



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 496**

51 Int. Cl.:  
**C07C 303/44** (2006.01)  
**C07C 311/37** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04250684 .0**  
96 Fecha de presentación : **09.02.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1449829**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2004**

54 Título: **Procedimiento de preparación de clorhidrato de tamsulosina.**

30 Prioridad: **12.02.2003 KR 10-2003-0008871**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.03.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.03.2010**

73 Titular/es: **BORYUNG PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**  
**66-21, Wonnam-dong, Chongro-ku**  
**Seoul 110-450, KR**

72 Inventor/es: **Kim, Sang-Lin;**  
**Kim, Ji-Han,;**  
**Lee, Joon-Kwang;**  
**Sun, Yong-Ho;**  
**Han, Nam-Suk;**  
**Lee, Seung-Ho;**  
**Kim, Mi-Soon y**  
**Lee, Jung-Eun**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 335 496 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

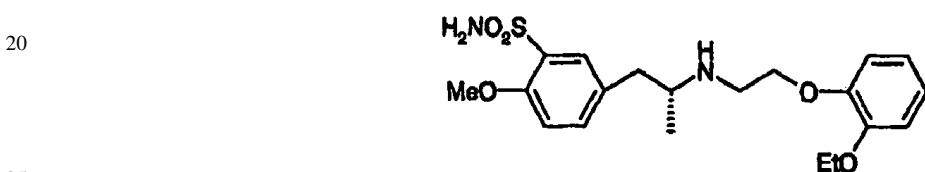
Procedimiento de preparación de clorhidrato de tamsulosina.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar clorhidrato de tamsulosina y, más particularmente, a un procedimiento para preparar clorhidrato de tamsulosina añadiendo un compuesto carboxílico a tamsulosina en un disolvente orgánico para obtener carboxilato de tamsulosina en forma de precipitados y añadiendo ácido clorhídrico al carboxilato de tamsulosina precipitado para preparar clorhidrato de tamsulosina muy puro que solamente contiene trazas de impurezas.

10 **Descripción de la técnica relacionada**

Tamsulosina ((R)-5-{2-[2-(2-etoxifenoxi)etil]amino}propil-2-metoxibencenosulfonamida) es un compuesto representado por la Fórmula 1 a continuación:

15 Fórmula 1



Se sabe que tamsulosina exhibe acciones de bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico y es útil como agente terapéutico para hipertrofia prostática benigna (BPH), hipertensión y fallo cardíaco congestivo.

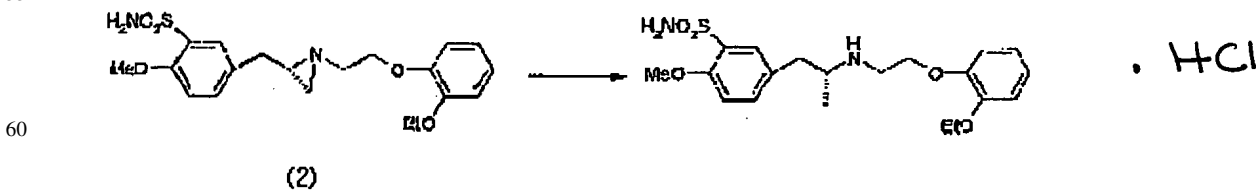
30 Desde el descubrimiento de la utilidad de tamsulosina, hay en curso cierto número de estudios sobre métodos para preparar tamsulosina y se han hecho diversas propuestas, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N<sup>o</sup>. 4.217.305 y 4.373.106. Según estas patentes, se prepara tamsulosina a partir de una mezcla de los compuestos racémicos como materia prima. Además, la publicación de patente coreana N<sup>o</sup> 94-7746 describe un procedimiento para preparar tamsulosina como sustancia ópticamente activa usando una amina de quiral.

35 Sin embargo, como los procedimientos de la técnica anterior implican la separación de uno de los isómeros de la mezcla racémica, tienen problemas de bajo rendimiento (<50%) o reacciones laterales indeseables, lo que provoca un rendimiento extremadamente bajo.

40 Así pues, los inventores presentes han desarrollado un procedimiento para preparar tamsulosina de Fórmula 1 con rendimiento alto, y han presentado una solicitud de patente el 7 de Mayo de 2001 (patente coreana abierta a consulta por el público N<sup>o</sup>. 2002-0085278, fecha de publicación sin examinar: 16 de Noviembre de 2002).

45 Según esta solicitud de patente, como se representa en el Esquema de Reacción 1 a continuación, se alimenta en primer lugar gas de hidrógeno a una mezcla de un compuesto de aziridina de Fórmula 2 y Pd/C para realizar una reacción de reducción. Después de esto, se recristaliza el producto de reducción con isopropanol, y a continuación se añade a la misma una mezcla de HCl (en isopropanol) en un disolvente mixto (metanol/isopropanol) para producir clorhidrato de tamsulosina de Fórmula 1. Como este procedimiento no se acompaña de formación alguna de compuestos racémicos y hay pocas reacciones laterales, o no hay ninguna, permite la preparación de tamsulosina con alto rendimiento, en comparación con los procedimientos convencionales de preparación.

55 **Esquema de Reacción 1**



Sin embargo, como el clorhidrato de tamsulosina así preparado contiene pequeñas cantidades de impurezas, tales como reactivos sin reaccionar y productos laterales, todavía hay problemas de baja pureza. Sigue existiendo en la técnica la necesidad de procedimientos para preparar tamsulosina de alta pureza con alto rendimiento y de una manera sencilla.

## ES 2 335 496 T3

El documento AT-B-397960 describe sales de tamsulosina de adición de ácido y que éstas se pueden purificar mediante un procedimiento de reprecipitación. El documento US-A-4373106 describe que la recristalización de tamsulosina en la forma de sales de adición de ácido precipitadas proporciona producto muy puro.

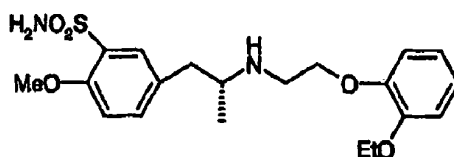
### 5 Resumen de la invención

Por lo tanto, a la vista de los problemas anteriores, se ha hecho la presente invención, y un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para purificar tamsulosina con alto rendimiento y de una manera sencilla.

10 A fin de lograr el objeto anterior de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar clorhidrato de tamsulosina que comprende las etapas de:

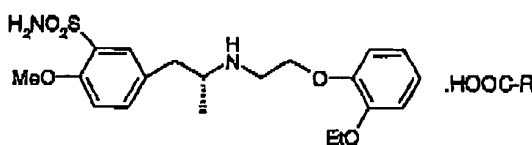
a) añadir un compuesto carboxílico a tamsulosina representada por la Fórmula 1 a continuación:

15 Fórmula 1



25 en un disolvente orgánico para obtener un carboxilato de tamsulosina representado por la Fórmula 3 a continuación:

Fórmula 3



35

en la que

R es un grupo alquilo, arilo, alilo, vinilo o bencilo en forma de un precipitado;

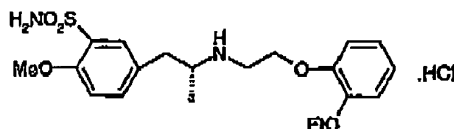
40

b) disolver el carboxilato de tamsulosina precipitado en un disolvente que se selecciona entre el grupo que está constituido por: un alcohol, agua y mezclas de los mismos; y

45

c) añadir ácido clorhídrico al carboxilato de tamsulosina para preparar clorhidrato de tamsulosina representado por la Fórmula 4 a continuación:

Fórmula 4



50

55

Según el procedimiento de la presente invención, el clorhidrato de tamsulosina se prepara con una pureza de 99,0% o superior, y hay presentes impurezas en una cantidad de 0,3% o menos. Esto será evidente a partir del ejemplo y ejemplo de prueba que siguen. En conclusión, el procedimiento de la presente invención permite la preparación de tamsulosina de alta pureza en forma de sal de clorhidrato farmacéuticamente aceptable con alto rendimiento y de una manera sencilla.

60

Como disolvente orgánico que se puede usar en el procedimiento de la presente invención, se pueden usar todos los disolventes utilizables para la purificación de compuestos comunes. Ejemplos específicos de disolvente orgánico incluyen, pero no se limitan, isopropanol, metanol, etanol y mezclas de los mismos. El disolvente orgánico se añade para aumentar más la pureza del clorhidrato de tamsulosina como producto final.

65

Como compuesto carboxílico que se puede usar en el procedimiento de la presente invención, se pueden usar todos los compuestos carboxílicos comunes. Particularmente, el compuesto carboxílico se selecciona preferiblemente

entre el grupo que está constituido por ácido mandélico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido málico, ácido anísico y mezclas de los mismos. Entre ellos, es más preferido ácido mandélico. El compuesto carboxílico se añade para separar el carboxilato de tamsulosina como producto intermedio con rendimiento superior. Esta separación permite la preparación de clorhidrato de tamsulosina de alta pureza como producto final.

5

### Descripción de las realizaciones preferidas

La presente invención se explicará con más detalle a continuación mediante una realización de un procedimiento para purificar tamsulosina según la presente invención.

10

En primer lugar, se añaden un disolvente orgánico y un compuesto carboxílico a tamsulosina de Fórmula 1 para obtener carboxilato de tamsulosina. En esta etapa, se puede preparar tamsulosina de Fórmula 1 conforme a un procedimiento convencional, por ejemplo, el procedimiento descrito en la patente coreana abierta a consulta por el público N°. 2002-0085278. El disolvente orgánico se selecciona preferiblemente entre el grupo que está constituido por acetato de etilo, acetona, cloroformo, isopropanol, metanol, etanol y mezclas de los mismos. Como compuesto carboxílico, se puede usar preferiblemente al menos un compuesto que se selecciona entre el grupo que está constituido por ácido mandélico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido málico y ácido anísico. Entre ellos, el más preferido es ácido mandélico.

15

El uso combinado del disolvente orgánico y el compuesto carboxílico permite la separación del carboxilato de tamsulosina como producto intermedio con rendimiento superior. Esta separación facilita la preparación de clorhidrato de tamsulosina de alta pureza como producto final.

20

El carboxilato de tamsulosina se obtiene en forma de precipitado. Después de que se recupera mediante filtración el carboxilato de tamsulosina, se disuelve en un disolvente con calentamiento. Se añade ácido clorhídrico a la disolución resultante para preparar clorhidrato de tamsulosina como producto final. En esta etapa, se usa como disolvente un alcohol tal como isopropanol, metanol o etanol, agua o una mezcla de los mismos.

25

Según el procedimiento de la presente invención, el clorhidrato de tamsulosina se prepara con alta pureza de 99,0% o superior, y hay presentes impurezas en una cantidad de 0,3% o menos. En conclusión, el procedimiento de la presente invención permite la preparación de tamsulosina con alta pureza en forma de clorhidrato farmacéuticamente aceptable con alto rendimiento y de una manera sencilla.

30

35

#### Ejemplo de referencia 1

*Preparación de tamsulosina* (véase, Ejemplo Preparativo 6 de la patente coreana abierta a consulta por el público N°. 2002-0085278)

40

En primer lugar, se alimentó gas de hidrógeno a una mezcla de 33 g de un compuesto de aziridina de Fórmula 2, 660 ml de metanol y 3,3 g de Pd/C con agitación a 45-50°C durante 12 horas. Después de que se filtrara la mezcla de reacción a través de Celite y se concentrara, se añadieron a la misma 65 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con 130 ml y 50 ml de cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Se añadió el concentrado a 330 ml de isopropanol, se disolvió con calentamiento, se enfrió, se filtró y se secó para producir 26,5 g de tamsulosina ((R)-5-{2-[2-(2-etoxifenoxi)etil] amino}propil-2-metoxibencenosulfonamida) de Fórmula 1 (contenido en impurezas: 4,08%).

45

#### Ejemplo comparativo

*Preparación de clorhidrato de tamsulosina* (véase, Ejemplo Preparativo 6 de la patente coreana abierta a consulta por el público N°. 2002-0085278)

50

Después de que se disolvieran 13,0 g de tamsulosina preparada en el Ejemplo de Referencia anterior en un disolvente mixto de 110 ml de metanol y 150 ml de isopropanol con calentamiento, se añadieron lentamente 20 ml de HCl 4,5N (en isopropanol) a la disolución. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se secó para producir 13,4 g de clorhidrato de tamsulosina (contenido en impurezas 0,63%).

55

60

#### Ejemplo

*Preparación de clorhidrato de tamsulosina*

Se añadieron 260 ml de acetato de etilo y 5,8 g de ácido mandélico a 13,0 g de la tamsulosina preparada en el Ejemplo de Referencia anterior. La mezcla resultante se sometió a destilación a reflujo bajo agitación durante 1 hora, se enfrió, se filtró y se secó para obtener 16,5 g de mandelato de tamsulosina en forma de precipitado. El mandelato de tamsulosina se disolvió en un disolvente mixto de 65 ml de metanol y 80 ml de isopropanol con agitación, y a

65

## ES 2 335 496 T3

continuación se añadieron lentamente 20 ml de HCl 4,5N (en isopropanol) al mismo. La mezcla resultante se enfrió, se filtró y se secó para producir 12,9 g de clorhidrato de tamsulosina de alta pureza (contenido en impurezas 0,25%).

### 5 Ejemplo de prueba

#### *Medición de pureza de tamsulosina*

10 La pureza del clorhidrato de tamsulosina preparado en el Ejemplo anterior se midió conforme a métodos cuantitativos usando HPLC y valoración potenciométrica. Las condiciones de operación de los métodos cuantitativos y los resultados de las mediciones se exponen a continuación:

#### (1) *Condiciones de HPLC*

##### 15 1) *Preparación de disolución de prueba*

Se disolvieron 0,05 g del clorhidrato de tamsulosina preparado en el Ejemplo anterior en 10 ml de la fase móvil obtenida en la Condición 1 a continuación para preparar una disolución de prueba.

20

##### 2) *Preparación de disolución patrón*

La fase móvil obtenida en la Condición 1 a continuación se añadió a 2,0 ml de la disolución de prueba hasta que la mezcla alcanzó un volumen total de 50 ml. A 2,5 ml de la mezcla se añadió además la fase móvil obtenida en la Condición 1 a continuación hasta que la mezcla resultante alcanzó un volumen total de 50 ml para preparar una disolución patrón.

25

##### 3) *Condición 1*

30

\* Detector: Espectrómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda de detección: 225 nm).

\* Columna: 4 mm x 15 cm, Cosmosil C<sub>18</sub> (ODS) 5 µm.

35

\* Temperatura de la columna: Una temperatura constante alrededor de 40°C.

40

\* Elección de columna: Se añadió una mezcla de 5,0 mg de clorhidrato de tamsulosina y 0,01 g de paraoxibenzoato de propilo hasta que el volumen total fue de 20 ml, y a continuación se disolvió la mezcla resultante. Se añadieron 2,0 ml de la disolución a otra fase móvil hasta que el volumen total fue de 20 ml. Cuando 10 µl de la disolución se sometían a operación conforme a la Condición 1, la tamsulosina y el paraoxibenzoato de propilo se separaron secuencialmente de la disolución y el grado de separación fue 12 ó superior.

45

\* Fase móvil: Después de que se disolvieran 8,7 ml de ácido perclórico y 3,0 g de hidróxido sódico en 1900 ml de agua, se controló el pH de la disolución a 2,0 usando disolución de hidróxido sódico. Se añadió agua a la disolución hasta que el volumen total fue de 2000 ml, y a continuación se añadieron 600 ml de acetonitrilo a la misma para preparar una fase móvil.

50

\* Caudal: Se controló el tiempo de retención de tamsulosina a aproximadamente 6 minutos.

55

\* Sensibilidad de detección: Se controló el nivel más alto de tamsulosina medido en 10 µl de disolución patrón de modo que fuera aproximadamente 10% de la escala completa.

\* Intervalo de medición: Hasta que se terminó la elución de tamsulosina (excepto los picos del disolvente).

60

\* Cantidad de alimentación: 10 µl.

##### 4) *Condición 2*

65

\* Detector: Espectrómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda de detección: 225 nm).

\* Columna: 4 mm x 15 cm, Cosmosil C<sub>18</sub> (ODS) 5 µm.

\* Temperatura de la columna: Una temperatura constante alrededor de 40°C.

65

\* Elección de columna: Según se define en la Condición 1 anterior.

## ES 2 335 496 T3

\* Fase móvil: Después de que se disolvieran 8,7 ml de ácido perclórico y 3,0 g de hidróxido sódico en 1900 ml de agua, se controló el pH de la disolución a 2,0 usando disolución de hidróxido sódico. Se añadió agua a la disolución hasta que el volumen total fue de 2000 ml, y a continuación se añadieron 1428 ml de acetonitrilo a la misma para preparar una fase móvil.

\* Caudal: Se controló el tiempo de retención de tamsulosina a aproximadamente 2,5 minutos.

\* Sensibilidad de detección: Se controló la altura de pico de tamsulosina medido en 10  $\mu$ l de disolución patrón de modo que fuera aproximadamente 20% de la escala completa.

\* Intervalo de medición: Dentro de 5 veces el tiempo de retención de tamsulosina después del pico de tamsulosina.

\* Cantidad de alimentación: 10  $\mu$ l.

### 5) Operación y cálculo

La disolución de prueba y la disolución patrón se probaron conforme al método de prueba normalizado para cromatografía de líquidos de la Farmacopea de Corea bajo las condiciones anteriores.

\* Cálculo:

$$\text{Cantidad total de impurezas (\%)} = 0,2 \times (A_{T1}/A_{S1} + A_{T2}/A_{S2})$$

donde  $A_{T1}$  es el área total bajo todos los picos obtenidos antes de la elución de tamsulosina (en disolución de prueba) disuelta en la fase móvil de la Condición 1 anterior,

$A_{S1}$  es el área bajo el pico de tamsulosina (en disolución patrón) disuelta en la fase móvil de la Condición 1 anterior,

$A_{T2}$  es el área total bajo todos los picos obtenidos después de la elución de tamsulosina (en disolución de prueba) disuelta en la fase móvil de la Condición 2 anterior, y

$A_{S2}$  es el área bajo el pico de tamsulosina (en disolución patrón) disuelta en la fase móvil de la Condición 2 anterior.

### (2) Método cuantitativo

Se disolvieron aproximadamente 0,7 g de clorhidrato de tamsulosina seco en 5,0 ml de ácido fórmico. Inmediatamente después de que se añadieran a la disolución 75 ml de una mezcla de ácido acético glacial y ácido acético anhidro (3:2), se realizó la valoración usando ácido perclórico 0,1 N (valoración potenciométrica).

En este momento, se llevó a cabo una prueba en blanco para calibración. 1,0 ml de ácido perclórico 0,1 N = 44,5 mg de  $C_{20}H_{23}N_2O_5S \cdot HCl$ .

### (3) Resultados analíticos de HPLC

Como resultado de analizar el clorhidrato de tamsulosina preparado en el Ejemplo anterior bajo las condiciones anteriormente definidas, se encontró que el clorhidrato de tamsulosina solamente contenía una pequeña cantidad (0,3%) de impurezas.

### (4) Método cuantitativo (valoración potenciométrica)

Como resultado de cuantificar el clorhidrato de tamsulosina preparado en el Ejemplo anterior conforme al procedimiento (2) anteriormente descrito, se demostró que el clorhidrato de tamsulosina estaba presente en una cantidad 99,0% o más.

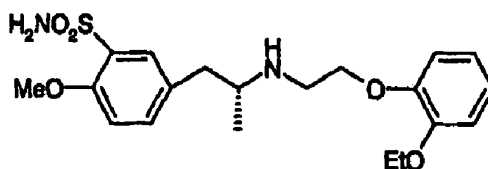
Como es evidente a partir de la descripción anterior, según el procedimiento de la presente invención, se añade un compuesto carboxílico a la tamsulosina para obtener un carboxilato de tamsulosina, y a continuación se añade ácido clorhídrico al carboxilato de tamsulosina para preparar clorhidrato de tamsulosina. El clorhidrato de tamsulosina se prepara con una alta pureza de 99,0% o superior, y hay presentes impurezas en una cantidad de 0,3% o menos. Además, el procedimiento de la presente invención permite la preparación de tamsulosina de alta pureza en forma de un clorhidrato farmacéuticamente aceptable de una manera sencilla. Adicionalmente, como el procedimiento de la presente invención permite la purificación de tamsulosina con alto rendimiento, es económicamente eficiente.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar clorhidrato de tamsulosina que comprende las etapas de:

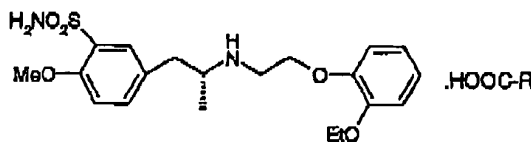
a) añadir un compuesto carboxílico a tamsulosina representada por la Fórmula 1, a continuación:

Fórmula 1



en un disolvente orgánico para obtener un carboxilato de tamsulosina representado por la Fórmula 3 a continuación:

Fórmula 3



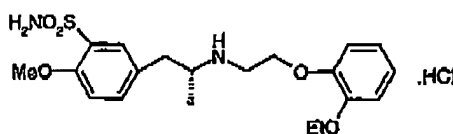
en la que

R es un grupo alquilo, arilo, alilo, vinilo o bencilo en forma de un precipitado;

b) disolver el carboxilato de tamsulosina precipitado en un disolvente que se selecciona entre el grupo que está constituido por: un alcohol, agua y mezclas de los mismos; y

c) añadir ácido clorhídrico al carboxilato de tamsulosina para preparar clorhidrato de tamsulosina representado por la Fórmula 4, a continuación:

Fórmula 4



2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico de la etapa a) es al menos un disolvente que se selecciona entre el grupo que está constituido por: acetato de etilo, acetona, cloroformo, isopropanol, metanol y etanol.

3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó la 2, en el que el compuesto carboxílico es al menos un ácido que se selecciona entre el grupo que está constituido por: ácido mandélico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido málico y ácido anísico.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el ácido carboxílico es ácido mandélico.

5. El procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el alcohol de la etapa b) es al menos un disolvente que se selecciona entre el grupo que está constituido por isopropanol, etanol y metanol.

6. El procedimiento según cualquier reivindicación precedente que incluye la etapa de filtrar el clorhidrato de tamsulosina.