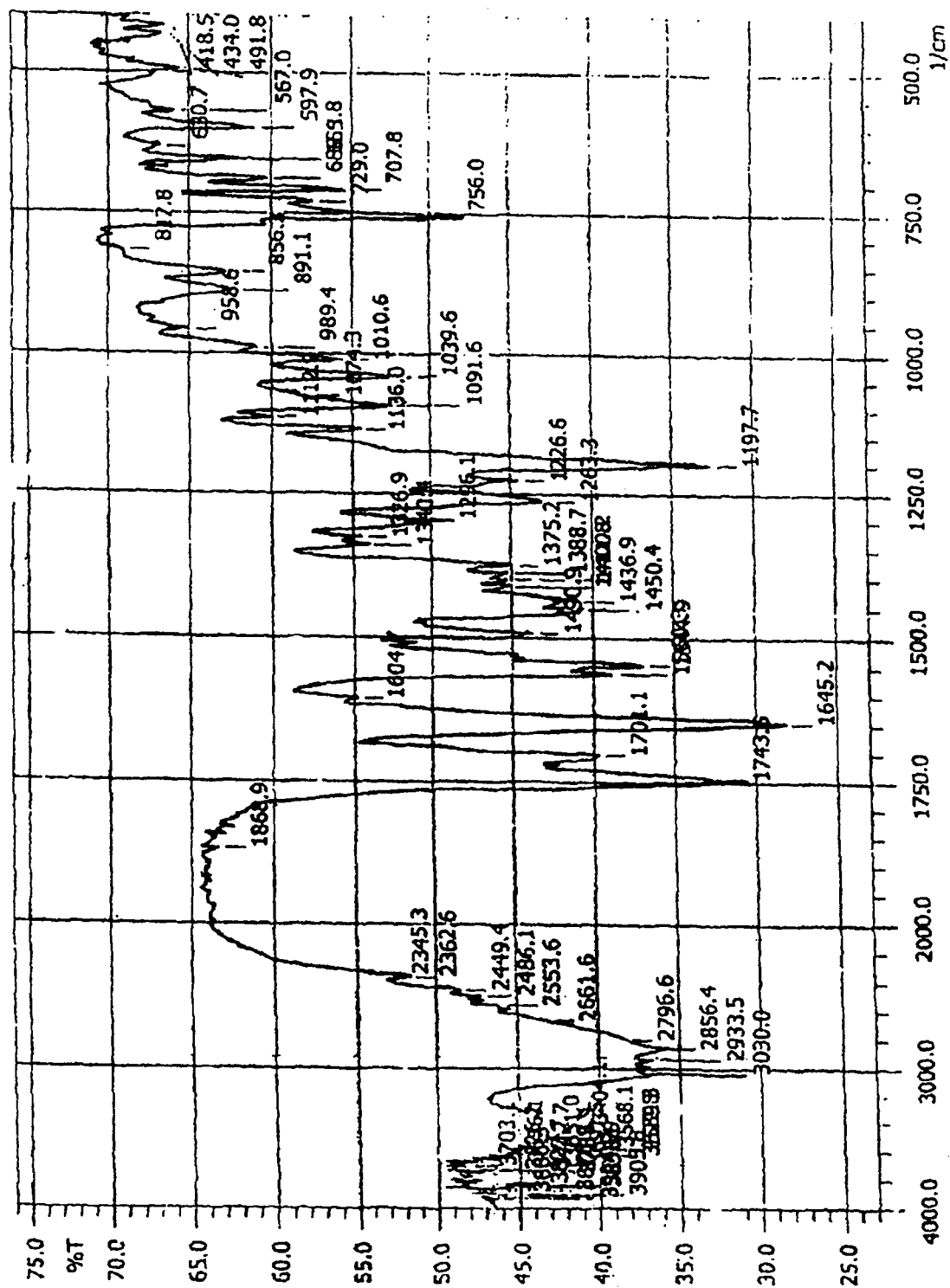


Fig. 8. Espectro de densidade de infravermelho a partir de fluoroscopia

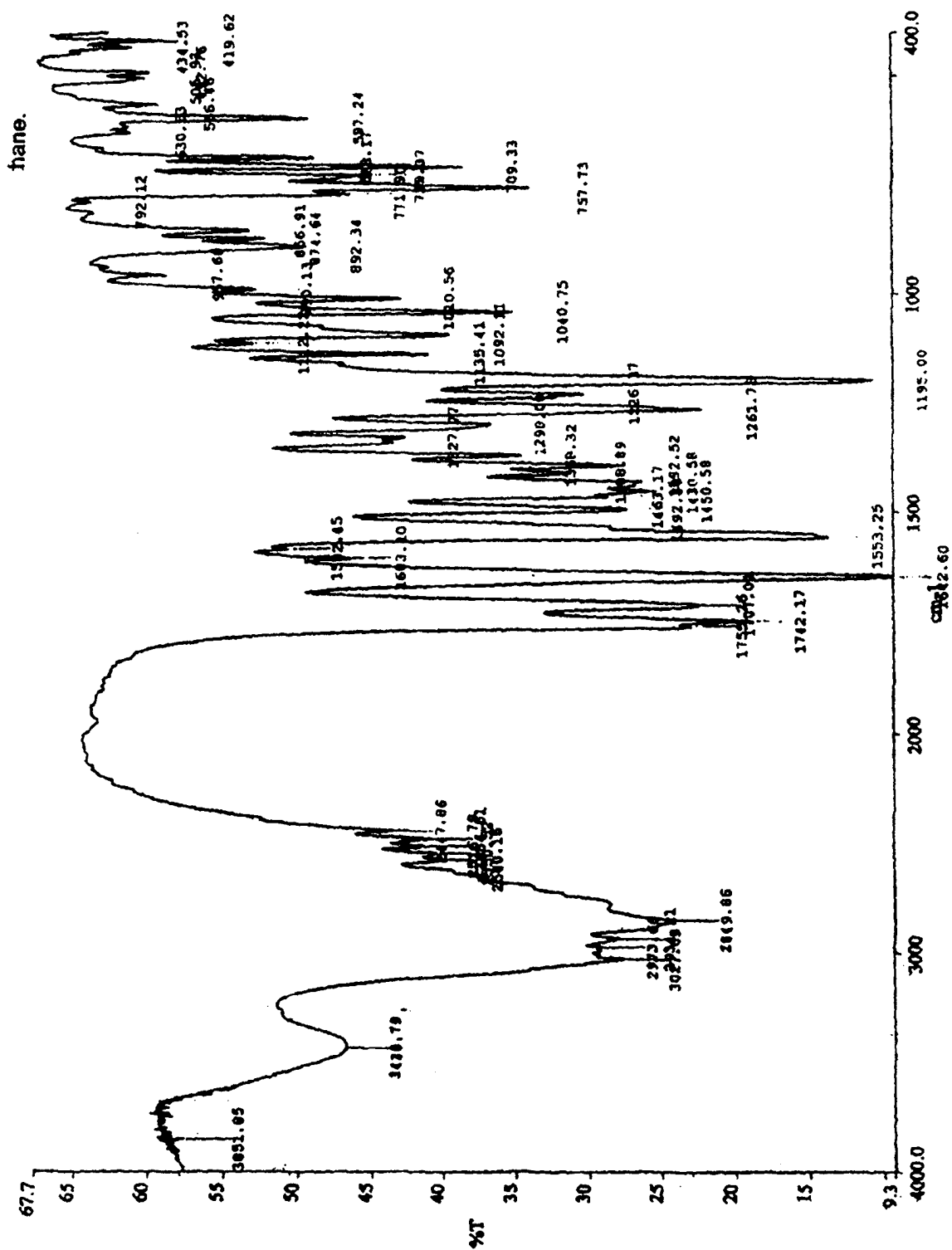


Fig. 1. Espectro de densidade de infravermelho e perfil de difracção

