

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 521 665**

51 Int. Cl.:

C07H 7/04 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2007 E 07784499 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2069374**

54 Título: **Solvatos cristalinos de derivados de (1S)-1,5-anhidro-1-C-(3-((fenil)metil)fenil)-D-glucitol con alcoholes como inhibidores de SGLT2 para el tratamiento de diabetes**

30 Prioridad:

28.06.2006 US 817118 P

20.06.2007 US 765481

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.11.2014

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)

151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

GOUGOUTAS, JACK Z.;

LOBINGER, HILDEGARD;

RAMAKRISHNAN, SRIVIDYA;

DESHPANDE, PRASHANT P.;

BIEN, JEFFREY T.;

LAI, CHIAJEN;

WANG, CHENCHI;

RIEBEL, PETER;

GROSSO, JOHN ANTHONY;

NIRSCHL, ALEXANDRA A.;

SINGH, JANAK y

DIMARCO, JOHN D.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 521 665 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).

DESCRIPCION

Solvatos cristalinos de derivados de (1S)-1,5-anhidro-1-C-(3-((fenil)metil)fenil)-D-glucitol con alcoholes como inhibidores de SGLT2 para el tratamiento de diabetes

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a estructuras cristalinas polimórficas de ácidos libres de inhibidores de SGLT2, a composiciones farmacéuticas de las mismas, y a un procedimiento para preparar tales estructuras cristalinas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Aproximadamente 100 millones de personas en todo el mundo sufren de diabetes tipo II (NIDDM), que se caracteriza por hiperglucemia debida a la producción hepática excesiva de glucosa y a la resistencia periférica a la insulina, por causas que no se conocen hasta el momento. El control constante de los niveles plasmáticos de glucosa en pacientes con diabetes puede contrarrestar el desarrollo de las complicaciones diabéticas, y el fallo de células beta se puede observar en la enfermedad avanzada.

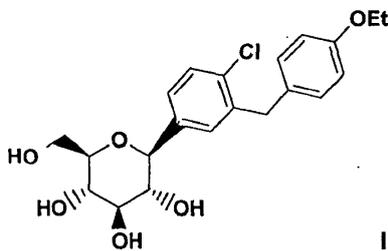
- 15 La glucosa plasmática se filtra normalmente en el glomérulo del riñón y se reabsorbe activamente en el túbulo proximal. El noventa por ciento de la recaptación de glucosa en el riñón se produce en las células epiteliales del segmento temprano S1 del túbulo proximal cortical renal. SGLT2, una proteína de 672 aminoácidos que contiene 14 segmentos que se extienden por la membrana, que se expresa predominantemente en el segmento temprano S1 de los túbulos proximales renales, probablemente sea el principal transportador responsable de esta recaptación. La especificidad por el sustrato, la dependencia de sodio y la localización de SGLT2 son consistentes con las propiedades del transportador de glucosa dependiente de sodio de alta capacidad y baja afinidad caracterizado previamente en los túbulos proximales corticales de riñón humano. Además, estudios de depleción híbrida implican a SGLT2 como el cotransportador de Na⁺/glucosa predominante en el segmento S1 del túbulo proximal, ya que virtualmente toda la actividad de transporte de glucosa dependiente de sodio codificada en ARNm de corteza renal de rata es inhibida por medio de un oligonucleótido antisentido específico de SGLT2 de rata. En seres humanos, las mutaciones en SGLT2 se han asociado con formas familiares de glucosuria renal, proporcionando una prueba adicional de la función primaria de SGLT2 en la reabsorción de glucosa renal. En tales pacientes, la morfología renal y la función renal son por lo demás normales. Se podría predecir que la inhibición de SGLT2 reduciría los niveles de glucosa plasmática a través de un aumento de la excreción de glucosa en pacientes diabéticos.

- 25 La inhibición selectiva de SGLT2 en pacientes diabéticos podría normalizar la glucosa en plasma potenciando la excreción de glucosa en la orina; mejorando de ese modo la sensibilidad a insulina, y retrasando el desarrollo de complicaciones diabéticas, en ausencia de efectos secundarios gastrointestinales significativos.

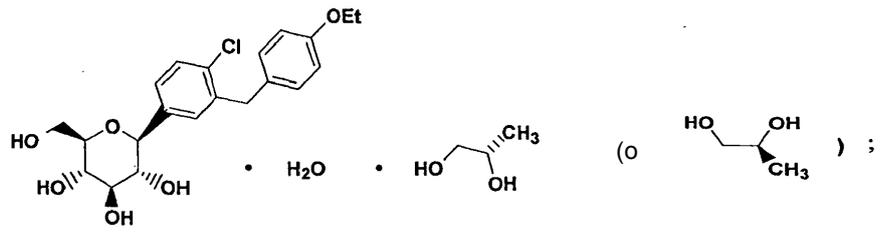
30 El documento WO 02/083066 describe complejos de aminoácidos de C-aril glucósidos para el tratamiento de diabetes. El documento WO 2004/063209 describe 1-C-(6-cloro-4'-etoxidifenilmetano-3-il-β-D-glucopiranososa y los complejos de L-fenilalanina correspondientes de la misma.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 35 Un aspecto de la invención se refiere a estructuras cristalinas de un compuesto de la fórmula I

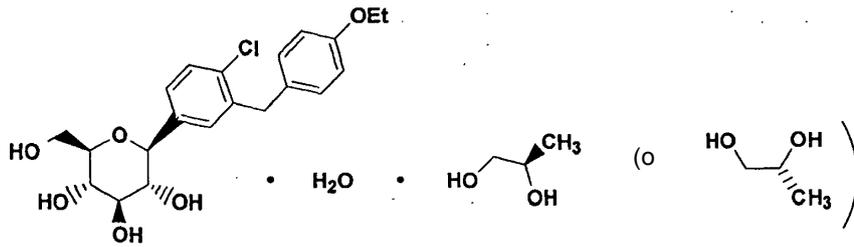


a composiciones farmacéuticas que contienen estructuras cristalinas del compuesto I, incluyendo la estructura de (S)-propilenglicol monohidrato ((S)-PG) Ia, que es la forma SC-3



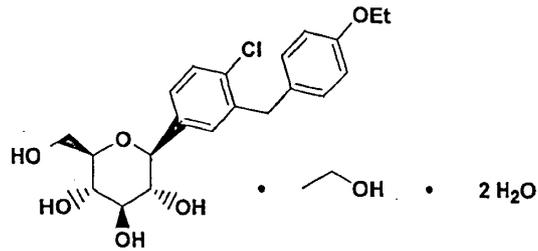
Compuesto la

la estructura de (R)-propilenglicol monohidrato ((R)-PG) Ib que es la forma SD-3



Compuesto Ib

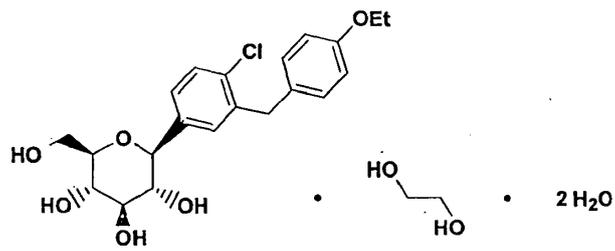
la estructura de etanol o monoetanol dihidrato Ic que es la forma SA-1



5

Compuesto Ic

la estructura de monoetilenglicol dihidrato Id que es la forma SB-1



Etilenglicol

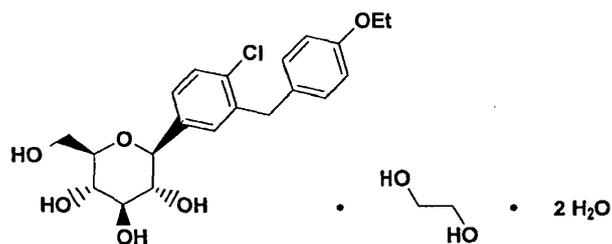
Compuesto Id;

10

Forma SB-1

y

la estructura de monoetilenglicol dihidrato le que es la forma SB-2



Etilenglicol

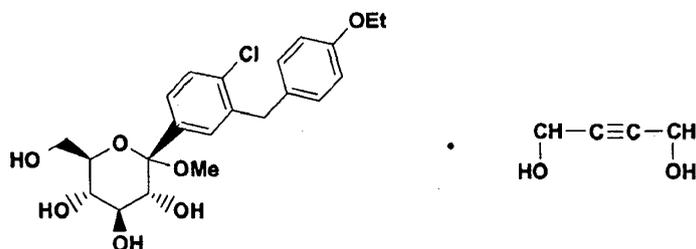
Compuesto Ie;

Forma SB-2

a procedimientos para preparar tales estructuras cristalinas;

5 El compuesto de fórmula I en forma de un sólido no cristalino se describe en la patente U.S. nº 6.515.117.

Además, en otro aspecto de la invención, también se proporciona un compuesto cristalino If que tiene la estructura

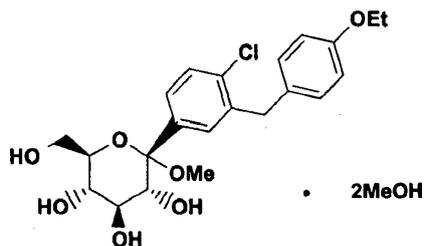


If ;

(también denominado como el “solvato de 1,4-butino-diol” o “solvato de butino-diol”); y

10 un procedimiento para preparar tal estructura cristalina y usar tal estructura cristalina para preparar el compuesto cristalino Ia (S)-PG.

En todavía otro aspecto de la presente invención, también se proporciona un compuesto cristalino Ig que tiene la estructura

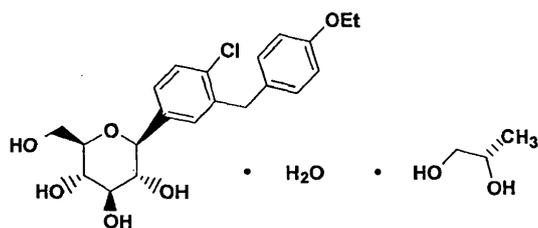


Ig

15 también denominado como el “solvato de dimetanol”, y un procedimiento para preparar el solvato de dimetanol Ig y usar Ig para preparar el compuesto cristalino Ia (S)-PG.

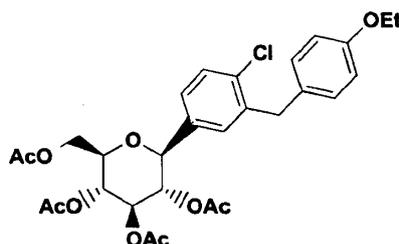
El solvato de dimetanol Ig y el solvato de 1,4-butino-diol If se pueden usar como intermedios en la preparación del compuesto cristalino de fórmula I de la invención.

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto cristalino (S)-PG de la estructura Ia (forma SC-3)



Compuesto Ia

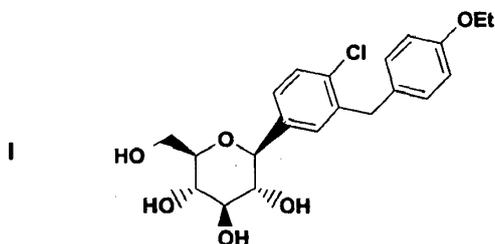
que incluye las etapas de proporcionar un compuesto A (preparado como se describe en la Solicitud U.S. Serie nº 10/745.075, presentada el 23 de diciembre de 2003, Ejemplos 17 a 20), de la estructura



5

Compuesto A,

tratar el compuesto A con un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol, y una base acuosa tal como hidróxido de sodio, y agua, si es necesario, en una atmósfera inerte, y temperatura elevada, si es necesario, añadiendo un ácido tal como ácido clorhídrico para neutralizar la mezcla de reacción, para formar el compuesto I de la estructura



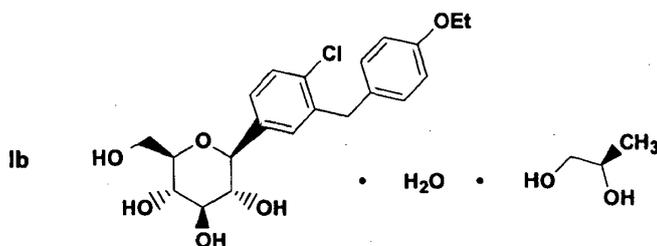
10

Compuesto I,

y tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto I con un disolvente orgánico tal como metil t-butil éter, un acetato de alquilo tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, o acetato de butilo, y (S)-propilenglicol, opcionalmente añadiendo cristales de siembra del (S)-PG compuesto Ia (forma SC-3) a la mezcla, para formar (S)-PG compuesto Ia (forma SC-3).

15

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto cristalino (R)-PG de la estructura Ib (forma SD-3)

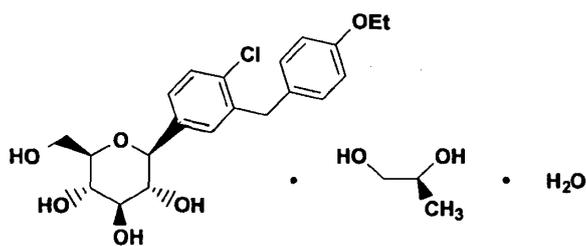


(R)-propilenglicol

que es similar al procedimiento para preparar (S)-PG (forma SC-3) la descrito anteriormente, excepto que se emplea (R)-propilenglicol en lugar de (S)-propilenglicol.

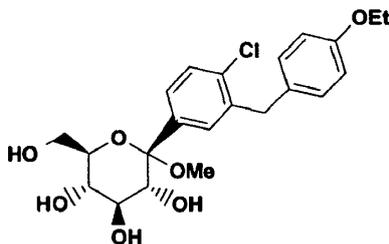
20

En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un nuevo procedimiento para preparar compuesto Ia



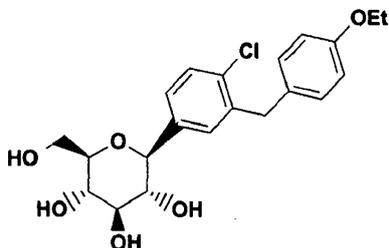
cristalino
(S)-PG (SC-3) la,

que incluye la etapa de reducir un compuesto B de la estructura



B

para eliminar el grupo metoxi tratando el compuesto B (preparado como se describe en la Solicitud U.S. Serie n° 10/745.075, presentada el 23 de diciembre de 2003, Ejemplo 17), o un solvato cristalino tal como el solvato de dimetanol Ig o el solvato de 1,4-butino-diol (If), con un agente reductor, tal como hidruro de trietilsililo, y un agente activante que es un ácido de Lewis, tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ o $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, y un disolvente orgánico tal como CH_3CN , y agua añadida, separar el compuesto de la estructura I



I

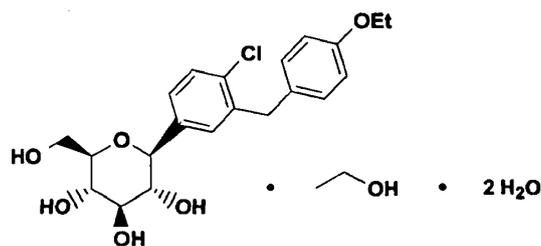
y tratar el compuesto I con (S)-propilenglicol en presencia de un disolvente tal como t-butilmetil éter, opcionalmente con cristales de siembra del compuesto la ((S)-PG), para formar una suspensión de cristales de compuesto la ((S)-PG), y separar el compuesto la ((S)-PG).

El procedimiento anterior de la invención es una operación en un solo recipiente, que minimiza la producción de intermedios, dando como resultado un rendimiento mejorado y prioridad del compuesto cristalino final la.

El compuesto cristalino la, que también se denomina como el solvato de (S)-propilenglicol del compuesto I, es una estructura cristalina nueva y es parte de la presente invención.

El compuesto de fórmula B (forma amorfa) se describe en la Solicitud U.S. Serie n° 10/745.075, presentada el 23 de diciembre de 2003.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar la forma de mono-EtOH-dihidrato (estructura etanólica o de EtOH) SA-1 que tiene la estructura Ic

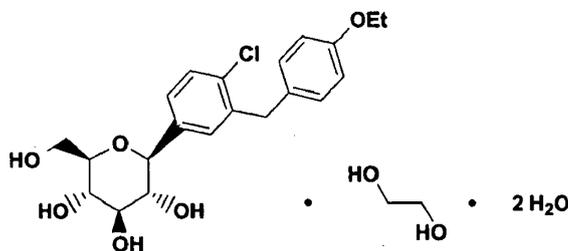


Ic

que incluye las etapas de disolver el compuesto I en etanol y enfriar la disolución hasta -20°C para formar cristales de fórmula Ic forma SA-1.

5 El compuesto I se puede preparar disolviendo el compuesto A en etanol calentando preferiblemente hasta ebullición para formar un producto oleoso que es el compuesto I.

En todavía otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para formar la estructura de etilenglicol dihidrato de fórmula Id



Etilenglicol

Id

10

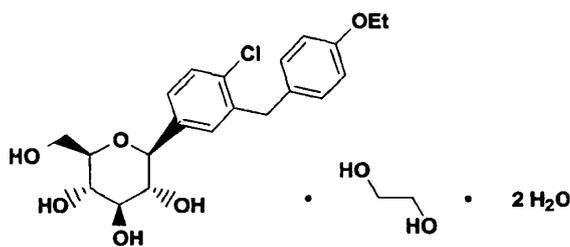
Forma SB-1

que incluye las etapas de disolver el compuesto I en etilenglicol acuoso, preferiblemente con calentamiento,

opcionalmente, con enfriamiento, añadir cristales de siembra de la forma cristalina de (S)-propilenglicol SC-3 (Ia) a la disolución anterior, y recuperar cristales de la forma de hidrato de etilenglicol SB-1 (Id).

15

En una realización adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para formar la estructura de etilenglicol dihidrato forma SB-2



Etilenglicol

Ie

Forma SB-2

que incluye las etapas de:

20

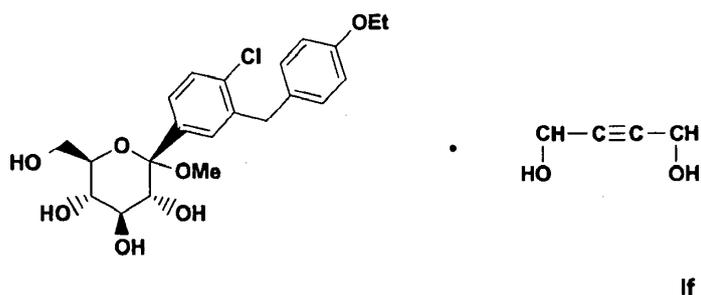
disolver el compuesto I en etilenglicol acuoso, preferiblemente con calentamiento;

opcionalmente, con enfriamiento, añadir cristales de siembra de la forma cristalina de mono-EtOH-dihidrato SA-1 (Ic) a la disolución anterior; y

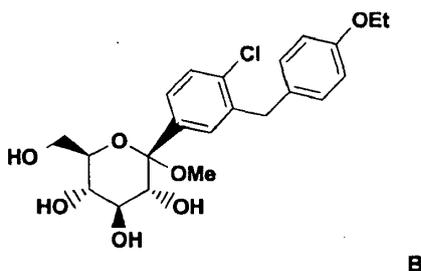
recuperar cristales de etilenglicol dihidrato forma SB-2 (Ie).

25

En todavía otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el solvato cristalino de 1,4-butino-diol If



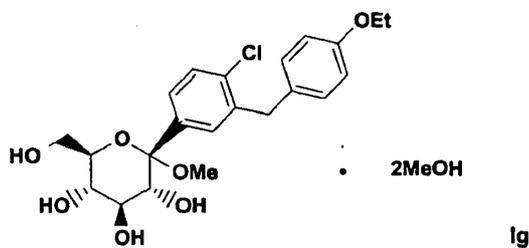
que incluye las etapas de disolver el compuesto base B



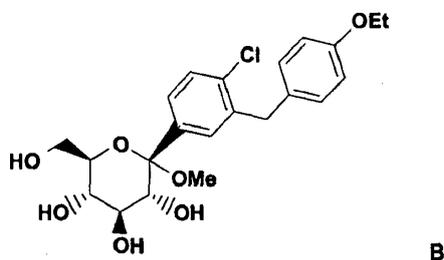
- 5 en un acetato de alquilo, tal como acetato de etilo, acetato de propilo o acetato de butilo, o un alcohol tal como isopropanol o butanol, o agua, añadir 2-butino-1,4-diol a la disolución del compuesto B, calentar la mezcla resultante hasta que se disuelva el diol, enfriar la mezcla, y recuperar cristales del solvato de 1,4-butino-diol If. Se puede emplear tolueno o heptano como antisolvente cuando el solvato If se cristaliza en acetato de alquilo.

El solvato de 1,4-butino-diol If se puede aislar y usar para preparar el compuesto I o el compuesto Ia en un procedimiento continuo o en un procedimiento por lotes como se describe aquí en lo sucesivo.

- 10 Además, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el solvato de dimetanol cristalino Ig



en el que el compuesto base B



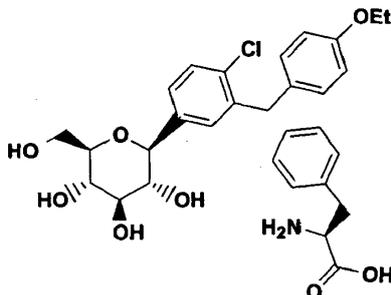
- 15 se trata con metanol para formar el solvato de dimetanol cristalino Ig.

Todavía adicionalmente según la invención, se proporciona un procedimiento para preparar el solvato de dimetanol cristalino Ig en el que el compuesto base B se disuelve en una mezcla de metanol/tolueno o en una mezcla de metanol/tolueno/heptano, o en una mezcla de metanol/tolueno/acetato de etilo u otro acetato de alquilo, sembrando con cristales de siembra de solvato de dimetanol Ig.

- 20 El solvato de dimetanol Ig y el solvato de 1,4-butino-diol If se pueden usar para preparar compuesto cristalino Ia como se describe aquí.

En aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el complejo cristalino

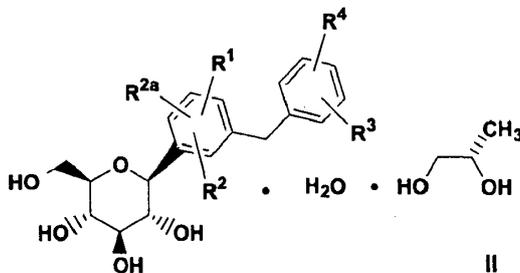
1:1 con la estructura de L-fenilalanina Ik forma 2



Compuesto Ik

5 que incluye las etapas de formar una disolución de L-fenilalanina en agua calentada a una temperatura de alrededor de 75 a alrededor de 85°C, mezclar la disolución de L-fenilalanina con compuesto I, calentar la disolución resultante a una temperatura de alrededor de 75 a alrededor de 85°C, y permitir que la disolución resultante se enfríe hasta la temperatura ambiente para formar el compuesto Ik.

Otro aspecto de la invención se refiere a estructuras cristalinas de un compuesto de la fórmula II



10 que también se denomina como la estructura cristalina de (S)-propilenglicol ((S)-PG) II, en la que:

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SR^{5a}$ o halógeno;

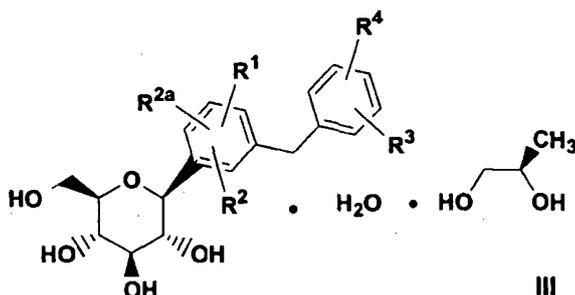
15 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5b} , alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CONR^6R^{6a}$, $-CO_2R^{5c}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5d})R^{6d}$, $-CN$, $-NHCOR^{5e}$, $-NHSO_2R^{5f}$, $-NHSO_2Arilo$, $-SR^{5g}$, $-SOR^{5h}$, $-SO_2R^{5i}$, $-SO_2Arilo$, o un heterociclo de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 ó 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO_2 , o R^3 y R^4 , junto con los carbonos a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete miembros anulares que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, que son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} y R^{5i} son independientemente alquilo; y

20 R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R^6 y R^{6a} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete miembros anulares que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, que son N, O, S, SO, y/o SO_2 .

Además, según la invención, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen una estructura cristalina del compuesto II, y procedimientos para preparar tal estructura cristalina II.

Todavía otro aspecto de la invención se refiere a estructuras cristalinas de un compuesto de la fórmula III



25

que también se denomina como la estructura cristalina de (R)-propilenglicol ((R)-PG) III, en la que

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SR^{5a}$ o halógeno;

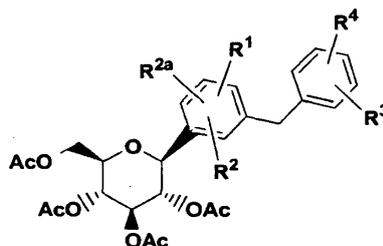
R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5b} , alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CONR^{6a}$, $-CO_2R^{5c}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5d})R^{6d}$, $-CN$, $-NHCOR^{5e}$, $-NHSO_2R^{5f}$, $-NHSO_2$ Arilo, $-SR^{5g}$, $-SOR^{5h}$, $-SO_2R^{5i}$, $-SO_2$ Arilo, o un heterociclo de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, que son N, O, S, SO, y/o SO_2 , o R^3 y R^4 , junto con los carbonos a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete miembros anulares que puede contener 1 a 4 átomos en el anillo, que son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} y R^{5i} son independientemente alquilo; y

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquiloarilo o cicloalquilo, o R^6 y R^{6a} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete miembros anulares que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, que son N, O, S, SO, y/o SO_2 .

Además, según la invención, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen la estructura cristalina del compuesto III, y procedimientos para preparar tal estructura cristalina III.

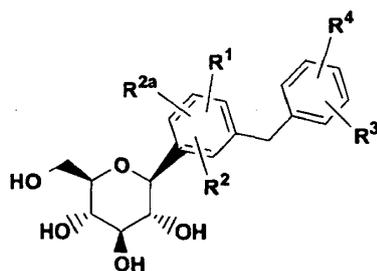
En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto cristalino (S)-PG de la estructura II, que incluye las etapas de proporcionar un compuesto C (incluyendo cuando R^3 o R^4 es alquenoilo o alquinoilo, todos los cuales se pueden preparar usando procedimientos como se describe en la Solicitud U.S. Serie nº 10/745.075, presentada el 23 de diciembre de 2003, Ejemplos 17 a 20), de la estructura



Compuesto C,

en la que R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 y R^4 son como se describen anteriormente;

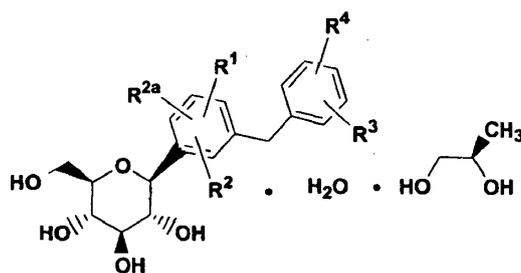
tratar el compuesto C con un disolvente alcohólico tal como metanol, y base acuosa tal como hidróxido de sodio, y agua, si es necesario, bajo una atmósfera inerte, y temperatura elevada para formar el compuesto D de la estructura



Compuesto D

y tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto D con un disolvente orgánico tal como metil t-butil éter, un acetato de alquilo tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, o acetato de butilo, y (S)-propilenglicol, opcionalmente añadiendo cristales de siembra de (S)-PG compuesto II a la mezcla, para formar (S)-PG compuesto II.

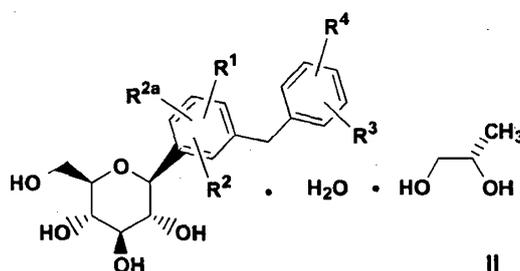
En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto cristalino (R)-PG de la estructura III



(R)-propilenglicol III

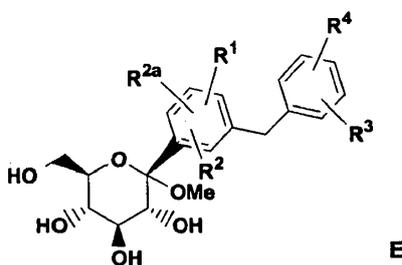
que es similar al procedimiento para preparar (S)-PG II descrito anteriormente, excepto que se emplea (R)-propilenglicol en lugar de (S)-propilenglicol.

- 5 En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un nuevo procedimiento para preparar el compuesto II



II

que incluye la etapa de reducir un compuesto E de la estructura



E

- 10 (que se describe en la Solicitud U.S. Serie nº 10/745.075, presentada el 23 de diciembre de 2003) para eliminar el grupo metoxi tratando el compuesto E con un agente reductor, tal como hidruro de trietilsililo y un grupo activante que es un ácido de Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, y un disolvente orgánico tal como CH_3CN , y agua, separar el compuesto de la estructura D y tratar el compuesto D con (S)-propilenglicol en presencia de un disolvente tal como t-butilmetil éter, opcionalmente con cristales de siembra del compuesto II ((S)-PG), para formar una suspensión de cristales de compuesto II ((S)-PG), y separar el compuesto II ((S)-PG).

- 15 El procedimiento anterior de la invención es una operación en un solo recipiente que minimiza la producción de intermedios.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La invención se ilustra con referencia a los dibujos que se acompañan descritos a continuación.

- 20 La FIGURA 1 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo calculado (simulado a 25°C) y observado (experimental a temperatura ambiente) de la estructura cristalina de (S)-PG Ia, forma SC-3.

La FIGURA 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo observado (experimental a temperatura ambiente) de la estructura cristalina de (R)-PG Ib.

La FIGURA 3 muestra el espectro de CPMAS de RMN ^{13}C para la estructura cristalina de (S)-PG Ia forma SC-3.

- 25 La FIGURA 4 muestra el espectro de CPMAS de RMN ^{13}C para la estructura cristalina de (R)-PG Ib.

La FIGURA 5 muestra una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la estructura cristalina de (S)-PG de Ia, forma SC-3.

La FIGURA 6 muestra una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la estructura cristalina de (R)-PG de lb, forma SD-3.

La FIGURA 7 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la estructura cristalina de (S)-PG del compuesto de forma la, forma SC-3.

5 La FIGURA 8 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la estructura cristalina de (R)-PG de lb.

La FIGURA 9 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo observado (experimental a temperatura ambiente) de la estructura cristalina del solvato de 1,4-butino-diol lf.

10 La FIGURA 10 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo observado (experimental a temperatura ambiente) de la estructura cristalina del solvato de dimetanol lg.

La FIGURA 11 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la estructura cristalina del solvato de 1,4-butino-diol lf.

La FIGURA 12 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la estructura cristalina del solvato de dimetanol de lb.

15 La FIGURA 13 es una representación esquemática de un montaje de reacción continua.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, al menos en parte, estructuras cristalinas del compuesto I como un nuevo material.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. En ciertas realizaciones preferidas, las estructuras cristalinas del compuesto I de la invención está en forma sustancialmente pura. La expresión "sustancialmente pura", como se usa aquí, significa un compuesto que tiene una pureza mayor que 90%,
25 incluyendo, por ejemplo, alrededor de 91%, alrededor de 92%, alrededor de 93%, alrededor de 94%, alrededor de 95%, alrededor de 96%, alrededor de 97%, alrededor de 98%, alrededor de 99%, y alrededor de 100%.

30 La capacidad de un compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas se conoce como polimorfismo. Como se usa aquí, "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes ordenaciones espaciales de las moléculas, átomos, y/o iones que forman el cristal. Aunque los polimorfos tienen la misma composición química, difieren en el empaquetamiento y la ordenación geométrica, y pueden mostrar diferentes propiedades físicas tales como punto de fusión, forma, color, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, disolución, y similares. Dependiendo de su relación temperatura-estabilidad, dos polimorfos pueden ser monotrópicos o enantiotrópicos. Para un sistema monotrópico, la estabilidad relativa entre las dos fases sólidas permanece sin cambio a medida que cambia la temperatura. Por el contrario, en un sistema enantiotrópico, existe
35 una temperatura de transición a la que se invierte la estabilidad de las dos fases. (Theory and Origin of Polymorphism en "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" (1999) ISBN:-8247-0237).

40 Las muestras de las estructuras cristalinas de la invención se pueden proporcionar con homogeneidad de fase sustancialmente pura, indicando la presencia de una cantidad dominante de una estructura cristalina única y opcionalmente cantidades minoritarias de una o más estructuras cristalinas adicionales. La presencia de más de una estructura cristalina de la invención en una muestra se puede determinar mediante técnicas tales como difracción de rayos X de polvo (PXRD) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear del estado sólido (SSNMR). Por ejemplo, la presencia de picos extra en la comparación de un patrón de PXRD medido experimentalmente (observado) con un patrón de PXRD simulado (calculado) puede indicar más de una estructura cristalina en la muestra. El PXRD simulado se puede calcular a partir de los datos de rayos X de cristal único. (Véase Smith, D.K., "A
45 FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, abril 1963; véase también Yin. S., Scaringe, R.P., DiMarco, J., Galella, M. y Gougoutas, J.Z., American Pharmaceutical Review, 2003, 6, 2, 80). Preferiblemente, la estructura cristalina tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura como se indica por menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, y más preferiblemente menos de 2% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra
50 que están ausentes del patrón de PXRD simulado. Lo más preferido es una estructura cristalina de la invención que tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos de 1% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

55 Las diversas estructuras cristalinas de la invención descritas aquí pueden ser distinguibles entre sí mediante el uso de diversas técnicas analíticas conocidas por alguien de pericia normal en la técnica. Tales técnicas incluyen, pero no se limitan a, espectroscopía de resonancia magnética nuclear del estado sólido (SSNMR), difracción de rayos X de

polvo (PXRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), y/o análisis termogravimétrico (TGA).

PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS

5 Las estructuras cristalinas de la invención se pueden preparar mediante una variedad de métodos, incluyendo, por ejemplo, cristalización o recristalización en un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una masa fundida, transformación en estado sólido a partir de otra fase, cristalización de un fluido supercrítico, y pulverización por chorro. Las técnicas para cristalización o recristalización de estructuras cristalinas en una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, sembrar con cristales una mezcla de disolventes sobresaturada de la molécula y/o sal, liofilización de la mezcla de disolvente, y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Se pueden emplear técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar estructuras cristalinas, incluyendo polimorfos.

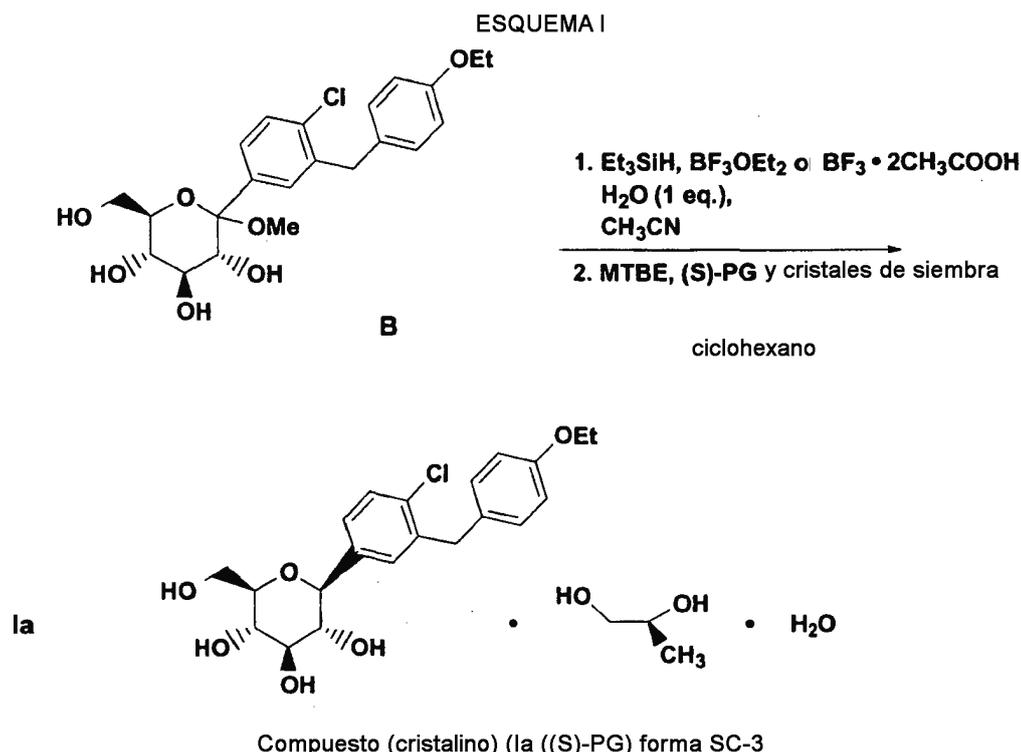
10 Los cristales de fármacos, incluyendo polimorfos, los métodos de preparación, y la caracterización de cristales de fármacos se discuten en Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, Y J.G. Stowell, 2ª Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

15 Se pueden añadir cristales de siembra a cualquier mezcla de cristalización, para promover la cristalización. Como estará claro para el experto, la siembra se usa como un medio para controlar el crecimiento de una estructura cristalina particular, o como un medio para controlar la distribución de tamaños de partículas del producto cristalino. En consecuencia, el cálculo de la cantidad de cristales de siembra necesaria depende del tamaño del cristal de siembra disponible y del tamaño deseado de una partícula media del producto, como se describe, por ejemplo, en "Programmed cooling of batch crystallizers", J.W. Mullin y J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377. 20 En general, se necesitan cristales de siembra de pequeño tamaño para controlar de forma eficaz el crecimiento de cristales en el lote. Los cristales de siembra de pequeño tamaño se pueden generar tamizando, moliendo, o micronizando cristales más grandes, o mediante microcristalización de disoluciones. Se debe de tener cuidado de que la molienda o micronización de los cristales no dé como resultado ningún cambio en la cristalinidad de la estructura cristalina deseada (es decir, cambio a amorfa o a otro polimorfo).

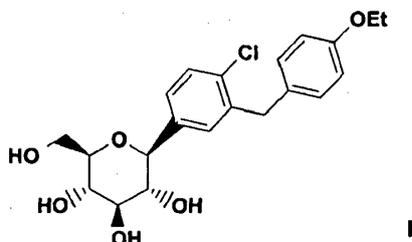
25 Como se usa aquí, la expresión "temperatura ambiente" o "RT" representa una temperatura ambiente de 20 a 25°C (68-77°F).

En general, a la hora de preparar el compuesto cristalino la como se describe más abajo, se empleará un disolvente o disolventes para permitir la formación del compuesto cristalino la, que tenga preferiblemente una densidad aparente como se describe más abajo.

30 El compuesto cristalino de la estructura la (S-PG) SC-3 de la invención, preparado según la siguiente reacción comprimida, se muestra en el Esquema I.



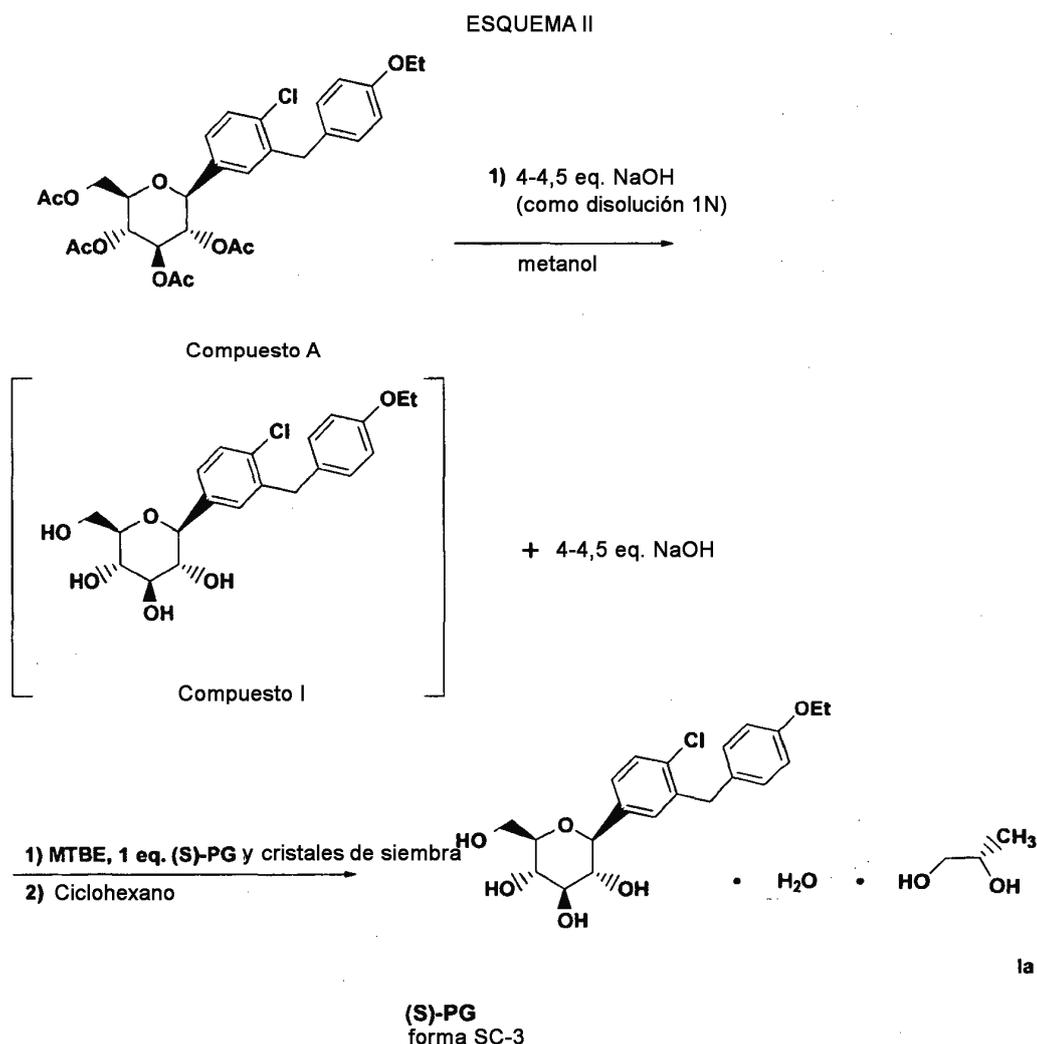
5 Como se observa en el Esquema I, el compuesto B o If o Ig (colectivamente denominados como compuesto B), en el que el compuesto B está en forma de un sólido amorfo o sólido cristalino (If o Ig), se trata con un agente reductor tal como hidruro de sililo, preferiblemente un hidruro de alquilsililo, más preferiblemente trietilsilano (o hidruro de trietilsililo), en presencia de un grupo activante que es un ácido de Lewis, tal como $\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, BBr_3 , BF_3OEt_2 , BCl_3 , o $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, preferiblemente BF_3OEt_2 o $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, y un disolvente orgánico tal como CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{tolueno}$ o $\text{CH}_3\text{CN}/\text{diclorometano}$, cloruro de metileno o agua, a una temperatura en el intervalo de alrededor de -15 a alrededor de 25°C , preferiblemente de 5 a alrededor de 10°C , para reducir el compuesto B y formar el compuesto base correspondiente I



10 que se separa de la mezcla de reacción y se trata con (S)-propilenglicol ((S)-PG) y un disolvente orgánico tal como un acetato de alquilo como se expone aquí anteriormente, preferiblemente acetato de isopropilo, o t-butil metil éter (MTBE), y opcionalmente cristales de siembra del compuesto ((S)-PG) la (relación molar de cristales de siembra la:compuesto B en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 10%, preferiblemente de 0,5% a alrededor de 3%), para formar una suspensión cristalina del compuesto ((S)-PG) Ia, y se separa compuesto cristalino ((S)-PG) Ia de la
15 suspensión cristalina.

Al llevar a cabo la reacción comprimida anterior del Esquema I, el agente reductor de sililo se empleará en una relación molar a compuesto B en el intervalo de alrededor de 1,2:1 a alrededor de 4,5:1, preferiblemente de alrededor de 2:1 a alrededor de 4:1, mientras que el grupo activante (ácido de Lewis) se empleará en una relación molar al agente reductor de sililo en el intervalo de alrededor de 1,2:1 a alrededor de 4,5:1, preferiblemente de alrededor de 2:1 a alrededor de 4:1. (S)-propilenglicol ((S)-PG) se empleará en una relación molar a compuesto B en el intervalo de alrededor de 0,9:1 a alrededor de 1,5:1, preferiblemente de alrededor de 0,98:1 a alrededor de 1,2:1; el agua se empleará en una relación molar al (S)-PG en el intervalo de alrededor de 0,95:1 a alrededor de 5:1, preferiblemente de alrededor de 0,99:1 a alrededor de 2:1.

25 El compuesto cristalino de la estructura Ia ((S)-PG) forma SC-3 de la invención también se puede preparar según el Esquema de reacción II expuesto a continuación.



5 en el que el compuesto A se trata con un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico, preferiblemente metanol, agua y base acuosa tal como un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, KOH o LiOH, preferiblemente NaOH, preferiblemente en una atmósfera inerte tal como nitrógeno, a una temperatura elevada en el intervalo de alrededor de 50 a alrededor de 85°C, preferiblemente de alrededor de 60 a alrededor de 80°C, para formar el compuesto I.

La base acuosa se empleará en una relación molar de compuesto A en el intervalo de alrededor de 3,5:1 a alrededor de 5,5:1, preferiblemente de alrededor de 3:1 a alrededor de 5:1.

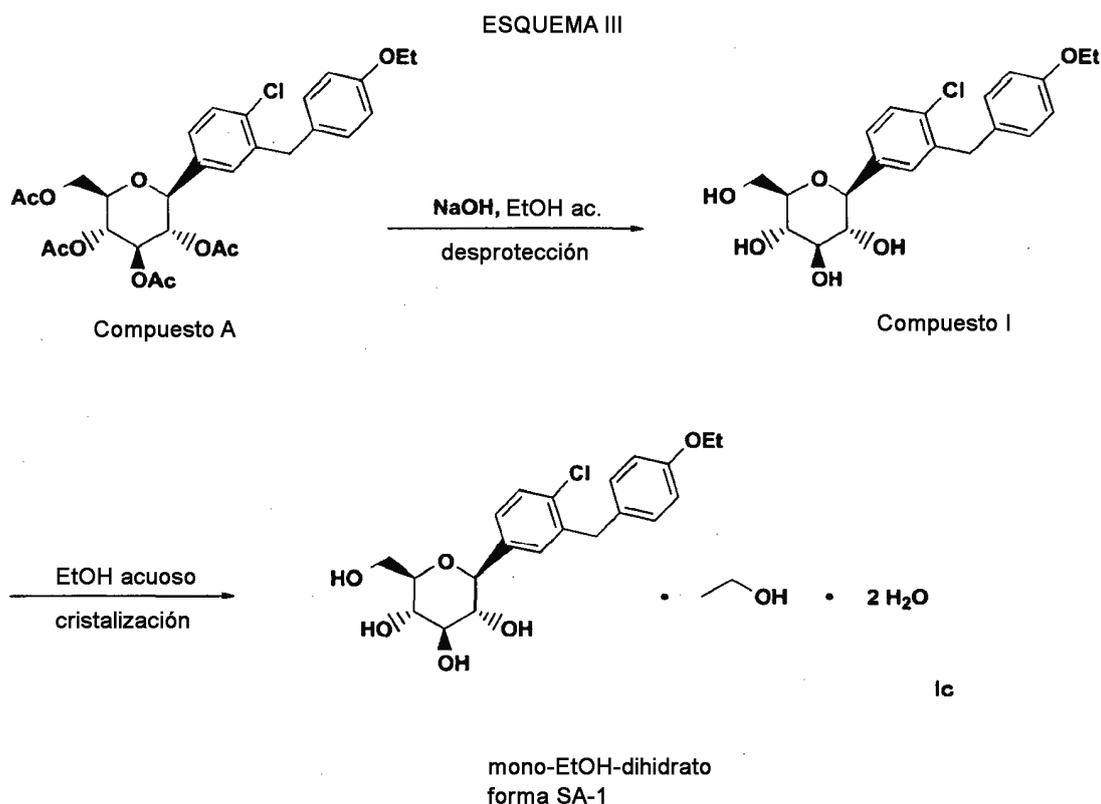
10 La mezcla de reacción que contiene el compuesto I se trata con un disolvente orgánico tal como metil-butil éter (MTBE) o un acetato de alquilo como se describe anteriormente, preferiblemente acetato de isopropilo, o MTBE, para separar el compuesto I, que se trata con (S)-propilenglicol para formar una suspensión espesa que contiene producto cristalino la (S)-PG, forma SC-3. Opcionalmente, se añaden a la mezcla de reacción cristales de siembra del compuesto ((S)-PG) la. El compuesto cristalino la se separa de la suspensión empleando procedimientos convencionales; por ejemplo, la suspensión del compuesto la se trata con un disolvente orgánico tal como

15 ciclohexano, iso-octano o metilciclohexano, preferiblemente ciclohexano, y se recupera el compuesto cristalino la.

Al llevar a cabo la formación del compuesto la, el (S)-PG se emplea en una relación molar a compuesto I con el intervalo de alrededor de 0,9:1 a alrededor de 1,5:1, preferiblemente de alrededor de 0,98:1 a alrededor de 1,2:1.

20 Como se indica aquí anteriormente, el solvato de (R)-propilenglicol Ib del compuesto I se puede preparar de manera similar al solvato de (S)-propilenglicol correspondiente la, excepto que se usa (R)-propilenglicol en lugar de (S)-propilenglicol.

El procedimiento de la invención para preparar la forma de mono-EtOH-dihidrato (etanol o EtOH/estructura) SA-1 (compuesto Ic) se muestra en el Esquema III más abajo.



5 en el que el compuesto A se disuelve en etanol calentando hasta ebullición, añadiendo después agua en una relación en volumen al etanol en el intervalo de alrededor de 1:1 a alrededor de 3:1, preferiblemente de alrededor de 1,5:1 a alrededor de 2,5:1. Se añade etanol, y la mezcla se enfría hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -10°C a alrededor de -30°C, preferiblemente de alrededor de -15°C a alrededor de -25°C. El compuesto Ic se recupera como cristales del mono-EtOH-dihidrato.

El procedimiento de la invención para preparar las estructuras de etilenglicol dihidrato forma SB-1 y forma SB-2 (compuestos Id y le, respectivamente) se lleva a cabo según lo siguiente.

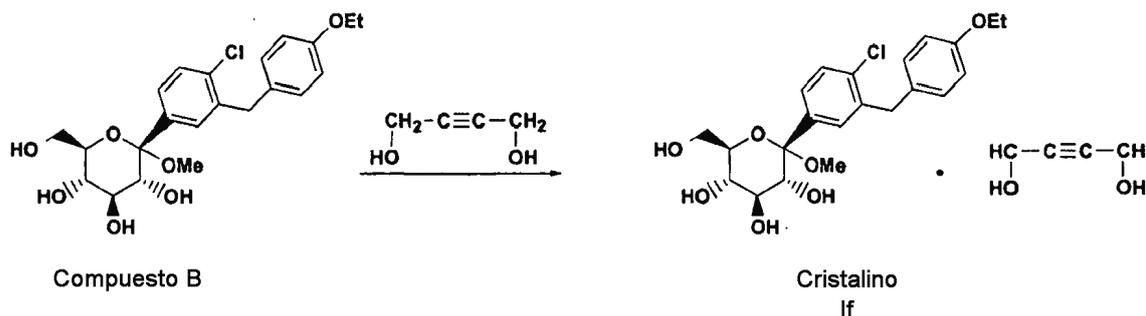
10 La forma SB-1 del compuesto Id se prepara disolviendo el compuesto A en etilenglicol acuoso (agua:etilenglicol de alrededor de 1:1 a alrededor de 0,4:1, preferiblemente de alrededor de 0,7:1 a alrededor de 0,5:1), calentando a una temperatura en el intervalo de alrededor de 35 a alrededor de 55°C, preferiblemente de alrededor de 40 a alrededor de 50°C, durante alrededor de 1,5 a alrededor de 2 horas, preferiblemente de alrededor de 0,30 min. a alrededor de 1 hora. La mezcla se enfría hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de 10 a alrededor de 22°C, preferiblemente de alrededor de 14 a alrededor de 16°C, y los cristales de siembra de los cristales de mono-EtOH-dihidrato Ic o los cristales de etilenglicol dihidrato forma SB-1 Id se añaden en una relación molar a compuesto A en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 10%, preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 3%, para formar el cristal de etilenglicol dihidrato forma SB-1 Id.

20 Según la presente invención, el cristal de etilenglicol dihidrato forma SB-2 le se forma disolviendo el compuesto A en etilenglicol acuoso (agua:etilenglicol de alrededor de 1:1 a alrededor de 0,4:1, preferiblemente de alrededor de 0,7:1 a alrededor de 0,5:1), calentando a una temperatura en el intervalo de alrededor de 35 a alrededor de 55°C, preferiblemente de alrededor de 40 a alrededor de 50°C, durante alrededor de 1,5 a alrededor de 2 horas, preferiblemente de alrededor de 0,30 min. a alrededor de 1 hora. La mezcla se enfría hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de 10 a alrededor de 30°C, preferiblemente de alrededor de 20 a alrededor de 25°C, y se añaden cristales de siembra de los cristales de etilenglicol dihidrato forma SB-2 le en una relación molar a compuesto A en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 10%, preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 3%, para formar el cristal de etilenglicol dihidrato forma SB-2 le.

25 El procedimiento de la invención para preparar la forma cristalina del compuesto B, esto es, If, se lleva a cabo según el Esquema IV expuesto más abajo.

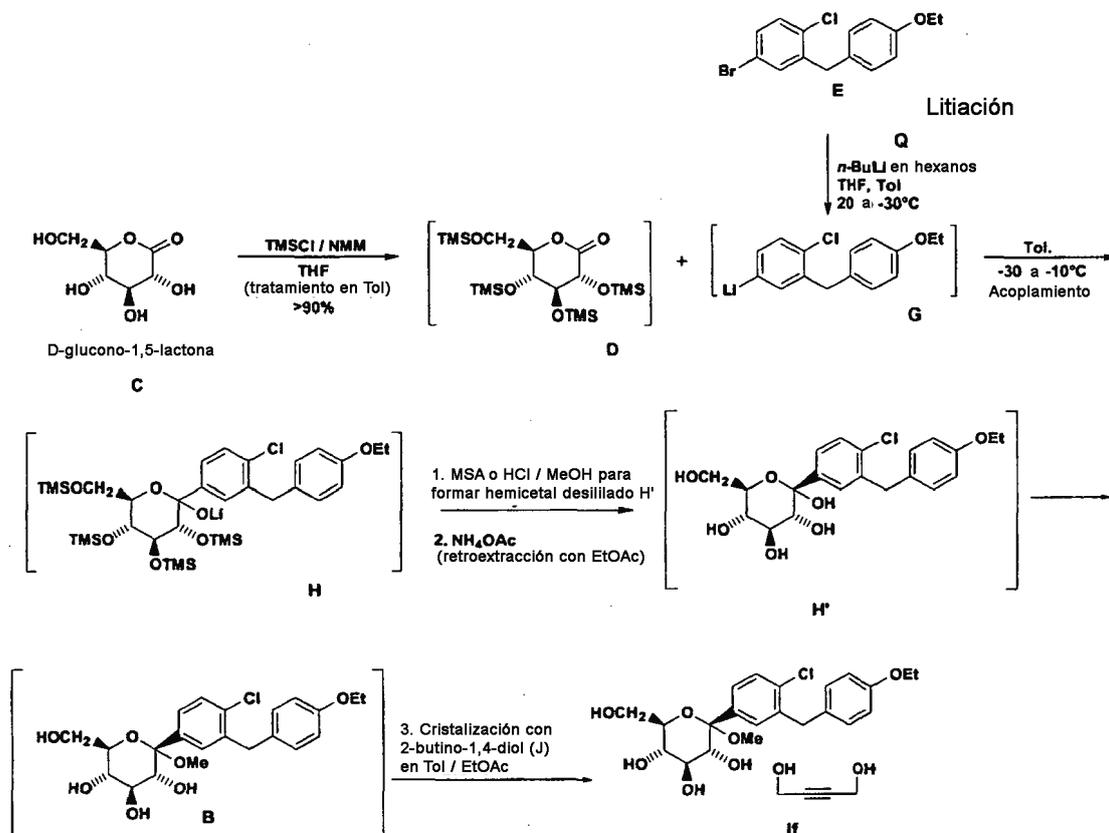
El solvato de 1,4-butino-diol cristalino If de la invención se prepara según el siguiente Esquema IV de reacción.

ESQUEMA IV



- 5 en el que el compuesto B no cristalino (que se puede preparar como se describe en la solicitud de patente U.S. Serie nº 10/745.075 presentada el 23 de diciembre de 2003, o en la patente U.S. nº 6.515.117), preferiblemente en forma sustancialmente pura (por ejemplo 50 a 100% pura), se mezcla con tolueno/acetato de alquilo (tal como acetato de etilo), y la mezcla se calienta hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de 50 a alrededor de 70°C, preferiblemente de alrededor de 55 a alrededor de 65°C, se añade 2-butino-1,4-diol y se calienta como antes hasta que se disuelve el diol, se añaden cristales de siembra del compuesto If, y la mezcla se enfría para formar cristales del compuesto If.
- 10 En un procedimiento alternativo para preparar el compuesto cristalino If, el compuesto B se disuelve en un acetato de alquilo (tal como acetato de butilo) o una mezcla de acetato de alquilo/heptano (0,5:1 a 1,5:1) a una temperatura elevada en el intervalo de alrededor de 50 a alrededor de 70°C, preferiblemente de alrededor de 55 a alrededor de 65°C, se añade 1,4-butino-diol, y la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente para formar cristales del compuesto If.
- 15 En una realización preferida, el compuesto If se cristaliza en una mezcla de compuesto B y tolueno/acetato de alquilo (por ejemplo acetato de etilo) que contiene una relación en volumen de tolueno a acetato de alquilo en el intervalo de alrededor de 1:1 a alrededor de 19:1, preferiblemente de alrededor de 4:1 a alrededor de 9:1. La mezcla de tolueno/acetato de alquilo incluirá suficiente tolueno para proporcionar una relación molar con compuesto B en el intervalo de alrededor de 40:1 a alrededor de 90:1, preferiblemente de alrededor de 60:1 a alrededor de 80:1, para permitir la formación del solvato de 1,4-butino-diol If.
- 20 La cristalización para formar el solvato de 1,4-butino-diol If se puede efectuar más fácilmente empleando cristales de siembra del compuesto If en una cantidad de alrededor de 0,1 a alrededor de 10%, preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 3%, basado en el peso del compuesto de partida B.
- 25 En otra realización preferida, el compuesto If (que puede estar purificado o no) se cristaliza en una mezcla de compuesto B y acetato de alquilo/heptano (preferiblemente acetato de butilo/tolueno) opcionalmente sembrando con cristales de siembra del compuesto cristalino If empleando de alrededor de 0,1 a alrededor de 10%, preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 3% de cristales de siembra de If basado en el peso del compuesto de partida B. El acetato de alquilo se empleará en una relación en volumen con heptano en el intervalo de alrededor de 0,5:1 a alrededor de 2:1, preferiblemente de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:1,5.
- 30 El solvato de 1,4-butino-diol cristalino If también se puede preparar en un procedimiento continuo como se muestra en el Esquema IVA.
- La síntesis del solvato If implica dos etapas secuenciales con el compuesto E y el compuesto D: (1) litiación del compuesto E para generar un intermedio litiado G, y (2) acoplamiento del intermedio litiado G con el compuesto D.

ESQUEMA IVA



Haciendo referencia ahora a la Figura 22, se muestra un diagrama de flujo del procedimiento esquemático (similar al descrito en la patente U.S. n° 7.164.015). En esta realización, todo el proceso para preparar el compuesto If como se muestra en el Esquema IVA se realiza en condiciones no criogénicas. Un agente reaccionante aromático E que tiene un grupo adecuado para el intercambio de Li y de halógeno se almacena en una primera vasija 1 a temperatura ambiente. Se alimenta un reactivo de litio Q a una segunda vasija 2, también a temperatura ambiente. El agente reaccionante aromático E y el reactivo de litio Q se transfieren de las vasijas 1 y 2 vía bombas 3 y 4, respectivamente, a una primera mezcladora 5 estática encamisada. La temperatura de una reacción para producir una especie aniónica litiada está regulada de alrededor de -30°C a alrededor de 20°C, en la primera mezcladora 5 por un enfriador 6.

La especie aniónica litiada G así formada se alimenta directamente de la primera mezcladora 5 a una segunda mezcladora estática 22 a lo largo de una línea 19 de transferencia convencional. Se alimenta un agente reaccionante sustituido con carbonilo D a una tercera vasija 20 a temperatura ambiente y se transfiere vía la bomba 21 a través del enfriador 26, en el que se enfría hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -10 a alrededor de -30°C, y después se hace pasar a la segunda mezcladora 22 estática encamisada. Una reacción para producir un producto de glucósido H está regulada en la segunda mezcladora 22 con un segundo enfriador 23.

Se produce el procesamiento adicional en condiciones de glucosilación, en el que se alimenta H a un reactor convencional 25 en el que se trata con ácido en un disolvente alcohólico, preferiblemente MSA/MeOH o HCl/MeOH, para formar H' (hemiacetal desililado), que se convierte posteriormente en glucósido B. El tratamiento adicional posterior y la extracción nuevamente y cristalización con 2-butino-1,4-diol (J) en tolueno/EtOAc produce el producto cristalino If. El reactor 25 se puede mantener a temperatura ambiente o a otra temperatura no criogénica durante el transcurso de cualesquiera reacciones subsiguientes.

El reactivo de litio usado es deseablemente un reactivo de organolitio. Los reactivos de organolitio adecuados incluyen n-BuLi, s-BuLi y t-BuLi. Otros serán manifiestos para aquellos que tengan pericia normal en la técnica.

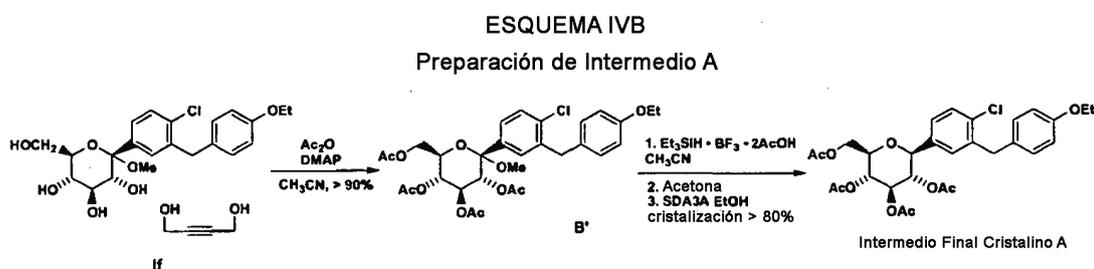
Tras terminar la reacción, el producto deseado If se puede aislar y purificar según técnicas ampliamente conocidas en el campo de la química orgánica (por ejemplo precipitación, extracción con disolventes, recristalización, y cromatografía). El compuesto desprotegido If puede ser él mismo un intermedio útil o un producto final. El compuesto If se puede hacer reaccionar adicionalmente para obtener sales de adición de ácidos o sales de bases farmacéuticamente aceptables del mismo, usando métodos que serán conocidos por aquellos que tengan pericia normal en la técnica.

La temperatura y el tiempo de reacción son dos parámetros importantes en el diseño del procedimiento continuo mostrado en el Esquema IVA: la litiación se puede hacer funcionar de forma continua de -30°C (o inferior) hasta 20°C (o superior), preferiblemente de alrededor de -17° a alrededor de -10°C, con minutos a segundos de tiempo de reacción. Para la reacción de acoplamiento subsiguiente, la corriente de derivado litiado G se mezcla adicionalmente con la corriente del compuesto D (la tercera alimentación) en una mezcladora. El flujo mixto se puede enviar entonces a un reactor de flujo si se necesita tiempo de reacción adicional para la terminación. La reacción de acoplamiento se puede operar de forma continua a mayores temperaturas, de -30°C a -10°C (o superior), preferiblemente de alrededor de -30° a alrededor de -20°C, con minutos a segundos de tiempo de reacción. La corriente de acoplamiento se envía entonces a un reactor discontinuo para reacciones posteriores como se describe aquí. Con el procesamiento continuo, las reacciones tanto de litiación como de acoplamiento se pueden integrar bien y operar a mayores temperaturas utilizando reactores de flujo más pequeños con control eficiente de la temperatura, en comparación con reactores por lotes criogénicos, en escala.

La temperatura de operación de la litiación continua en el procedimiento anterior puede ser tan alta como 20°C (no limitada a ella), preferiblemente -17 a -10°C, mientras genera >95 RAP, del intermedio litiado deseado G.

En la reacción de acoplamiento, el producto de acoplamiento del procedimiento anterior a -20°C a -30°C, osciló preferiblemente en 70-79 RAP.

El compuesto If se puede emplear para preparar el intermedio cristalino A como se muestra en el Esquema IVB.



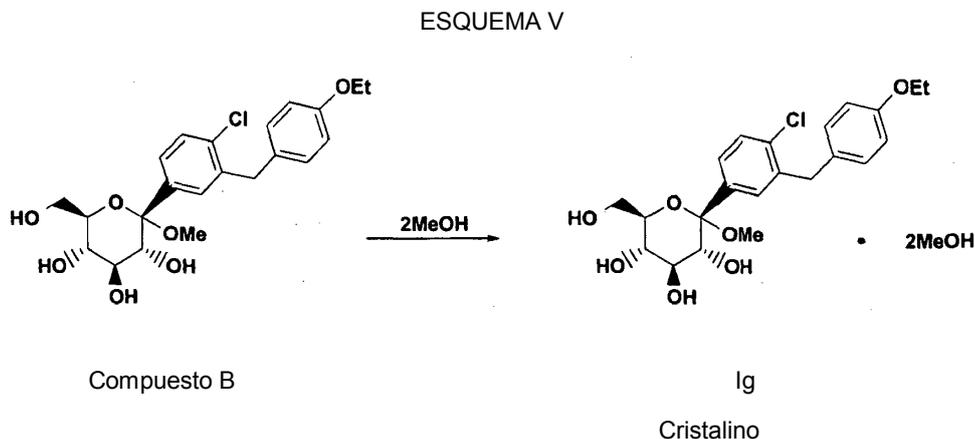
Haciendo referencia al Esquema IVB, el compuesto sólido If, DMAP sólida, acetonitrilo líquido, y anhídrido acético líquido se calientan hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de 70 a alrededor de 85°C, y se mantienen hasta que la reacción está terminada.

El lote se enfría (por ejemplo 5°C). A la mezcla de reacción se añade trietilsilano y complejo de trifluoruro de boro con ácido acético u otro ácido de Lewis (como se describe con respecto al Esquema I). Tras terminar la reacción, se añade acetona u otro disolvente. El lote se calienta (por ejemplo de alrededor de 20 a alrededor de 30°C) y se mantiene hasta que se consume el trietilsilano. Se añade NH₄OAc acuoso y el lote se mezcla, y se deja sedimentar hasta que se forman las fases superior e inferior. El volumen del lote de producto en la fase superior rica se reduce separando por destilación acetonitrilo hasta agitación mínima. Se añade SDA3A etanol a temperatura elevada (> 60°C).

El producto A cristalina enfriando o enfriando con siembra (5% en peso basado en el compuesto If molido en húmedo, molido con chorro de nitrógeno, o un lote previo).

El producto se recrystaliza como una torta húmeda o seca en SDA3A etanol.

El solvato cristalino de dimetanol Ig de la invención se prepara según el siguiente Esquema V de reacción.



35

5 en el que el compuesto no cristalino B (que se puede preparar como se describe en la solicitud de patente U.S. Serie nº 10/745.075, presentada el 23 de diciembre de 2003, o en la patente U.S. nº 6.515.117), preferiblemente en forma sustancialmente pura (50 a 100% pura), se disuelve en metanol, una mezcla de metanol/tolueno, o una mezcla de metanol/tolueno/heptano, una mezcla de metanol/metil t-butil éter (MTBE)/heptano, o una mezcla de metanol/tolueno/acetato de etilo u otro acetato de alquilo con agitación, para formar una suspensión blanca que contiene solvato cristalino de dimetanol Ig. El solvato cristalino de dimetanol Ig se puede recuperar de la suspensión usando procedimientos convencionales, tal como filtración.

El procedimiento anterior se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, aunque se pueden emplear temperaturas elevadas de hasta alrededor de 20-25°C para potenciar la cristalización.

10 En una realización preferida, el compuesto Ig se cristaliza en una mezcla de metanol/tolueno que contiene una relación en volumen de metanol a tolueno en el intervalo de alrededor de 6:1 a alrededor de 1:1, preferiblemente de alrededor de 3:1 a alrededor de 5:1. La mezcla de metanol/tolueno incluirá suficiente metanol para proporcionar una relación molar con el compuesto B en el intervalo de alrededor de 80:1 a alrededor de 10:1, preferiblemente de alrededor de 40:1 a alrededor de 20:1, para permitir la formación del solvato de dimetanol Ig.

15 La cristalización para formar solvato de dimetanol Ig se puede efectuar más fácilmente empleando cristales de siembra del compuesto Ig en una cantidad de alrededor de 0,1 a alrededor de 10%, preferiblemente de 0,5 a alrededor de 3% basado en el peso de compuesto de partida B.

20 En otra realización preferida, el compuesto Ig (que puede estar purificado o no) se cristaliza en una mezcla de metanol/tolueno/heptano con siembra con cristales de siembra de compuesto cristalino Ib empleando de alrededor de 0,1 a alrededor de 10%, preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 3% basado en el peso de compuesto de partida B. El metanol se empleará en una relación en volumen con tolueno en el intervalo de alrededor de 1:0,5 a alrededor de 1:6, preferiblemente de alrededor de 1:1,5 a alrededor de 1:2,5, y una relación en volumen de heptano:tolueno en el intervalo de alrededor de 2:1 a alrededor de 0,5:1, preferiblemente de alrededor de 1,3:1 a alrededor de 0,5:1.

25 Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir la invención con más detalle. Estos ejemplos, que exponen el mejor modo actualmente contemplado para llevar a cabo la invención, están destinados a ilustrar la invención.

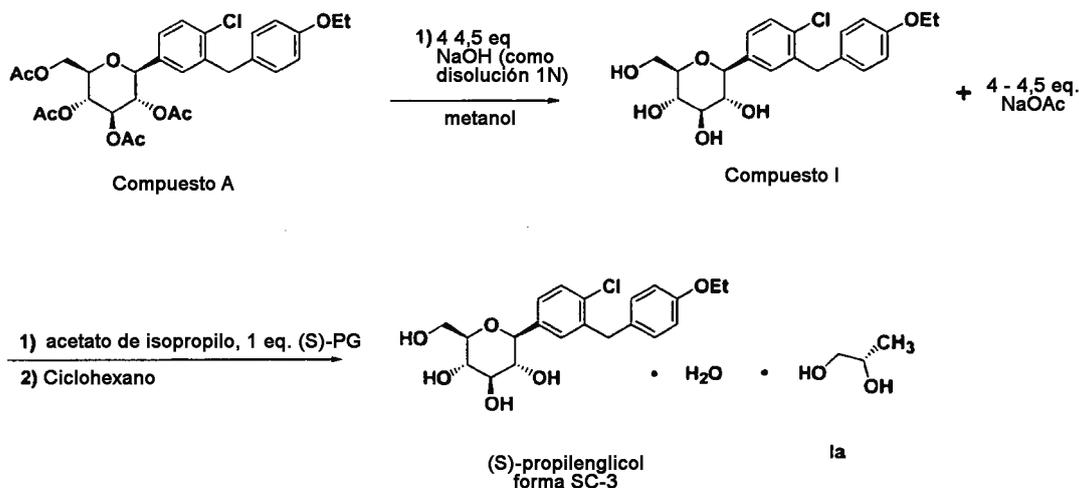
30 La preparación de compuestos de fórmula I se describe generalmente en la patente U.S. 6.414.126, y se describe específicamente en el Esquema 1 y en el Ejemplo 1 de la patente U.S. 5.515.117, patente U.S. 6.414.126, y patente U.S. 5.515.117. Las formas estables de compuestos de fórmula (I) se pueden cristalizar como solvatos (por ejemplo, hidratos).

EJEMPLOS

PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS

EJEMPLO 1

Preparación de Estructura de (S)-Propilenglicol ((S)-PG) - Forma SC-3 - Fórmula Ia



35

El Compuesto A se puede preparar como se describe en el Ejemplo 1, Parte E, de la patente U.S. 6.515.117.

Un reactor de vidrio de 10 l equipado con un termopar y una entrada de nitrógeno se cargó con MeOH (1,25 l), agua desionizada (3,6 l) seguido de NaOH acuoso al 50% (205,9 ml, 3,899 moles). La disolución residual de NaOH en el

cilindro de medida se transfirió con agua (94 ml) a la vasija de reacción. Se añadió Compuesto A (503,11 g, 0,872 moles), y la mezcla se agitó y se calentó hasta ~68°C durante 1,5 h. Después de 1 h, la temperatura del baño de circulación se redujo desde 80 hasta 70°C; la temperatura interna se puso a 65°C. Después de un total de 3 h, la HPLC¹ indicó la terminación de la reacción, Compuesto I AP ~99,5. Después de que la mezcla se enfrió hasta 25°C, se añadió acetato de isopropilo (2,5 l). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y después la capa acuosa se separó (pH = 12,5), y la capa orgánica se lavó con agua (1 l). Durante este lavado, el pH del sistema bifásico se ajustó hasta 6,0 con HCl conc. (5,0 ml), y después la capa acuosa se separó.² La capa orgánica se recogió en una vasija separada. El reactor se lavó con agua (2 l), con MeOH (2 l), y se inundó con gas nitrógeno. La disolución húmeda de compuesto B se volvió a cargar en el reactor, y se introdujo (S)-propilenglicol ((S)-PG) (67,03 g, 0,872 moles). Opcionalmente, se pueden añadir cristales de siembra de (S)-PG la en esta etapa. La cristalización instantánea produjo una suspensión espesa. Después de agitar durante 1 h, se añadió rápidamente ciclohexano (2,5 l) durante 10 minutos, y la agitación se continuó durante 21 h. El producto se filtró a través de un papel de filtro (Whatman #5, diámetro del embudo Buchner 24"). La filtración fue rápida y tardó alrededor de 15 minutos. La torta del filtro se lavó con una mezcla (1:1) de MTBE/ciclohexano (2 x 1 l), y se secó con succión durante 0,5 h. El sólido se transfirió a una bandeja de Pyrex y se secó a vacío (25 mm Hg) en un horno a 25-30°C durante dos días, hasta que el análisis del agua mediante KF correspondió a monohidrato (3,6% en peso). El producto (S)-PG la (0,425 kg, rendimiento 97%) se obtuvo como un sólido blanco níveo, HPLC³ AP 99,7.

Los cristales de siembra se pueden preparar disolviendo compuesto I en un disolvente tal como MTBE y tratando la disolución resultante con (S)-propilenglicol, y procediendo como se describe anteriormente sin el uso de siembra.

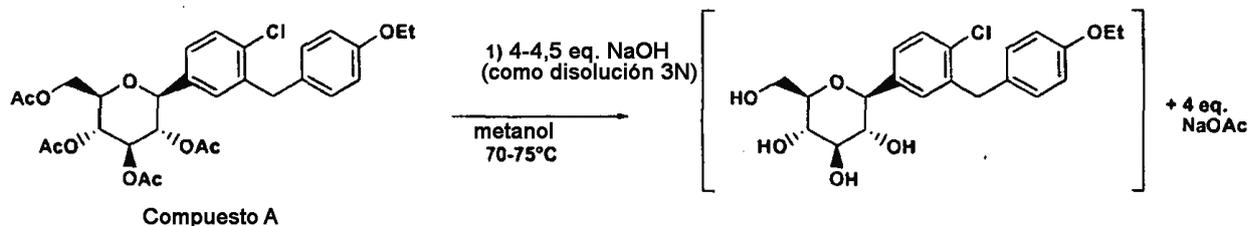
¹HPLC: Columna: YMC ODS-A (C-18) S3, 4,6 x 50 mm. Disolvente A: H₃PO₄ ac. al 0,2%. Disolvente B: 90% de CH₃CN/10% de H₂O %B de partida = 0, %B final = 100. Tiempo de gradiente 8 min.; tiempo de mantenimiento 3 min. Tiempo de parada de integración 11,0 min. Caudal 2,5 ml/min. Longitud de onda UV 220 nm.

²Se realizó la neutralización antes de la división de fases, para prevenir la contaminación del producto con NaOH. La estructura (S)-PG preparada sin neutralización fue ligeramente básica [pH 8,3 de una suspensión sometida a ultrasonidos en agua (~20 mg/ml)].

³Método de HPLC: fase móvil A: 0,05% de TFA en H₂O. Fase móvil B: 0,05% de TFA en CAN. Columna: YMC Hydrosphere 4,6 x 150 (3 μ). Gradiente: 30-90% de B durante 45 minutos, mantenido 5 minutos; de nuevo hasta 30% de B y reequilibrado durante 10 min. Longitud de onda: 220 nm. Volumen de inyección: 10 μl. Temperatura: ambiente

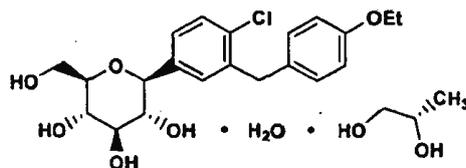
EJEMPLO 1A

Estructura de (S)-propilenglicol ((S)-PG) - forma SC-3 - Fórmula Ia



$C_{29}H_{33}ClO_{10}$
Masa Exacta: 576,18
Peso mol.: 577,02
C, 60,36; H, 5,76; Cl, 6,14; O, 27,73

- 1) Neutralizar hasta pH 6 - 7,5 usando ácido acético 1N
- 2) acetato de isopropilo
- 3) (S)-(+)-1,2-propanodiol (1 eq.)
- 4) Ciclohexano



$C_{24}H_{35}ClO_9$
Masa Exacta: 502,20
Peso mol.: 502,98
C, 57,31; H, 7,01; Cl, 7,05; O, 28,63

Procedimiento

- 5 Se cargaron 20 g de compuesto A a un reactor a temperatura y presión ambientes. Se añadieron al reactor 30 ml de metanol y 49,75 ml de NaOH 3N, y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C o a reflujo, y se mantuvo alrededor de 2-3 horas para terminar la reacción < 0,5 AP. El lote se enfrió hasta 20°C, y se neutralizó hasta pH 6,0-7,5 usando HCl conc. o ácido acético 1N (requiere aportación de ~1 ml/g).

Extracción

El producto se extrajo de la mezcla de reacción en 100 ml de acetato de isopropilo, la fase acuosa se dividió, y la fase orgánica se lavó con agua hasta conductividad < 10 mS (aportación de ~4 ml/g). La fase acuosa se dividió.

Cristalización

- 10 Se añadieron 2,8 g (1,05 eq.) de (S)-(+)-1,2-propanodiol a la mezcla de reacción. El lote se sembró con 0,1 g de semillas de compuesto I. Se añadieron 160 ml de ciclohexano y el lote se enfrió a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta 5°C. El lote se dejó agitar a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta 5°C al menos 1 hora antes del aislamiento.

Aislamiento y secado

- 15 Cada carga de torta aislada se lavó con una mezcla 50/50 en volumen de acetato de isopropilo/ciclohexano. La torta se secó a 30°C en un horno de vacío hasta el vacío completo. (La torta está seca cuando KF = 3,6% - 4,1 %).

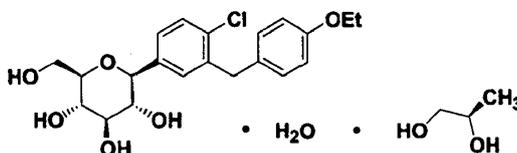
Rendimiento = 84% (sin corregir)

Pureza típica = 99,81 AP

Contenido de PG típico = 15,1 - 15,8% mediante GC

20 EJEMPLO 2

Preparación de Estructura de (R)-Propilenglicol - Ib

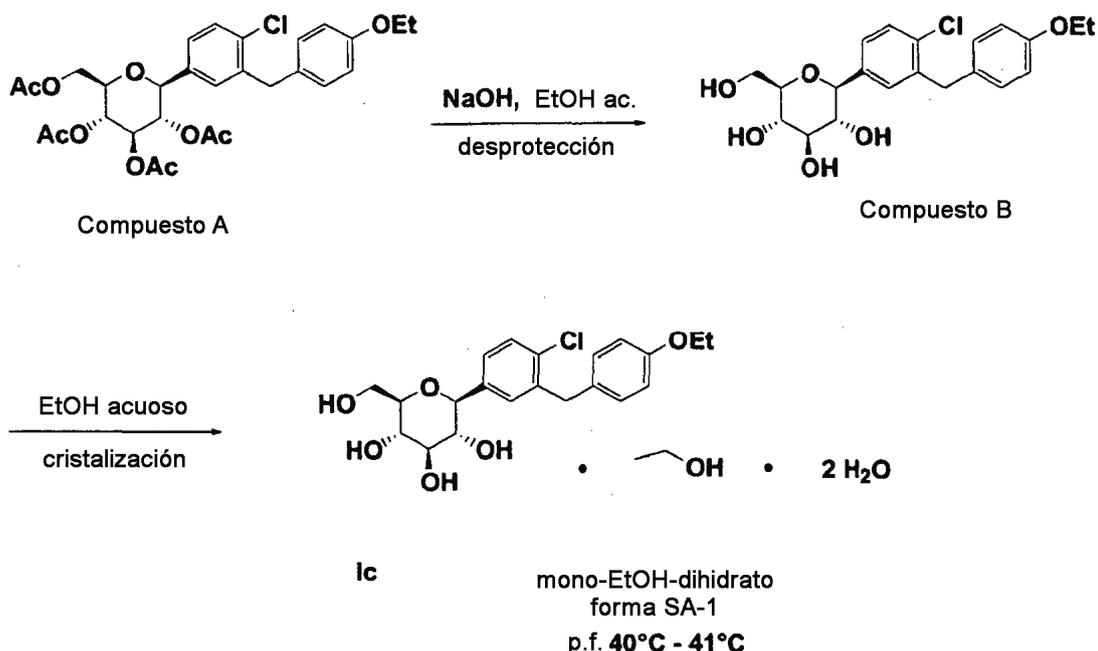


(R)-propilenglicol Ib

- 25 La estructura de (R)-propilenglicol se preparó usando el mismo procedimiento como se describe anteriormente para la estructura de (S)-propilenglicol Ia (Ejemplo 1), excepto que se usó (R)-propilenglicol en lugar de (S)-propilenglicol.

EJEMPLO 3

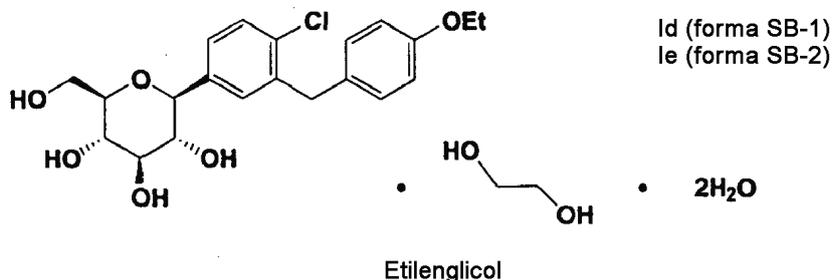
Preparación de mono-EtOH-dihidrato (Estructura de Etanol o EtOH) - forma SA-1 - Fórmula Ic



Se disolvió **Compuesto A** (1,0 g) en EtOH (3,0 ml) calentando hasta ebullición, y la disolución se diluyó con agua (7 ml). Se añadió 1 ml de EtOH , y la mezcla se dividió en tres porciones para cristalización a 20°C, 5°C y -20°C. Después de enfriar hasta -10 a -20°C, se formaron cristales que tienen un P.f. 40-41°C.

5 EJEMPLOS 4 y 5

Preparación de estructura de etilenglicol formas SB-1 y SB-2-formulación Id y le, respectivamente



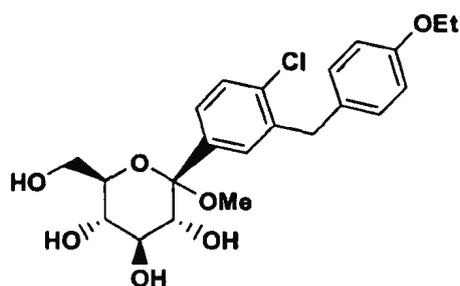
Para obtener la forma polimórfica del cristal de etilenglicol dihidrato forma SB-1 Id, se disolvió el compuesto A (0,5 g) en etilenglicol acuoso (0,3 ml de agua:0,5 ml de etilenglicol) calentando a 45°C durante 30 min. Con el enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se añadieron semillas del SB-1 (10 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, para proporcionar un sólido cristalino blanco. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua y se secaron. Para obtener la forma polimórfica de cristales de siembra de etilenglicol dihidrato forma SB-1 Id, el compuesto A se disolvió en etilenglicol acuoso se añadieron cristales de (S)-propilenglicol forma SC-3 la para obtener el cristal de etilenglicol dihidrato forma SB-1 Id (Ejemplo 4). Estos cristales se filtraron y se lavaron con agua en exceso.

Para obtener la forma polimórfica del cristal de etilenglicol dihidrato forma SB-2 le (Ejemplo 5), el **Compuesto A** se disolvió en etilenglicol acuoso, mediante calentamiento. Con el enfriamiento, se añadieron cristales de mono-EtOH-dihidrato forma SA-1 Ic para obtener el cristal de etilenglicol dihidrato forma SB-2 le (Ejemplo 5). Estos cristales se filtraron y se lavaron con agua en exceso.

RMN ^1H para las formas SB-1 y SB-2: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 1,29 (t, 3H, J = 6,98 Hz, $-\text{CH}_3$) 3,15 (m, 4H, 3,33 (bs, 6H, $-\text{CH}_2$), 3,42 (m, 3H), 3,6 (bdd, J = 11,4 Hz, 1H), 3,9 (bm, 5H, H-1, $-\text{CH}_2$), 4,43 (t, 1H, J = 7,4 Hz, OH), 4,86 (d, 1H, J = 2,4, OH), 4,95 (q, 1 H, $-\text{OH}$), 6,82 (d, 2H, J = 11,47 Hz, Ar-H), 7,8 (d, 2H, J = 11,4 Hz, Ar-H), 7,22 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, J = 11,4 Hz, Ar-H), 7,35 (t, 2H, J = 10,96, Ar-H; RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO) δ 12,49, 59,16, 60,61, 60,69, 68,10, 72,51, 76,11, 78,51, 79,02, 112,09, 125,16, 126,47, 127,38, 128,61, 129,02, 129,73, 135,62, 137,48, 154,70.

25 EJEMPLO 6

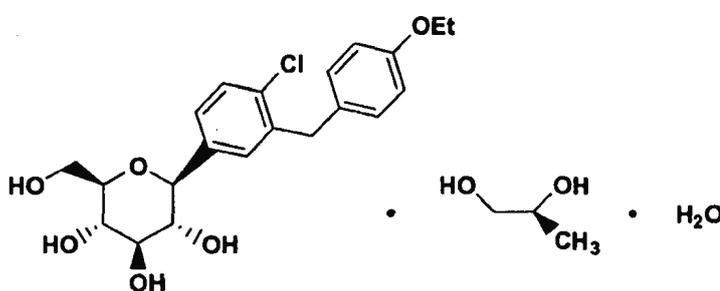
Preparación de solvato de (S)-PG forma SC-3 la



Sólido blanco amorfo
Compuesto B

1. Et_3SiH , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$
 H_2O (1 eq.),
 CH_3CN

2. MTBE, (S)-PG y cristales
de siembra
Ciclohexano
>85%



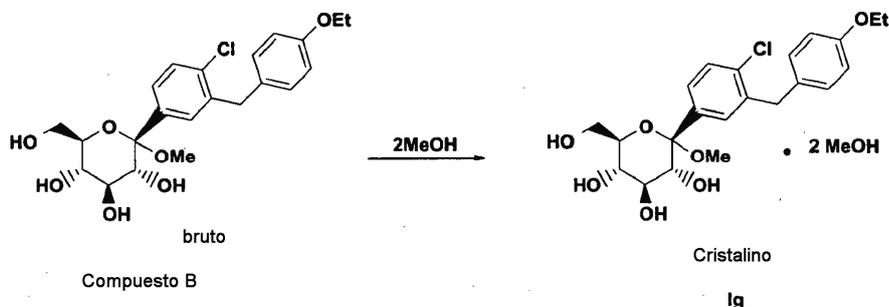
Cristalina
Ia

A acetonitrilo (12 ml), a una temperatura del lote de 8-10°C en una atmósfera de nitrógeno, se cargó trifluoruro de boro-eterato de dietilo (2,3 ml, 18,4 mmoles) y agua (0,82 ml, 4,6 mmoles). Después de mantener la mezcla anterior durante alrededor de 1 hora, se añadió trietilsilano (3 ml, 18,4 mmoles). La mezcla resultante se mantuvo durante alrededor de 1 hora, y después se añadió compuesto B (preparado como se describe en el Ejemplo 17) en 10 ml acetonitrilo. El lote se mantuvo a 5 hasta 10°C. Al término de la reacción como se determinó mediante HPLC, la mezcla de reacción se paralizó con acetato de amonio acuoso (24 ml; 85 g) en 200 ml de agua. Las fases se separaron, y la fase orgánica rica en producto se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica rica en producto se concentró a presión reducida.

- 5 Se mezclaron agua (13 mg, 0,7 mmoles, basado en la aportación de 0,3 g de compuesto B bruto), (S)-propilenglicol (56 mg, 0,7 mmoles), t-butilmetil éter (5 ml, aportación de ~17 ml/g de compuesto B), semillas de compuesto Ia (~20 mg), y se mantuvo durante 1 h, para formar una suspensión cristalina. Se añadió ciclohexano (10 ml, 33 ml/g de compuesto B (aportación)). El producto cristalino (Ia) se aisló mediante filtración (4-5%), y se secó a vacío a 20-25°C.

EJEMPLO 7

- 15 Preparación de solvato de MeOH cristalino Ig



Se obtuvieron cristales de solvato de metanol Ig disolviendo el compuesto B puro en metanol y agitando a temperatura ambiente. Se formó una suspensión blanca después de unos pocos días, y se encontró que era solvato de metanol cristalino Ig.

El solvato de di-MeOH cristalino Ig así formado se puede usar en lugar del compuesto B en la preparación del compuesto cristalino la como se describe en el Ejemplo 6.

EJEMPLO 8

- 5 Preparación de solvato de di-MeOH cristalino Ig a partir del Compuesto B sin purificar en metanol/tolueno 80/20 usando semillas
- Se disolvieron 6 g de compuesto B (HPLC AP aproximadamente 80%) en 15 ml de metanol/tolueno 80/20.
- Se añadieron semillas (alrededor de 1% de compuesto B de partida) de cristales de compuesto Ig, y la mezcla se enfrió para formar una suspensión que contiene cristales.
- La suspensión se agitó durante 6 horas antes de aislarla.
- 10 Se encontró que la torta húmeda era solvato de metanol cristalino If, pero pierde cristalinidad si se deja abierto durante unas pocas horas.

EJEMPLO 9

- Preparación de solvato de di-MeOH cristalino Ig a partir del Compuesto B sin purificar en metanol/tolueno/heptano usando semillas
- 15 Se añadieron 2,5 g de compuesto B (91,5 %) a un vial de centelleo con una barra agitadora magnética.
- Se añadieron 4 ml de tolueno para disolver el compuesto la.
- Se añadieron 2 ml de metanol. A continuación, se añadieron semillas de cristales del compuesto Ig (alrededor de 1%).
- 20 Se añadieron 4 ml de heptano durante 30 minutos, y la mezcla se agitó durante 12 horas. La torta húmeda se aisló en un embudo Buchner. Se encontró que la torta húmeda era solvato de metanol cristalino Ig. Se secó a vacío a 30°C. El polvo resultante perdió cristalinidad.
- Rendimiento = 1,7 g = 74,5% (corregido). Patrón de XRD de caracterización de los cristales: Figura 10.
- El solvato de MeOH cristalino Ig así formado se puede usar en lugar del compuesto B en la preparación del compuesto la cristalino como se describe en el Ejemplo 6.

25 EJEMPLO 10

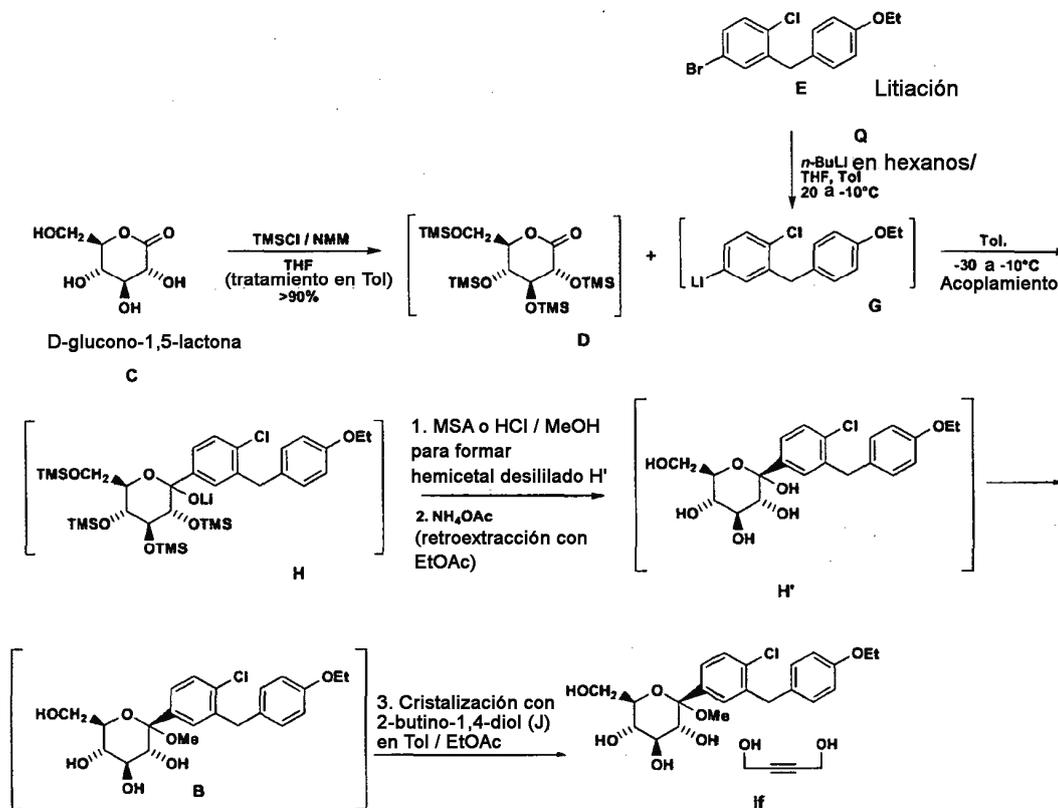
- Preparación de solvato de 1,4-butino-diol cristalino If a partir del compuesto B en tolueno/acetato de etilo usando semillas
- El solvato de 1,4-butino-diol se puede cristalizar en un acetato de alquilo (por ejemplo acetato de etilo, propilo o butilo), alcohol (por ejemplo isopropanol, butanol) o incluso agua. El tolueno y el heptano actúan como anti-disolventes cuando cristaliza en acetato de alquilo.
- 30 Se disolvieron 50 g (90,3% en peso) del Compuesto B en 675 ml de tolueno. La disolución se calentó hasta 60°C, y se añadieron 75 ml de acetato de etilo. Se añadieron 1,5 eq. de 2-butino-1,4-diol (= 13,3 g), y la mezcla se mantuvo a 60°C hasta que se disolvió el butino-diol. La disolución se enfrió hasta 55°C, y se añadieron 0,1% de semillas (50 mg) de compuesto de 1,4-butino-diol If. La mezcla se mantuvo durante 1 hora a 55°C. El compuesto If empezó a cristalizar. La mezcla se enfrió hasta 25°C durante 6 horas. La suspensión resultante se agitó durante 3 horas antes de aislarla (la conc. del licor madre fue < 3 mg/ml), se filtró y se lavó con 180 ml de tolueno + 20 ml de acetato de etilo, y se secó a vacío a 45°C para producir cristales de solvato de 1,4-butino-diol If.
- 35 HPLC AP = 99,5%. Potencia = 80,7% en peso (potencia esperada = 83,6% para solvato 1:1). Rendimiento = 95%.

EJEMPLO 11

- 40 Preparación de solvato de 1,4-butino-diol cristalino If a partir del Compuesto B en acetato de butilo/heptano
- Se disolvieron 0,5 g de Compuesto B (91% en peso) en 3,5 ml de acetato de butilo + 3,5 ml de heptano a 60°C. Se añadieron 1,5 eq. de 2-butino-1,4-diol, y la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 12 horas, se filtró y se lavó con 1 ml de acetato de butilo:heptano 1:1, y se secó a vacío a 50°C para producir cristales de solvato de 1,4-butino-diol If. Potencia = 85,1%. Rendimiento = 90%.
- 45 El solvato de 1,4-butino-diol If se puede emplear en lugar del compuesto B, y empleando el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ en lugar de BF_3OEt_2 para formar el compuesto cristalino la.

EJEMPLO 12

Preparación de Compuesto If vía reacciones continuas de litación y acoplamiento



Se empleó un esquema de reacción similar al mostrado en el Esquema IVA y en la Figura 13.

- 5 Se montó un enfriador a -30°C para el reactor 5 de litación (mezcladora estática 5 encamisada).
- Se montó un enfriador a -30°C para el reactor 22 de acoplamiento (mezcladora estática 22 encamisada) y un intercambiador de calor de preenfriamiento (no mostrado en la Figura 13) para la alimentación de compuesto D/tolueno.
- Litación continua
- 10 Las dos alimentaciones de E/THF/tolueno (2,74 ml/min.) y Q, a saber, $n\text{-BuLi}$ en hexano (0,41 ml/min.), se mezclaron y se combinaron a través de una mezcladora estática 5 encamisada (-30°C).
- Antes de bombear la alimentación de D/tolueno, se envió tolueno (2,96 ml/min.) al sistema como un caudal de relleno para mantener constante el caudal global a 6,1 ml/min.
- 15 Se recogieron muestras a la salida de la mezcladora estática 5 de litación, para análisis mediante HPLC. Las muestras se tomaron antes del (a) comienzo de la reacción de acoplamiento, y (b) después de la recogida de la mezcla de reacción en el reactor de MSA-MeOH.
- Reacción de acoplamiento continua
- La alimentación de D/tolueno (2,96 ml/min.) se enfrió previamente vía un intercambiador de calor antes del mezclamiento con la corriente de litación.
- 20 Las dos corrientes, a saber, G y D, se mezclaron y se combinaron a través de una mezcladora estática 22 encamisada (entre -24°C y -30°C).
- La corriente de reacción tenía un color amarillento.
- Las muestras se recogieron a la salida de la mezcladora 22 para el análisis mediante HPLC. Las muestras se tomaron antes y después de la recogida en el reactor 25 de MSA-MeOH.
- 25 Metil glucosilación

La corriente 24 de la reacción de acoplamiento se alimentó a un reactor 25 de 500 ml que contiene MSA y metanol o HCl/MeOH a $<-10^{\circ}\text{C}$ con agitación.

Después de que se terminó la recogida, la mezcla de reacción se mantuvo a $<-10^{\circ}\text{C}$ con agitación durante otra hora.

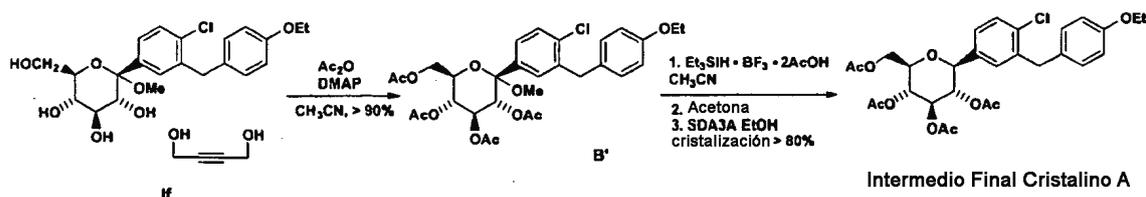
- 5 La mezcla de reacción se calentó hasta 35°C . La reacción se consideró completada (alrededor de 6 h) hasta que el análisis mediante HPLC indicó que el hemiacetal desililado H' RAP $< 0,3\%$. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente (20°C), y la mezcla de reacción se mantuvo durante 16 h para formar el compuesto B.

Formación de Cristales de If

Se cristalizó B con 2-butino-1,4-diol (J) en tolueno/EtOAc para producir cristales de If.

EJEMPLO 13

- 10 Preparación del Intermedio A



Se cargaron compuesto If sólido (50,0 g), DMAP sólida (1,2 g), acetonitrilo líquido (450 ml), y acético anhídrido líquido (63 ml) a un reactor de matraz de 250 ml.

El lote (77°C) se calentó y se mantuvo hasta terminar la reacción.

- 15 El lote se enfrió (5°C).

Se cargaron al reactor trietilsilano (72 ml), y complejo de trifluoruro de boro-ácido acético (63 ml).

Después de terminar la reacción, se añadió acetona (36 ml).

El lote (21°C) se calentó y se mantuvo hasta que se consumió el trietilsilano.

- 20 Se añadió NH_4OAc acuoso (33% en peso, 450 ml), y el lote se mezcló, y se dejó sedimentar hasta que se formaron las fases superior e inferior.

El volumen por lotes de producto en la fase superior rica se eliminando por destilación acetonitrilo a agitación mínima. Etanol SDA3A (1 l) se cargó a temperatura elevada ($> 60^{\circ}\text{C}$).

- 25 El producto se cristalizó enfriando o enfriando con siembra (5% en peso basado en el compuesto If molido en húmedo, molido por chorro de nitrógeno, o un lote previo). El producto se aisló típicamente con un rendimiento de $> 75\%$.

El producto se recristalizó como una torta seca o húmeda en etanol SDA3A.

CARACTERIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA

- 30 Estructuras cristalinas equivalentes a las estructuras cristalinas descritas más abajo y reivindicadas aquí pueden demostrar características analíticas similares, aunque no idénticas, dentro de un intervalo razonable de error, dependiendo de las condiciones de ensayo, pureza, equipo y otras variables habituales conocidas por los expertos en la técnica.

Otras realizaciones de la invención serán manifiestas para aquellos expertos en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y práctica de la invención descrita aquí. Los solicitantes pretenden que la memoria descriptiva y los ejemplos sean considerados como ejemplares.

- 35 Difracción de rayos X de polvo

- 40 El experto normal en la técnica apreciará que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X de polvo con un error de medida que depende de las condiciones de medida empleadas. En particular, generalmente se sabe que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medida empleadas. Se debería entender además que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y, en consecuencia, no se debería tener en cuenta el orden exacto de la intensidad. Adicionalmente, un error de medida del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X de polvo convencional es típicamente alrededor de 5% o menos, y tal grado de error de medida se debe de tener en

5 cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción mencionados anteriormente. En consecuencia, se debería entender que las estructuras cristalinas de la actual invención no están limitadas a las estructuras cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X de polvo representados en las Figuras que se acompañan descritas aquí. Cualesquiera estructuras cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X de polvo sustancialmente idénticos a los descritos en las Figuras que se acompañan caen dentro del alcance de la presente invención. La capacidad para averiguar identidades sustanciales de los patrones de difracción de rayos X de polvo está dentro del alcance de aquel de pericia normal en la técnica.

Estructuras de (S)-PG (forma SC-3) Ia, (R)-PG Ib, solvato de 1,4-butino-diol If y solvato de dimetanol Ig

10 Se empaquetaron alrededor de 200 mg en un contenedor de muestras de difracción de rayos X de polvo (PXRD) Philips. La muestra se transfirió a una unidad Philips MPD (45 KV, 40 mA, Cu $K\alpha_1$). Los datos se recogieron a temperatura ambiente en el intervalo de 2 a 32 2-theta (modo de barrido continuo, velocidad de barrido 0,03 grados/s, rendijas de autodivergencia y antidisipación, rendija de recepción: 0,2 mm, centrifugador de la muestra: ENCENDIDO).

15 Los patrones de difracción de rayos X de polvo para las estructuras (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib) se ilustran en las Figuras 1 y 2, respectivamente. Los patrones de difracción de rayos X de polvo para el solvato de 1,4-butino-diol If y el solvato de dimetanol Ig se ilustra en las Figuras 9 y 10, respectivamente. En la Tabla 1, más abajo, se muestran las posiciones de los picos de difracción seleccionadas (grados $2\theta \pm 0,2$) para las estructuras (S)-PG (Ia) y (R)-PG (Ib). Las posiciones de los picos de difracción características (grados $2\theta \pm 0,1$) a RT se basan en un patrón de alta calidad

20 recogido con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con un 2θ calibrado con una metodología del National Institute of Standards and Technology, y otro patrón adecuado conocido por los expertos en la técnica. Las intensidades relativas, sin embargo, pueden cambiar dependiendo del tamaño y morfología del cristal.

TABLA 1

Picos de PXRD seleccionados ($2\theta \pm 0,2^\circ$)				
(S)-PG (Ia)	(R)-PG (Ib)			
3,8	3,9			
7,6	8,0			
8,1	8,7			
8,7	15,3			
15,2	15,6			
(S)-PG (Ia)	(R)-PG (Ib)			
15,7	17,2			
17,1	19,2			
18,9	19,9			
20,1	20,3			

25 Resonancia magnética nuclear del estado sólido

Las estructuras de (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib), solvato de 1,4-butino-diol If y solvato de dimetanol Ig se caracterizaron mediante técnicas de RMN del estado sólido.

30 Todas las medidas RMN C-13 del estado sólido se realizaron con un espectrómetro de RMN Bruker DSX-400 de 400 MHz. Los espectros de alta resolución se obtuvieron usando desacoplamiento protónico de alta potencia y la secuencia de pulsos TPPM y polarización cruzada con amplitud en rampa (RAMP-CP) con rotación en ángulo mágico (MAS) a aproximadamente 12 kHz. (A.E. Bennett et al, J. Chem. Phys. (1995), 103, 6951; G. Metz, X. Wu y S.O. Smith, J. Magn. Reson. A (1994), 110, 219-227). Para cada experimento se usaron aproximadamente 70 mg de muestra, empaquetados en un rotor de circonio, de diseño de tipo canasta. Los desplazamientos químicos (δ) se referenciaron a adamantano externo, ajustándose la resonancia de alta frecuencia a 38,56 ppm (W.L. Earl y D.L. VanderHart, J. Magn. Reson. (1982), 48, 35-54).

35

El espectro de CPMAS de RMN ^{13}C resultante para la estructura (S)-PG y (R)-PG se muestra en las Figuras 3 y 4

respectivamente.

5 Los picos de resonancia principales para el espectro de carbono del estado sólido de (S)-PG y (R)-PG se dan más abajo en la Tabla 1A y en la Tabla 2, y para el solvato de 1,4-butino-diol If y el solvato de dimetanol Ig se dan más abajo en las Tablas 2A y 2B, respectivamente. Las estructuras cristalinas que demuestran posiciones de picos de RMN ^{13}C sustancialmente similares, en el que "sustancialmente similares" significa 10 a 15% de valor adimensional, se consideran que caen dentro del alcance de la invención (es decir, equivalentes a las estructuras ilustradas más abajo).

TABLA 1A

Posiciones de los picos de RMN de protón para solvato de S-propilenglicol Ia

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,00 (d, 3H, $J = 6,25$ Hz, PG- CH_3), 1,29 (t, 3H, $J = 6,98$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,0-3,30 (m, 4H, H2, H3, H4, H-5), 3,43 (m, 1H, H-6a), 3,53 (m, 1H), 3,69 (bdd, H, $J = 4,4$ Hz, H-6b), 3,9-4,1 (m, 5H, H-1, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2$), 4,38 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, OH), 4,44 (dt, 2H, $J = 2,2$ Hz, $J = 5,7$ Hz), 4,82 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, $-\text{OH}$), 4,94 y 4,95 (2d, 2H, 2-OH), 6,82 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar-H), 7,09 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, Ar-H), 7,22 (dd, 1H, $J = 1,97$ Hz, 8,25 Hz, Ar-H), 7,31 (bd, 1H, 1,9 Hz, Ar-H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, Ar-H).

TABLA 2

Posiciones de los picos de SSNMR / δ (en ppm) con respecto a TMS (Tetrametil Silano)	
(S)-PG	(R)-PG
δ/ppm	δ/ppm
16,2	15,8
17,6	17,6
39,3	39,0
60,9	60,9
63,3	63,2
69,8	67,4
76,9	69,7
78,7	77,3
79,4	79,2
113,8	79,8
123,6	113,3
129,3	123,6
130,5	129,0
132,0	130,4
135,7	132,0
139,1	135,6
158,0	139,2
	157,9

10

Estos datos son estrictamente válidos para un espectrofotómetro de 400 MHz.

TABLA 2A

Posiciones de los picos de RMN de protón para solvato de 1,4-butino-diol If

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (t, 3H, J = 7,1 Hz, -CH₃), 2,90 (s, 2H, -CH₂), 3,39 (s, 9H, -OCH₃), 3,4-3,65 (m, 3H), 3,81 (bm, 2H), 3,91 (q, 2H, J = 7,1 Hz, -CH₂), 3,97 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, J = 8,6 Hz, Ar-H), 7,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,25 (s, 2H, Ar-H), 7,34 (s, 1H, Ar-H); ¹³C (CDCl₃) δ 14,78, 38,43, 49,14, 50,57, 61,84, 63,34, 69,98, 72,53, 74,63, 100,95, 114,36, (2), 126,64, 129,19, 129,59, 129,71, 131,38, 134,30, 136,61, 138,50, 157,27, P.f. 103,08°C.

TABLA 2B

Posiciones de los picos de RMN de protón para solvato de dimetanol Ig

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz, -CH₃), 2,38-2,54 (m, 1H), 2,5 (s, 2H, -CH₂), 3,2 (m, 1H), 3,35 (m, 3H, -OCH₃), 3,16-3,39 (m, 1H, H-6), 3,41-3,42 (m, 1H, H-6), 3,9 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂), 4,05 (d, 4H, -CH₂), 4,52 (t, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,95 (d, 2H), 5,23 (t, 2H), 6,82 (d, 2H, J = 8,6 Hz, Ar-H), 7,07 (d, 2H, J = 8,6 Hz, Ar-H) 7,4 (s, 2H, Ar-H), 7,50 (s, 1H, Ar-H); ¹³C (CDCl₃) δ 14,69, 48,28, 49,02, 60,81, 62,84, 70,05, 74,02, 76,81, 83,97, 100,64, 114,23, 127,40, 128,2, 129,44, 131,2, 131,4, 132,45, 137,38, 138,57, 156,84, Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₃ClO₉: Calc. C 59,48, H 6,34, Cl 6,75; Encontrado C 59,35, H 5,97, Cl 6,19.

Análisis térmico gravimétrico

5 Los experimentos de análisis térmico gravimétrico (TGA) se realizaron en un TA Instruments™ modelo Q500. La muestra (alrededor de 10-30 mg) se colocó en una bandeja de aluminio pesada previamente. El peso de la muestra se midió de manera exacta y se registró hasta una milésima de miligramo por el instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y 300°C a 10°C/min de velocidad de calentamiento.

10 Las curvas de TGA para las estructuras (S)-PG Ia y (R)-PG Ib se muestran en las Figuras 5 y 6, respectivamente. La pérdida de peso corresponde a un mol de agua y un mol de propilenglicol por mol de estructura analizada.

Calorimetría diferencial de barrido

15 Se investigó el comportamiento térmico del estado sólido de las estructuras de (S)-PG Ia, (R)-PG Ib, de solvato de 1,4-butino-diol If y de solvato de dimetanol Ig mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). Las curvas de DSC para las estructuras (S)-PG Ia y (R)-PG Ib se muestran en las Figuras 7 y 8, respectivamente. Las curvas de DSC para las estructuras de solvato de 1,4-butino-diol If y del solvato de dimetanol Ig se muestran en las Figuras 11 y 12, respectivamente.

20 Los experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron en un TA Instruments™ modelo Q1000. La muestra (alrededor de 2-6 mg) fue pesada en una bandeja de aluminio y se registró exactamente con una exactitud de una centésima de miligramo, y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y 300°C a 10°C/min de velocidad de calentamiento. La gráfica se obtuvo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

Un experto en la técnica observará, sin embargo, que en la medida de DSC hay un cierto grado de variabilidad en las temperaturas de inicio y pico medidas reales, dependiendo de la velocidad de calentamiento, de la forma y pureza del cristal, y de otros parámetros de medida.

25 Análisis de rayos X de cristal único

Se obtuvo y se investigó mediante difracción de rayos X un cristal único para la estructura (S)-PG Ia, y para las estructuras del solvato de 1,4-butino-diol If y del solvato de dimetanol Ig.

30 Los datos se recogieron en un difractómetro Bruker-Nonius¹ serie CAD4. Los parámetros de la célula unitaria se obtuvieron mediante análisis de mínimos cuadrados de los ajustes experimentales del difractómetro de 25 reflexiones de ángulos altos. Las intensidades se midieron usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) a una temperatura constante con la técnica de barrido variable θ -2 θ , y se corrigieron sólo para factores de polarización de Lorentz. Se recogieron los recuentos de fondo en los extremos del barrido durante la mitad del tiempo del barrido. Como alternativa, los datos de cristal único se recogieron en un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevó a cabo con el paquete de software² HKL2000 en el Collect program suite³.

35

¹ BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA

² Otwinowski, Z. y Minor, W. (1997) en Macromolecular Crystallography, eds. Carter, W.C. Jr & Sweet, R.M. (Academic, NY), Vol. 276, p.307-326

³ Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998

Cuando se indica, los cristales se enfriaron en la corriente fría de un sistema criogénico Oxford⁴ durante la recogida de datos.

⁴ Oxford Cryosystems Cryostream cooler: J. Cosier and A.M. Glazer, J. Appl. Cryst., 1986, 19, 105

5 Las estructuras se resolvieron por métodos directos y se refinaron en base a reflexiones observadas usando el paquete de software SDP⁵ con modificaciones locales de poca importancia, o el paquete cristalográfico, MAXUS⁶.

⁵ SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716 Los factores de dispersión, incluyendo f' y f'' , en el de SDP se tomaron de las "International Tables for Crystallography", Kynoch Press, Birmingham, Inglaterra, 1974; Vol. IV, Tablas 2.2A y 2.3.1

10 ⁶ maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: un programa de ordenador para la resolución y el refinamiento de estructuras cristalinas a partir de datos de difracción

15 Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron mediante mínimos cuadrados de matriz completa. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o|$, mientras que $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, en la que w es una función de ponderación apropiada basada en errores de las intensidades observadas. Los mapas de diferencias se examinaron en todas las etapas del refinamiento. Los hidrógenos se introdujeron en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no se varió ningún parámetro de hidrógeno.

20 En la Tabla 3 se dan más abajo los parámetros de la celda unitaria para la estructura de (S)-PG la forma SC-3. Como se usa aquí, el parámetro de celda unitaria "moléculas/por célula" se refiere al número de moléculas de Compuesto en la celda unitaria.

TABLA 3

Datos de la celda unitaria para (S)-PG (Ia)												
Estructura	T	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α°	β°	γ°	V_m	Z'	SG	Dcalc	R
Ia (S)-PG	25	11,2688(8)	4,8093(3)	46,723(3)	90	90	90	633	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1,319	0,069

T = temp. (°C) para el dato cristalográfico.
 Z' = número de moléculas del fármaco por unidad asimétrica
 $V_m = V(\text{celda unidad}) / (Z \text{ moléculas de fármaco por celda})$
 R = índice residual ($I > 2\sigma(I)$)
 D_{calc} = densidad de cristal calculada
 SG = grupo espacial

La Tabla 4 a continuación expone los parámetros posicionales para la estructura (S)-PG Ia a 25°C.

25

TABLA 4

Parámetros posicionales para (S)-PG a T= 25°C			
Átomo	X	Y	Z
CL	0,7313	0,4674	-0,2101
05	0,8119	0,5766	-0,0701
04	0,7202	0,5458	0,00549(13)
03	0,5115	0,3666	-0,0246
06	0,9646	0,2671	-0,0316

ES 2 521 665 T3

Parámetros posicionales para (S)-PG a T= 25°C			
Átomo	X	Y	Z
O2	0,4895	0,5889	-0,0811
C2	0,6024	0,5045	-0,9697
C12	0,7946	0,4228	-0,1261
C5	0,8198	0,6301	-0,0398
O17	0,1633	0,2154	-0,2179
C8	0,6391	0,7665	-0,1320
C6	0,9425	0,5628	-0,-0299
C3	0,5984	0,5441	-0,0373
Cl	0,7059	0,6639	-0,0829
C7	0,7147	0,6097	-0,1148
C4	0,7190	0,4796	-0,0240
C10	0,7203	0,5412	-0,1732
C17	0,2586	0,3689	-0,2079
C19	0,4171	0,6835	-0,2198
C11	0,7959	0,3822	-0,1562
C9	0,6397	0,7259	-0,1622
C13	0,5535	0,8771	-0,1822
C14	0,4508	0,6852	-0,1907
C15	0,3841	0,5376	-0,1712
C16	0,2861	0,3765	-0,1788
C20	0,1012	0,0595	-0,1979
C18	0,3232	0,5239	-0,2279
C21	0,0030	-0,0944	-0,2137
O89	0,3708	0,0977	-0,0854
O88	0,1294	0,2019	-0,0742
C88	0,1652	-0,0245	-0,0920
C89	0,2791	0,0335	-0,1051
C87	0,0645	-0,1005	-0,1124
O99	0,2722	0,4482	-0,0319
H21	0,6171	0,2877	-0,0753
H121	0,8544	0,3092	-0,1123
H51	0,7993	0,8404	-0,0347
H81	0,5805	0,9176	-0,1225

ES 2 521 665 T3

Parámetros posicionales para (S)-PG a T= 25°C			
Átomo	X	Y	Z
H61	0,9563	0,6296	-0,0070
H62	1,0096	0,6774	-0,0422
H31	0,5776	0,7529	-0,0321
H11	0,6920	0,8863	-0,0793
H41	0,7271	0,2607	-0,0265
H191	0,4656	0,8069	-0,2353
H111	0,8552	0,2316	-0,1658
H131	0,5284	1,0619	-0,1717
H132	0,6093	0,9308	-0,2010
H151	0,4086	0,5437	-0,1488
H161	0,2335	0,2640	-0,1632
H201	0,1483	-0,1065	-0,1632
H202	0,0535	0,1811	-0,1804
H181	0,2987	0,5193	-0,2503
H211	-0,0606	-0,2245	-0,2014
H212	-0,0562	0,0572	-0,2256
H213	0,0387	-0,2305	-0,2306
H2	0,4362	0,4237	-0,0836
H3	0,4297	0,4310	-0,0299
H4	0,7387	0,3750	0,0172
H6	0,9827	0,1877	-0,0122
H881	0,1809	-0,2154	-0,0792
H891	0,2662	0,2151	-0,1200
H892	0,3059	-0,1396	-0,1196
H871	0,0875	-0,2595	-0,1270
H872	-0,0137	-0,1453	-0,1008
H873	0,0462	0,0938	-0,1255
H89	0,4203	-0,0719	-0,0817
H88	0,0653	0,1382	-0,0608
H991	0,2473	0,6301	-0,0234
H992	0,2108	0,3906	-0,0463

En la Tabla 5 más abajo se dan los parámetros de la celda unitaria para el mono-etanol dihidrato (estructura de etanol o EtOH) forma SA-1, fórmula Ic.

TABLA 5

Datos de la celda unitaria para etanol SA-1 (lc)												
Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
lc SA-1	-50	111,519(1)	4,799(1)	22,648(1)	-	94,58(1)	-	1	P2 ₁	624	1,307	0,05

T = temp. (°C) para el dato cristalográfico.

Z' = número de moléculas del fármaco por unidad asimétrica

V_m = V(celda unidad)/(Z moléculas de fármaco por celda)

R = índice residual (I>3sigma(I))

D_{calc} = densidad de cristal calculada

SG = grupo espacial

La Tabla 6 a continuación expone los parámetros posicionales para la forma SA-1 (mono-etanol dihidrato) lc a -50°C.

TABLA 6

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SA-1 a T=-50°C			
Átomo	X	Y	Z
CL	0,7673	0,0854	-0,4142
O2	0,8652	0,6413	-0,1468
O5	0,8652	0,6413	-0,1468
O6	1,0613	0,9910	-0,0876
C2	0,6634	0,5087	-0,1420
O3	0,5964	0,4528	-0,0442
C1	0,7531	0,6504	-0,1782
O17	0,1965	-0,2110	-0,3797
O4	0,7928	0,7549	0,0061
C7	0,7605	0,5175	-0,2375
C3	0,6679	0,6209	-0,0790
C14	0,4816	0,3213	-0,3866
C10	0,7629	0,2551	-0,3461
C13	0,5827	0,5268	-0,3868
C8	0,6801	0,5902	-0,2843
C9	0,6770	0,4593	-0,3397
C6	0,9968	0,7646	-0,0652
C12	0,8423	0,3089	-0,2459
C4	0,7906	0,6184	-0,0498
C5	0,8704	0,7698	-0,0896

ES 2 521 665 T3

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SA-1 a T=-50°C			
Átomo	X	Y	Z
C15	0,4335	0,2531	-0,3337
C11	0,8449	0,1815	-0,3008
C17	0,2911	-0,0396	-0,3851
C20	0,141	-0,3384	-0,4319
C19	0,4321	0,2052	-0,4377
C18	0,3377	0,0255	-0,4384
C16	0,3405	0,0751	-0,3330
C21	0,0431	-0,5128	-0,4132
O98	0,3643	0,6071	-0,0516
O88	0,2324	-0,2097	-0,1501
C89	0,1155	-0,3014	-0,2376
C88	0,2065	-0,4150	-0,1969
O99	0,4409	0,0604	-0,1784
H21	0,6816	0,2833	-0,1387
H11	0,7283	0,8620	-0,1864
H31	0,6356	0,8307	-0,0805
H131	0,6184	0,5131	-0,4303
H132	0,5505	0,7308	-0,3806
H81	0,6182	0,7524	-0,2770
H61	1,0365	0,5668	-0,0787
H62	1,0037	0,7711	-0,0175
H121	0,9040	0,2455	-0,2092
H41	0,8196	0,4009	-0,0436
H51	0,8385	0,9826	-0,0936
H151	0,4692	0,3444	-0,2915
H111	0,9111	0,0214	-0,3081
H201	0,1146	-0,1875	-0,4650
H202	0,2075	-0,4764	-0,4514
H191	0,4703	0,2491	-0,4794
H181	0,3000	-0,0606	-0,4802
H161	0,3071	0,0128	-0,2910
H3	0,5153	0,5297	-0,0473
H2	0,5091	0,3623	-0,1752

ES 2 521 665 T3

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SA-1 a T=-50°C			
Átomo	X	Y	Z
H211	-0,0028	-0,6153	-0,4507
H212	0,0724	-0,6675	-0,3807
H213	-0,0204	-0,3772	-0,3928
H6	1,1241	0,9168	-0,1118
H4	0,8466	0,6527	0,0359
H981	0,3836	0,7445	-0,0185
H982	0,3063	0,4696	-0,0382
H891	0,0626	-0,4601	-0,2593
H892	0,0592	-0,1642	-0,2133
H893	0,1534	-0,1727	-0,2709
H881	0,2834	-0,4603	-0,2200
H882	0,1765	-0,6100	-0,1783
H88	0,2806	-0,2965	-0,1158
H991	0,3630	-0,0141	-0,1685
H992	0,4889	-0,1137	-0,1762

En la Tabla 7 más abajo se dan los parámetros de la celda unitaria para el etilenglicol forma SB-1, fórmula Id.

TABLA 7

Datos de la celda unitaria para EG-SB-1 (Id)												
Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
Id SB-1	-50	11,593(8)	4,766(5)	22,78(3)	-	93,38(9)	-	1	P2 ₁	628	0,19	1,340
<p>T = temp. (°C) para el dato cristalográfico.</p> <p>Z' = número de moléculas del fármaco por unidad asimétrica</p> <p>V_m = V(celda unidad)/(Z moléculas de fármaco por celda)</p> <p>R = índice residual ($I > 3\sigma(I)$)</p> <p>D_{calc} = densidad de cristal calculada</p> <p>SG = grupo espacial</p>												

5 La Tabla 8 a continuación expone los parámetros posicionales para la forma SB-1 (etilenglicol) Id a -50°C.

TABLA 8

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SB-1 a T=-50°C			
Átomo	X	Y	Z
CL	0,7590	0,0820	-0,4198
O5	0,8631	0,5990	-0,1537
O17	0,1901	-0,1911	-0,3791
C13	0,5791	0,5319	-0,3885
O3	0,5941	0,4849	-0,0439
C11	0,8381	0,1410	-0,3059
O4	0,7851	0,8250	-0,0026
C10	0,7531	0,2610	-0,3514
O2	0,5470	0,4971	-0,1739
C18	0,3341	0,0390	-0,4399
C14	0,4851	0,3559	-0,3849
C1	0,7451	0,6551	-0,1789
C12	0,8281	0,2849	-0,2539
C5	0,8711	0,7820	-0,0959
C19	0,4311	0,2230	-0,4349
C17	0,2810	-0,0380	-0,3919
C4	0,7791	0,6341	-0,0569
C7	0,7530	0,4769	-0,2399
C8	0,6751	0,5781	-0,2889
C9	0,6671	0,4150	-0,3429
C2	0,6601	0,4859	-0,1429
C15	0,4250	0,2791	-0,3379
C20	0,1391	-0,3181	-0,4309
C21	0,0331	-0,4761	-0,4109
C3	0,6660	0,6460	-0,0839
C16	0,3341	0,1049	-0,3399
O6	1,0280	0,4331	-0,0685
O98	0,3689	0,6530	-0,0551
O99	0,4310	0,0080	-0,1639
C6	0,9880	0,6960	-0,0759
O88	0,1661	-0,7610	-0,1669
O89	0,0461	-0,2291	-0,2249

ES 2 521 665 T3

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SB-1 a T=-50°C			
Átomo	X	Y	Z
C88	0,1970	-0,5606	-0,1946
C89	0,1423	-0,4698	-0,2450
H89	-0,0093	-0,1368	-0,2011
H88	0,0999	-0,9161	-0,1930
H2	0,5081	0,3212	-0,1695
H3	0,5158	0,5512	-0,0479
H6	1,0592	0,3693	-0,1043
H981	0,3142	0,5218	-0,0410
H982	0,3908	0,7860	-0,0248
H991	0,4708	-0,1672	-0,1673
H992	0,3887	0,0065	-0,1290
H41	0,8040	0,4214	-0,0458
H31	0,6366	0,8606	-0,0878
H51	0,8478	0,9977	-0,1052
H21	0,6886	0,2707	-0,1389
H11	0,7300	0,8758	-0,1869
H61	1,0435	0,7903	-0,1069
H62	1,0031	0,7943	-0,0335
H81	0,6253	0,7679	-0,2848
H111	0,8971	-0,0296	-0,3127
H121	0,8920	0,2316	-0,2193
H151	0,4529	0,3653	-0,2956
H161	0,2954	0,0652	-0,2987
H181	0,3033	-0,0383	-0,4826
H191	0,4696	0,2685	-0,4759
H201	0,1135	-0,1601	-0,4631
H202	0,1990	-0,4618	-0,4495
H211	-0,0104	-0,5787	-0,4482
H212	0,0603	-0,6313	-0,3784
H213	-0,0253	-0,3295	-0,3920
H891	0,0986	-0,6418	-0,2678
H892	0,2033	-0,3761	-0,2733
H881	0,2163	-0,3858	-0,1655

ES 2 521 665 T3

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SB-1 a T=-50°C			
Átomo	X	Y	Z
H882	0,2762	-0,6665	-0,2039
H131	0,6119	0,5248	-0,4319
H132	0,5566	0,7453	-0,3781

En la Tabla 9 más abajo se dan los parámetros de la celda unitaria para el etilenglicol forma SB-2, fórmula le.

TABLA 9

Datos de la celda unitaria para EG-SB-2 (le)												
Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
le SB-2	-50	11,4950(1)		44,4154(5)	-		-	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	606	0,050	1,390

T = temp. (°C) para el dato cristalográfico.
 Z' = número de moléculas del fármaco por unidad asimétrica
 V_m = V(celda unidad)/(Z moléculas de fármaco por celda)
 R = índice residual (I>3sigma(I))
 D_{calc} = densidad de cristal calculada
 SG = grupo espacial

5 La Tabla 10 a continuación expone los parámetros posicionales para la forma SB-2 (etilenglicol) Id a -50°C.

TABLA 10

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SB-2 a T=-50°C			
Átomo	X	Y	Z
CL	0,7374	0,5149	-0,2111
O1	0,8133	0,9822	-0,0746
O2	0,5013	0,9285	-0,0845
O4	0,7289	1,0601	0,0035
O3	0,5256	0,8247	-0,0225
C13	0,5550	0,9627	-0,1935
O6	0,9728	0,7735	-0,0353
C4	0,7265	0,9455	-0,0262
C3	0,6074	0,9836	-0,0396
C8	0,6428	0,9915	-0,1422
C5	0,8145	1,0938	-0,0449
C2	0,6104	0,8706	-0,0710
C1	0,7042	1,0158	-0,0896

ES 2 521 665 T3

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SB-2 a T=-50°C			
Átomo	X	Y	Z
O17	0,1616	0,2406	-0,1894
C10	0,7254	0,6663	-0,1761
C14	0,4505	0,7632	0,1926
C12	0,7921	0,6786	-0,1254
C7	0,7155	0,8961	-0,1199
C17	0,2595	0,4115	-0,1926
C9	0,6431	0,8746	-0,1706
C11	0,7977	0,5663	-0,1538
C18	0,3043	0,4904	-0,2191
C6	0,9384	1,0646	-0,0348
C21	0,0106	-0,0544	-0,2044
C15	0,4002	0,6700	-0,1674
C16	0,3062	0,5028	-0,1664
C19	0,4048	0,6705	-0,2196
C20	0,1094	0,1211	-0,2133
O89	0,1914	0,1344	-0,0851
O88	0,0643	-0,3997	-0,0870
C88	0,0717	-0,2076	-0,1097
C89	0,1793	-0,0404	-0,1104
O98	0,2861	-0,0622	-0,0315
O99	0,3991	0,4406	-0,0899
H131	0,5987	0,9339	-0,2163
H132	0,5342	1,1796	-0,1916
H41	0,7470	0,7230	-0,0250
H31	0,5865	1,2077	-0,0378
H81	0,5800	1,1634	-0,1366
H51	0,7979	1,3174	-0,0455
H21	0,6251	0,6488	-0,0697
H11	0,6844	1,2377	-0,0920
H121	0,8481	0,5958	-0,1080
H111	0,8591	0,3889	-0,1576
H181	0,2593	0,4179	-0,2399
H151	0,4420	0,7303	-0,1453

ES 2 521 665 T3

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SB-2 a T=-50°C			
Átomo	X	Y	Z
H161	0,2700	0,4433	-0,1446
H191	0,4500	0,7270	-0,2410
H61	0,9486	1,1532	-0,0124
H62	0,9940	1,1868	-0,0502
H201	0,0802	0,2769	-0,2296
H202	0,1742	-0,0142	-0,2253
H211	-0,0281	-0,1580	-0,2236
H212	0,0418	-0,2183	-0,1889
H213	-0,0522	0,0728	-0,1931
H2	0,4568	0,7450	-0,0867
H3	0,4455	0,9047	-0,0257
H6	0,9900	0,7115	-0,0140
H4	0,7487	0,9051	0,0180
H891	0,1791	0,0911	-0,1307
H892	0,2524	-0,1815	-0,1307
H881	0,0688	-0,3227	-0,1317
H882	-0,0006	-0,0646	-0,1095
H89	0,1389	0,3052	-0,0871
H88	0,0278	-0,3039	-0,0685
H981	0,2546	-0,0138	-0,0523
H991	0,3186	0,3564	-0,0924
H992	0,4542	0,2696	-0,0893

En la Tabla 11 más abajo se dan los parámetros de la celda unitaria para el solvato de 1,4-butino-diol If.

TABLA 11

Datos de la celda unitaria para solvato de 1,4-butino-diol If												
Forma	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
YD-1 (If)	25	21,576(7)	6,755(1)	18,335(5)	-	102,96(1)	-	1	C2	651	0,055	1,339
YD-1 (If)	50	21,537(4)	6,7273(6)	18,267(3)	-	102,924(7)	-	1	C2	645	0,054	1,352

T = temp. (°C) para el dato cristalográfico.

Z' = número de moléculas del fármaco por unidad asimétrica

V_m = V(celda unidad)/(Z moléculas de fármaco por celda)

R = índice residual ($I > 2\sigma(I)$)

D_{calc} = densidad de cristal calculada

SG = grupo espacial

La Tabla 12 a continuación expone los parámetros posicionales para el solvato de 1,4-butino-diol If a 25°C.

TABLA 12

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para solvato de 1,4-butino-diol If a T = 25°C			
Átomo	X	Y	Z
CL1	0,4766	0,0404	0,0954
O1	0,4009	0,0489	0,4240
O2	0,2487	0,0360	0,2866
O3	0,3361	0,3116	0,3700
O4	0,2980	-0,0335	0,5564
C1	0,4341	-0,0386	0,2933
C2	0,2694	-0,0045	0,4212
C3	0,3808	0,0618	0,4929
O5	0,2184	-0,1421	0,4159
O6	0,1438	0,7685	0,0893
C4	0,3553	0,1186	0,3597
C5	0,4405	0,0690	0,1713
C6	0,4608	-0,0547	0,2314
C7	0,2958	-0,0113	0,3508
C8	0,3662	0,2182	0,2312
C9	0,3737	0,3483	0,1029
O7	0,4545	-0,2052	0,5425
C10	0,3205	-0,0595	0,4899
C11	0,1993	0,4901	0,0635
C12	0,3137	0,4646	0,1010
C13	0,3863	0,0987	0,2935
C24	0,3927	0,2100	0,1692
C15	0,4368	-0,0055	0,5534
C16	0,2546	0,3872	0,0663
C17	0,2011	0,6771	0,0960
C18	0,3867	0,4541	0,3863
C19	0,3147	0,6507	0,1327
C20	0,2589	0,7579	0,1310

ES 2 521 665 T3

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para solvato de 1,4-butino-diol If a T = 25°C			
Átomo	X	Y	Z
C21	0,0758	1,0412	0,0907
C22	0,1428	0,9704	0,1110
O8	0,1617	0,3320	0,3009
C23	0,0884	0,7849	0,2826
C24	0,1613	0,4969	0,2531
C25	0,1208	0,6569	0,2679
C26	0,0508	0,9415	0,3041
O9?*	0,0699	1,0883	0,3388
O10*	0,0921	0,9885	0,3889
H1	0,4482	-0,1199	0,3347
H2	0,2539	0,1293	0,4275
H3	0,3717	0,2007	0,5020
H4	0,4923	-0,1485	0,2306
H5	0,3090	-0,1481	0,3449
H6	0,3335	0,3078	0,2311
H7	0,4083	0,4406	0,1034
H8	0,3681	0,2711	0,0573
H9	0,3310	-0,1996	0,4860
H10	0,1605	0,4349	0,0399
H11	0,4728	0,0808	0,5536
H12	0,4259	0,0056	0,6018
H13	0,2525	0,2624	0,0444
H14	0,4194	0,4073	0,4272
H15	0,3705	0,5779	0,3998
H16	0,4041	0,4724	0,3430
H17	0,3536	0,7062	0,1557
H18	0,2607	0,8821	0,1533
H19	0,0586	1,0179	0,0384
H20	0,0746	1,1804	0,1009
H21	0,0510	0,9710	0,1197
H22	0,1691	1,0491	0,0855
H23	0,1594	0,9831	0,1645
H24	0,2242	0,1281	0,2970

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para solvato de 1,4-butino-diol If a T = 25°C			
Átomo	X	Y	Z
H25	0,1826	-0,0801	0,4013
H26	0,2934	0,0916	0,5641
H27	0,4478	-0,2782	0,5791
H28	0,1742	0,3703	0,3468
H30	0,0208	0,9935	0,2512
H31	0,0199	0,8683	0,3354
H32	0,2091	0,5518	0,2594
H33	0,1436	0,4493	0,1953

* El factor de ocupación atómica es 0,5 debido a desorden del disolvente de 2-butino-1,4-diol en la estructura cristalina.

La Tabla 13 más abajo expone los parámetros de la celda unitaria para el solvato de dimetanol Ig.

TABLA 13

Datos de la celda unitaria para solvato de dimetanol Ig												
Forma	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc}
M2-1 (Ig)	-50	20,948(3)	6,794(2)	18,333(2)	-	102,91(2)		1	C2	636	0,038	1,314

T = temp. (°C) para el dato cristalográfico.
 Z' = número de moléculas del fármaco por unidad asimétrica
 V_m = V(celda unidad)/(Z moléculas de fármaco por celda)
 R = índice residual ($I > 2\sigma(I)$)
 D_{calc} = densidad de cristal calculada
 SG = grupo espacial

5 La Tabla 14 a continuación expone los parámetros posicionales para el solvato de dimetanol Ig a -50°C.

TABLA 14

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para solvato de dimetanol Ig a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
CL1	0,4845	0,0519	0,0975
O1	0,3999	0,0334	0,4222
O2	0,2438	0,0327	0,2837
O3	0,2919	-0,0365	0,5534
O4	0,2111	-0,1509	0,4115
O5	0,1409	0,7749	0,0877
O6	0,3348	0,2998	0,3692

ES 2 521 665 T3

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para solvato de dimetanol lg a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
C1	0,3785	0,0495	0,4912
O7	0,4528	-0,2193	0,5428
C2	0,4372	-0,0463	0,2932
C3	0,3958	0,2046	0,1690
C4	0,3540	0,1054	0,3588
C5	0,2917	-0,0207	0,3471
C6	0,2638	-0,0141	0,4180
C7	0,4666	-0,0556	0,2324
C8	0,4348	-0,0197	0,5521
C9	0,3871	0,0889	0,2923
C10	0,3148	0,4622	0,1014
C11	0,3669	0,2102	0,2310
C12	0,1971	0,4955	0,0616
C13	0,3756	0,3437	0,1035
C14	0,3159	-0,0680	0,4873
C15	0,2003	0,6811	0,0949
C16	0,2533	0,3883	0,0643
C17	0,4459	0,0675	0,1722
C18	0,3162	0,6471	0,1342
C19	0,2592	0,7551	0,1318
C20	0,3858	0,4414	0,3857
C21	0,0747	1,0555	0,0906
C22	0,1419	0,9708	0,1140
O8	0,1606	0,3410	0,3030
C23	0,1681	0,4908	0,2528
O9?*	0,0905	1,0537	0,3488
C24	0,0506	0,9411	0,3047
O10*	0,0871	0,9637	0,3888
H1	0,3698	0,1882	0,5000
H2	0,4508	-0,1297	0,3339
H3	0,3403	-0,1573	0,3401
H4	0,2477	0,1190	0,4240
H5	0,5002	-0,1450	0,2324

ES 2 521 665 T3

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para solvato de dimetanol lg a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
H6	0,4724	0,0642	0,5527
H7	0,4230	-0,0062	0,6000
H8	0,3330	0,2987	0,2309
H9	0,1568	0,4439	0,0375
H10	0,4115	0,4344	0,1041
H11	0,3694	0,2681	0,0576
H12	0,3262	-0,2083	0,4845
H13	0,2507	0,2654	0,0414
H14	0,3563	0,7000	0,1585
H15	0,2614	0,8773	0,1551
H16	0,4247	0,3814	0,4147
H17	0,3726	0,5474	0,4136
H18	0,3943	0,4912	0,3398
H19	0,0589	1,0375	0,0377
H20	0,0760	1,1934	0,1022
H21	0,0460	0,9899	0,1168
H22	0,1725	1,0486	0,0933
H23	0,1560	0,9729	0,1681
H24	0,2910	0,0922	0,5653
H25	0,1707	-0,0975	0,3970
H26	0,4393	-0,3086	0,5727
H27	0,2166	0,1321	0,2895
H28	0,1613	0,6164	0,2738
H29	0,1368	0,4726	0,2064
H30	0,2119	0,4855	0,2441
H31	0,1761	0,3807	0,3503
H32*	0,1139	1,1530	0,3322
H33*	0,0293	0,8376	0,3371
H34*	0,0122	1,0286	0,2705
H35*	0,0765	0,8620	0,2691
H36?*	0,0718	0,8698	0,4154
H37?*	0,0679	1,0520	0,2715
H38?*	0,0601	0,7968	0,2848

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para solvato de dimetanol Ig a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
H39?*	-0,0015	0,9590	0,2996
* El factor de ocupación atómica es 0,5 debido a desorden del disolvente de metanol en la estructura cristalina.			

UTILIDADES Y COMBINACIONES

A. Utilidades

5 El compuesto de la presente invención posee actividad como inhibidor de los transportadores de glucosa dependientes de sodio encontrados en el intestino y riñón de mamíferos. Preferiblemente, el compuesto de la invención es un inhibidor selectivo de la actividad de SGLT2 renal, y por lo tanto se puede usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con la actividad de SGLT2.

10 Por consiguiente, el compuesto de la presente invención se puede administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos, incluyendo, pero sin limitarse a, el tratamiento o retraso de la progresión o comienzo de la diabetes (incluyendo la de tipo I y de tipo II, tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a la insulina, y complicaciones de la diabetes tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas), hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol en sangre, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia hística, aterosclerosis e hipertensión. El compuesto de la presente invención también se puede utilizar para aumentar los niveles en sangre de lipoproteína de alta densidad (HDL).

15 Además, las afecciones, enfermedades y dolencias denominados colectivamente "Síndrome X" o síndrome metabólico, como se detalla en Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727 - 34 (1997), se pueden tratar empleando el compuesto de la presente invención.

20 Los compuestos cristalinos (S)-PG (SC-3) (Ia), (R)-PG (SD-3) (Ib), SA-1 (Ic), SB-1 (Id), y SB-2 (Ie) se pueden administrar en formas de dosificación y en dosis como se describe en la patente U. S. n° 6.515.117.

B. Combinaciones

25 La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, incluyendo (S)-PG (forma SC-3, Ia), (R)-PG (forma SD-3, Ib), SA-1 (Ic), SB-1 (Id), y SB-2 (Ie), solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. De forma opcional, el compuesto de la presente invención se puede utilizar como tratamiento individual, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos de otro tipo.

30 Otro(s) "agente(s) terapéutico(s)" adecuados para la combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente: agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglucémicos, agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos; agentes anti-obesidad, agentes anti-hipertensivos y supresores de apetito.

35 Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para usar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina o fenformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa o miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance®), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR-alfa/gamma, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), u otros agonistas del receptor de GLP-1, e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4).

40 Se cree que el uso del compuesto de la fórmula I en combinación con uno o más agentes antidiabéticos de otro tipo proporciona resultados antihyperglucémicos mayores que aquellos posibles a partir de cada uno de estos medicamentos solos, y mayores que los efectos antihyperglucémicos aditivos combinados producidos por estos medicamentos.

45 Otras tiazolidindionas adecuadas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (descritas en la patente U.S. n° 5.594.016), faraglitazar (GI-262570) de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), reglitazar (JTT-501) (JPNT/P&U), rivoglitazona (R-119702) (Sankyo/WL), liraglutida (NN-2344) (Dr. Reddy/NN), o (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)]fenoxibut-2-eno (YM-440, Yamanouchi).

Los ejemplos de agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma y agonistas dobles de PPAR alfa/gamma incluyen muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar AR-HO39242 Astra/Zeneca, GW-501516 (Glaxo- Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como aquellos descritos por Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841 - 1847 (1998), documento WO 01/21602 y en la patente U.S. 6.653.314, empleando dosis como las expuestas allí, cuyos compuestos designados como preferidos son los de preferencia para uso aquí.

Los inhibidores de aP2 adecuados incluyen los descritos en la Solicitud U.S. Serie n° 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y Solicitud U.S. Serie n° 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000, que emplean dosificaciones como las que se exponen aquí.

Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen los descritos en los documentos W099/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) como describen Hughes et al., Biochemistry, 38(36), 11597 - 11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (descrito por Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, como describen Ashwort et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, n° 22, p. 1163-1166 y 2745-2748 (1996), los compuestos descritos en la Solicitud U.S. Serie n° 10/899.641, documento WO 01/68603 y la patente U.S. 6.395.767, que emplean dosificaciones como las que se exponen aquí.

Otras meglitinidas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissel).

Los ejemplos de agentes anti-hiperglucémicos adecuados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), tal como GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como se describen en la patente U.S. 5.614.492), así como exenatida (Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), MK-0431 (Merck), liraglutida (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc), y los compuestos descritos en el documento WO 03/033671.

Los ejemplos de agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos adecuados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados del ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador ileal de Na+/ácido biliar, reguladores positivos de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácido biliar, proteína de transferencia del éster de colesterol (por ejemplo, inhibidores de CETP, tales como torcetrapib (CP-529414, Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas de PPAR (como se describen anteriormente) y/o ácido nicotínico y derivados del mismo.

Los inhibidores de MTP que se pueden emplear como se describen anteriormente incluyen los descritos en la patente U.S. n° 5.595.872, patente U.S. n° 5.739.135, patente U.S. n° 5.712.279, patente U.S. n° 5.760.246, patente U.S. n° 5.827.875, patente U.S. n° 5.885.983 y patente U.S. n° 5.962.440.

Los inhibidores de HMG CoA reductasa que se pueden emplear en combinación con uno o más compuestos de la fórmula I incluyen mevastatina y compuestos relacionados, como se describe en la patente U.S. n° 3.983.140, lovastina (mevinolina) y compuestos relacionados, como se describe en la patente U.S. n° 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados, tal como se describe en la patente U.S. n° 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados, como se describe en las patentes U.S. n° 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de HMG CoA reductasa que se pueden emplear aquí incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, descrita en la patente U.S. n° 5.354.772, cerivastatina descrita en las patentes U.S. n° 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina, como se describe en las patentes U.S. n° 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, atavastatina (nisvastatina (NK-104) de Nissan/Sankyo), como se describe en la patente U.S. n° 5.011.930, visastatina ((ZD-4522) de Shionogi-Astra/Zeneca), como se describe en la patente U.S. n° 5.260.440, y compuestos de estatina relacionados descritos en la patente U.S. n° 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como los descritos en la patente U.S. n° 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, como los descritos en la Solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol sustituido-1-il)-alquil]piran-2-onas y derivados de las mismas, como se describe en la patente U.S. n° 4.647.576, dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado del ácido pentanodioico sustituido en posición 3), análogos de imidazol de mevalonolactona como se describe en la Solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxiopropanfosfónico como se describen en la patente francesa n° 2.596.393, derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-disustituídos como se describen en la Solicitud de Patente Europea n° 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona como se describen en la patente U.S. n° 4.686.237, octahidronaftalenos, tales como se describen en la patente U.S. n° 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina), como se describen en la Solicitud de Patente Europea n° 0142146 A2, y derivados de quinolina y piridina, descritos en las patentes U.S. n° 5.506.219 y 5.691.322.

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de HMG CoA reductasa, tales como los descritos en el documento GB 2205837, son adecuados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención.

5 Los inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para uso aquí incluyen, pero no se limitan a, α -fosfonosulfonatos descritos en la patente U.S. n° 5.712.396, aquellos descritos por Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, n° 10, p. 1869-1871, que incluyen (fosfinilmetil)fosfonatos isoprenoides, así como otros inhibidores conocidos de escualeno sintetasa, por ejemplo, como se describe en las patentes U.S. n° 4.871.721 y 4.924.024 y en Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996), de Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D.

10 Además, otros inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para uso aquí incluyen los pirofosfatos terpenoides descritos por P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem. 1977, 20, 243-249, el análogo A de difosfato de farnesilo y análogos de presqualenpirofosfato (PSQ - PP) como describieron Corey y Volante, en J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos dados a conocer por McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 1987, 109, 5544, y ciclopropanos dados a conocer por Capson, T.L., en su defensa de Tesis Doctoral, Junio, 1987, Dep. Med. Chem. U. de Utah, Resumen, Índice, p. 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario.

15 Los derivados de ácido fíbrico que se pueden emplear en combinación con el compuesto de fórmula I incluyen fenofibrato, gemfibrocilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados, como se describen en la patente U.S. n° 3.674.836, siendo probucol y gemfibrocilo los preferidos, secuestrantes de ácido biliar, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secolex[®], Policexide[®]), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado N-sustituido de etanolamina), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto
20 AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 y CL-283.546 (derivados disustituidos de urea), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como los descritos en la patente U.S. n° 4.759.923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) e ionenos, tales como los descritos en la patente U.S. n° 4.027.009, y otros agentes reductores del colesterol sérico conocidos.

25 El inhibidor de ACAT que se puede usar en combinación con el compuesto de fórmula I incluye los descritos en Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al., Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137 (1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc.
30 Drug Rev. (1998), 16 (1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6 (1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al., Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem. (1994), 1 (3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:
35 cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al., Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8 (6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

40 El agente hipolipidémico puede ser un regulador positivo de la actividad del receptor de LD2, tal como 1(3H)-isobenzofuranona,3-(13-hidroxi-10-oxotetradecil)-5,7-dimetoxi- (MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y colestán-3-ol,4-(2-propenil)-(3a,4a,5a)- (LY295427, Eli Lilly).

Los ejemplos de inhibidores de la absorción de colesterol adecuados para uso en combinación con el compuesto de la invención incluyen SCH48461 (Schering-Plough), así como los descritos en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

45 Los ejemplos de inhibidores del cotransportador ileal de Na⁺/ácido biliar adecuados para uso en combinación con el compuesto de la invención incluyen los compuestos como se describen en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

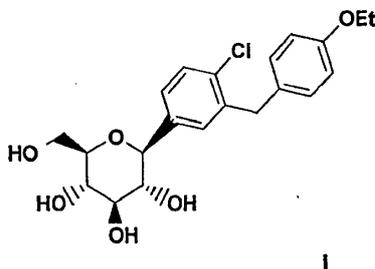
50 Los inhibidores de lipoxigenasa que se pueden emplear en combinación con el compuesto de fórmula I incluyen inhibidores de 15-ipoxygenasa (15-LO), tales como derivados de bencimidazol, como se describen en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, como se describen en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como se describen en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO como describen por Sendobry et al. "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, y Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

55 Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen betabloqueantes adrenérgicos, bloqueantes del canal cálcico (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafen del ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida,

- 5 espirolactona), inhibidores de la renina, inhibidores de la ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan y los compuestos descritos en la patente U.S. n° 5.612.359 y 6.043.265), antagonista doble de ET/All (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutral (NEP), inhibidores de la vasopeptidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.
- 10 Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para uso en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un fármaco del receptor tiroideo beta, agonistas de 5HT2C (tales como Arena APD-356); antagonistas de MCHR1 tales como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del receptor de la hormona que concentra melanina (MCHR) (tales como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926), moduladores del receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, antagonistas de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas del factor liberador de corticotropina, moduladores del receptor-3 de histamina (H3), inhibidores de 11-beta-HSD-1, moduladores del receptor de adinopectina, agentes de liberación o inhibidores de la recaptación de monoamina, un factor neurotrófico ciliar (CNTF, tal como AXOKINE® de ReGENERON), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), leptina y moduladores del receptor de leptina, antagonistas del receptor de cannabinoide-1 (tales como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay)), y/o un agente anoréctico.
- 20 Los agonistas adrenérgicos beta 3 que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuesto de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, como los descritos en las patentes U.S. n° 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064.
- Los ejemplos de inhibidores de lipasa que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuesto de la presente invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme).
- 25 El inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina) (o agonistas del receptor de serotonina) que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron).
- Los ejemplos de compuestos del receptor tiroideo beta que se pueden emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen ligandos del receptor tiroideo, tales como los descritos en los documentos WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y WO 00/039077 (KaroBio).
- 30 Los inhibidores de la recaptación de monoamina que se pueden emplear opcionalmente en combinación con compuesto de la presente invención incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.
- 35 El agente anoréctico que se pueden emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluye topiramato (Johnson & Johnson), dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.
- Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con el compuesto de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference, así como en las patentes expuestas anteriormente o como de otra forma se determinan por un experto normal en la técnica.
- 40

REIVINDICACIONES

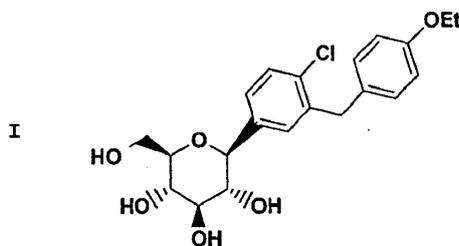
1. Una estructura cristalina de un compuesto de fórmula I



5 seleccionada del grupo que consiste en el mono (S)-propilenglicol monohidrato ((S)-PG; forma SC-3), mono (R)-propilenglicol monohidrato ((R)-PG; forma SD-3), monoetanol dihidrato (EtOH; forma SA-1), estructura de monoetilenglicol dihidrato (EG) (forma SB-1) y estructura de monoetilenglicol dihidrato (EG) (forma SB-2).

2. La estructura cristalina como se define en la reivindicación 1, en la que cada una de dichas estructuras está en forma sustancialmente pura.

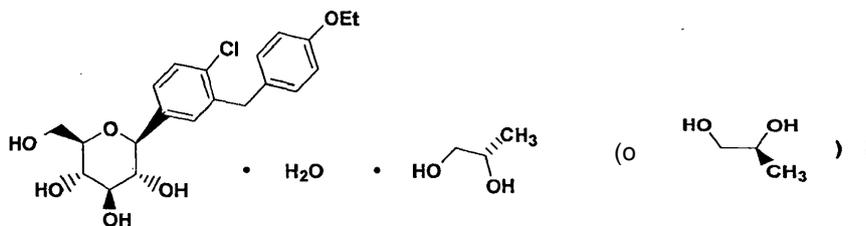
3. Una estructura cristalina de un compuesto de fórmula I



10

en forma de su solvato de propilenglicol.

4. La estructura cristalina como se define en la reivindicación 1, que tiene la fórmula la



5. La estructura cristalina como se define en la reivindicación 4, caracterizada por uno o más de los siguientes:

15

a) parámetros de la celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

$$a = 11,2688(8) \text{ \AA}$$

$$b = 4,8093(3) \text{ \AA}$$

$$c = 46,723(3) \text{ \AA}$$

20

$$\alpha = - \text{ grados}$$

$$\beta = - \text{ grados}$$

$$\gamma = - \text{ grados}$$

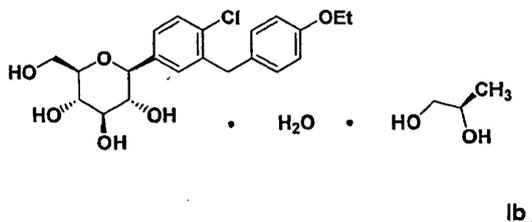
$$\text{Grupo espacial} = P2_12_12_1$$

Moléculas/unidad asimétrica = 1

en el que la medida de dicha estructura cristalina es a temperatura ambiente y que se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias como se dan en la Tabla 4;

- 5 b) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende valores de 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) seleccionados del grupo que consiste en $3,8 \pm 0,1$, $7,6 \pm 0,1$, $8,1 \pm 0,1$, $8,7 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $15,7 \pm 0,1$, $17,1 \pm 0,1$, $18,9 \pm 0,1$ y $20,1 \pm 0,1$, a temperatura ambiente;
- c) un espectro de RMN de ^{13}C del estado sólido que tiene posiciones de picos sustancialmente similares a 16,2, 17,6, 39,3, 60,9, 63,3, 69,8, 76,9, 78,7, 79,4, 113,8, 123,6, 129,3, 130,5, 132,0, 135,7, 139,1 y 158,0 ppm, como se determina en un espectrómetro de 400 MHz con respecto a TMS a cero;
- 10 d) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene una endoterma en el intervalo de alrededor de 50°C a 78°C o como se muestra en la Figura 7;
- e) una curva de análisis termogravimétrico con alrededor de 18,7% de pérdida de peso desde alrededor de la temperatura ambiente hasta alrededor de 240°C , o como se muestra en la Figura 5; o
- 15 f) que tiene un RMN de protón que tiene posiciones de picos sustancialmente similares como se dan en la Tabla 1A.

6. La estructura cristalina como se define en la reivindicación 1, que tiene la fórmula 1b



7. La estructura cristalina como se define en la reivindicación 6, caracterizada por uno o más de los siguientes:

- 20 a) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende valores de 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) seleccionados del grupo que consiste en $3,9 \pm 0,1$, $8,0 \pm 0,1$, $8,7 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$, $15,6 \pm 0,1$, $17,2 \pm 0,1$, $19,2 \pm 0,1$, $19,9 \pm 0,1$ y $20,3 \pm 0,1$, a temperatura ambiente;
- b) un espectro de RMN de ^{13}C del estado sólido que tiene posiciones de picos sustancialmente similares a 15,8, 17,6, 39,0, 60,9, 63,2, 67,4, 69,7, 77,3, 79,2, 79,8, 113,3, 123,6, 129,0, 130,4, 132,0, 135,6, 139,2 y 157,9 ppm, como se determina en un espectrómetro de 400 MHz con respecto a TMS a cero;
- 25 c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene una endoterma en el intervalo de alrededor de 43°C a 60°C o como se muestra en la Figura 8; o
- d) una curva de análisis termogravimétrico con alrededor de 18,7% de pérdida de peso desde alrededor de la temperatura ambiente hasta alrededor de 235°C , o como se muestra en la Figura 6.

30 8. (A) Las estructuras cristalinas como se definen en la reivindicación 1, seleccionadas del grupo que consiste en monoetanol dihidrato (EtOH; forma SA-1) caracterizado por uno o más de los parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

$$a = 11,519(1) \text{ \AA}$$

$$b = 4,799(1) \text{ \AA}$$

35 $c = 22,648(1) \text{ \AA}$

$$\alpha = - \text{grados}$$

$$\beta = 94,58(1) \text{ grados}$$

$$\gamma = - \text{grados}$$

$$\text{Grupo espacial} = P2_1$$

40 Moléculas/unidad asimétrica = 1

en el que la medida de dicha estructura cristalina es a -50°C y que se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como se dan en la Tabla 6;

- 5 (B) la estructura cristalina de monoetilenglicol dihidrato (EG; forma SB-1), caracterizada por uno o más parámetros de la celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes: un espectro de RMN ^{13}C del estado sólido que tiene posiciones de picos sustancialmente similares a 12,49, 59,16, 60,61, 60,69, 68,10, 72,51, 76,11, 78,51, 79,02, 112,09, 125,16, 126,47, 127,38, 128,61, 129,02, 129,73, 135,62, 137,48, y 154,70 ppm, como se determina en un espectrómetro de 400 MHz con respecto a TMS en cero:

Dimensiones de la celda:

- 10 $a = 11,593(8) \text{ \AA}$
 $b = 4,766(5) \text{ \AA}$
 $c = 22,78(3) \text{ \AA}$
 $\alpha = - \text{ grados}$
 $\beta = 93,38(9) \text{ grados}$
 $\gamma = - \text{ grados}$

- 15 Grupo espacial $P2_1$
 Moléculas/unidad asimétrica 1

en el que la medida de dicha estructura cristalina es a -50°C y que se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como se dan en la Tabla 8;

- 20 (C) la estructura cristalina de monoetilenglicol dihidrato (EG; SB-2), caracterizada por uno o más parámetros de la celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

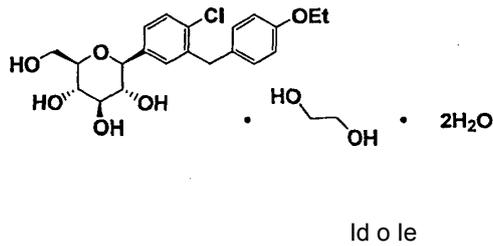
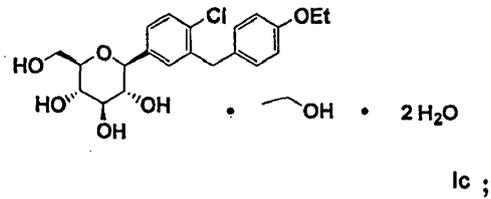
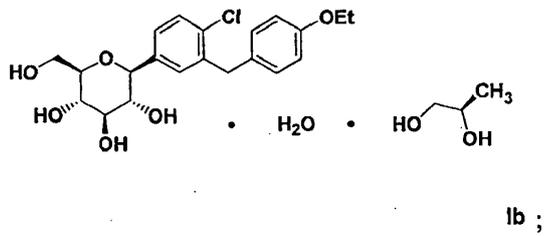
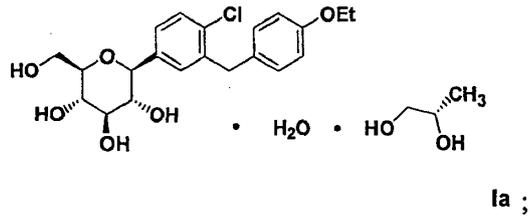
Dimensiones de la celda:

- 25 $a = 11,4950(1) \text{ \AA}$
 $b = 4,7443(1) \text{ \AA}$
 $c = 44,4154(5) \text{ \AA}$
 $\alpha = - \text{ grados}$
 $\beta = - \text{ grados}$
 $\gamma = - \text{ grados}$

- 30 Grupo espacial $P2_12_12_1$
 Moléculas/unidad asimétrica 1

en el que la medida de dicha estructura cristalina es a temperatura ambiente, y que se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como se dan en la Tabla 10.

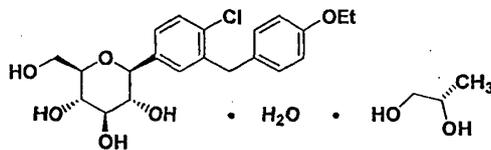
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una estructura cristalina de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 35 10. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 9, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la estructura cristalina de mono (S)-propilenglicol monohidrato (S)-PG, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 9, en la que dicha estructura cristalina se selecciona del grupo que consiste en:



(SB-1 o SB-2).

12. La estructura cristalina como se define en la reivindicación 4, para uso en el tratamiento de diabetes, resistencia a insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, o complicaciones diabéticas.

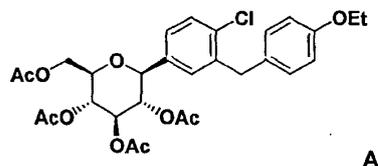
10 13. Un procedimiento para preparar el compuesto de Fórmula 1a como se define en la reivindicación 4



1a (forma SC-3, (S)-PG)

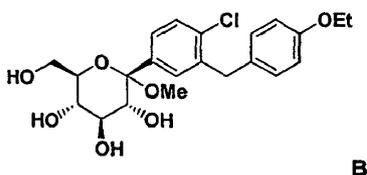
que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula A

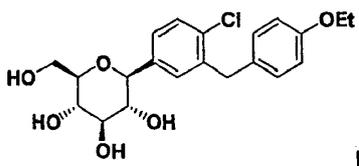


en un disolvente orgánico con una base y (S)-propilenglicol, añadiendo opcionalmente cristales de siembra del (S)-PG compuesto 1a, para producir el compuesto de Fórmula 1a.

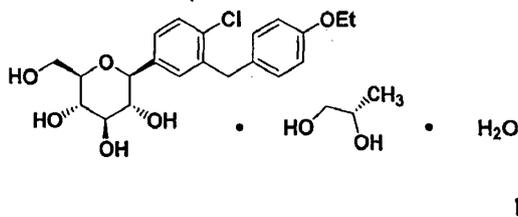
14. Un procedimiento para preparar un compuesto cristalino la como se define en la reivindicación 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto B de la estructura



5 con un agente reductor que es un hidruro de alquilsililo en presencia de un grupo activante que es un ácido de Lewis para formar el compuesto I de la estructura

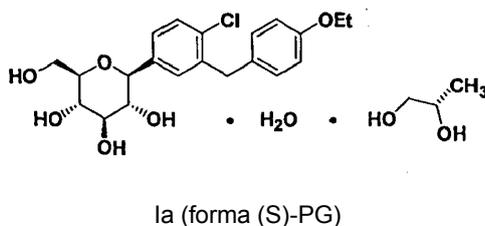


hacer reaccionar el compuesto I con (S)-propilenglicol, opcionalmente añadiendo cristales de siembra del compuesto la a la mezcla de reacción, en presencia de un disolvente orgánico para formar compuesto cristalino la

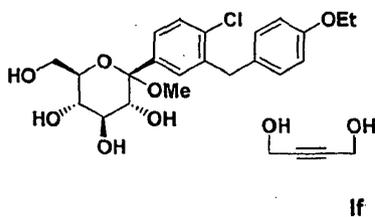


10 15. El procedimiento como se define en la reivindicación 14, en el que el agente reductor es trietilsilano, y el grupo activante es BF_3OEt_2 o $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OOH}$.

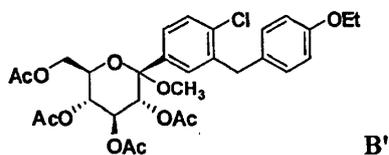
16. Un procedimiento para preparar el compuesto de Fórmula la como se define en la reivindicación 4



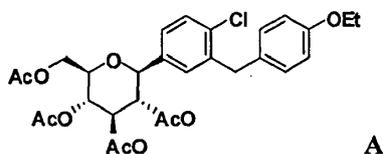
15 que comprende hacer reaccionar el compuesto If de la estructura



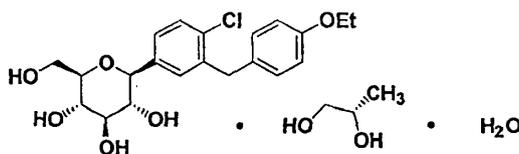
con anhídrido acético en presencia de dimetilaminopiridina CH_3CN para formar



hacer reaccionar el compuesto anterior con un agente reductor que es un hidruro de alquilsililo en presencia de un grupo activante que es un ácido de Lewis y CH₃CN para formar el compuesto I de la estructura

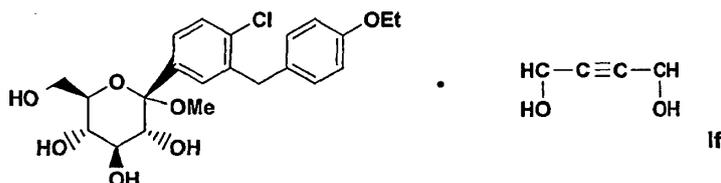


- 5 hacer reaccionar el compuesto anterior con una base y después con (S)-propilenglicol, añadiendo opcionalmente cristales de siembra del compuesto la a la mezcla de reacción, en presencia de un disolvente orgánico para formar el compuesto cristalino la



17. El procedimiento como se define en la reivindicación 16, en el que el agente reductor es trietilsilano y el grupo activante es BF₃OEt₂ o BF₃·2CH₃OOH.

- 10 18. La estructura cristalina del solvato de 1,4-butino-diol de fórmula If



caracterizada por uno o más parámetros de la celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

15 $a = 21,576(7) \text{ \AA}$

$b = 6,755(1) \text{ \AA}$

$c = 18,335(5) \text{ \AA}$

$\alpha = - \text{grados}$

$\beta = 102,96(1) \text{ grados}$

$\gamma = - \text{grados}$

20 Grupo espacial C2

Moléculas/unidad asimétrica 1

en el que la medida de dicha estructura cristalina es a 25°C, y que se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como se dan en la Tabla 12,

o

25 Dimensiones de la celda:

$a = 21,537(4) \text{ \AA}$

$b = 6,7273(6) \text{ \AA}$

$c = 18,267(3) \text{ \AA}$

$\alpha = -$ grados

$\beta = 102,924(7)$ grados

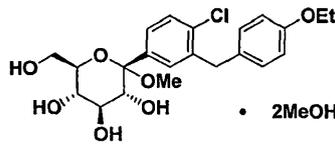
$\gamma = -$ grados

Grupo espacial C2

5 Moléculas/unidad asimétrica 1

en el que la medida de dicha estructura cristalina es a -50°C , o RMN de protón que tiene posiciones de picos sustancialmente similares como se dan en la Tabla 2A.

19. Una estructura cristalina de un compuesto de la estructura del solvato de dimetanol Ig



10 caracterizada por uno o más parámetros de la celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

$a = 20,948(3)$ Å

$b = 6,794(2)$ Å

$c =$

15 $\alpha = -$ grados

$\beta = 102,91 (2)$ grados

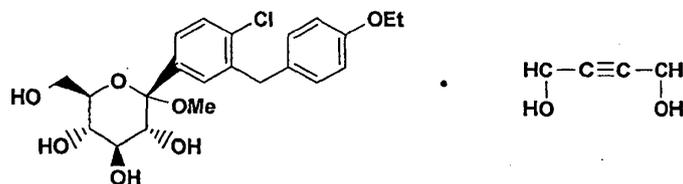
$\gamma = -$ grados

Grupo espacial C2

Moléculas/unidad asimétrica 1

20 en el que la medida de dicha estructura cristalina es a -50°C , y que se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como se dan en la Tabla 14, o RMN de protón que tiene posiciones de picos sustancialmente similares como se dan en la Tabla 2B.

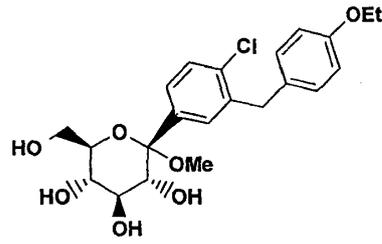
20. Un procedimiento para preparar el compuesto cristalino de solvato de 1,4-butino-diol If



25 como se define en la reivindicación 18

que comprende

a) mezclar compuesto B de la estructura



B

con tolueno y acetato de etilo;

b) calentar la mezcla a una temperatura en el intervalo de alrededor de 50 a alrededor de 70°C;

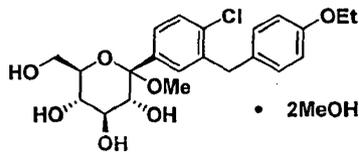
c) añadir 1,4-butino-diol;

5 d) calentar la mezcla hasta que se disuelve el diol;

e) añadir cristales de siembra del compuesto If a la disolución; y

f) enfriar la mezcla para formar cristales del compuesto If.

21. Un procedimiento para preparar el solvato de dimetanol Ig

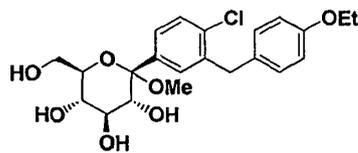


Ig

10 como se define en la reivindicación 19

que comprende

a) tratar compuesto B de la estructura



Compuesto B

15 con

metanol,

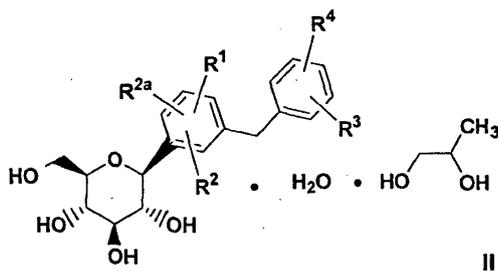
una mezcla de metanol y tolueno, o

una mezcla de metanol, tolueno y heptano, o una mezcla de metanol, MTBE y heptano, para formar una disolución;

20 b) opcionalmente añadir cristales de siembra del solvato de dimetanol de fórmula Ig a la disolución; y

c) formar cristales del solvato de dimetanol Ig.

22. Una estructura cristalina de un compuesto de fórmula II



que es el solvato de (S)-propilenglicol o el solvato de (R)-propilenglicol o una mezcla de los mismos, en la que

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SR^{5a}$ o halógeno;

- 5 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5b} , alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CONR^6R^{6a}$, $-CO_2R^{5c}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5d})R^{6d}$, $-CN$, $-NHCOR^{5e}$, $-NHSO_2R^{5f}$, $-NHSO_2Arilo$, $-SR^{5g}$, $-SOR^{5h}$, $-SO_2R^{5i}$, $-SO_2Arilo$, o un heterociclo de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 ó 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO_2 , o R^3 y R^4 , junto con los carbonos a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete miembros anulares que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, que son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} y R^{5i} son independientemente alquilo, alqueno o alquino; y

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R^6 y R^{6a} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete miembros anulares que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, que son N, O, S, SO, y/o SO_2 .

FIG. 1

Patrones de difracción de rayos X de polvo de (S)-PG Ia

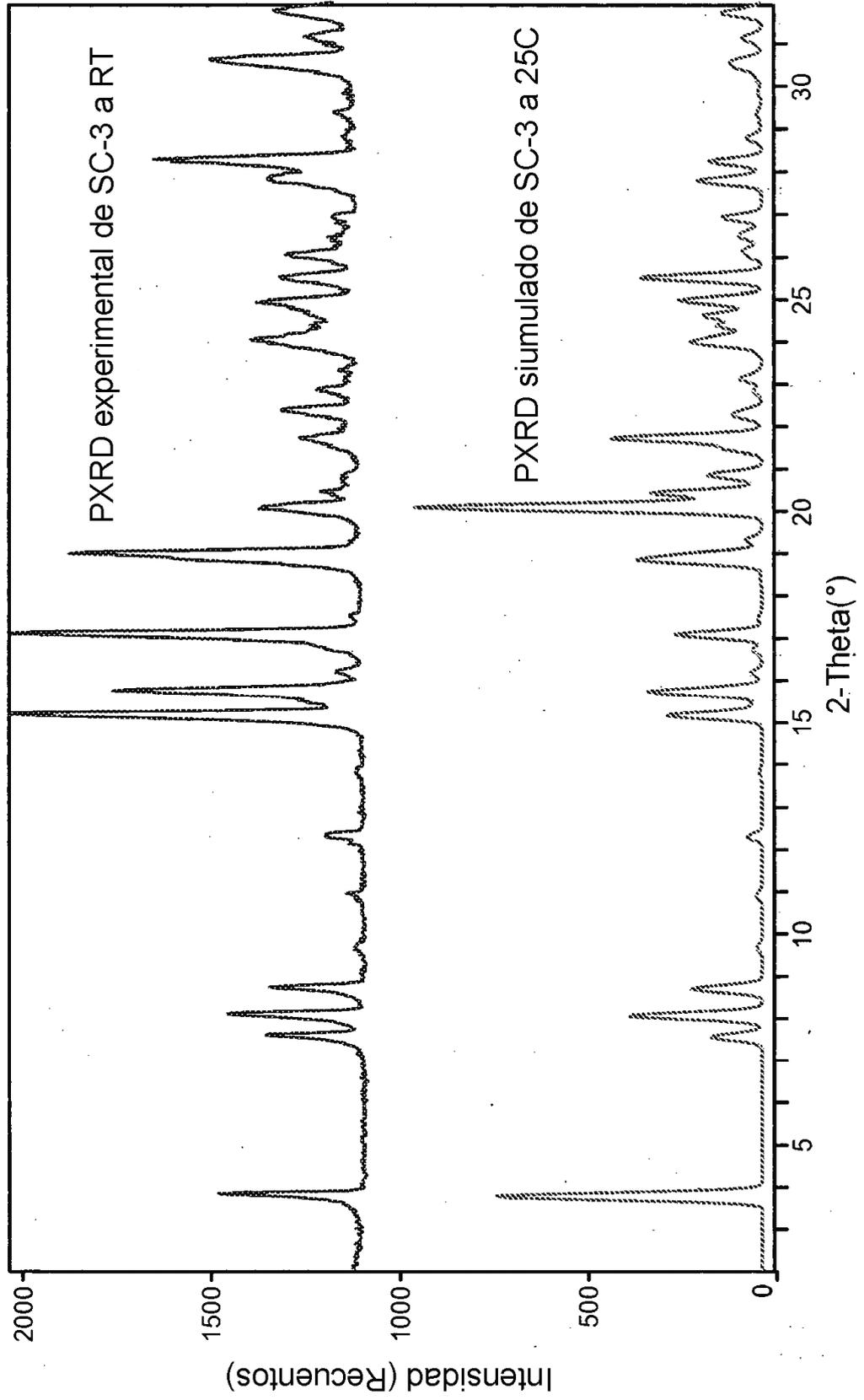


FIG. 2
Patrones de difracción de rayos X de polvo de (R)-PG Ib

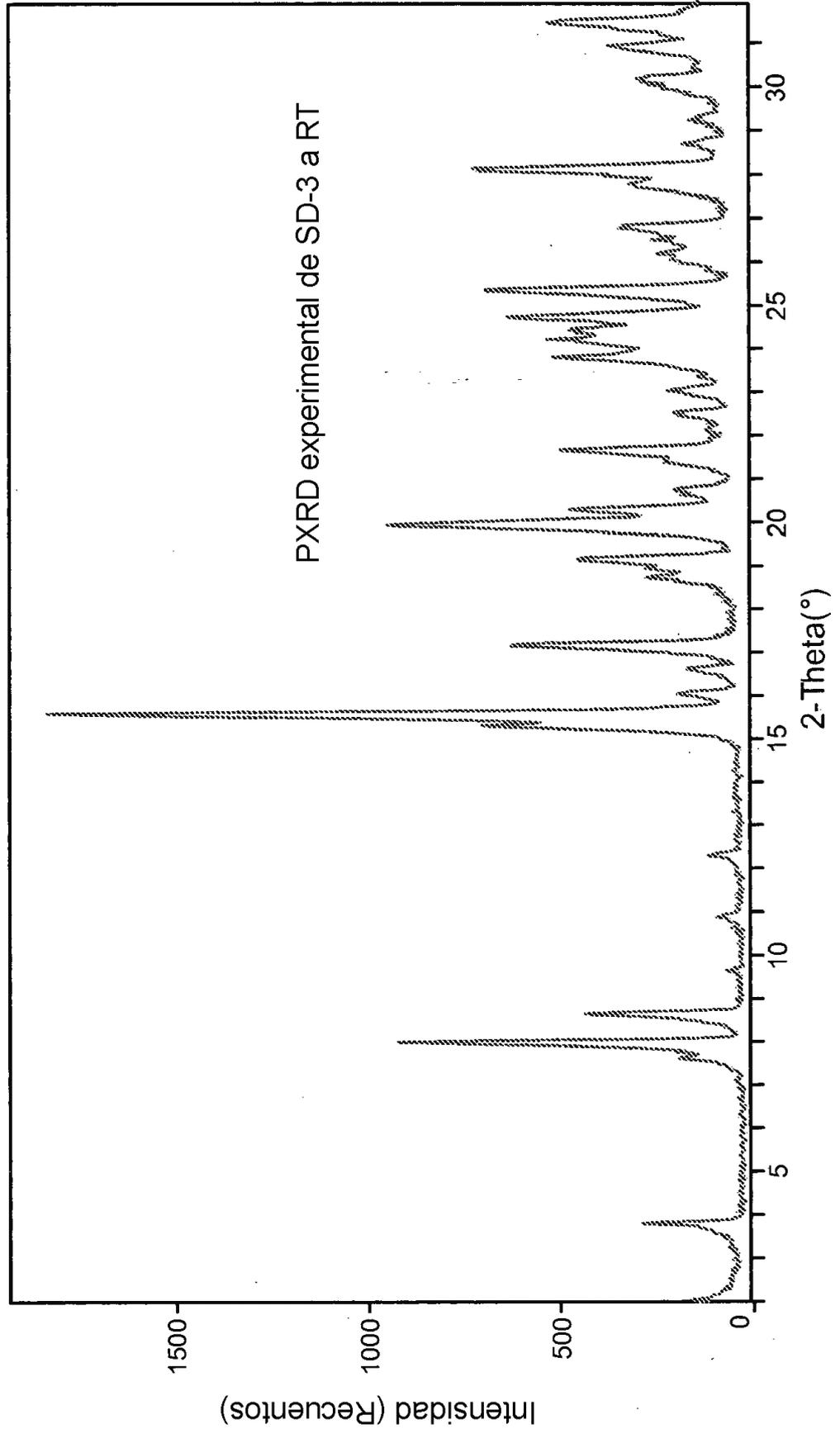


FIG. 3

Espectro de CPMAS de RMN ^{13}C para estructura cristalina de (S)-PG Ia (forma SC-3)

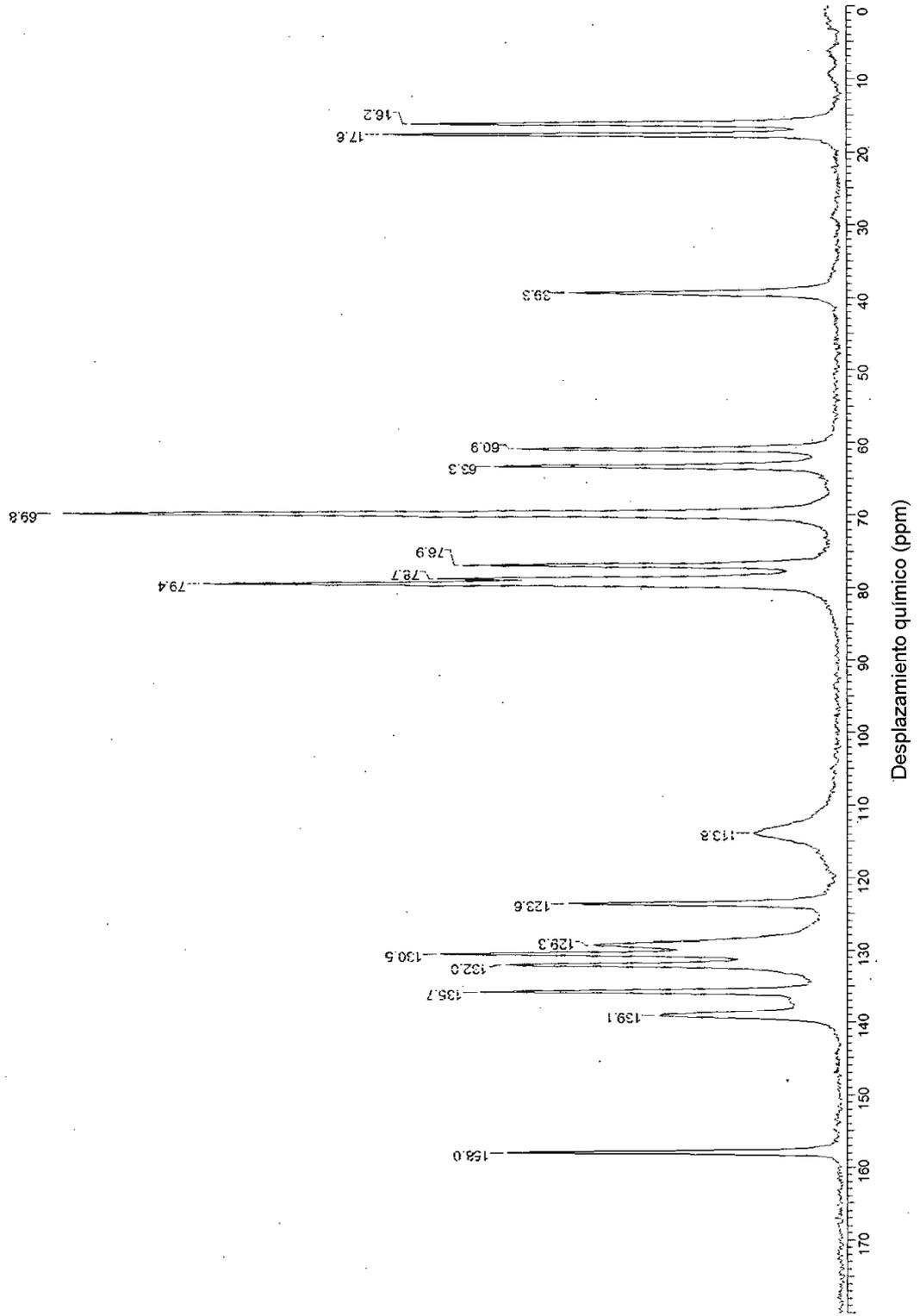


FIG. 4
Espectro de CPMAS de RMN ^{13}C para (R)-PG Ib

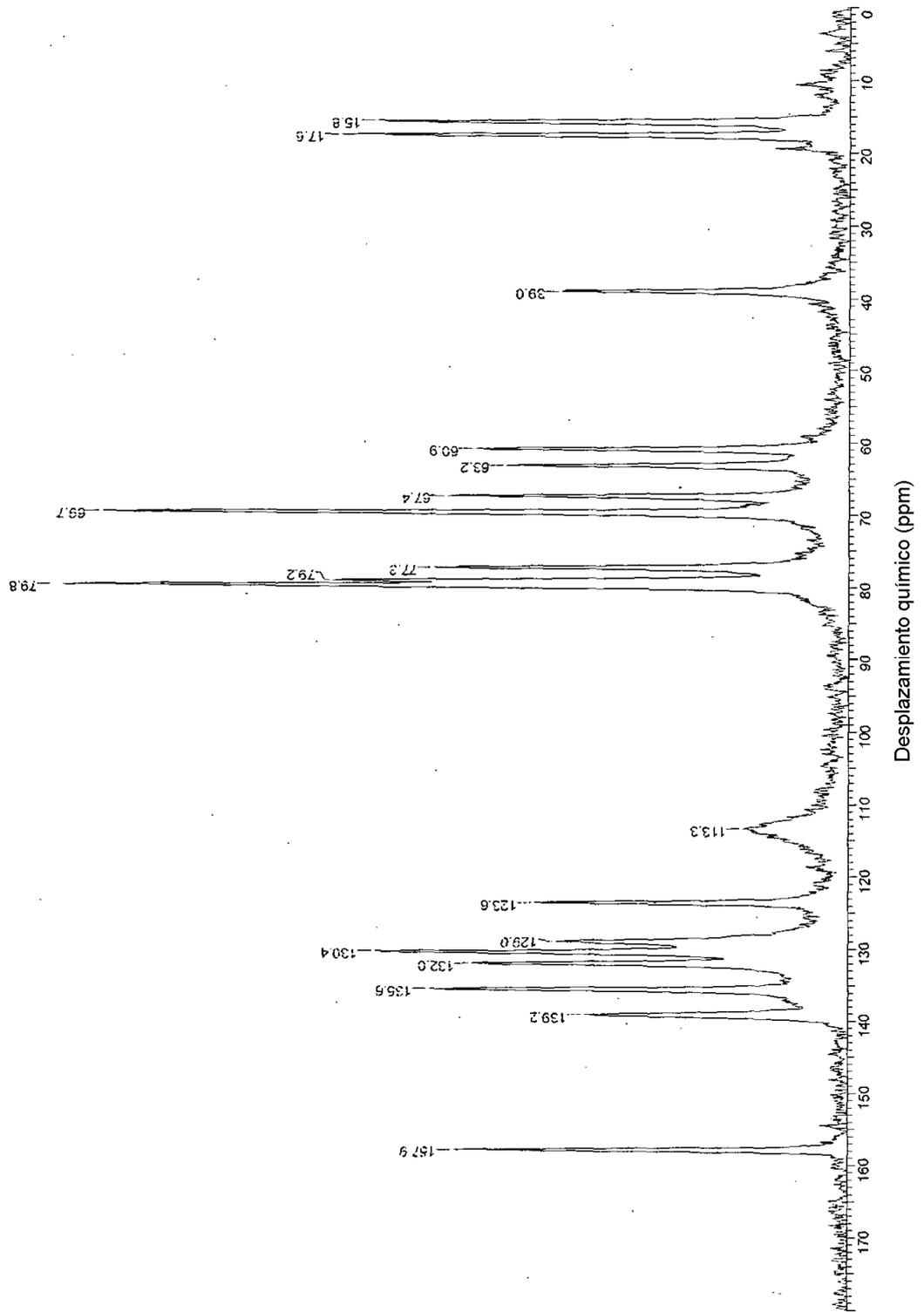


FIG. 5
Curva de TGA de (S)-PG Ia (forma SC-3)

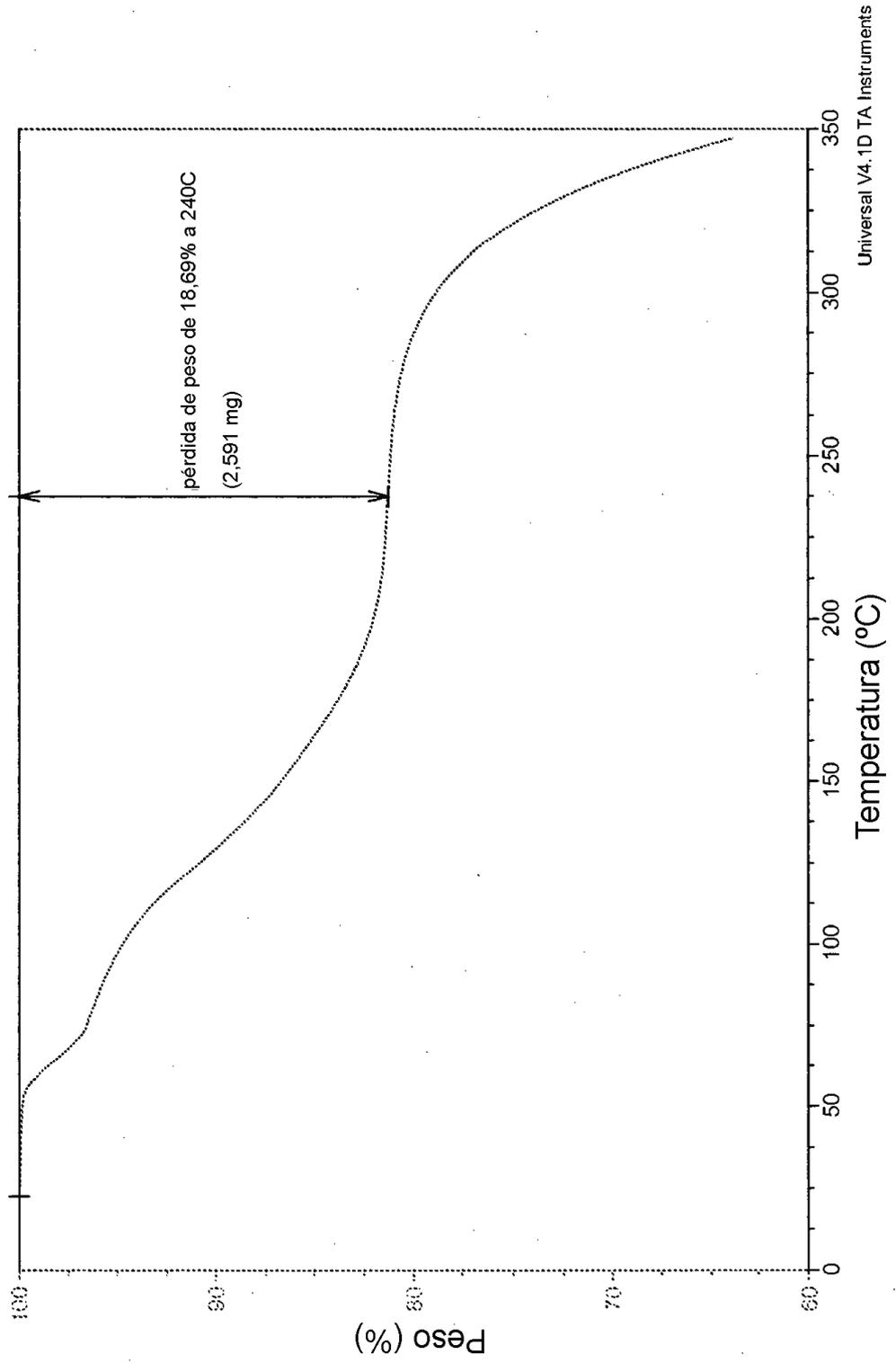


FIG. 6

Curva de TGA de (R)-PG Ib

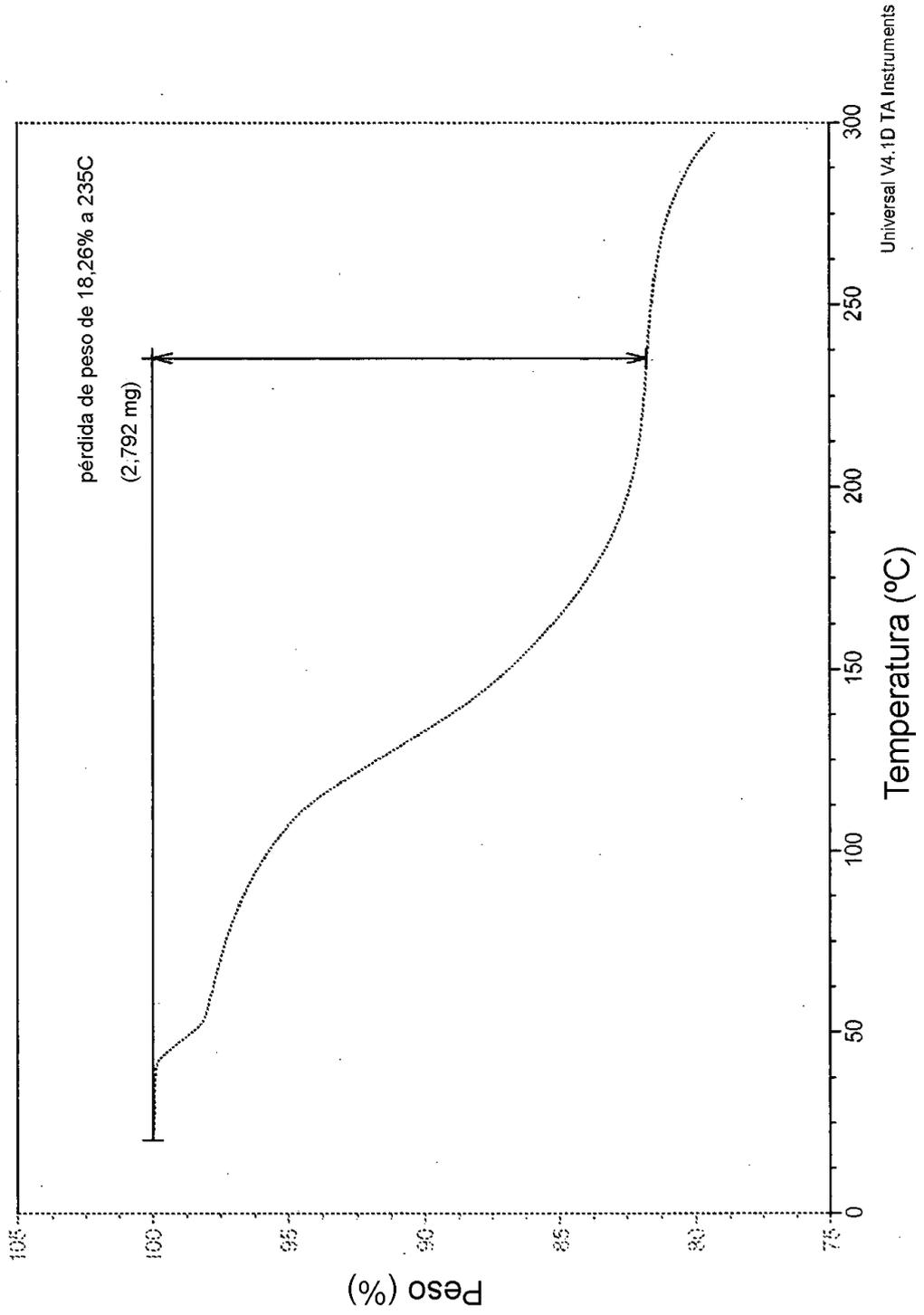


FIG. 7
Termograma de DSC de (S)-PG la (forma SC-3)

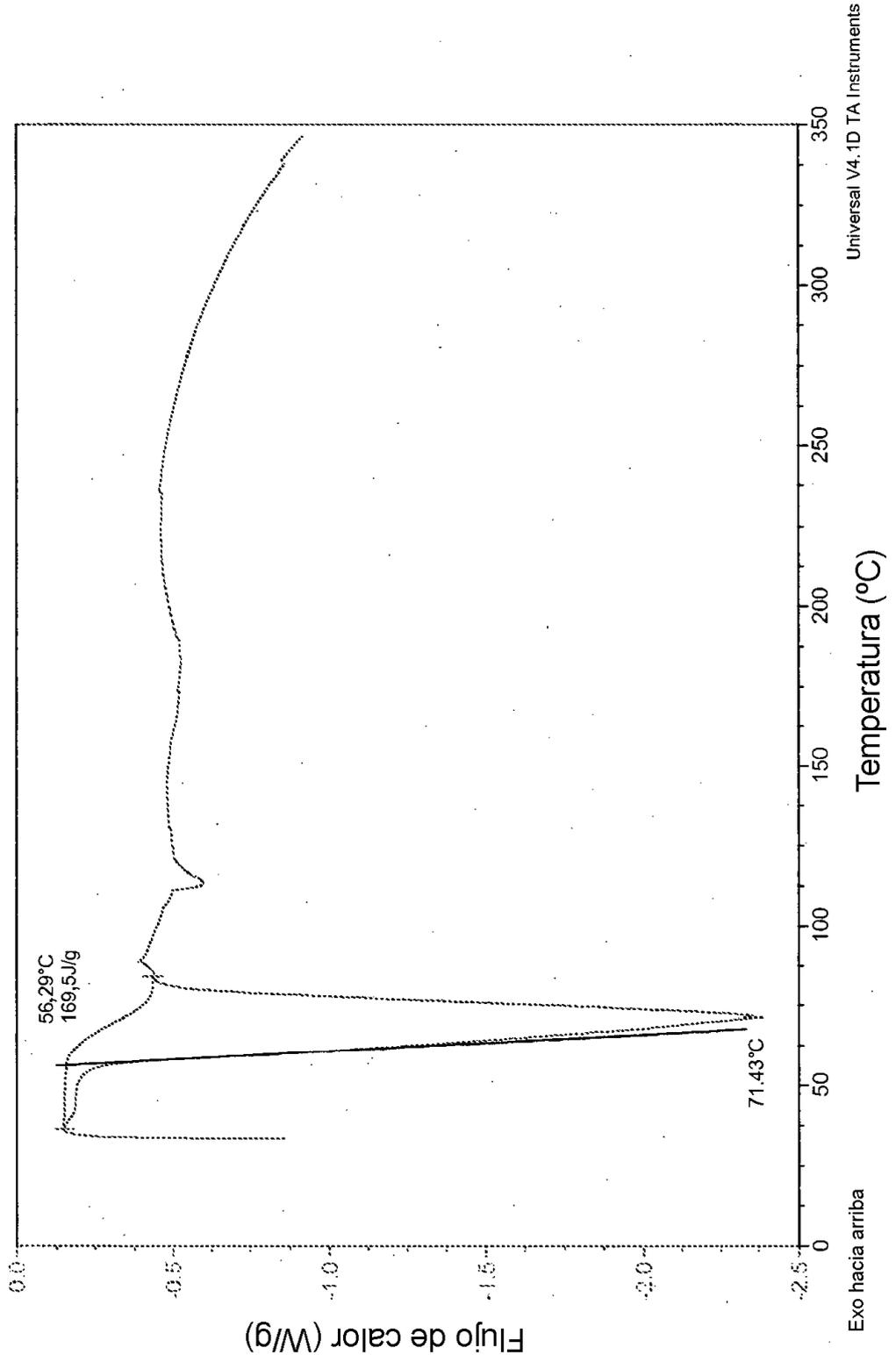


FIG. 8
Termograma de DSC de (R)-PG Ib

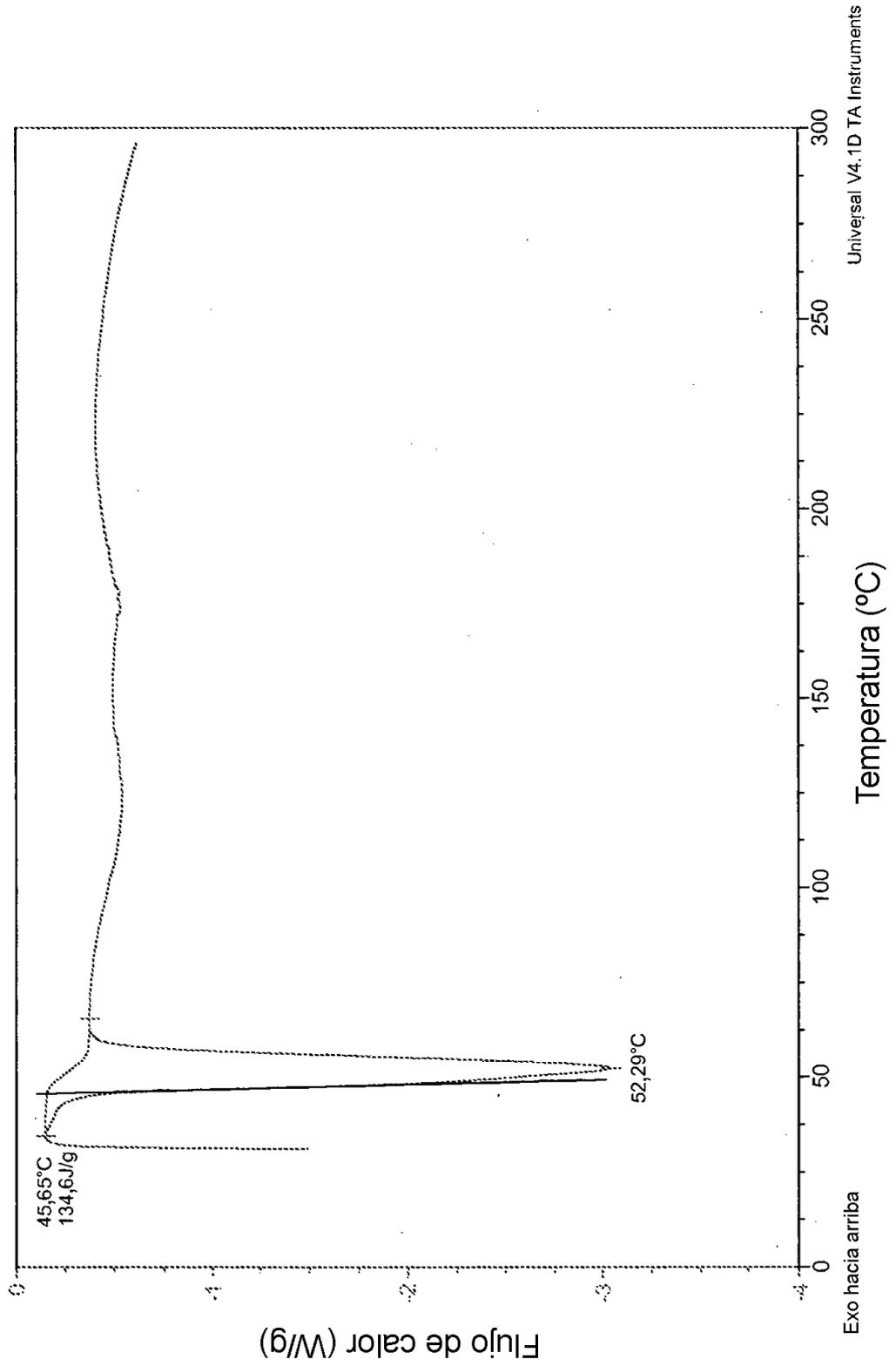


FIG. 9

Patrón de difracción de rayos X de polvo de solvato de 1,4.-butino-diol If

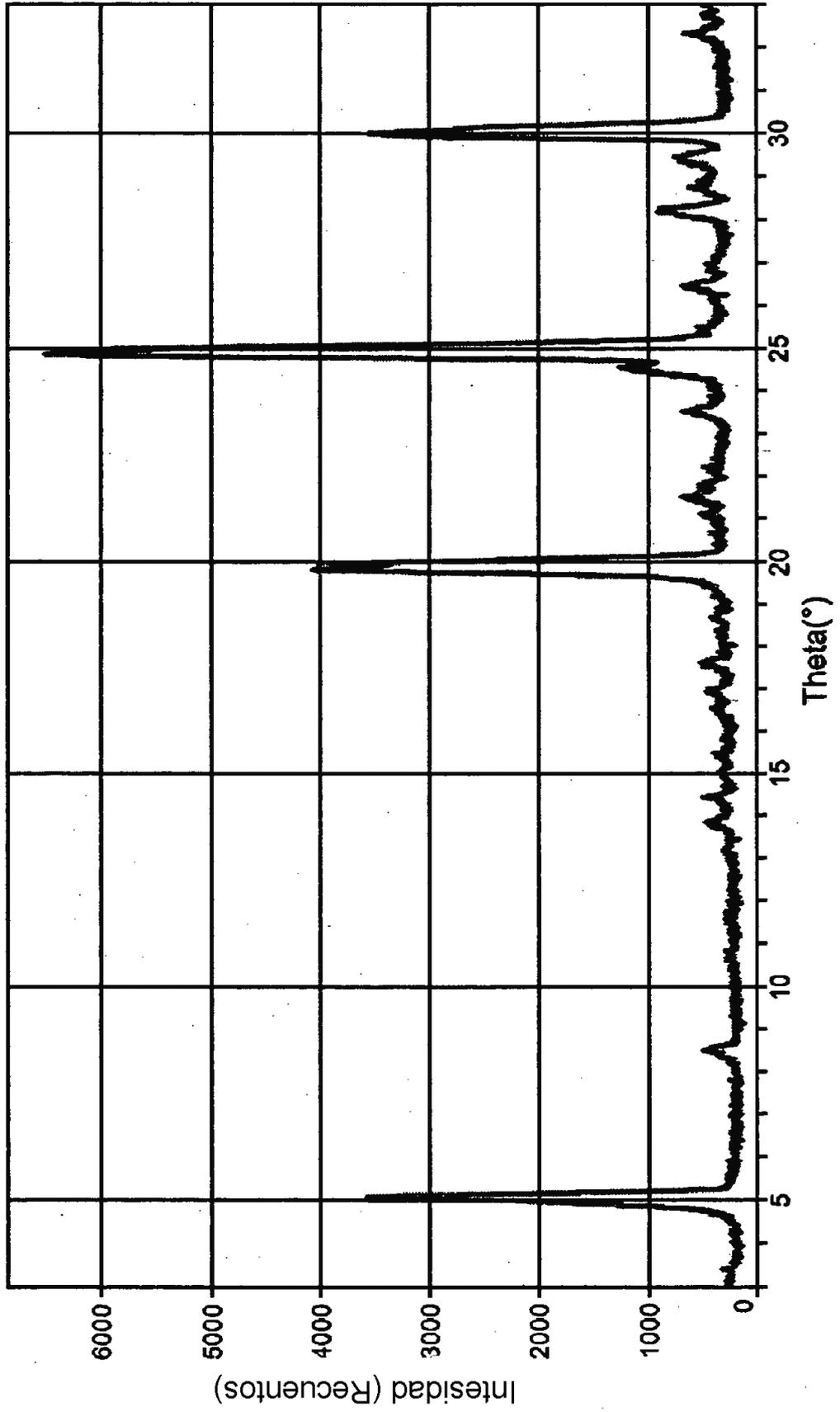
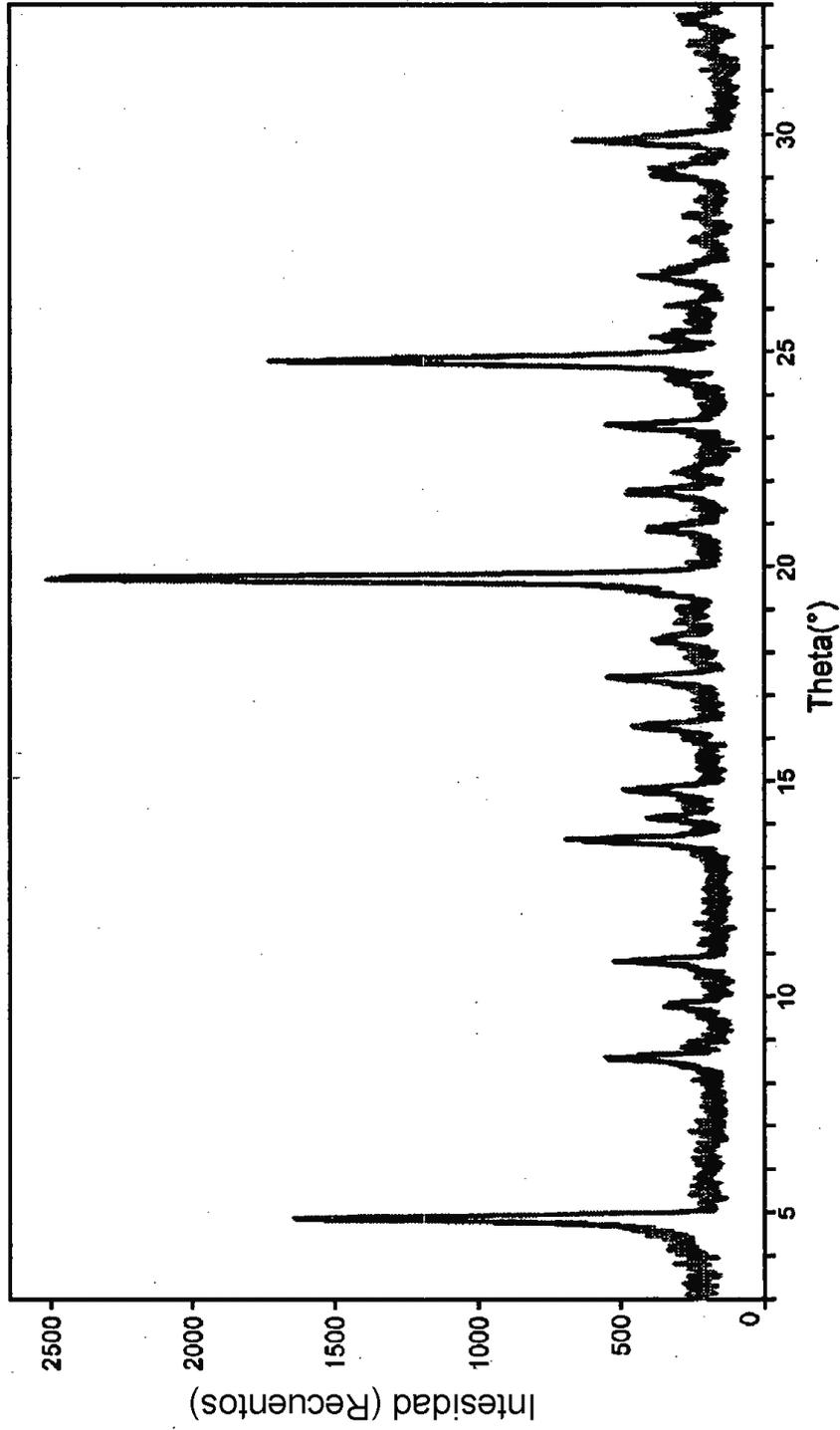


FIG. 10

Patrón de difracción de rayos X de polvo de solvato de dimetanol Ig



Punto de fusión de cristales de DSC: 77,5°C
La segunda endoterma a 250°C es debida a la descomposición del compuesto

FIG. 11

Termograma de DSC de solvato de 1,4-butino-diol If

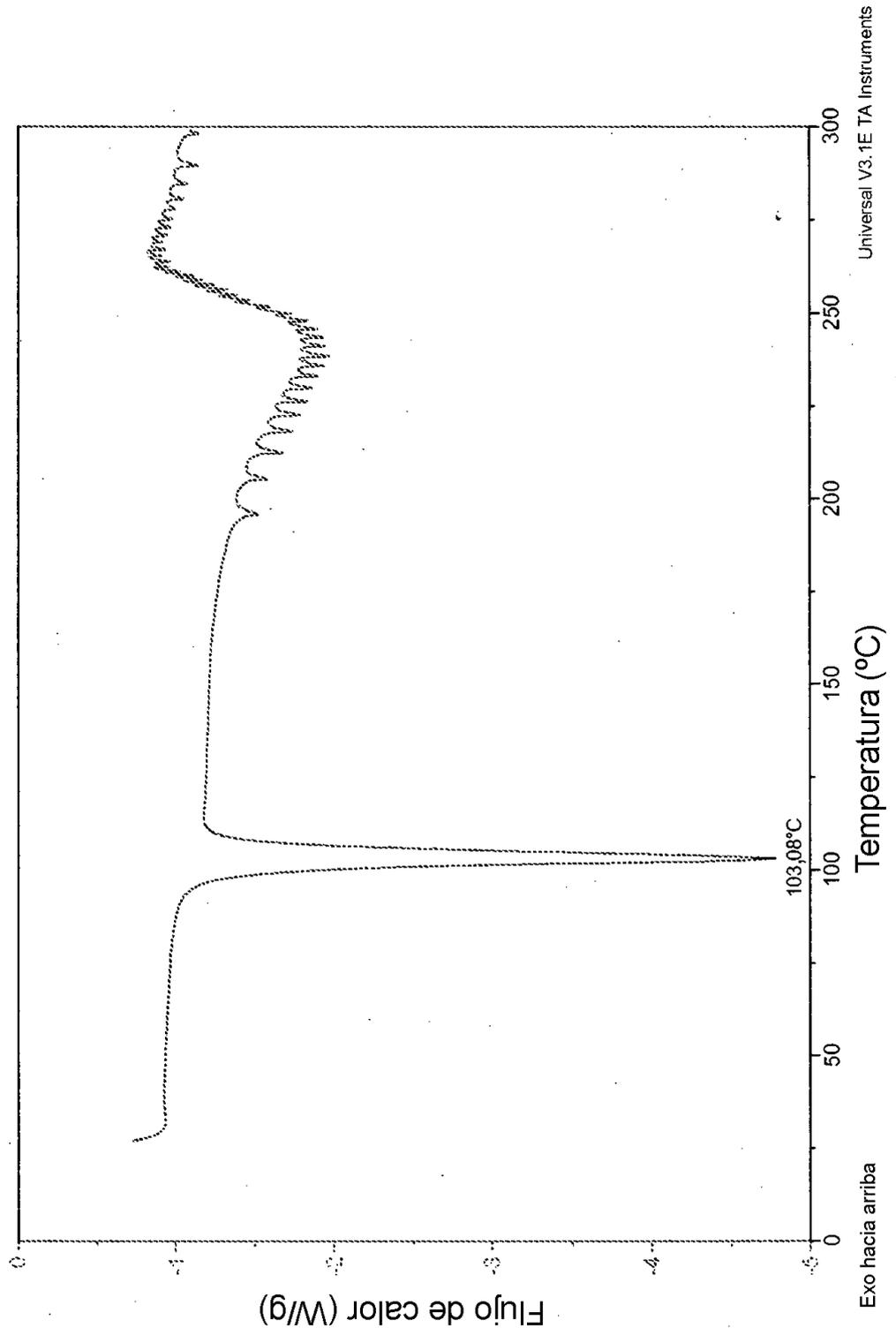


FIG. 12

Termograma de DSC de solvato de dimetanol Ig

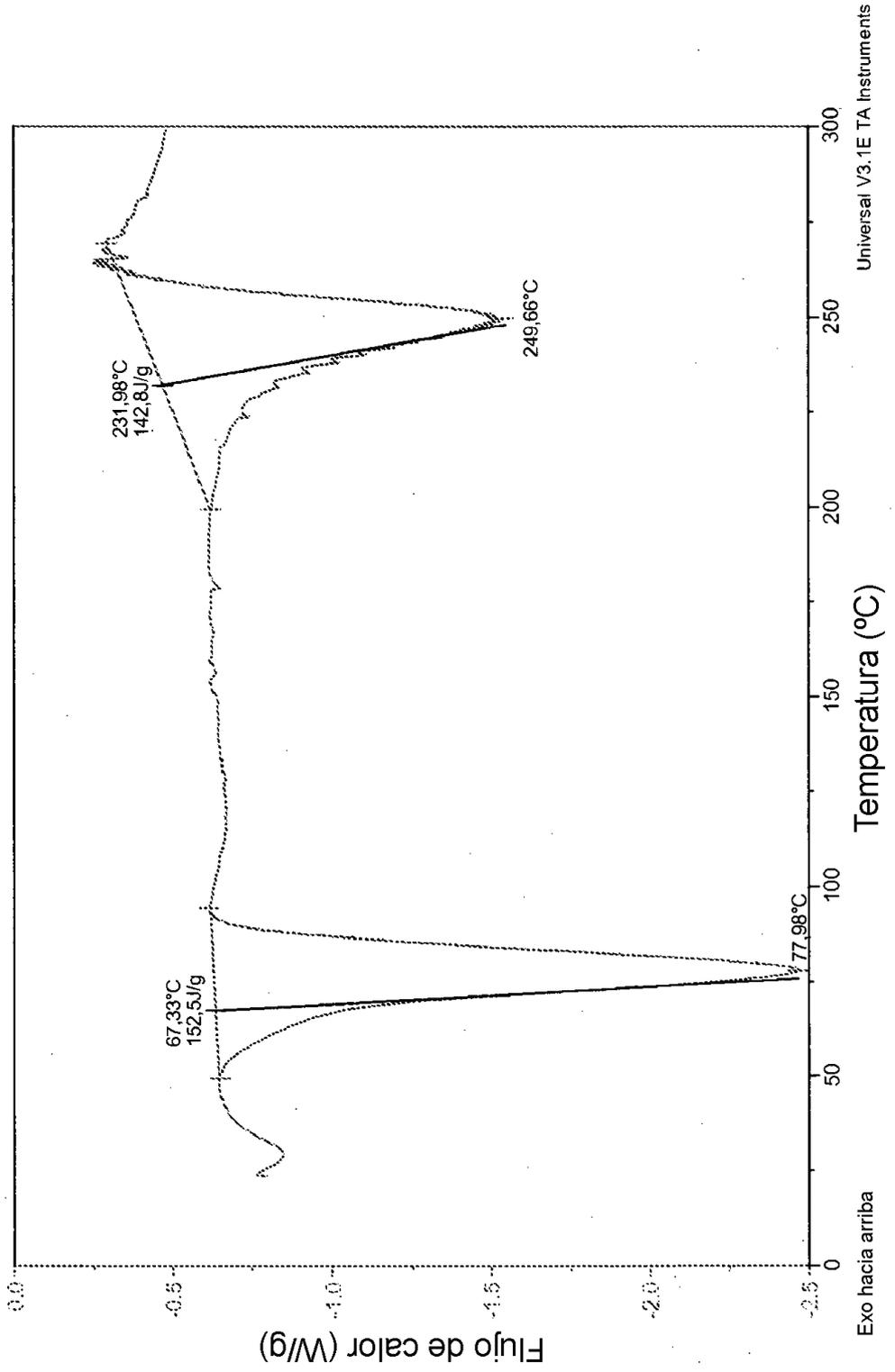


FIG. 13

PXRD de complejo 1:2 de N-1 lh

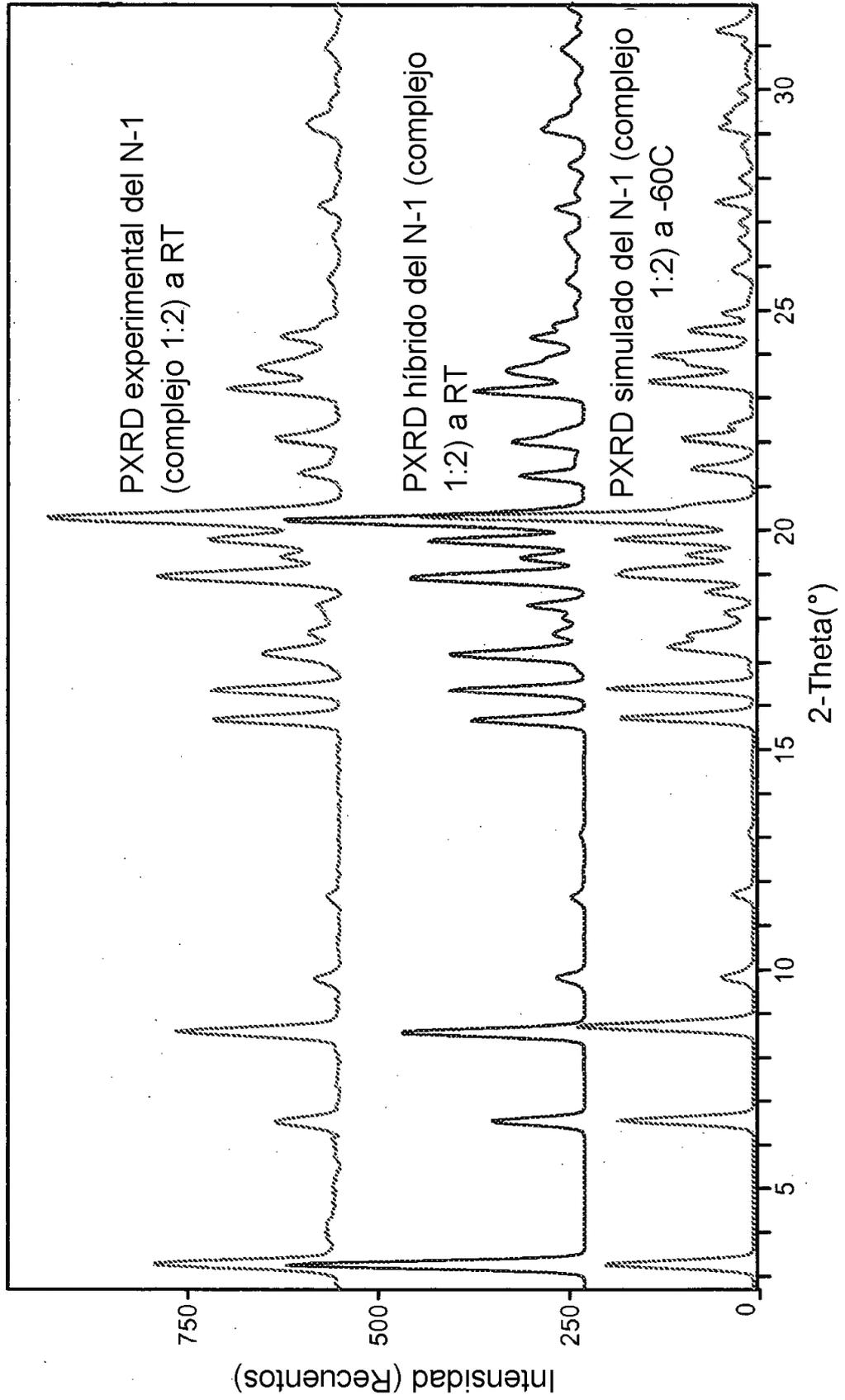


FIG. 14

PXRD de N-1 de complejo 1:1 con L-prolina II

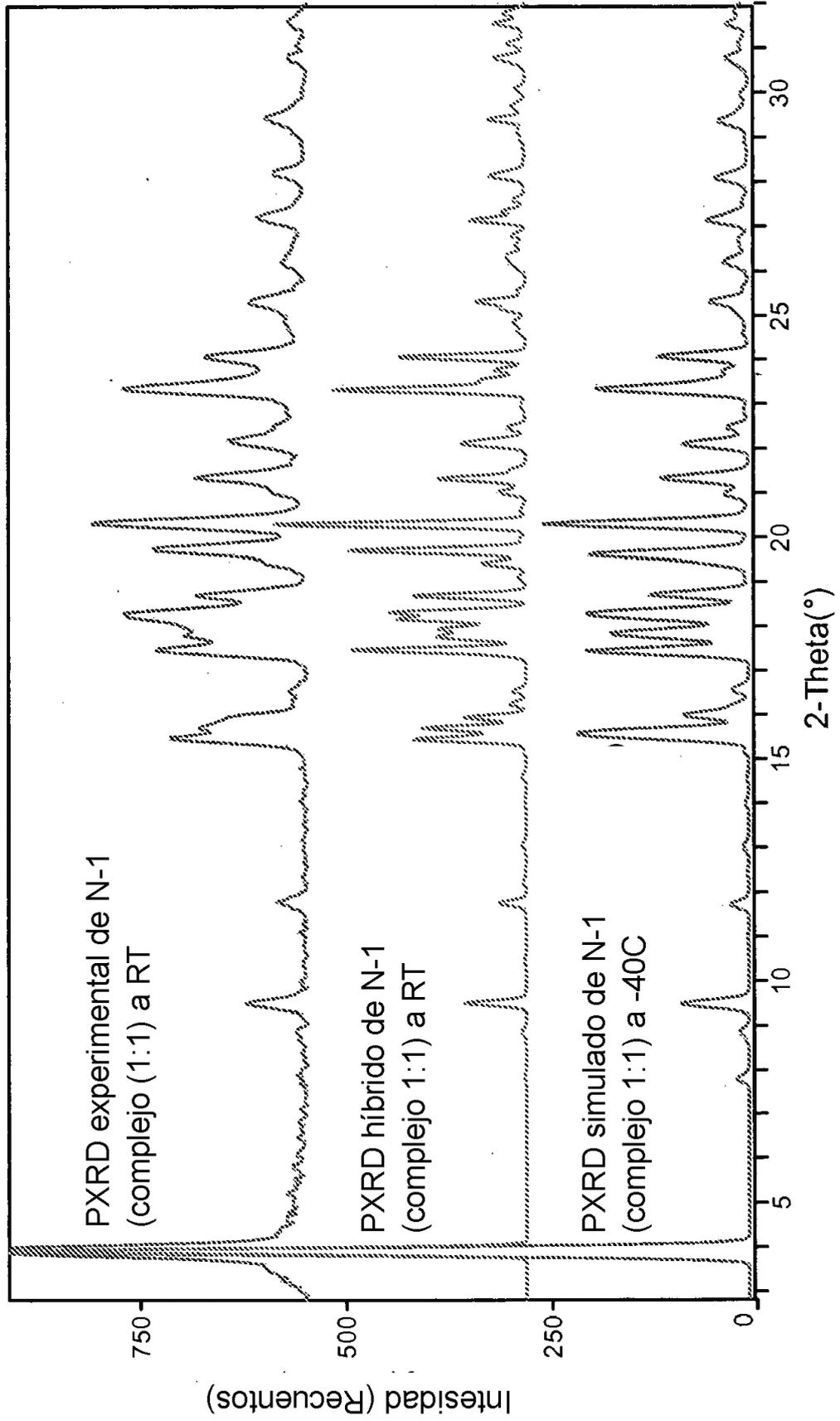


FIG. 15
Patrón de PXRD de H.5-2 lj

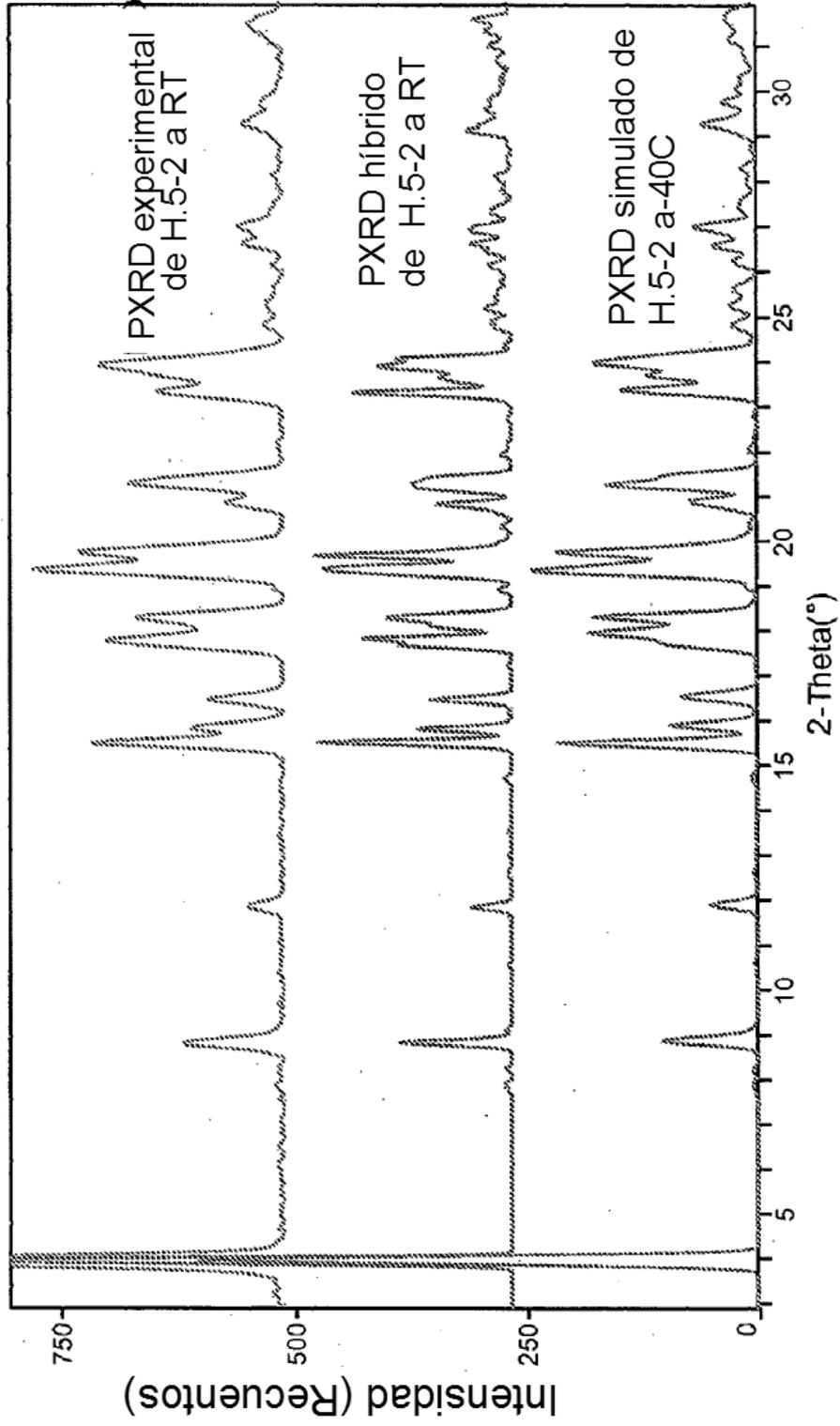


FIG. 16

TGA de N-1 de fármaco:L-prolina 1:2 lh

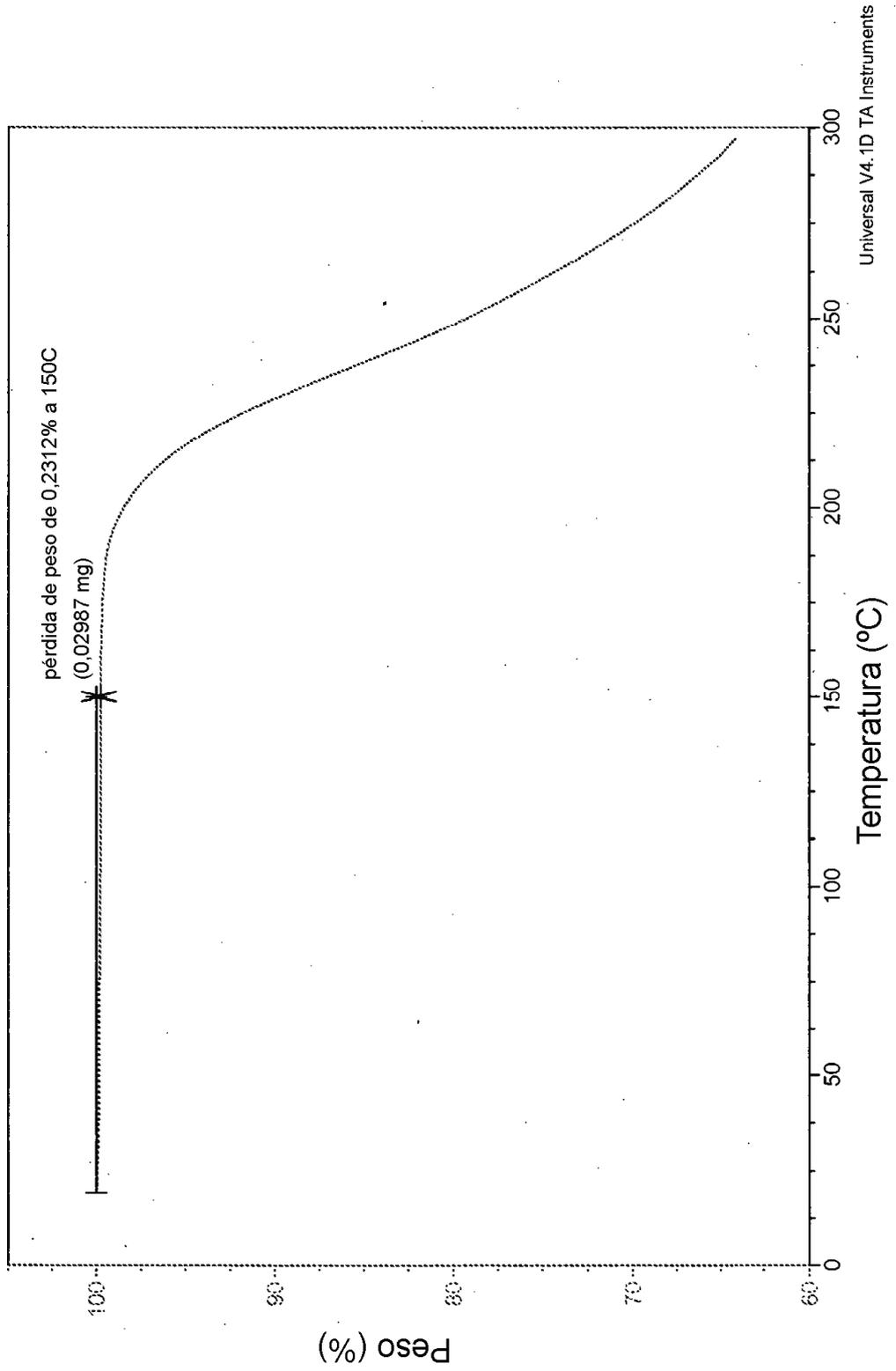
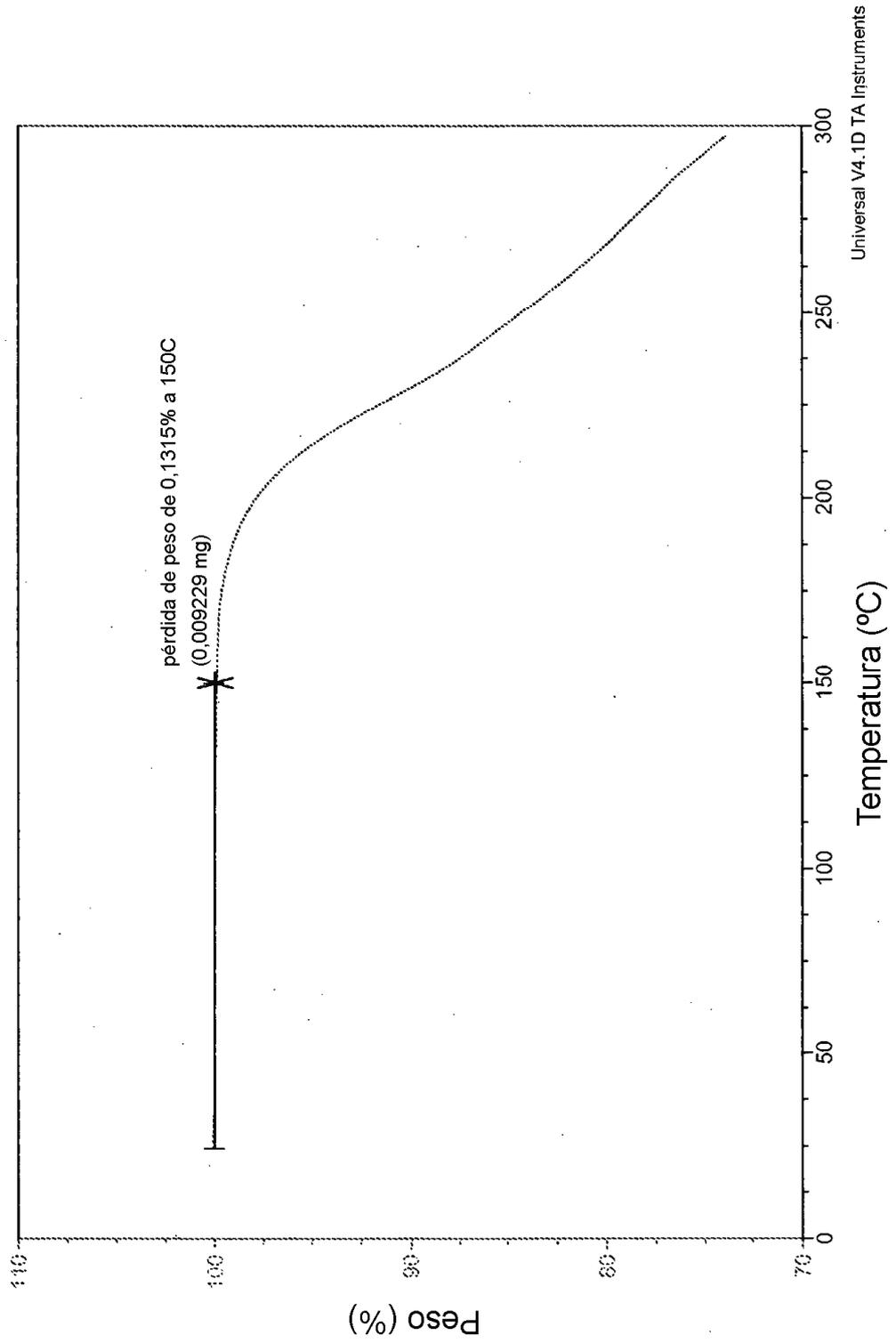


FIG. 17

TGA de N-1 de fármaco:L-prolina 1:1 li



Universal V4.1D TA Instruments

FIG. 18

Curva de TGA de hemihidrato de complejo con L-prolina 1:1 de H.5-2 IJ

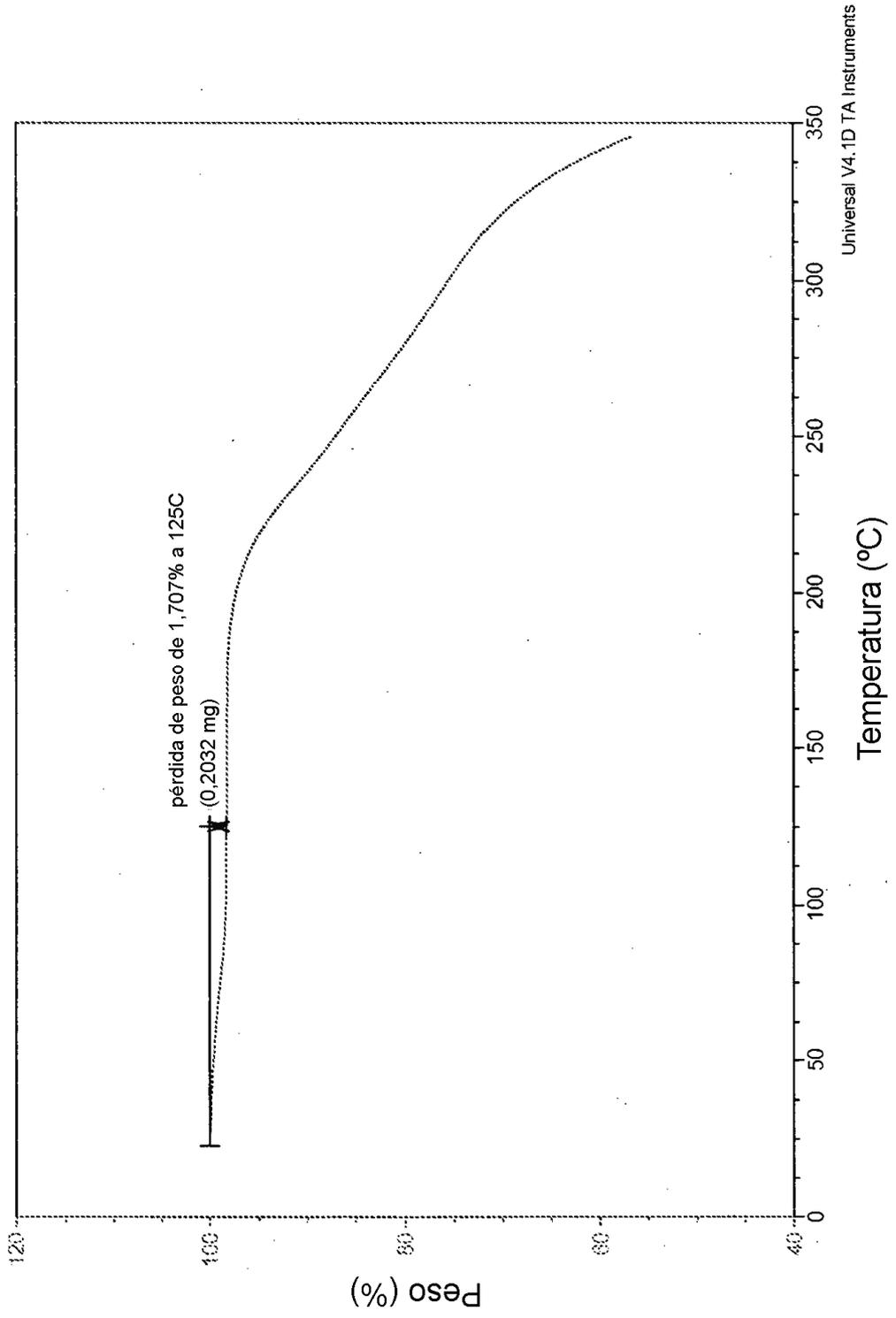


FIG. 19

DSC de N-1 de fármaco:L-prolina 1:2 lh

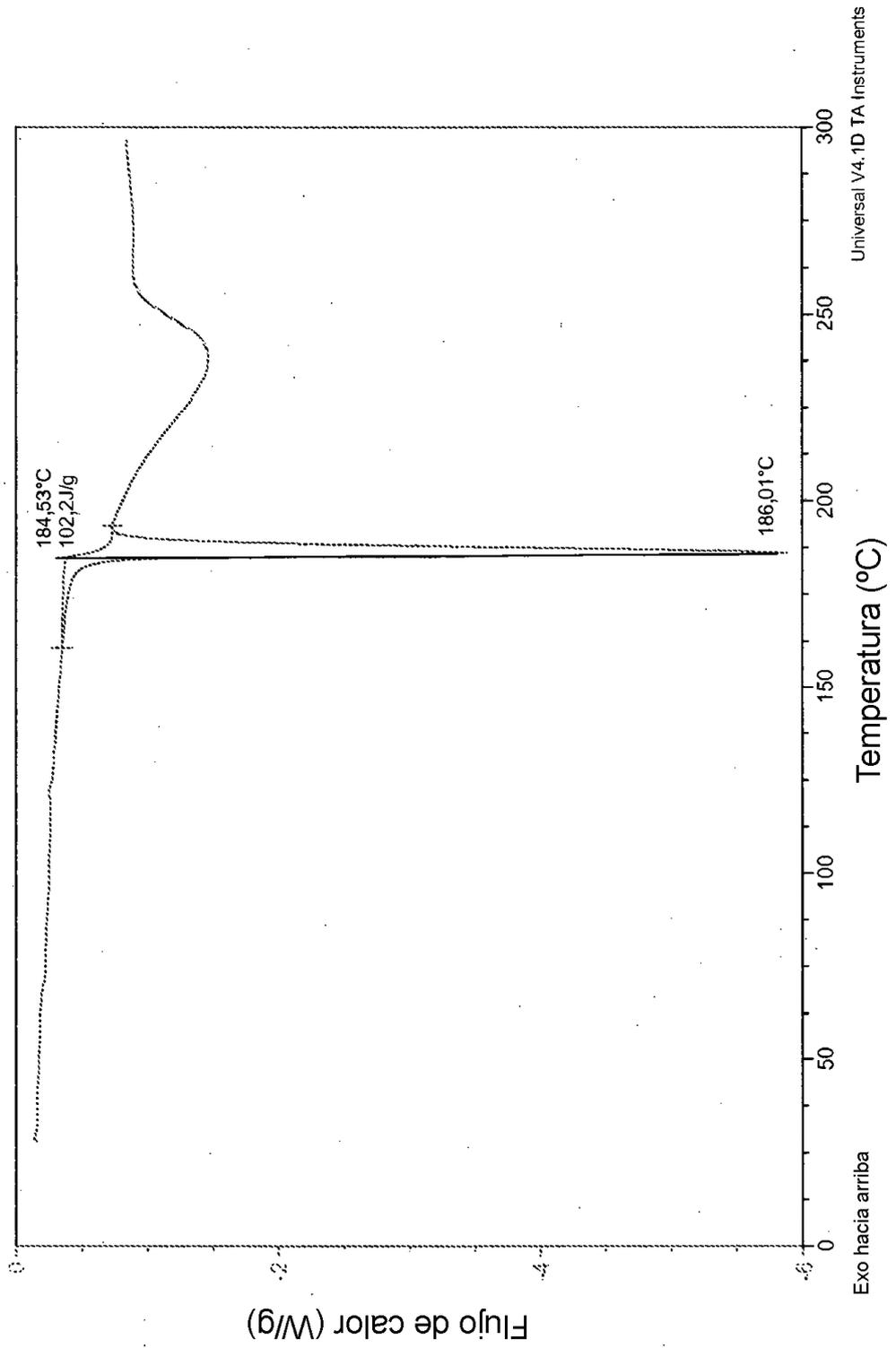


FIG. 20

DSC de N-1 de fármaco:L-prolina 1:1 li

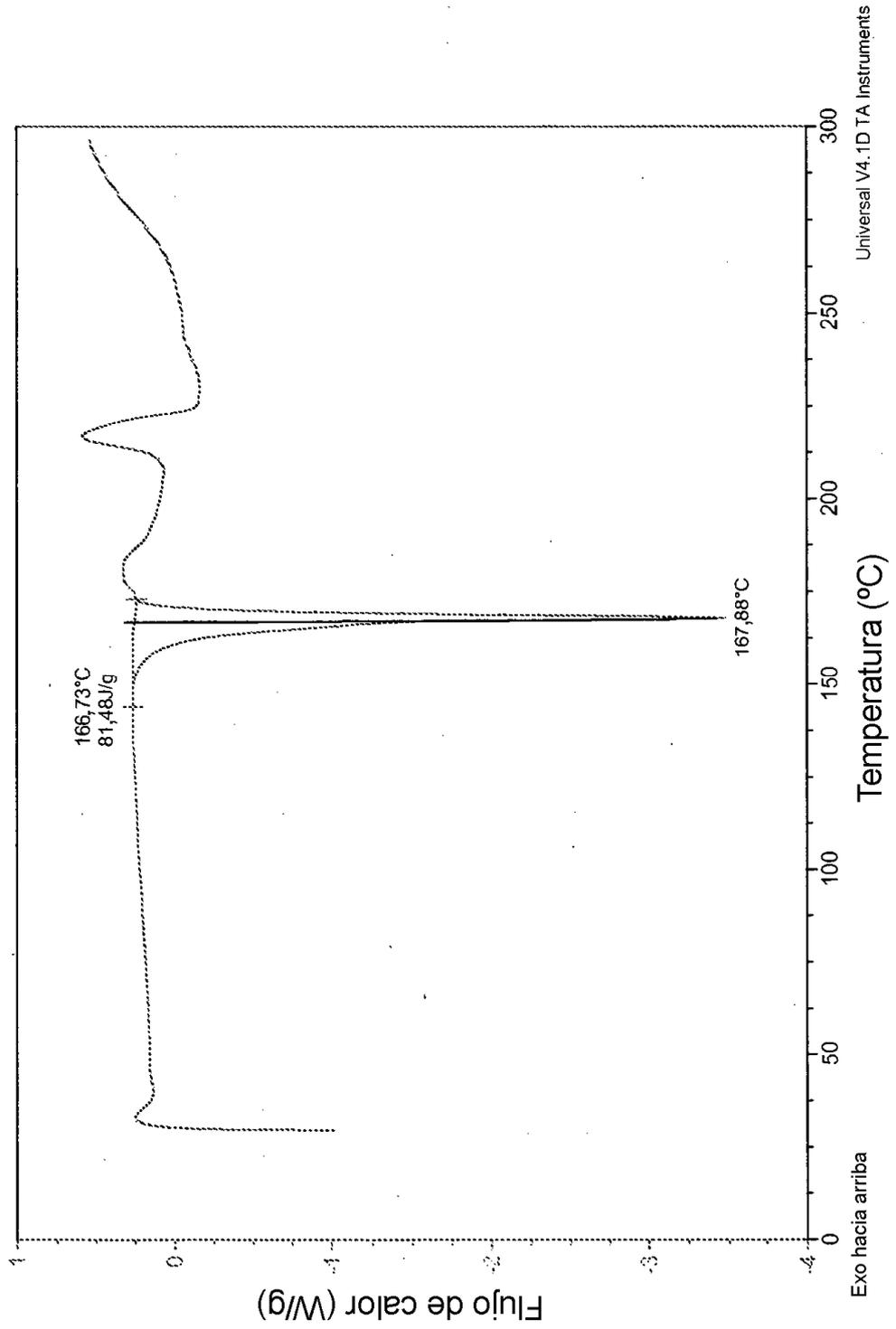


FIG. 21

Termograma de DSC de H.5-2 Ij

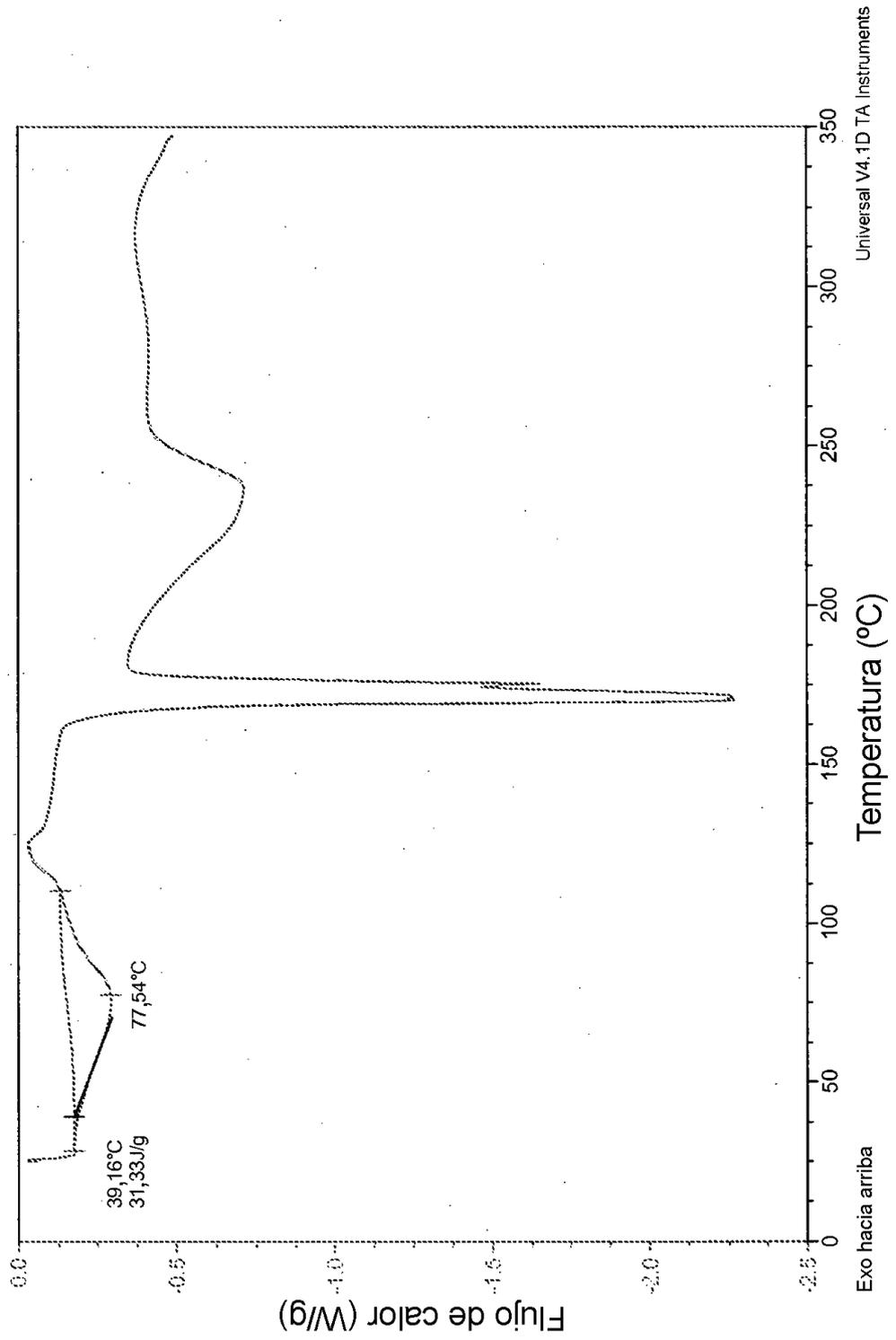


FIG. 22

