



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 706**

51 Int. Cl.:
C07D 223/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04804148 .7**

86 Fecha de presentación : **21.12.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1699764**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

54 Título: **Sales del ácido bis-carboxílico de benazepril y preparación de benazepril mediante estas sales.**

30 Prioridad: **22.12.2003 US 531746 P**

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: **Meda AB.**
Pipers väg 2
170 09 Solna, SE

72 Inventor/es: **Grimler, Dominique y**
Sedelmeier, Gottfried

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 286 706 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).

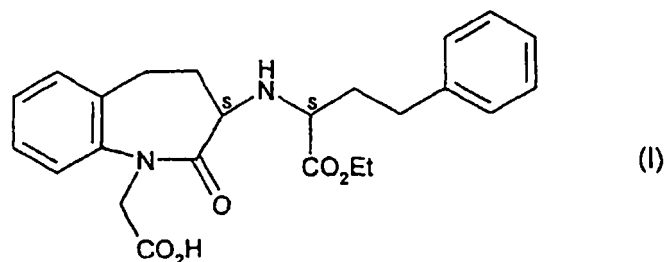
DESCRIPCIÓN

Sales del ácido bis-carboxílico de benazepril y preparación de benazepril mediante estas sales.

5 La presente invención se refiere a sales nuevas de ésteres de benazepril, que pueden convertirse en clorhidrato de benazepril.

El clorhidrato de benazepril se comercializa como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que es útil para el tratamiento de la hipertensión en el ser humano.

10 El benazepril es el ácido 3-[[1-(etoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepin-1-acético; su fórmula estructural (I) es



25 en la que S indica la configuración (S) en los átomos de carbono asimétricos.

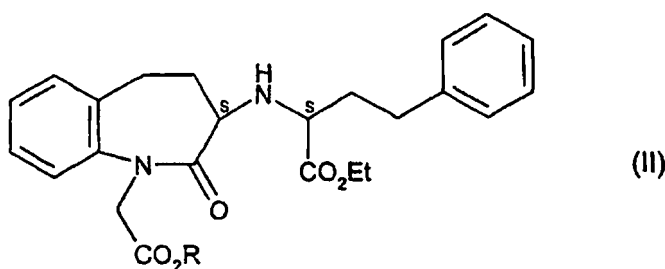
El clorhidrato de benazepril es el principio activo de los comprimidos de Lotensin® y los comprimidos de Lotensin HCT®, y es uno de los principios activos de las cápsulas de Lotrel®, comercializados todos por Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA, para el tratamiento de la hipertensión.

30 Tal como se observó anteriormente, el clorhidrato de benazepril es el diasterómero (*S,S*) que es uno de los cuatro posibles diasterómeros, concretamente los diasterómeros (*S,S*), (*R,R*), (*R,S*) y (*S,R*).

35 Se ha descrito la preparación de benazepril y clorhidrato de benazepril en las patentes US nº 4.410.520; nº 4.785.089; nº 4.918.187 y nº 5.098.841.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar benazepril y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de alta pureza, en particular, de alta pureza enantiomérica.

40 La última etapa en la preparación de clorhidrato de benazepril es la eliminación selectiva del grupo protector R en un diéster de fórmula (II)



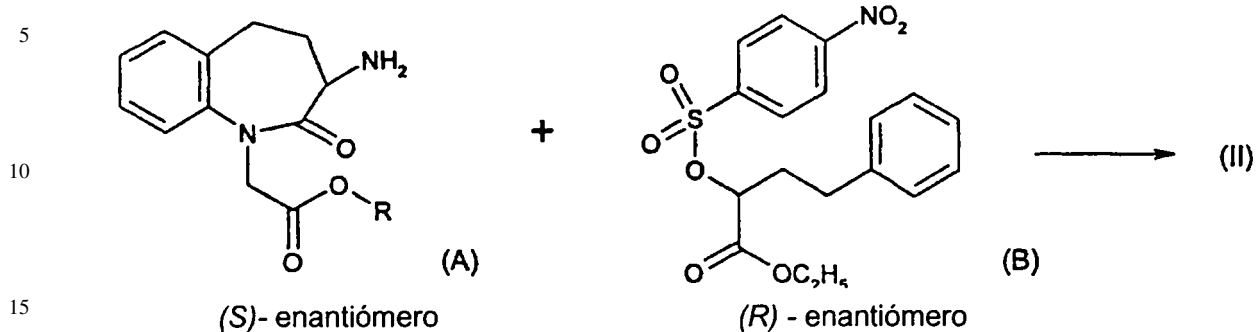
55 en la que R representa un grupo protector que puede eliminarse selectivamente, por ejemplo, bencilo o benzhidrilo opcionalmente sustituidos (sustituidos, por ejemplo, con el grupo nitro), *t*-butilo, alilo, tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo.

60 Tales grupos protectores de ésteres de ácido carboxílico se conocen bien en la materia, por ejemplo, tal como se describe en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons y, por ejemplo, tal como se usan en la síntesis de penicilina y cefalosporina.

65 Los ésteres de alilo (siendo el grupo protector R alilo) se describen, por ejemplo, en Peptide Protein Res, volumen 26, páginas 493-497 (1985). El éster de alilo puede prepararse, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido carboxílico con bromuro de alilo en presencia de, por ejemplo, carbonato de cesio.

ES 2 286 706 T3

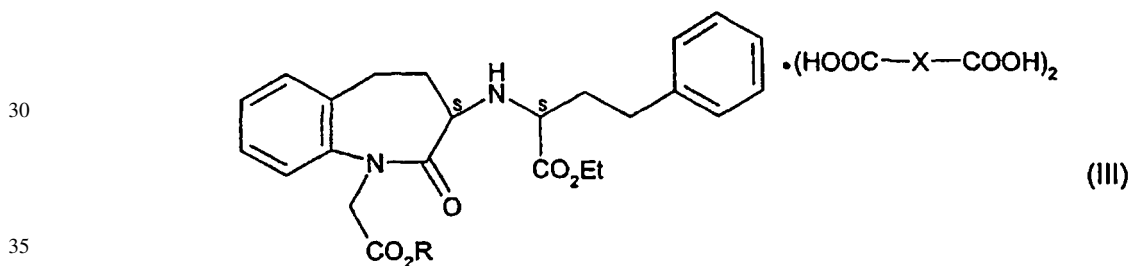
Los diésteres de fórmula (II) se preparan tal como se ilustra, por ejemplo, en la patente US n° 4.785.089, que se incorpora en la presente memoria como referencia. La secuencia de la reacción es tal como sigue:



R representa un grupo protector que puede eliminarse selectivamente.

20 La pureza enantiomérica de los materiales de partida (A), (B) y (II) es de aproximadamente el 95-99%.

25 Se ha descubierto ahora que los diésteres básicos de fórmula (II) forman inesperadamente sales de adición de ácido bis-dicarboxílico, es decir, sales en las que la razón molecular de un compuesto de fórmula (II) y el ácido dicarboxílico es 1:2. Una realización particular se refiere a las sales de fórmula (III)



en la que

40 X representa un enlace directo, alquileo inferior, arileno o mono- o *bis*-hidroxialquileo inferior; y

R presenta el significado tal como se definió anteriormente.

El alquileo inferior representa un alquileo ramificado o de cadena lineal de 1-7 átomos de carbono.

45

El arileno representa, por ejemplo, fenileno, ventajosamente para-fenileno.

Los ácidos dicarboxílicos representativos de fórmula (IV)

50



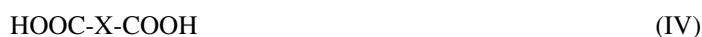
son ácido oxálico, ácido *D*- o *L*-tartárico, (ácido malónico, ácido glutárico o ácido succínico) opcionalmente sustituido, ácido *D*- o *L*-málico, ácido *D*- o *L*-citramálico, ácido tereftálico, ácido aspártico y similares

55

(Ácido malónico, ácido glutárico o ácido succínico) opcionalmente sustituido se refiere a éste está sustituido o no sustituido con, por ejemplo, un alquilo inferior, y el alquilo inferior representa un alquilo ramificado o de cadena lineal de 1-7 átomos de carbono.

60

Las formas de realización particulares de sales de fórmula (III) son, por ejemplo, sales de fórmula (III) en la que R es *t*-butilo; y el ácido dicarboxílico de fórmula (IV)



65

es ácido oxálico, ácido tartárico o ácido isopropilmalónico.

ES 2 286 706 T3

Las sales se preparan normalmente tratando un mol de un compuesto de fórmula (II) con 1-2 equivalentes molares, preferiblemente 2 equivalentes molares, del ácido dicarboxílico en un disolvente orgánico, a una temperatura que oscila desde aproximadamente temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente y, si se requiere, se purifican mediante recristalización utilizando un disolvente o mezcla de disolventes apropiados.

Las nuevas sales de diéster altamente puras de manera enantiomérica de fórmula (III) son útiles como productos intermedios para la preparación de benazepril y sales del mismo de alta pureza enantiomérica. La pureza enantiomérica del producto final (benazepril) y las sales del mismo es de aproximadamente el 99-100%, preferiblemente de aproximadamente el 99,6-100%, ventajosamente del 99,8-100%.

Las sales de ácido carboxílico de diéster de fórmula (III) se convierten selectivamente en benazepril o una sal del mismo mediante la eliminación selectiva del grupo protector R utilizando metodología bien conocida en la materia.

Por ejemplo, el grupo éster de *t*-butilo o éster de benzhidrido se escinde mediante el tratamiento con un ácido anhidro, por ejemplo, mediante solvolisis con gas de HCl en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo para obtener clorhidrato de benazepril.

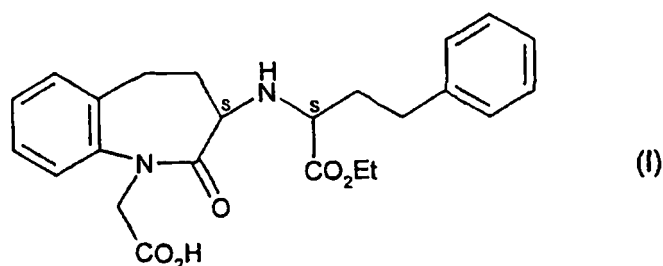
Los ésteres de bencilo se convierten selectivamente en el ácido mediante, por ejemplo, hidrogenolisis catalítica, por ejemplo, en presencia de Pd sobre carbón.

Los ésteres de benzhidrido (difenilmetilo) se escinden en condiciones ácidas anhidras de manera similar a los ésteres de *t*-butilo.

Los ésteres de alilo pueden convertirse en el ácido usando un catalizador de rodio (I) o paladio (0), por ejemplo cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

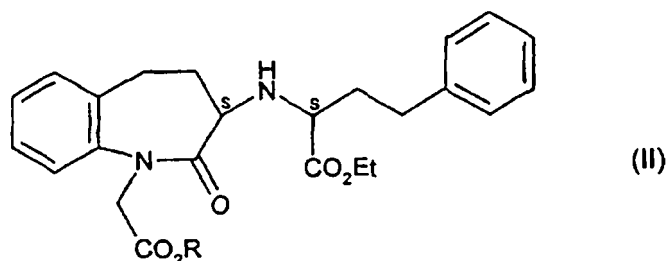
Si se obtiene el compuesto de fórmula (I) (la base libre), ésta puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, en clorhidrato de benazepril, utilizando metodología conocida en la materia.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de benazepril, cuya fórmula estructural (I) es



en la que (S) indica la configuración (S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las siguientes etapas:

(a) purificar un diéster de fórmula (II)



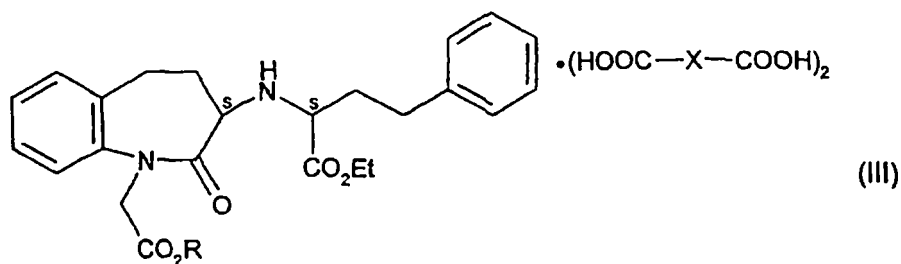
en la que

R representa un grupo protector que puede eliminarse selectivamente; y

(S) indica la configuración (S) de los átomos de carbono asimétricos;

ES 2 286 706 T3

mediante el tratamiento con un ácido dicarboxílico para obtener una sal de ácido *bis*-dicarboxílico cristalina de fórmula (III)



15 siendo dicha sal de alta pureza enantiomérica;

(b) convertir dicha sal en la base libre correspondiente; y

20 (c) convertir dicha base libre de diéster en benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante la eliminación selectiva del grupo protector R; y

(d) si se requiere, convertir la base libre de benazepril resultante en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Las formas de realización adicionales de la misma se refieren al procedimiento anterior:

(a) en el que R es bencilo opcionalmente sustituido, benzhidrilo opcionalmente sustituido, *t*-butilo o alilo;

(b) en el que el ácido dicarboxílico es un compuesto de fórmula (IV)



35 en la que X representa un enlace directo, alquileo inferior, arileno o mono- o bis-hidroxialquileo inferior;

(c) en el que el ácido dicarboxílico es ácido oxálico, ácido *D*- o *L*-tartárico, ácido malónico opcionalmente sustituido, por ejemplo ácido isopropilmalónico, ácido succínico opcionalmente sustituido, ácido *D*- o *L*-málico, ácido *D*- o *L*-citramálico, ácido glutárico opcionalmente sustituido, o ácido tereftálico;

(d) en el que el ácido dicarboxílico es ácido *D*- o *L*-tartárico, ácido oxálico o ácido isopropilmalónico; y

(e) en el que R es *t*-butilo y en el que la etapa (c) se lleva a cabo con HCl en un disolvente orgánico anhidro inerte para obtener clorhidrato de benazepril.

45 Para la formación de sal en la etapa (a) anterior, se trata normalmente 1 mol del compuesto de fórmula (II) con de 1 a 2 equivalentes molares del ácido dicarboxílico, preferiblemente 2 equivalentes molares.

La formación de sal se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

50 Los disolventes preferidos son alcoholes, tales como etanol o isopropanol; ésteres, tales como acetato de etilo; o mezclas de disolventes para cristalizar el producto, por ejemplo alcohol isopropílico y heptano.

55 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se proporcionan en grados centígrados (°C).

La estructura y composición de los productos se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, métodos de microanálisis y espectroscópicos, tales como IR y RMN. Las abreviaturas utilizadas son convencionales en la materia.

Ejemplo 1

*Sal de bis(D)-tartrato del éster etílico del ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepin-1-acético*

65 Se disuelven 135 mg (0,9 mmol) de ácido *D*-(-)-tartárico en 1,5 ml de alcohol isopropílico a temperatura de reflujo. Se añade una disolución de 200 mg (0,42 mmol) de éster etílico del ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil] amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepin-1-acético en 5 ml de heptano a la disolución de ácido *D*-(-)-

ES 2 286 706 T3

tartárico. Se deja enfriar la disolución hasta temperatura ambiente. Tras 30 minutos de agitación a 20-22°C, se enfría la suspensión hasta 0°C y se deja en reposo a esta temperatura durante 48 horas. Tras la filtración, se lava la torta del filtro con heptano frío y se seca a vacío a 40°C para obtener la sal de *bis*(D)-tartrato del éster etílico del ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepin-1-acético, p.f. 100-102°C. Análisis elemental: calculado para C₃₆H₄₈N₂O₁₇: C 55,38%, H 6,20%, O 34,84%. Hallado C: 55,14%, H 6,16%, N 3,54%, O 35,06%.

¹H RMN, 400 MHz, d₆-DMSO): 4,62 ppm (s, 4H, CHOH), 1,00 ppm (t, 3H, CH₂CH₃).

10 Ejemplo 2

*Sal de bis-oxalato del éster etílico del ácido 3-[[1-(t-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepin-1-acético*

15 Se disuelven 40,5 mg (0,45 mmol) de ácido oxálico y 200 mg (0,42 mmol) de éster etílico del ácido 3-[[1-(*t*-butoxicarbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepin-1-acético en 1,5 ml de acetato de etilo a temperatura de reflujo. Se deja enfriar la disolución hasta temperatura ambiente en agitación. Durante 24 horas, el producto precipita y se enfría adicionalmente la suspensión cristalina hasta 0°C y se deja en reposo a esta temperatura durante 48 horas. Tras la filtración, se lava la torta del filtro con heptano frío y se seca a vacío a 40°C para obtener la sal de *bis*-oxalato del éster etílico del ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepin-1-acético, p.f. 111-112°C. Análisis elemental: calculado para C₃₂H₄₀N₂O₁₃: C 58,18, H 6,10, N 4,24, O 31,39. Hallado: C 58,43%, H 5,66%, N 4,25%, O 31,39%.

25 Ejemplo 3

*Sal de bis-isopropilmalonato del éster etílico del ácido 3-[[1-(t-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepin-1-acético*

30 Se disuelven 65,8 mg (0,45 mmol) de ácido isopropilmalónico y 200 mg (0,42 mmol) de éster etílico del ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepin-1-acético en 1,5 ml de acetato de etilo a temperatura de reflujo. Se deja enfriar la disolución hasta temperatura ambiente. Durante 48 horas, el producto precipita y se enfría la suspensión hasta 0°C y se deja en reposo a esta temperatura durante 48 horas. Tras la filtración, se lava la torta del filtro con heptano frío y se seca a vacío a 40°C para obtener la sal de *bis*-isopropilmalonato del éster etílico del ácido 3-[[1-(*t*-butoxi-carbonil)-3-fenil-(1*S*)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepin-1-acético, p.f. 100°C (descomposición).

¹H RMN, 400 MHz (d₆-DMSO): 0,88 ppm (d, 12H, CH(CH₃)₂), 1,02 ppm (t, 3H, CH₂(CH₃)).

40 Ejemplo 4

Clorhidrato de benazepril

Se suspenden 15,6 g (20 mmol) de la sal de *bis*-D-tartrato del ejemplo 1 en 200 ml de EtOAc. Se añade una disolución acuosa al 10% de carbonato de potasio (aproximadamente 120 ml) a la suspensión de la sal a temperatura ambiente en agitación vigorosa. Se separan las fases y se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca y se evapora a sequedad. Se disuelve el residuo en EtOAc seco y se evapora de nuevo la disolución a sequedad. La base libre de diéster resultante que se obtiene como un aceite se disuelve de nuevo en 100 ml de acetato de etilo seco. Se añade una corriente de gas de HCl seco (aproximadamente 6-8 equivalentes molares) a 0°C a esta disolución en agitación con el fin de escindir el éster de *t*-butilo. Tras agitar a 0°C durante un periodo comprendido entre 2 y 3 horas, el clorhidrato de benazepril comienza a cristalizar. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante unas 4-5 horas adicionales. Se enfría la suspensión a 0°C y entonces se filtra. Se lava el producto sólido recogido con acetato de etilo y se seca finalmente a vacío a 40°C para obtener clorhidrato de benazepril de alta pureza.

55

60

65

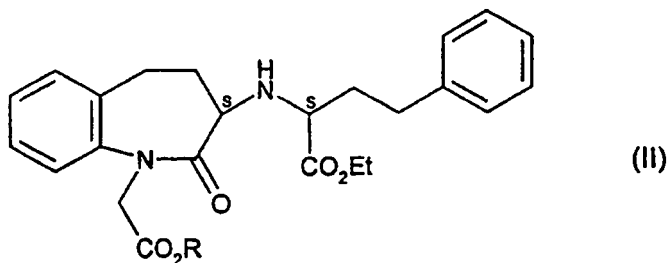
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es una sal de un compuesto de fórmula (II)

5

10

15



20

en la que

S indica la configuración (S) de los átomos de carbono asimétricos; y

R representa un grupo protector que puede eliminarse selectivamente;

25

siendo dicha sal una sal de ácido bis-dicarboxílico cristalino en el que la razón molecular de un compuesto de fórmula (II) con respecto al ácido dicarboxílico es 1:2.

30

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R representa bencilo opcionalmente sustituido, benzhidrido opcionalmente sustituido, *t*-butilo, alilo, tetrahidrofurano o tetrahidropirano.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el ácido dicarboxílico es de fórmula (IV)

35



en la que X es un enlace directo, alquileo inferior, arileno, o mono- o bis-hidroalquileo inferior, en el que el alquileo inferior representa un alquileo ramificado o de cadena lineal de 1-7 átomos de carbono.

40

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el ácido dicarboxílico es ácido *D*- o *L*-tartárico, ácido oxálico, (ácido malónico, ácido succínico o ácido glutárico) opcionalmente sustituido, ácido *D*- o *L*-málico o ácido *L*-citramálico, o ácido aspártico.

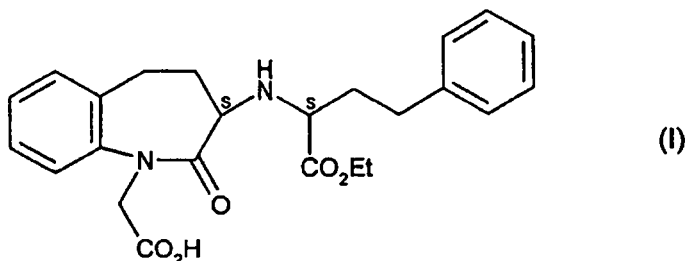
45

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es *t*-butilo y el ácido dicarboxílico es ácido *D*- o *L*-tartárico, ácido oxálico o ácido isopropilmalónico.

6. Procedimiento para la preparación de benazepril, cuya fórmula estructural (I) es

50

55

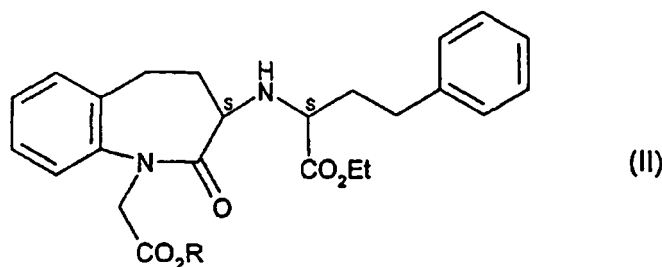


60

en la que (S) indica la configuración (S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las siguientes etapas:

65

(a) purificar un diéster de fórmula (II)



15 en la que

R representa un grupo protector que puede eliminarse selectivamente; y

(S) indica la configuración (S) de los átomos de carbono asimétricos,

20 mediante el tratamiento con un ácido dicarboxílico para obtener una sal de ácido bis-dicarboxílico cristalino del mismo de alta pureza enantiomérica;

(b) convertir dicha sal en la base libre correspondiente; y

25 (c) convertir dicha base libre de diéster en benazepril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante eliminación selectiva del grupo protector R; y

(d) si se requiere, convertir la base libre de benazepril resultante en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que R es bencilo opcionalmente sustituido, benzhidrilo opcionalmente sustituido, t-butilo, alilo, tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo.

8. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el ácido dicarboxílico es un compuesto de fórmula (IV)



40 en la que X representa un enlace directo, alquileno inferior, arileno o mono- o bis-hidroalquileno inferior, en el que el alquileno inferior representa un alquileno ramificado o de cadena lineal de 1-7 átomos de carbono.

9. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el ácido dicarboxílico es ácido oxálico, ácido D- o L-tartárico, (ácido malónico, ácido glutárico o ácido succínico) opcionalmente sustituido, ácido D- o L-málico, ácido D- o L-citramálico o ácido aspártico.

45 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el ácido dicarboxílico es ácido D- o L-tartárico, ácido oxálico o ácido isopropilmalónico.

11. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que R es *t*-butilo.

50 12. Procedimiento según la reivindicación 11 para la preparación de clorhidrato de benazepril, en el que se lleva a cabo la etapa (c) con HCl en un disolvente orgánico inerte.

55 13. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que se trata un compuesto de fórmula (II) con entre 1 y 2 equivalentes molares del ácido dicarboxílico.

60

65