



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 510**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/405** (2006.01)  
**C07D 209/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03740234 .4**  
96 Fecha de presentación : **12.06.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1515717**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2005**

54 Título: **Sales de calcio de estatinas derivadas del indol.**

30 Prioridad: **13.06.2002 US 388318 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2009**

73 Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Chen, Guang-Pei;**  
**Kapa, Prasad, Koteswara y**  
**Sutton, Paul, Allen**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

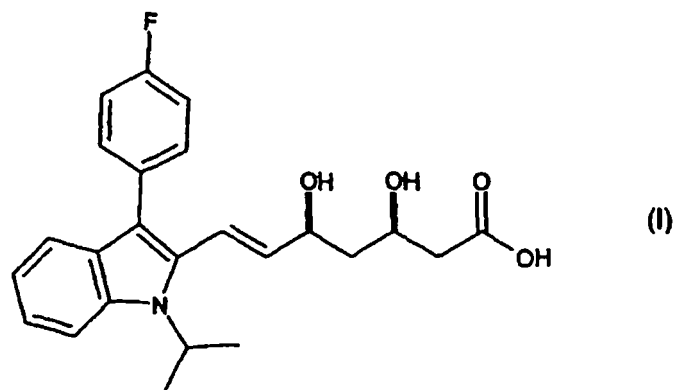
ES 2 315 510 T3

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

Sales de calcio de estatinas derivadas del indol.

La fluvastatina, ácido (3R\*,5S\*)-(E)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metil-etil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico de la fórmula

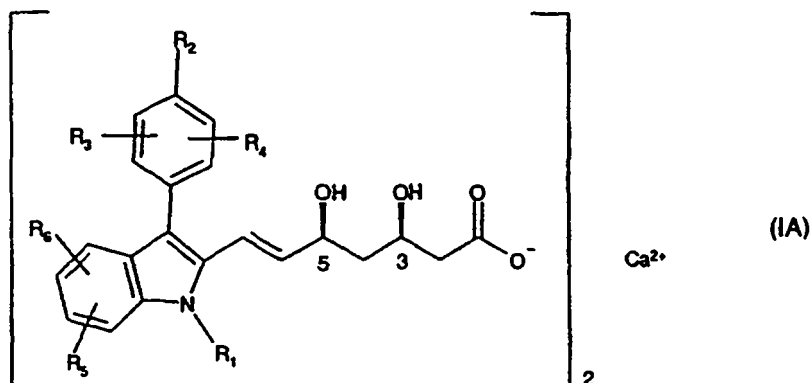


o sales farmacéuticamente aceptables de estos, son inhibidores de la reductasa coenzima A 3-hidroxi-3-metil-glutaril (HMG-CoA). De esta manera, la Fluvastatina, en cualquiera de sus formas, puede ser empleado para la reducción de los niveles de colesterol en sangre y, por lo tanto, para el tratamiento de condiciones tales como hipercolesteremia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia y aterosclerosis.

Tanto el racemato así como los enantiómeros sencillos de la Fluvastatina, y las sales de sodio de estos, también conocido como Fluvastatina de sodio, se revelan en la Patente U.S. No. 5,354,772. La publicación por Tempkin *et. al.* (Tetrahedron 1997, vol. 53, 10659-10670) describe una síntesis asimétrica del isómero biológicamente más potente (3R, 5S). La patente U.S. No. 4,739,073 revela el aislamiento de la Fluvastatina como su sal de sodio por liofilización. Sin embargo, como se revela en EP 547 000, la Fluvastatina de sodio es un sólido amorfo y extremadamente susceptible a la degradación a un pH aproximadamente de 8 o menos. La solución sugerida es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden la sustancia del fármaco y un medio alcalino que es capaz de soportar la solución o dispersión acuosa de la composición farmacéutica a un pH de al menos 8. Además a la sensibilidad de pH, sensibilidad a la luz y el calor, así como la higroscopicidad de la Fluvastatina de sodio impone requisitos particulares en la fabricación y almacenamiento de composiciones farmacéuticas que comprende la Fluvastatina de sodio.

Es conocido en el oficio que una mayor cristalinidad y menor higroscopicidad conducirán a mejorar la estabilidad química y a alargar la vida útil de los compuestos químicos. Por consiguiente, existe una necesidad de nuevas formas de Fluvastatina que tengan mejorada estabilidad química, haciendo posible la preparación de formulaciones farmacéuticas de Fluvastatina con menos necesidad de agentes estabilizantes y con vida útil prolongada, y con la posibilidad de estar suministrada en envases menos sofisticados.

En un aspecto, la presente invención proporciona las sales de calcio de la fórmula



## ES 2 315 510 T3

en donde R<sub>1</sub> es un alquilo, cicloalquilo o aralquilo; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, alcoxi o aralcoxi; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; o un hidrato de estos.

En una modalidad preferida de la presente invención la sal de calcio es un compuesto de fórmula IA en donde R<sub>1</sub> es isopropil; R<sub>2</sub> es flúor y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son hidrógeno; designada aquí como la Fluvastatina de calcio.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una forma cristalina de la Fluvastatina, más específicamente, una Fluvastatina de calcio cristalina, y con los métodos para la preparación de dicha forma de Fluvastatina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que contienen cristales de Fluvastatina de calcio que se obtiene por los métodos de la presente invención, y excipientes farmacéuticamente aceptables, diluentes o portadores de estos.

Otros aspectos de la presente invención serán aparentes para aquellos de habilidad en el oficio a partir de la siguiente descripción, las reivindicaciones anexas y los dibujos acompañantes.

La presente invención se relaciona con sales de calcio de estatinas derivadas del indol, más específicamente, con sales de calcio ópticamente activas de Fluvastatina, designadas aquí como Fluvastatina de calcio, y con los métodos para la preparación de tales formas de Fluvastatina, y con composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas de la Fluvastatina.

A continuación están las definiciones de varios términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones aplican a los términos que se utilizan durante toda la especificación a menos que se limiten de otra manera en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término “alquilo” se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 7 átomos de carbono. Ejemplares de grupos alquilo no sustituidos incluyen, metil, etil, propil, isopropil, n-butil, t-butil, isobutil, pentil, hexil, isohexil, heptil, 4,4-dimetilpentil, octil y similares.

El término “alquilo inferior” se refiere a aquellos grupos alquilo que se describen anteriormente que tienen de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “cicloalquilo” se refiere a grupos de hidrocarburos monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituidos de 3 a 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, halo, oxo, hidroxil, alcoxi, alquiltio, nitro, ciano, trifluorometil y similares.

Ejemplares grupos de hidrocarburos monocíclicos incluyen pero no se limitan a ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil y ciclohexenil y similares.

Ejemplares grupos de hidrocarburos bicíclicos incluyen bornil, indil, hexahidroindil, tetrahidronaftil, decahidronaftil, biciclo[2.1.1]hexil, biciclo[2.2.1]heptil, biciclo[2.2.1]heptenil, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptil, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptil, biciclo[2.2.2]octil y similares.

Ejemplares grupos de hidrocarburos tricíclicos incluyen adamantil y similares.

El término “alcoxi” se refiere a un alquilo-O-.

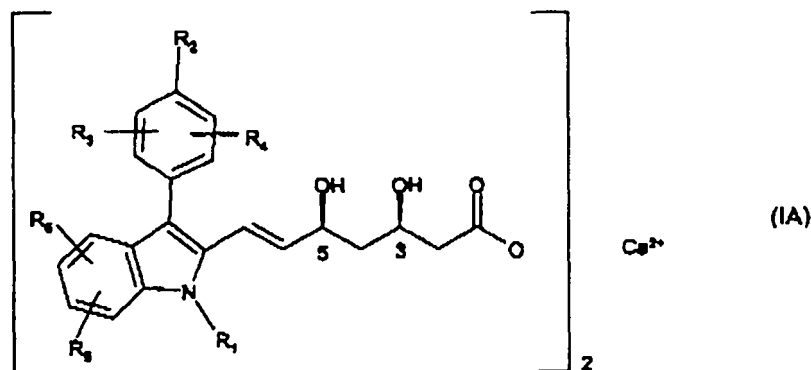
El término “alquiltio” se refiere a un alquilo-S-.

El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencil y fenetil.

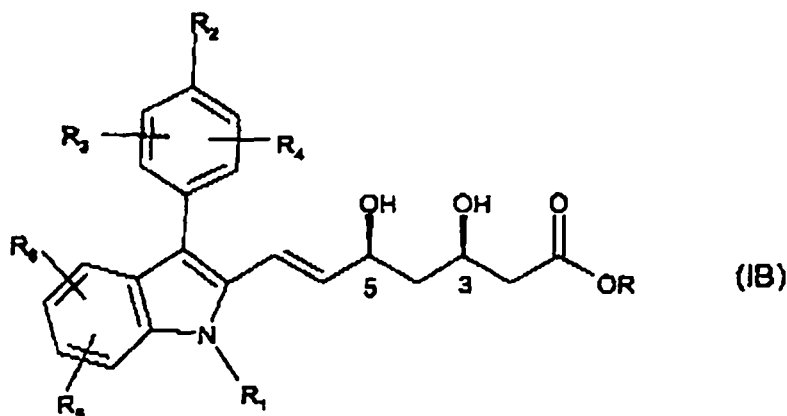
El término “aralcoxi” se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alcoxi.

El término “arilo” se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como grupos fenil, naftil, tetrahidronaftil, bifenil y difenil.

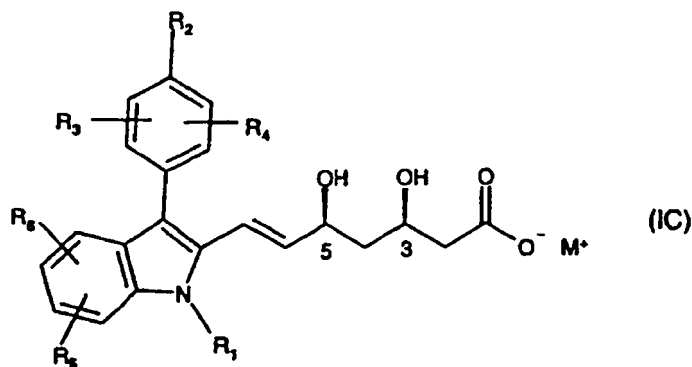
En un aspecto, la presente invención proporciona las sales de calcio de la fórmula



20 en donde  $R_1$  es un alquilo, cicloalquilo o aralquilo;  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo;  $R_5$  y  $R_6$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, alcoxi o aralcoxi; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; o un hidrato de estos; que se preparan en primer lugar por la hidrólisis de un compuesto de la fórmula



40 en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen los significados como se definen para la fórmula IA; R representa un alquilo inferior; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; en la presencia de una base acuosa, preferiblemente un metal alcalino hidróxido, para proveer sales de metal alcalino de la fórmula



60 en donde M representa sodio, litio o potasio, preferiblemente M es sodio.

65 Las sales de metal alcalino de fórmula IC en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y M tienen los significados como se definen anteriormente en este documento; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; o un hidrato de estos; luego se trataron con un compuesto de calcio apropiado para proveer la sal de calcio correspondiente de fórmula IA. Los compuestos de calcio apropiados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de calcio, óxido de calcio e hidróxido de calcio. Preferiblemente, el compuesto de calcio es el cloruro de calcio.

## ES 2 315 510 T3

En una modalidad preferida de la presente invención dicha sal de calcio es un compuesto de fórmula IA en donde  $R_1$  es isopropil;  $R_2$  es flúor; y  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son hidrógeno; designada aquí como Fluvastatina de calcio.

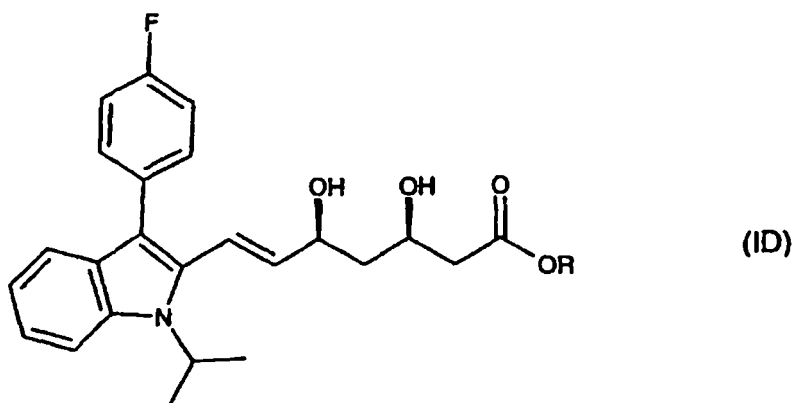
En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de Fluvastatina, más específicamente, una forma cristalina de Fluvastatina de calcio, y los métodos para la preparación de dicha forma de Fluvastatina.

En particular, la presente invención se dirige a una Fluvastatina de calcio cristalina que se caracteriza por las siguientes propiedades: el diagrama de difracción de rayos-X en polvo muestra una máxima a valores  $2\theta$  de 5.3, 11.8, 13.9, 17.5, 19.1, 22.0 y 23.1 (Figura 1); y se ha encontrado que el punto de fusión es aproximadamente 220°C.

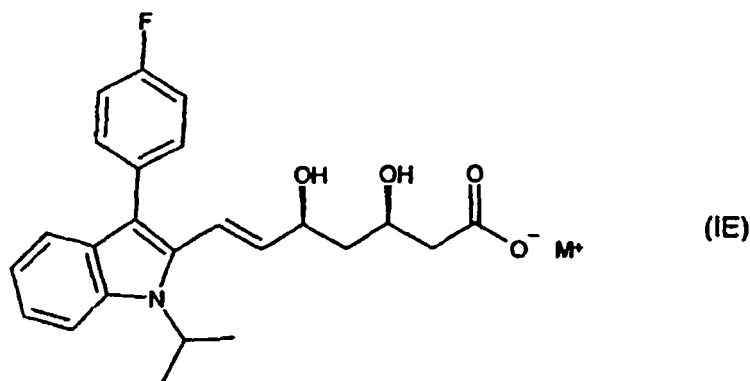
El punto de fusión se ha cuantificado por el método de Calorimetría de Diferencial de Barrido (DSC) utilizando Seiko DSC 22C system, y el diagrama de difracción de rayos-X en polvo ha sido registrado entre 1.5° y 40° (2 teta, i.e.,  $2\theta$ ) con radiación  $\text{CuK}\alpha$  utilizando un sistema de difracción Scintag XDS.

Una discusión de la teoría de los patrones de difracción de rayos-X en polvo se pueden encontrar en "X-ray diffraction procedures" by Klug and Alexander, J. Wiley, New York (1974), y como se señala, por ejemplo, por Li *et. al.* en J. Pharm. Sci., páginas 337-346 (1999), enantiómeros tienen las mismas propiedades de estado sólido, como datos de puntos de fusión y rayos-X.

La Fluvastatina de calcio cristalina definida anteriormente en este documento, se puede preparar como se describe de forma general aquí para las sales de calcio de fórmula IA, i.e., en primer lugar por la hidrólisis de un compuesto de la fórmula



en donde R representa un alquilo inferior, preferiblemente metil, etil o t-butil; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; en la presencia de una base acuosa, preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, para proveer sales de metal alcalino de la fórmula



en donde M representa un sodio, litio o potasio, preferiblemente sodio.

La etapa de hidrólisis anterior se puede llevar a cabo en la presencia de un solvente orgánico tal como un alcohol inferior, preferiblemente etanol, y la base acuosa utilizada para lograr la hidrólisis preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de sodio. Más preferiblemente, la base es hidróxido de sodio. La hidrólisis preferiblemente se conduce a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 45°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 35°C.

## ES 2 315 510 T3

Las sales de metal alcalino de fórmula IE se pueden aislar por liofilización como se describe para la Fluvastatina de sodio en la Patente U.S. No. 4,739,073, y luego se convierte a la Fluvastatina de calcio cristalina definida anteriormente en este documento, o preferiblemente, la sales de metal alcalino de fórmula IE se puede convertir a la Fluvastatina de calcio cristalina sin el aislamiento como se describe aquí en los Ejemplos ilustrativos.

Por consiguiente, la Fluvastatina de calcio cristalina se puede obtener por reacción de una solución acuosa de una sal de metal alcalino de fórmula IE, preferiblemente una sal de sodio de fórmula IE, con una solución acuosa de un apropiado compuesto de calcio a una temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente. Los compuestos de calcio apropiados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de calcio, óxido de calcio e hidróxido de calcio. Preferiblemente, el compuesto de calcio es cloruro de calcio.

Los resultantes cristales precipitados de Fluvastatina de calcio, o un hidrato de estos, se pueden aislar utilizando métodos convencionales tales como, filtración con vacío o centrifugación, preferiblemente filtración con vacío. Los cristales se pueden lavar, preferiblemente con agua, y luego se secan bajo presión atmosférica o reducida, preferiblemente bajo presión reducida que oscila de aproximadamente 20 a aproximadamente 0.1 mm de Hg, a una temperatura que oscila de temperatura ambiente a aproximadamente 50°C por un periodo que oscila de aproximadamente 24 a aproximadamente 72 h.

Los procesos descritos anteriormente en este documento se pueden conducir bajo atmósfera inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno.

Los métodos revelados anteriormente para la preparación de Fluvastatina de calcio proporcionaron una fluvastatina en una forma cristalina estable, la cual es preferible a la fluvastatina de sodio producida por liofilización como un sólido amorfo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cristales de Fluvastatina de calcio, por ejemplo como se obtiene, mediante los métodos anteriores, y excipientes farmacéuticamente aceptables, diluentes o portadores de estos, especialmente para la prevención y/o tratamiento por ejemplo de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia y aterosclerosis en mamíferos.

La presente invención también se relaciona con el uso de Fluvastatina de calcio en la fabricación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de una cantidad efectiva de cristales de Fluvastatina de calcio como se obtiene por los métodos anteriores, y excipientes farmacéuticamente aceptables, diluentes o portadores de estos, especialmente para la prevención y/o tratamiento por ejemplo, de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia y aterosclerosis en mamíferos.

La Fluvastatina, en cualquiera de sus formas, se puede emplear terapéuticamente para la reducción de niveles de colesterol en sangre, y por lo tanto, como un agente hipercolesterolemico, hiperlipoproteinemico, dislipidemico y antiaterosclerótico. Por consiguiente, se describe un método para la prevención y/o tratamiento por ejemplo de la hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia y aterosclerosis en mamíferos, método que comprende la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de cristales de Fluvastatina de calcio, como se obtienen por los métodos de la presente invención.

La invención además se relaciona con una combinación, tal como una composición farmacéutica, que comprende una sal de fórmula (I A) y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de

(i) un antagonista del receptor AT1 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

(ii) un inhibidor de la renina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

(iii) un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

(iv) un bloqueador del Canal de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

(v) un inhibidor de la sintasa aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

(vi) un antagonista de la aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

(vii) un inhibidor doble de la enzima que convierte la angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

(viii) un antagonista de la endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y

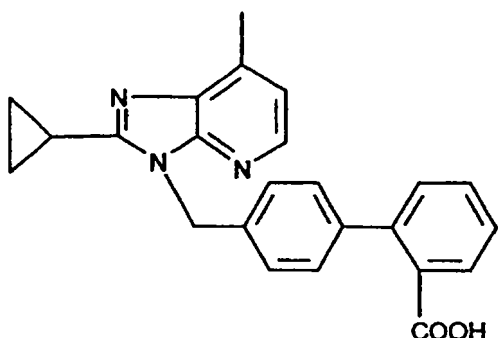
(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

El término "al menos un agente terapéutico" significaría que adicionalmente al compuesto de fórmula (I) uno o más, por ejemplo dos, más aún tres, ingredientes activos como se especifica de acuerdo con la presente invención, se pueden combinar.

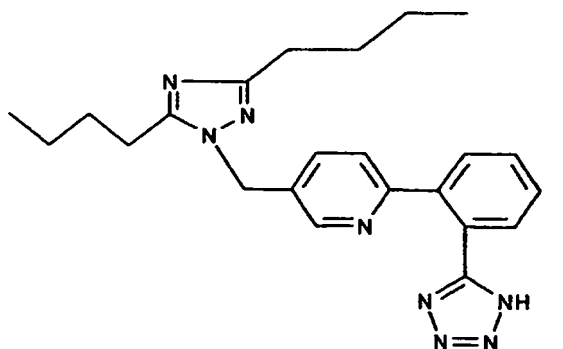
## ES 2 315 510 T3

Antagonistas del receptor AT1 (también llamado antagonistas del receptor de la angiotensina II) se entiende que son aquellos ingredientes activos que se unen al receptor-AT1 subtipo del receptor de la angiotensina II, pero no resultan en la activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del receptor-AT1, estos antagonistas pueden, por ejemplo, ser empleados como antihipertensivos o para tratar insuficiencia cardíaca congestiva.

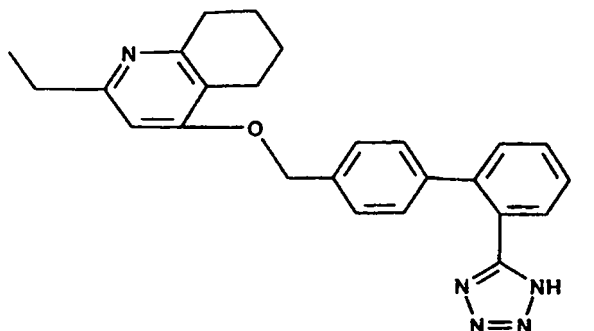
La clase de antagonistas del receptor-AT1 comprende compuestos que tienen características estructurales diferentes, esencialmente se prefieren las no-peptídicas. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de valsartan (cf. EP 443983), losartan (cf. EP25331 0), candesartan (cf. 459136), eprosartan (cf. EP 403159), irbesartan (cf. EP454511), olmesartan (cf. EP 503785), tasosartan (cf. EP539086), telmisartan (cf. EP 522314), el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



y el compuesto con la designación el compuesto ZD-8731 de la siguiente fórmula



o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

## ES 2 315 510 T3

Los antagonistas del receptor AT1 preferidos, son aquellos agentes que han sido comercializados, el más preferido es el valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una renina preferida es aliskiren, químicamente definida como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida, específicamente se revela en EP 678503 A. Se prefiere especialmente la sal hemi-fumarato de esta.

La interrupción de la degradación enzimática de la angiotensina I a angiotensina II con los así-llamados ACE-inhibidores (también llamados inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina) es una variante exitosa para la regulación de la presión sanguínea y de esta manera también hace disponible un método terapéutico para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

La clase de inhibidores de ACE comprende compuestos que tienen características estructurales diferentes. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Los inhibidores de ACE preferidos, son aquellos agentes que han sido comercializados, los más preferidos benazepril y enalapril.

La clase de CCBs esencialmente comprende dihidropiridinas (DHPs) y no-DHPs tales como CCBs del tipo-diltiazem y tipo-verapamil.

Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente un DHP representativo seleccionado del grupo que consiste de amlodipino, felodipino, riosidino, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y nivaldipino, y es preferiblemente un no-DHP representativo seleccionado del grupo que consiste de flunarizina, prenilarmina, diltiazem, fendilina, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Todos estos CCBs se utilizan terapéuticamente, por ejemplo como fármacos anti-hipertensivo, anti-angina pectoris o anti-aritmicos.

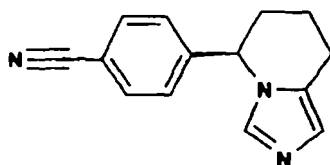
Los CCBs preferidos comprenden amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y verapamil, o, por ejemplo dependiente del específico CCB, una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Especialmente preferido como DHP es el amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el besilato, de este. Un representativo preferido especialmente de no-DHPs es el verapamil o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, de este.

El inhibidor de la aldosterona sintasa es una enzima que convierte la corticosterona a aldosterona por hidroxilación de la corticosterona para formar la 18-OH-corticosterona y la 18-OH-corticosterona a aldosterona. La clase de los inhibidores de la sintasa aldosterona se conoce que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión y el aldosteronismo primario comprende ambos inhibidores de la sintasa aldosterona, esteroideos y no-esteroideos, siendo el último el más preferido.

Se da preferencia a los inhibidores de la sintasa aldosterona comercialmente disponibles o aquellos inhibidores de la sintasa aldosterona que han sido aprobados por las autoridades de la salud.

La clase de inhibidores de la sintasa aldosterona, comprende compuestos que tienen características estructurales diferentes. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores de la aromatasa no-esteroideos anastrozol, fadrozol (incluyendo el (+)-enantiómero de estos), así como el inhibidor de la aromatasa esteroideal exemestano, o, en cada caso cuando se aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

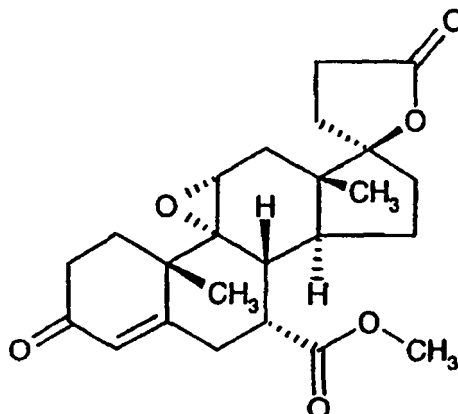
El inhibidor de la sintasa aldosterona no-esteroideal más preferido es el (+)-enantiómero de fadrozole (patentes US 4617307 y 4889861) de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.



Un antagonista de la aldosterona esteroideal preferido es la eplerenona (cf. EP 122232 A) de la fórmula



o espironolactona.

Los compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre la enzima que convierte la angiotensina y la endopeptidasa neutra, llamados inhibidores dobles de ACE/NEP, se pueden utilizar para el tratamiento de patologías cardiovasculares.

Un inhibidor doble de la enzima que convierte la angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) preferido es, por ejemplo, omapatrilat (cf. EP 629627), fasidotril o fasidotrilat, o Z 13752A (cf. WO 97/24342) o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

La endotelina (ET) es un péptido vasoconstrictor muy potente sintetizado y liberado por el endotelio vascular. La endotelina existe en tres isoformas (ET-1, ET-2 y ET-3). (ET significaría cualquiera o todas las isoformas de ET). Los niveles elevados de ET han sido reportados en plasma de pacientes con, por ejemplo, hipertensión esencial. El antagonista del receptor de la endotelina se puede utilizar para inhibir los efectos vasoconstrictores inducidos por ET.

Un antagonista de la endotelina preferido es, por ejemplo, bosentan (cf. EP 526708 A), enrasentan (cf. WO 94/25013), atrasentan (cf. WO 96/06095), especialmente atrasentan clorhidrato, darusentan (cf. EP 785926 A), BMS 193884 (cf. EP 702012 A), sitaxentan (cf. US 5594021), especialmente sitaxsentan sodio, YM 598 (cf. EP 882719 A), S 0139 (cf. WO 97/27314), J 104132 (cf. EP 714897 A o WO 97/37665), más aún, tezosentan (cf. WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

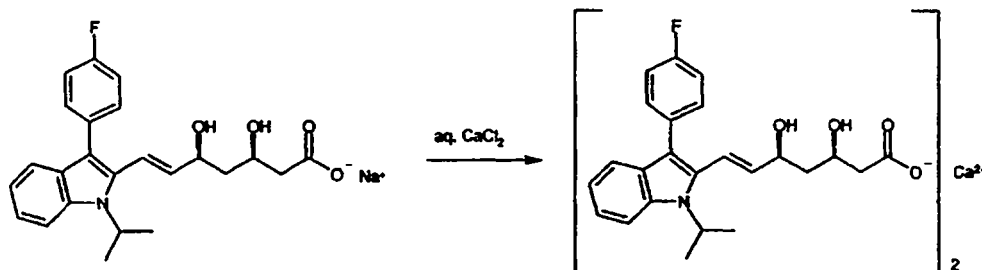
Un diurético es, por ejemplo, un derivado de la tiazida seleccionado del grupo que consiste de clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclorotiazida, y clorotalidon. El más preferido es la hidroclorotiazida.

La estructura de los agentes activos identificados por genéricos o marcas comerciales pueden ser tomadas a partir de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Life Cycle Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de estos se incorpora por este medio por referencia. A cualquier experto en el oficio se le facilita completamente, identificar los agentes activos y, basándose en estas referencias, así mismo se facilita la fabricación y la prueba de las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

La presente invención se describe además por los siguientes ejemplos. Los ejemplos tienen la intención de ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones al respecto. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 10 y 100 mm de Hg. La estructura de productos finales, intermedios y materias primas, se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (mp) y características espectroscópicas (por ejemplo MS, IR, NMR).

## Ejemplo 1

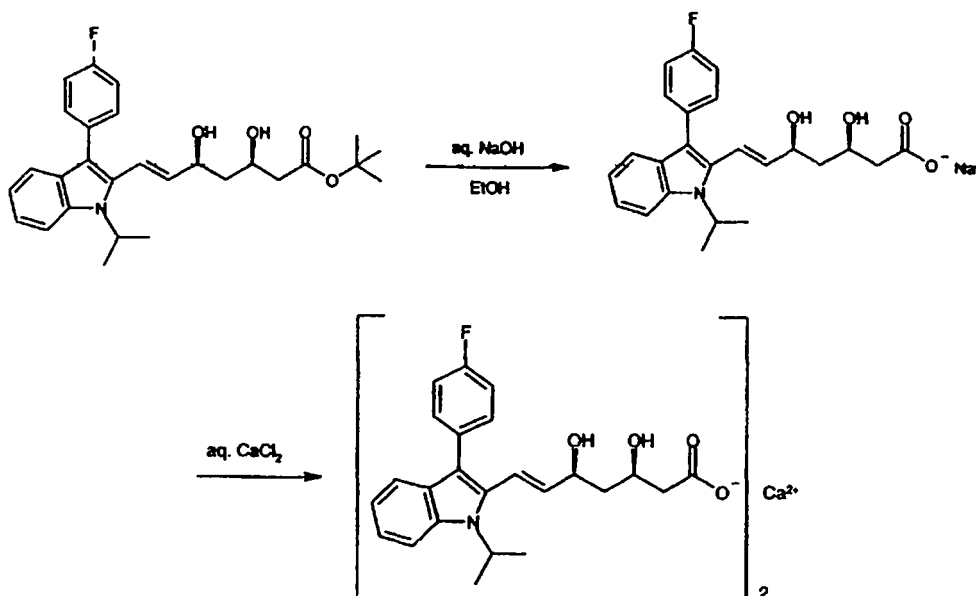
Sal de calcio del ácido (E)-(3R,5S)-(+)-7-[3-(4-Fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico, Fluvastatina de calcio, (+)-enantiómero



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución agitada de 15.0 g (0.0346 mol) de sal de sodio de ácido (E)-(3R,5S)-(+)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico en 300 mL de agua se le adiciona una solución de 2.8 g (0.019 mol) de cloruro de calcio dihidrato en 20 mL de agua a temperatura ambiente. Inmediatamente, se empieza a formar un precipitado de color blanco, y la mezcla de reacción gradualmente cambia a una suspensión espesa de color blanco. Después de aproximadamente 2 h, el precipitado se recolecta por filtración con vacío, se lava dos veces con 50 mL de agua y se seca a 45°C en un horno con vacío por aproximadamente 72 h, para proveer 14.05 g de sal de calcio de ácido (E)-(3R,5S)-(+)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico cristalina: mp 220°C; diagrama de difracción de rayos-X en polvo como se muestra en la Figura 1.

## Ejemplo 2

Sal de calcio de ácido (E)-(3R,5S)-(+)-7-[3-(4-Fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico, Fluvastatina de calcio, (+)-enantiómero



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 19.22 g (0.0412 mol) del ácido (E)-(3R,5S)-(+)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico 1,1-dimetil-etil ester en 95 mL de etanol, se le adiciona gota a gota, una solución de 1.58 g (0.0395 mol) de hidróxido de sodio en 33 mL de agua, mientras se mantiene la temperatura interna en un rango de 253°C. La reacción luego se calienta a 332°C y se agita por otras 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtra y el residuo de la filtración se lava con 20 mL de agua. Al filtrado se le adicionan 120 mL de agua y 220 mL de metil t-butil éter, y la mezcla se agita por 5 min. Las capas se separan, y la capa acuosa

## ES 2 315 510 T3

se lava con 75 mL de metil-t-butil éter. La solución acuosa se concentra a un volumen de aproximadamente 100 mL bajo presión reducida (baño de agua -50°C), y 206 mL de agua se adicionaron para formar una solución de sal de sodio de color amarillo claro. Una solución de 3.21 g (0.0218 mol) de cloruro de calcio dihidrato en 40 mL de agua se adiciona gota a gota, mientras se agita vigorosamente. La solución inmediatamente cambia a una suspensión de color blanco. La agitación se continúa por otras 3 horas. El sólido se recolecta por filtración, se lava con 200 mL de agua y se seca a 45°C en un horno con vacío por 36 h para obtener 15.6 g de sal de calcio del ácido (E)-(3R,5S)-(+)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico cristalina como se caracteriza por mp y diagrama de rayos-X en polvo.

### Referencias citadas en la descripción

*Esta lista de referencias citadas por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.*

### Documentos de patentes citadas en la descripción

- US 5354772 A [0002]
- US 4739073 A [0002] [0032]
- EP 547000 A [0002]
- EP 443983 A [0042]
- EP 253310 A [0042]
- EP 459136 A [0042]
- EP 403159 A [0042]
- EP 454511 A [0042]
- EP 503785 A [0042]
- EP 539086 A [0042]
- EP 522314 A [0042]
- EP 678503 A [0044]
- US 4617307 A [0054]
- US 4889861 A [0054]
- EP 122232 A [0055]
- EP 629627 A [0057]
- WO 9724342 A [0057]
- EP 526708 A [0059]
- EP A A [0059]
- WO 9425013 A [0059]
- WO 9606095 A [0059]
- EP 785926 A [0059]
- EP 702012 A [0059]
- US 5594021 A [0059]
- EP 882719 A [0059]

## ES 2 315 510 T3

- WO 9727314 A [0059]

- EP 714897 A [0059]

5      • WO 9737665 A [0059]

- WO 9619459 A [0059]

### Literatura no-patente citada en la descripción

10      • **TEMPKIN.** *Tetrahedron*, 1997, vol. 53, 10659-10670 [0002]

- **KLUG; ALEXANDER.** X-ray diffraction procedures. *J. Wiley*, 1974 [0029]

15      • **LI.** *J. Pharm. Sci.*, 1999, 337-346 [0029]

20

25

30

35

40

45

50

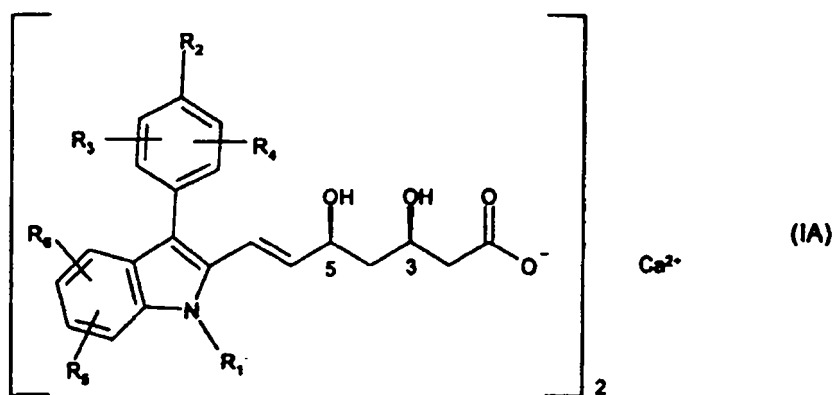
55

60

65

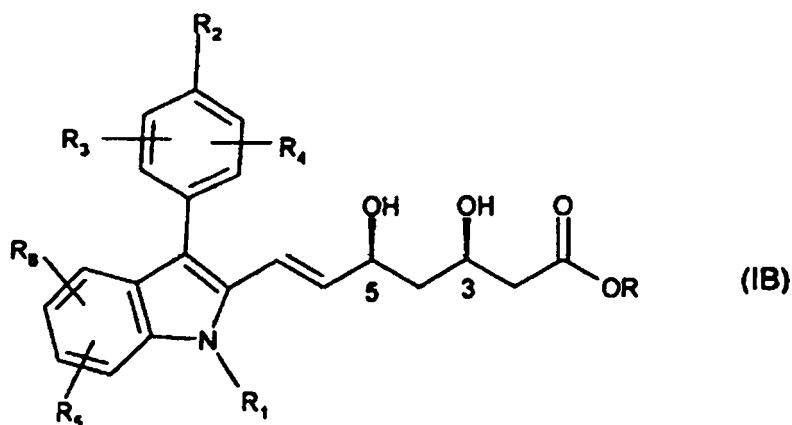
## REIVINDICACIONES

1. Una sal de calcio de la fórmula

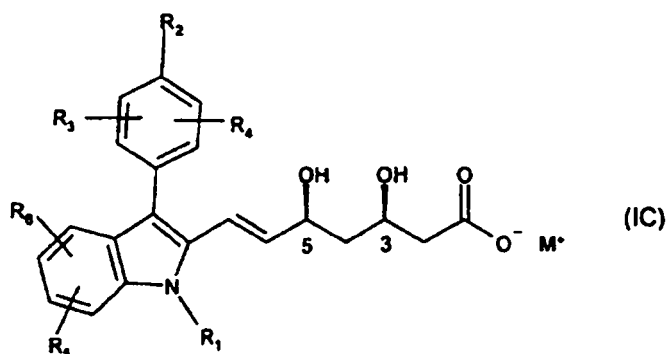


en donde  $R_1$  es un alquilo, cicloalquilo o aralquilo;  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo;  $R_5$  y  $R_6$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, alcoxi o aralcoxi; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; o un hidrato de estos; obtenible por un proceso que comprende:

(1) hidrólisis de un compuesto de la fórmula



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen los significados como se definen para la fórmula IA; R representa un alquilo  $C_1-C_7$ ; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; en la presencia de una base acuosa para proveer una sal de metal alcalino de la fórmula



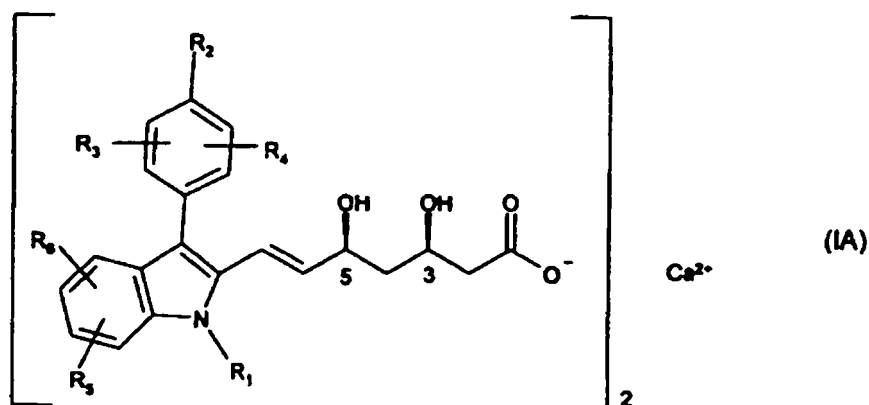
en donde M representa un sodio, litio o potasio; y

(2) tratar la sal de metal alcalino de fórmula IC con un compuesto de calcio para proveer la sal de calcio de la fórmula IA.

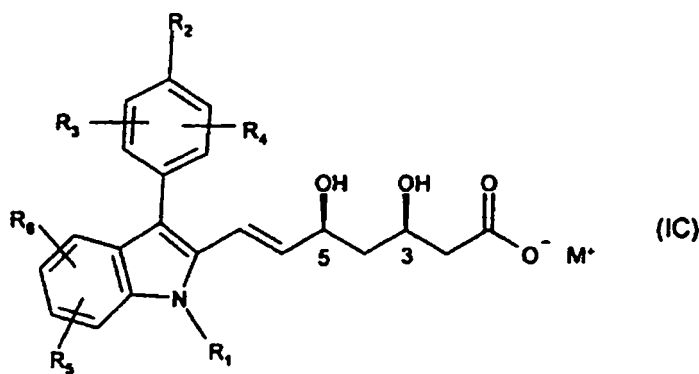
2. Una sal de calcio de acuerdo con la reivindicación 1, obtenible por un proceso en donde la base acuosa en la etapa (1) es hidróxido de sodio y M en la fórmula IC representa un sodio y en donde el compuesto de calcio en la etapa (2) es cloruro de calcio.

3. Una sal de calcio de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es isopropil, R<sub>2</sub> es flúor, y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son hidrógeno.

4. Una sal de calcio de la fórmula



en donde R<sub>1</sub> es un alquilo, cicloalquilo o aralquilo; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, alcoxi o aralcoxi; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; o un hidrato de estos; obtenible por el tratamiento de una sal de metal alcalino de la fórmula



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen los significados como se definen para la fórmula IA; M representa sodio, litio o potasio; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; o un hidrato de estos; con un compuesto de calcio para proveer la sal de calcio de fórmula IA.

5. Una sal de calcio de acuerdo con la reivindicación 4, obtenible por un proceso en donde M en la fórmula IC representa sodio y el compuesto de calcio es cloruro de calcio.

6. Una sal de calcio de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R<sub>1</sub> es isopropil, R<sub>2</sub> es flúor, y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son hidrógeno.

## ES 2 315 510 T3

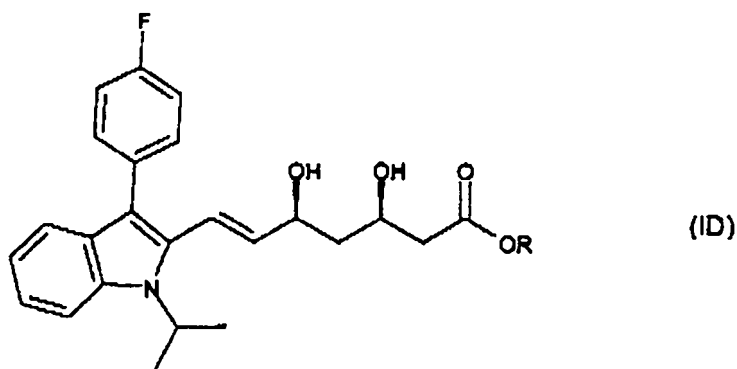
7. Una sal de calcio cristalina de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde  $R_1$  es isopropil;  $R_2$  es flúor;  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son hidrógeno; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; o un hidrato de estos.

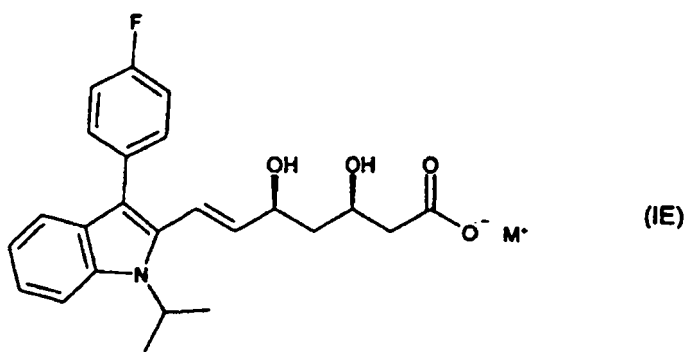
8. Una sal de calcio cristalina de acuerdo con la reivindicación 7, la cual tiene un patrón de difracción de rayos-X en polvo con una máxima a 26 valores de 5.3, 11.8, 13.9, 17.5, 19.1, 22.0 y 23.1 y que tiene un punto de fusión de aproximadamente 220°C.

9. Un método para la preparación de una sal de calcio cristalina de acuerdo con la reivindicación 7, método que comprende:

(1) hidrólisis de un compuesto de la fórmula



en donde R representa un alquilo  $C_1$ - $C_7$ ; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; en la presencia de una base acuosa para proveer una sal de metal alcalino de la fórmula

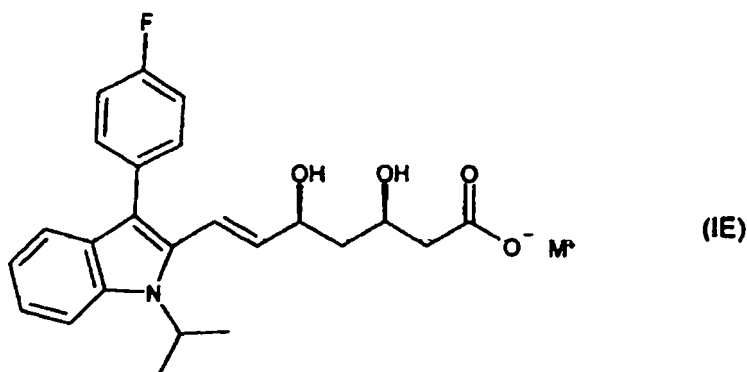


en donde M representa un sodio, litio o potasio; y

(2) tratar la sal de metal alcalino de fórmula IE con un compuesto de calcio para proveer la sal de calcio cristalina de acuerdo con la reivindicación 7.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la base acuosa en la etapa (1) es hidróxido de sodio y M en la fórmula IE representa un sodio y en donde el compuesto de calcio en la etapa (2) es cloruro de calcio.

11. Un método para la preparación de una sal de calcio cristalina de acuerdo con la reivindicación 7, método que comprende tratar una sal de metal alcalino de la fórmula



en donde M representa un sodio, litio o potasio; y el grupo hidroxilo en la posición-3 está en la configuración-R y en la posición-5 en la configuración-S; o un enantiómero de estos; o un hidrato de estos; con un compuesto de calcio para proveer la sal de calcio cristalina de acuerdo con la reivindicación 7.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde M en la fórmula IE representa un sodio y el compuesto de calcio es cloruro de calcio.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de una sal de calcio de acuerdo con la reivindicación 7 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Uso de una sal de calcio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia y aterosclerosis.



Fig 1. Diagrama de difracción de rayos-X de polvo de Fluvastatina de calcio cristalina

