



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 812**

51 Int. Cl.:  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **98966382 .8**  
86 Fecha de presentación : **18.12.1998**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1060177**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2000**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de mesilato de doxazosina en una forma cristalina designada forma A y producto intermedio para la producción de la misma.**

30 Prioridad: **06.01.1998 DE 198 00 214**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

73 Titular/es: **Chemische Fabrik Berg GmbH**  
**Mainthalstrasse 3**  
**06749 Bitterfeld, DE**

72 Inventor/es: **Klein, Peter;**  
**Thyes, Marco y**  
**Hlix, Dieter**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 268 812 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 para la obtención de mesilato de doxazosina en una forma cristalina designada forma A y producto intermedio para la producción de la misma.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de mesilato de doxazosina en una modificación cristalina designada como forma A y a un producto intermedio a través del cual se desarrolla este procedimiento.

La doxazosina (= 4-amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonil)piperazin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolina) es una sustancia antihipertensiva conocida (Merck-Index, 12 edición, 1996, n° 3489). En la mayoría de los casos, esta sustancia se utiliza en forma de monomesilato, el cual, hasta ahora, se encuentra en forma cristalina presentando 3 modificaciones cristalinas según los datos proporcionados por la Chinese Journal of Medicinal Chemistry 5(4), 266-270 (1995). En dicha referencia bibliográfica, las diferentes modificaciones se denominan modificaciones A, B y C. La modificación A se obtiene recristalizando el mesilato de doxazosina a partir de etanol. Las modificaciones B y C se producen recristalizando el mesilato de doxazosina a partir de cloroformo y agua, respectivamente. Se ha de señalar que en la Chinese Journal of Medicinal Chemistry sólo se habla de doxazosina. Sin embargo, de acuerdo con los datos publicados, se ha de tratar de mesilato de doxazosina.

Aunque la doxazosina normalmente se utiliza en forma monomesilato, hasta la fecha no se ha descrito la producción de esta sal. En lo que respecta a las modificaciones conocidas del mesilato de doxazosina, se ha comprobado que dicho mesilato, llevado a su punto de ebullición, no se disuelve ni siquiera en una cantidad 75 veces mayor de cloroformo. El producto aislado después de enfriar la suspensión contiene cloroformo -un disolvente peligroso desde el punto de vista toxicológico- que se puede eliminar sólo con dificultad y perjudicando al principio activo. Si bien el mesilato es más soluble en agua, el producto formado al enfriar la solución sólo es difícilmente aislable. Además el rendimiento es bajo y el material resulta amorfo a los rayos X. El mesilato tampoco se disuelve en una cantidad 350 veces mayor de etanol a la temperatura de ebullición. La filtración en caliente de la suspensión genera la modificación A en etanol arriba descrita como residuo de filtración con un bajo rendimiento. El enfriamiento de la materia filtrada sólo produce un rendimiento moderado de la modificación A impura.

Por consiguiente, hasta la fecha no sólo no se ha descrito la producción de mesilato de doxazosina, sino que tampoco existe ningún método útil a escala industrial para obtener dicho mesilato de doxazosina selectivamente en una modificación determinada. Entre las modificaciones descritas, las modificaciones B y C no entran en consideración para el desarrollo de un procedimiento debido a las propiedades arriba indicadas. Únicamente la modificación A es adecuada por sus propiedades.

Ahora se ha descubierto un procedimiento a utilizar a escala industrial para la producción de mesilato de doxazosina bajo su modificación cristalina A.

El objeto de la invención consiste en un procedimiento para la producción de mesilato de doxazosina en la modificación A en el que se disuelve doxazosina con ácido metanosulfónico en metanol, si es el caso se elimina un posible enturbiamiento de la solución obtenida, y la solución transparente así formada se agita hasta que ya no se deposite más precipitado, se separa, se lava con metanol, el precipitado húmedo se calienta en etanol y, después de enfriarlo, el producto formado se aísla.

En la reacción de la doxazosina con el ácido metanosulfónico, ambas sustancias se utilizan en una relación molar de aproximadamente 1:1. Preferentemente se utiliza un pequeño exceso molar de ácido sulfónico (aproximadamente de hasta un 10%).

Si el tiempo transcurrido entre la obtención de una solución añadiendo ácido metanosulfónico a la doxazosina y la aparición de un precipitado no es el suficiente como para llevar a cabo una filtración -por ejemplo cuando la reacción se realiza a escala industrial- el tiempo disponible para la filtración se puede prolongar añadiendo un disolvente orgánico polar aprótico al metanol utilizado en la reacción.

En este caso, como disolventes orgánicos polares apróticos adecuados a utilizar se encuentran N,N-dimetilformamida y, sobre todo, N-metil-2-pirrolidona. La relación entre la doxazosina y el metanol (peso/volumen) o la relación entre la doxazosina, el metanol y el disolvente orgánico polar aprótico (peso/volumen/volumen) es de aproximadamente 1:(5 a 15), preferentemente de aproximadamente 1:(8 a 12), o de aproximadamente 1:(5 a 15):(1,5 a 4), en especial de aproximadamente 1:(8 a 12):(2 a 3), respectivamente.

En el nuevo procedimiento, si es necesario eliminar por filtración partículas extrañas dado el caso presentes en la solución obtenida después de la adición del ácido metanosulfónico, preferentemente en la primera etapa de reacción se trabaja con la mezcla de disolventes consistente en disolvente orgánico polar aprótico/metanol. Ello se debe a que, en este caso, como ya se ha mencionado, el intervalo de tiempo entre la obtención de la solución y la formación de los primeros cristales es mayor que cuando se utiliza exclusivamente metanol como disolvente. Si en la primera etapa de reacción del nuevo procedimiento se desea filtrar la solución obtenida después de la adición del ácido metanosulfónico, un método especialmente preferente consiste en trabajar en la mezcla de disolventes formada por el disolvente orgánico polar aprótico y no añadir una parte del metanol hasta después de la filtración.

## ES 2 268 812 T3

El precipitado formado después de juntar la doxazosina y el ácido metanosulfónico constituye una nueva modificación del mesilato de doxazosina, que aquí se denomina modificación D. Esta modificación también es objeto de la invención. Se caracteriza en particular por presentar unas líneas principales en el difractograma rayos X de Debye-Scherrer con los siguientes valores  $2\theta$ , indicados en grados:  $5,72 \pm 0,2^\circ$ ;  $11,10 \pm 0,2^\circ$ ;  $11,46 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,14 \pm 0,2^\circ$ ;  $17,01 \pm 0,2^\circ$ ;  $17,78 \pm 0,2^\circ$ ;  $18,33 \pm 0,2^\circ$ ;  $20,73 \pm 0,2^\circ$ ;  $21,70 \pm 0,2^\circ$ ;  $23,12 \pm 0,2^\circ$ ;  $24,28 \pm 0,2^\circ$ ;  $26,58 \pm 0,2^\circ$ .

Después de su separación, el mesilato de doxazosina (modificación D) se lava con metanol y el producto húmedo de disolvente (contenido una humedad de aproximadamente 10-60%, preferentemente de 25-50%) se procesa posteriormente para obtener la modificación A de mesilato de doxazosina.

La transformación de la modificación D húmeda tiene lugar de forma sencilla mediante calentamiento en etanol. Preferentemente se trabaja bajo calentamiento a reflujo. La cantidad de etanol utilizada ha de añadirse de tal manera que durante la transformación siempre exista una suspensión. Preferentemente corresponde a aproximadamente diez veces la cantidad utilizada de la modificación D húmeda, calculada con respecto a su peso seco; es decir, por cada 10 g de sustancia seca se utilizan 100 ml de etanol.

El nuevo procedimiento produce mesilato de doxazosina en la modificación A con un rendimiento total superior a un 85%. La modificación A obtenida mediante el nuevo procedimiento presenta una excelente pureza. Otra ventaja esencial del nuevo procedimiento consiste en que después de la adición del ácido metanosulfónico a la doxazosina se forma una solución. Esto permite eliminar por filtración posibles partículas extrañas dado el caso presentes.

### Ejemplo 1

#### *Producción de mesilato de doxazosina bajo la modificación cristalina D*

##### Procedimiento 1

En un matraz redondo de 1 l y de tres bocas se combinaron, agitando, una mezcla de 63,2 g de doxazosina, 125 ml de N-metil-2-pirrolidona y 500 ml de metanol con 14,1 g de ácido metanosulfónico anhidro. La temperatura interior aumentó a  $30^\circ\text{C}$  y se formó una solución. Una vez finalizada la adición del ácido metanosulfónico, la carga de reacción se filtró en un segundo matraz redondo de 1 l y tres bocas. El filtro se lavó después con 85 ml de metanol y los materiales filtrados reunidos se agitaron durante 5 h. Después de este tiempo de agitación, el precipitado formado se aspiró y se lavó 3 veces con 25 ml de metanol cada vez. Se obtuvieron 125 g de mesilato de doxazosina húmedo (modificación D). Esto corresponde a 70,4 g de sustancia seca y a un rendimiento de un 91,8%.

La modificación D del mesilato de doxazosina se caracterizó mediante difractograma rayos X de Debye-Scherrer, *differential scanning thermogramm* (termograma de exploración diferencial) y su espectro IR (véanse las Figuras 1-3; véanse más arriba los valores  $2\theta$  de las líneas principales en el difractograma). Todos los datos recogidos procedían del material secado a vacío.

##### Procedimiento 2

En un matraz redondo de 500 ml y tres bocas se combinaron, agitando, una mezcla de 27,1 g de doxazosina, 54 ml de N-metil-2-pirrolidona y 250 ml de metanol con 6,1 g de ácido metanosulfónico anhidro. La temperatura interior aumentó a  $30^\circ\text{C}$  y se formó una solución. Una vez finalizada la adición del ácido metanosulfónico, la carga de reacción se filtró en un segundo matraz redondo de 500 ml y tres bocas y el material filtrado se agitó durante 5 h. Después de este tiempo de agitación, el precipitado formado se aspiró y se lavó 2 veces con 50 ml de metanol cada vez. Se obtuvieron 45 g de mesilato de doxazosina húmedo (modificación D). Esto corresponde a 28,5 g de sustancia seca y a un rendimiento de un 86,7%.

##### Procedimiento 3

En un matraz redondo de 2 l y tres bocas se combinaron, agitando, una mezcla de 79,0 g de doxazosina y 800 ml de metanol con 17,7 g de ácido metanosulfónico anhidro. La temperatura interior aumentó a  $30^\circ\text{C}$  y se formó una solución. Una vez finalizada la adición del ácido metanosulfónico, la carga se agitó durante otras 5 h. Después se aspiró el precipitado formado y se lavó 3 veces con 50 ml de metanol cada vez. Se obtuvieron 141,8 g de mesilato de doxazosina húmedo (modificación D). Esto corresponde a 89,2 g de sustancia seca y a un rendimiento de un 93,1%.

### Ejemplo 2

#### *Transformación de la modificación D de mesilato de doxazosina húmeda en la modificación A*

120 g del producto húmedo obtenido según el Ejemplo 1, Procedimiento 1, se recogieron en 700 ml de etanol en un matraz redondo de 1 l y tres bocas. La mezcla se mantuvo durante 3 h bajo agitación a temperatura de reflujo (por lo general en solución) y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La sustancia sólida no disuelta se aspiró, se lavó 2 veces con 25 ml de etanol cada vez y se secó a vacío a  $75^\circ\text{C}$ . Se obtuvieron 63,9 g de mesilato de doxazosina bajo la forma A. Esto corresponde a un rendimiento de un 94,2% con respecto a la cantidad utilizada de modificación D.

## ES 2 268 812 T3

Las Figuras 4-6 muestran el difractograma rayos X de Debye-Scherrer, *differential scanning thermogramm* y el espectro IR de la forma A de mesilato de doxazosina.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la producción de mesilato de doxazosina bajo la modificación A, que se **caracteriza** por unas líneas principales en el difractograma rayos X de Debye-Scherrer según la Figura 4, **caracterizado** porque se disuelve doxazosina con ácido metanosulfónico en metanol, si es el caso se elimina un posible enturbiamiento de la solución así obtenida, y la solución transparente así formada se agita hasta que ya no se deposite más precipitado, se separa, se lava con metanol, el precipitado húmedo se calienta en etanol y, después de enfriarlo, el producto formado se aísla.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la primera etapa de reacción en lugar de metanol se utiliza una mezcla de un disolvente orgánico polar aprótico y metanol.

15 3. Modificación D de mesilato de doxazosina, estando ésta **caracterizada** por unas líneas principales en el difractograma rayos X de Debye-Scherrer con los siguientes valores  $2\theta$  indicados en grados:  $5,72 \pm 0,2^\circ$ ;  $11,10 \pm 0,2^\circ$ ;  $11,46 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,14 \pm 0,2^\circ$ ;  $17,01 \pm 0,2^\circ$ ;  $17,78 \pm 0,2^\circ$ ;  $18,33 \pm 0,2^\circ$ ;  $20,73 \pm 0,2^\circ$ ;  $21,70 \pm 0,2^\circ$ ;  $23,12 \pm 0,2^\circ$ ;  $24,28 \pm 0,2^\circ$ ;  $26,58 \pm 0,2^\circ$ .

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG.1

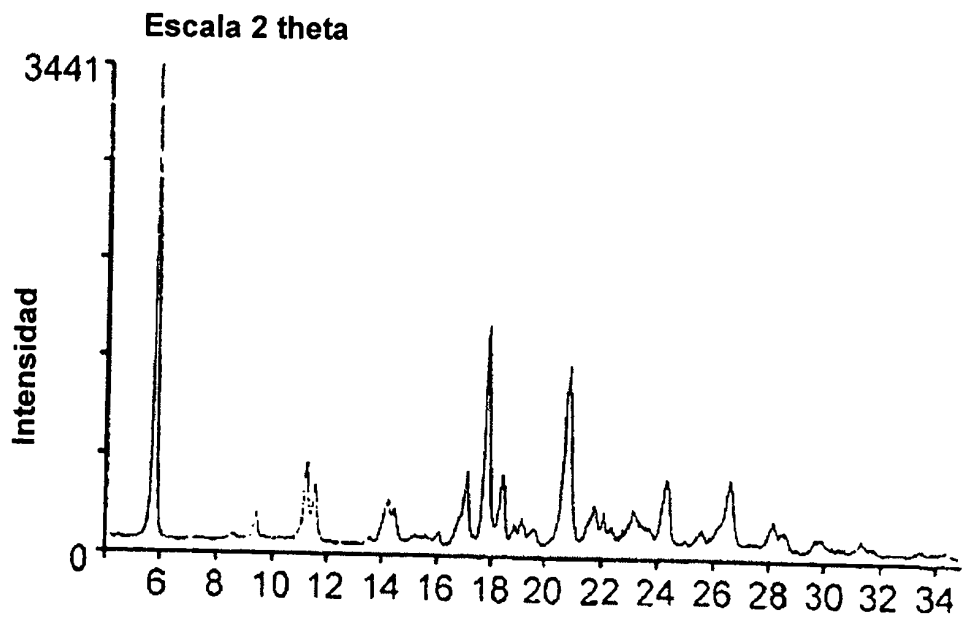


FIG.2

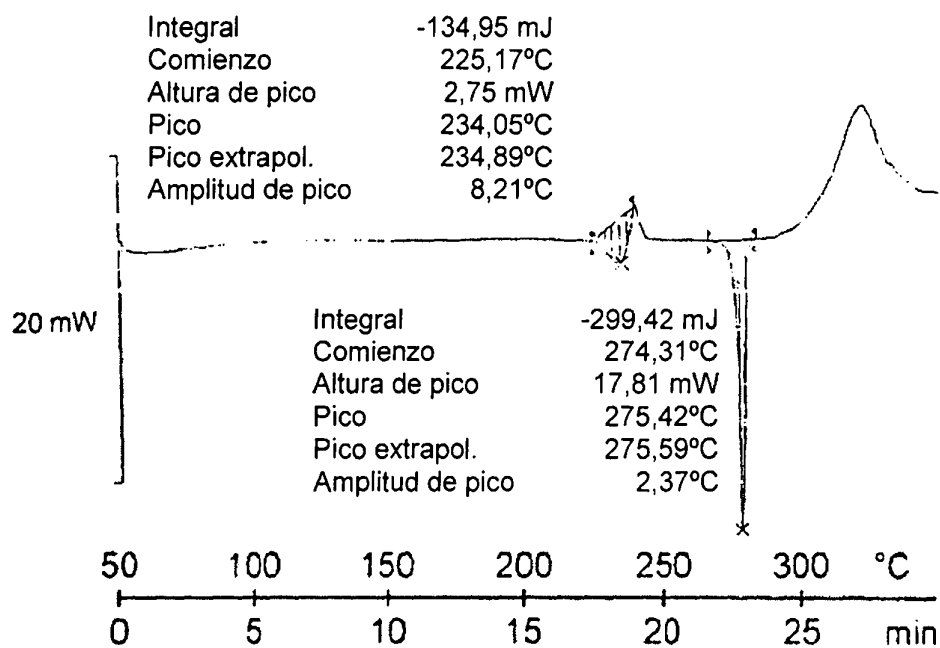


FIG.3

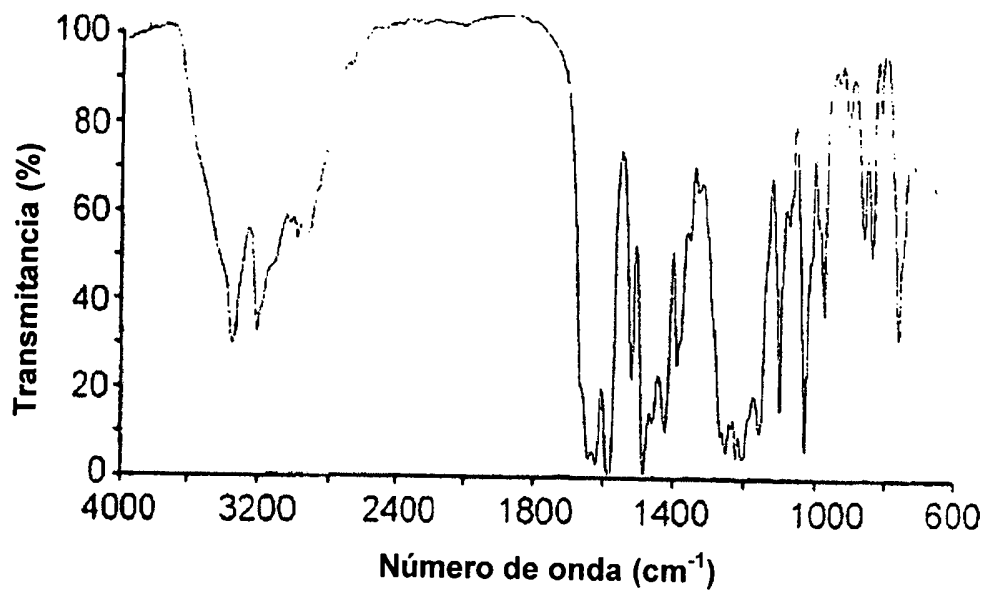


FIG.4

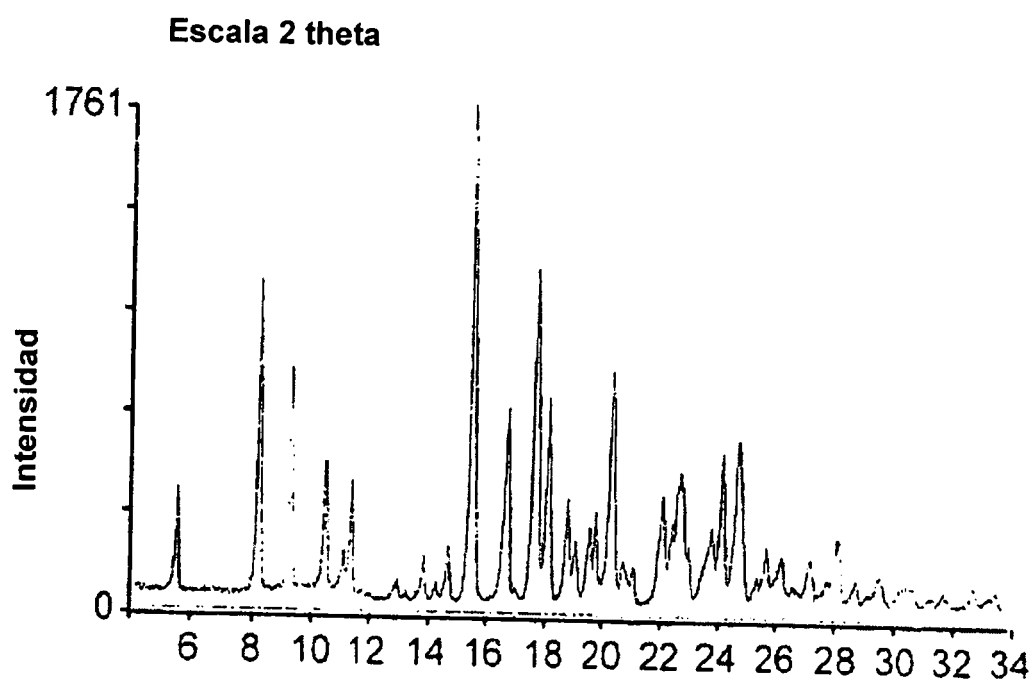


FIG.5

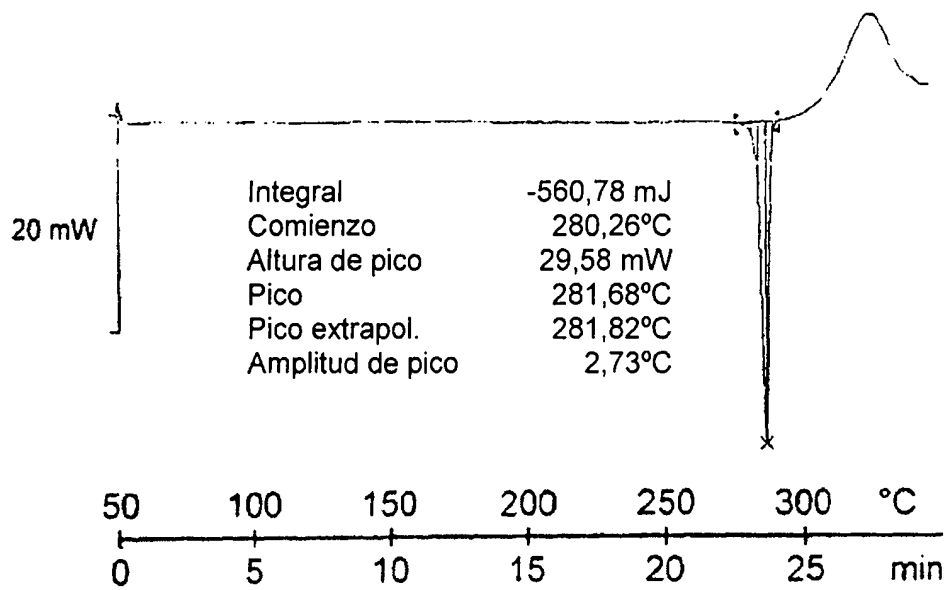


FIG.6

