

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 202**

51 Int. Cl.:

C07H 15/203 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2010 PCT/EP2010/064117**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11039107**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2010 E 10755201 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2483286**

54 Título: **Método para la preparación de una forma cristalina de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-bencil]-benceno**

30 Prioridad:

30.09.2009 EP 09171847

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

05.01.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**WEBER, DIRK;
RENNER, SVENJA;
FIEDLER, TOBIAS y
ORLICH, SIMONE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 596 202 T3

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

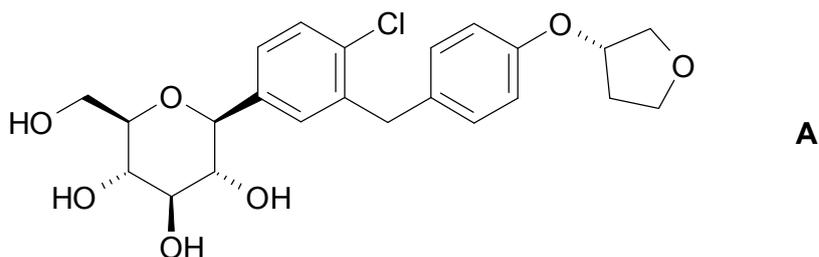
DESCRIPCIÓN

Método para la preparación de una forma cristalina de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno

5 La invención se refiere a un método para la preparación de una forma cristalina de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno. Además, la invención se refiere a una forma cristalina que se puede obtener por dicho método y al uso de la forma cristalina para preparar medicamentos.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno (en lo sucesivo citado como "compuesto A") se describe en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 y tiene la estructura química de acuerdo con la fórmula A



Los compuestos descritos en este documento tienen un efecto inhibitorio valioso sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2.

15 La solicitud de patente internacional WO 2006/120208 describe diferentes métodos de síntesis de inhibidores de SGLT2, entre otros el compuesto A.

Se describe una forma cristalina del compuesto A y un método para su preparación en la solicitud internacional WO 2006/117359. Como disolventes preferidos para el procedimiento de cristalización se describen, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, éter dietílico, acetona, agua y mezclas de los mismos.

20 En la síntesis del compuesto A, por ejemplo de acuerdo con el documento WO 2006/120208, se observa que se pueden encontrar determinadas impurezas en la sustancia final. Además, se encuentra que procedimientos de cristalización tal como se describen en el documento WO 2006/117359 disminuyen el contenido de impurezas y aumenta la pureza del compuesto, pero no de una forma totalmente satisfactoria.

25 Es bien conocido para el experto en la técnica, que en el campo farmacéutico se desean compuestos muy puros. Una pureza muy alta puede mejorar la estabilidad en el almacenamiento a largo plazo. Por otra parte, las impurezas pueden atribuirse a propiedades físico-químicas no deseadas, por ejemplo, higroscopicidad o efectos secundarios farmacológicos.

Finalidad de la invención

30 La finalidad de la presente invención es encontrar un método ventajoso para preparar una forma cristalina de un compuesto 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno; en particular, un método robusto con el que pueda obtenerse la forma cristalina con una pureza alta, con un contenido bajo de ciertas impurezas, y/o que permita la fabricación de la forma cristalina en una escala comercial con coste técnico bajo y un rendimiento espacio/tiempo alto.

Otros fines de la presente invención resultarán evidentes a un experto, directamente a partir de la descripción que antecede y que sigue.

Objeto de la invención

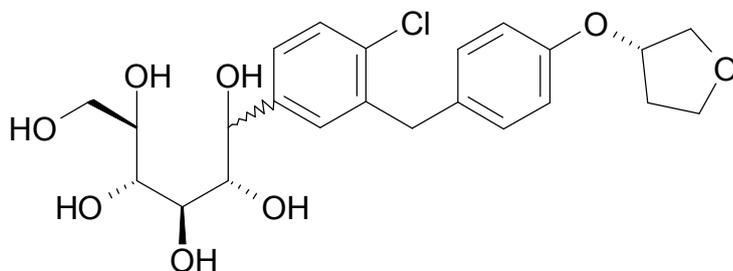
35 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar una forma cristalina de un compuesto 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, que comprende las siguientes etapas:

40 (a) disolver el compuesto en una mezcla de al menos dos disolventes para formar una disolución en la que el primer disolvente se selecciona del grupo de disolventes que consiste en tolueno y tetrahidrofurano, y el segundo disolvente se selecciona del grupo de disolventes que consiste en metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol;

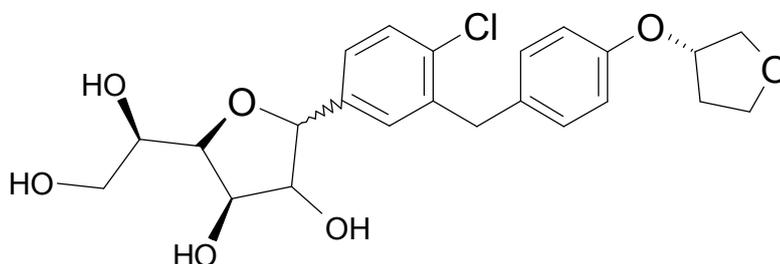
(b) almacenar la disolución para que precipite de la disolución la forma cristalina del compuesto;

(c) aislar de la disolución la forma cristalina del compuesto.

Se ha encontrado que con el método de acuerdo con esta invención, se puede obtener la forma cristalina con una pureza alta y con un rendimiento alto, en particular a escalas comercialmente viables. El método presenta un coste técnico bajo y un rendimiento espacio/tiempo alto. A pesar de las posibles variaciones de pureza del material de partida, el método proporciona la forma cristalina con una alta pureza. En particular, se pueden reducir en un grado alto las impurezas de las fórmulas IMP.1 e IMP.2:



IMP.1



IMP.2

Otros aspectos de la presente invención serán obvios para el experto en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada de la invención y de los ejemplos.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X de polvo con el fondo corregido, de la forma cristalina del compuesto A.

La Figura 2 muestra el termoanálisis por DSC de la forma cristalina del compuesto A.

15 Descripción detallada de la invención

Esta forma cristalina del compuesto A, tal como se describe en esta memoria, se puede identificar mediante sus patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) característicos, en particular como se describe en el documento WO 2006/117359.

La forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 18,84, 20,36 y 25,21 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se hace usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$.

En particular, dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 14,69; 18,84; 19,16; 19,50; 20,36 y 25,21 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se hace usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$.

Dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se caracteriza incluso más por los picos a 14,69, 17,95, 18,84, 19,16, 19,50, 20,36, 22,71, 23,44, 24,81 y 25,21 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se hace usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$.

Más específicamente, la forma cristalina del compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, hecho usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos a los grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) incluidos en la Tabla 1 del documento WO 2006/117359 o incluidos en la Tabla 1 del Experimento A de la presente solicitud, o mostrados en la Figura 1 del documento WO 2006/117359 o mostrados en la Figura 1 de la presente solicitud.

Además, la forma cristalina del compuesto A se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente $151^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ (determinado por DSC; evaluado como temperatura de inicio; velocidad de calentamiento 10 K/min).

Los patrones de difracción de rayos X de polvo se registran, dentro del alcance de la presente invención, usando un difractómetro STOE - STADI P en modo de transmisión equipado con un detector sensible a la localización (OED) y

un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA).

5 Con el fin de permitir un error experimental, se deberían considerar los valores 2Θ descritos anteriormente con una precisión de $\pm 0,1$ grados 2Θ , en particular $\pm 0,05$ grados 2Θ . Es decir, cuando se valora si una muestra dada de cristales del compuesto A es la forma cristalina de acuerdo con la invención, un valor 2Θ que se observa experimentalmente para la muestra debe considerarse idéntico a un valor característico descrito anteriormente si está dentro de $\pm 0,1$ grados 2Θ , en particular $\pm 0,05$ grados 2Θ del valor característico.

El punto de fusión se determina por DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido) usando un DSC 821 (Mettler Toledo).

La presente invención se refiere a un método para preparar una forma cristalina del compuesto A, que comprende las siguientes etapas:

- 10 (a) disolver el compuesto A en una mezcla de al menos dos disolventes para formar una disolución, en la que el primer disolvente se selecciona del grupo de disolventes que consiste en tolueno y tetrahidrofurano, y el segundo disolvente se selecciona del grupo de disolventes que consiste en metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol;
- (b) almacenar la disolución para que precipite de la disolución la forma cristalina del compuesto A;
- (c) aislar de la disolución la forma cristalina del compuesto A.

15 El primer disolvente se selecciona preferiblemente del grupo de disolventes que consiste en tolueno y tetrahidrofurano.

El segundo disolvente se selecciona preferiblemente del grupo de disolventes que consiste en metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol; incluso más preferiblemente del grupo de disolventes que consiste en etanol, 1-propanol y 2-propanol.

20 Ejemplos de mezclas de al menos dos disolventes son tolueno/metanol, tolueno/etanol, tolueno/1-propanol, tolueno/2-propanol, tetrahidrofurano/metanol, tetrahidrofurano/etanol, tetrahidrofurano/1-propanol, tetrahidrofurano/2-propanol.

Ejemplos preferidos de mezclas de al menos dos disolventes son tolueno/etanol, tolueno/1-propanol, tolueno/2-propanol, tetrahidrofurano/etanol, tetrahidrofurano/1-propanol, tetrahidrofurano/2-propanol.

25 La relación en peso del primer disolvente al segundo disolvente está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 : 10 a 10 : 1, más preferiblemente de aproximadamente 1 : 5 a 5 : 1, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1 : 2 a 2 : 1, lo más preferiblemente aproximadamente 1 : 1.

30 Con relación a los ejemplos preferidos de tolueno/etanol, tolueno/1-propanol, tolueno/2-propanol, la relación en peso del primer disolvente al segundo disolvente está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 : 5 a 5 : 1, más preferiblemente de aproximadamente 1 : 2 a 2 : 1, lo más preferiblemente aproximadamente 1 : 1.

Con relación a los ejemplos preferidos de tetrahidrofurano/etanol, tetrahidrofurano/1-propanol, tetrahidrofurano/2-propanol, la relación en peso del primer disolvente al segundo disolvente está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 : 10 a 2 : 1, más preferiblemente de aproximadamente 1 : 5 a 1 : 1, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1 : 4 a 1 : 2.

35 En la etapa (a), el compuesto A se puede emplear en una forma amorfa o cristalina o como una disolución, por ejemplo obtenida en la síntesis del compuesto A.

Preferiblemente, la disolución obtenida en la etapa (a) es una disolución saturada o casi saturada a la temperatura dada.

40 El término "saturado" o la expresión "casi saturado" se refieren al material de partida del compuesto A como se usa en la etapa (a). Por ejemplo, una disolución que está saturada con respecto al material de partida del compuesto A puede estar supersaturada con respecto a su forma cristalina.

La relación en peso del compuesto A con respecto a la mezcla de disolventes está preferiblemente en el intervalo de 1 : 8 a 1 : 2, más preferiblemente de 1 : 6 a 1 : 3, incluso más preferiblemente de 1 : 5 a 1 : 4.

45 En la etapa (a) la disolución se puede calentar hasta la temperatura de ebullición de la disolución o a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a 120°C, por ejemplo aproximadamente 100°C. La disolución obtenida en la etapa (a) se puede filtrar, por ejemplo, sobre carbón vegetal.

50 Al principio de la etapa (b) preferiblemente se añaden cristales de siembra del compuesto A a la disolución obtenida en la etapa (a), opcionalmente después de una etapa de filtración. La cantidad de cristales de siembra con respecto a la cantidad total del compuesto A puede estar en el intervalo de hasta aproximadamente 5% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 1% en peso. Los cristales de siembra se pueden obtener, por ejemplo,

por un procedimiento tal como se describe en el documento WO 2006/117359. Los cristales de siembra se añaden preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a 80°C, lo más preferiblemente de aproximadamente 60 a 75°C. Alternativamente, la cristalización puede inducirse por métodos que se conocen bien en la técnica, por ejemplo rascando o frotando.

- 5 En la etapa (b), preferiblemente se baja la temperatura con el fin de obtener un rendimiento alto de la forma cristalina precipitada del compuesto A. La temperatura se puede bajar de forma continua o mediante una rampa de enfriamiento predefinida. Un ejemplo de una rampa de enfriamiento es en aproximadamente 30 min a 60±5°C, después en aproximadamente 90 min a 50±5°C, después en aproximadamente 60 min a 40±5°C, y después en aproximadamente 60 min a 25±5°C. Una temperatura final preferida al final de la etapa (b) está en el intervalo de aproximadamente -10°C a 40°C, más preferiblemente de aproximadamente 0°C a 35°C, lo más preferiblemente de aproximadamente 10°C a 30°C.

La duración de la etapa (b) puede estar en el intervalo de aproximadamente 30 min a 48 horas, preferiblemente de aproximadamente 3 a 6 horas.

- 15 La etapa (b) se puede llevar a cabo con o sin agitación. Como conoce el experto en la técnica, según el periodo de tiempo y la diferencia de temperatura en la etapa (b), pueden variarse el tamaño, la forma y la calidad de los cristales obtenidos.

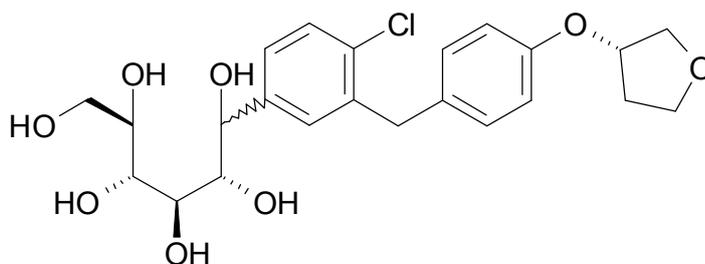
- En la etapa (c), se aíslan los cristales obtenidos, por ejemplo por centrifugación o filtración. Los cristales obtenidos se lavan preferiblemente con un disolvente o una mezcla de disolventes, en donde el disolvente se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o éter de terc-butilo y metilo. El disolvente más preferido es etanol. Preferiblemente, el o los disolventes que quedan se separan ventajosamente de los cristales en una etapa de secado, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a 100°C, por ejemplo de aproximadamente 50°C a 80°C. La temperatura, la presión y la duración de esta etapa de secado se pueden elegir con el fin de reducir el contenido de uno o más de los disolventes por debajo de un valor dado. Por ejemplo, el contenido de tolueno en la forma cristalina se puede elegir para que sea igual o inferior a 890 ppm, preferiblemente inferior a 500 ppm, incluso más preferiblemente inferior a 300 ppm. El contenido de etanol en la forma cristalina se puede elegir para que sea igual o inferior a 5000 ppm, preferiblemente inferior a 2000 ppm, incluso más preferiblemente inferior a 1000 ppm.

- El compuesto A puede sintetizarse por métodos que se describen o citan específica y/o generalmente en la solicitud internacional WO 2005/092877. Además, las propiedades biológicas del compuesto A pueden investigarse como se describe en la solicitud internacional WO 2005/092877 que se incorpora en su totalidad en esta memoria por referencia.

- La forma cristalina tal como se describe en esta memoria se emplea preferiblemente como sustancia activa farmacológica en forma sustancialmente pura, es decir, esencialmente libre de otras formas cristalinas del compuesto A. No obstante, la forma cristalina tal como se describe en esta memoria se puede emplear en mezcla con otra u otras formas cristalinas. Si la sustancia activa farmacológica debe ser una mezcla de formas cristalinas, se prefiere que la sustancia comprenda al menos 50% de la forma cristalina tal como se describe en esta memoria.

- La forma cristalina del compuesto A que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 18,84, 20,36 y 25,21 grados 2 θ ($\pm 0,1$ grados 2 θ), en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se hace usando radiación de CuK $_{\alpha 1}$ se caracteriza particularmente por una pureza superior a 99% medido por HPLC. Preferiblemente, la pureza es superior a 99,5%, incluso más preferiblemente superior a 99,7%, lo más preferiblemente superior a 99,8%.

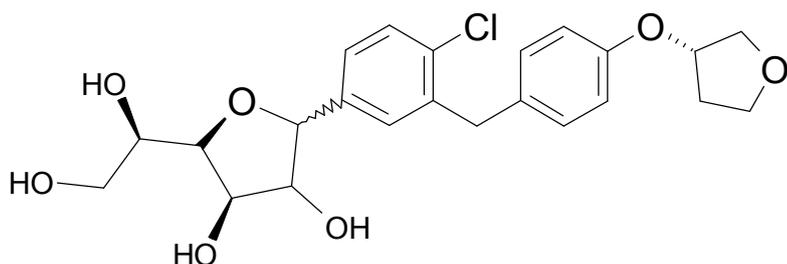
La forma cristalina tal como se define en lo que antecede, se caracteriza particularmente por un contenido del compuesto de la fórmula IMP.1



IMP.1

- 45 igual o inferior a 1,00% medido por HPLC. Preferiblemente, el contenido del compuesto de fórmula IMP.1 es igual o inferior a 0,15 %, incluso más preferiblemente igual o inferior a 0,05% medido por HPLC.

Además, la forma cristalina como se define en lo que antecede, se caracteriza particularmente por un contenido del compuesto de fórmula IMP.2

**IMP.2**

igual o inferior a 0,15% medido por HPLC. Preferiblemente, el contenido del compuesto de fórmula IMP.2 es igual o inferior a 0,05% medido por HPLC.

5 Incluso más preferiblemente, la forma cristalina se caracteriza por un contenido de los compuestos de fórmulas IMP.1 e IMP.2 como se ha definido antes.

La pureza y las impurezas mencionadas en lo que antecede y en lo sucesivo se pueden determinar por métodos conocidos para el experto en la técnica. Preferiblemente, la pureza y las impurezas se miden por HPLC. La pureza se determina preferiblemente como 100% menos la suma de todas las impurezas cuantificadas.

10 Preferiblemente, el dispositivo de HPLC está equipado con una columna C18, en particular una columna con un empaquetamiento C18 de micropartículas usado para HPLC de fase inversa, por ejemplo, preparada por unión química de una fase estacionaria C18 estéricamente protegida (p. ej., diisobutil-n-octadecilsilano) a microesferas de sílice porosa (p. ej., con un tamaño de poros de aproximadamente 80Å). Las dimensiones ventajosas de la columna y las microesferas son columna de 4,6 mm (dimensión interior) x 50 mm y 1,8 µm. Se prefiere la detección UV, por ejemplo a 224 nm.

15 Los parámetros típicos para dicho HPLC son:

Dispositivo: HPLC con detección UV

Columna: C18, 1,8 µm, 50*4,6 mm

Temperatura de la columna: 20°C

Gradiente:	tiempo (min)	eluyente A (%)	eluyente B (%)
	0	100	0
	1	70	30
	4	70	30
	8	5	95
	12	5	95

Caudal: 1,5 mL/min

20 Tiempo de análisis: 12 min

Tiempo de equilibrado: 4 min

Volumen de inyección: 8 µl

Detección: 224 nm

Los eluyentes preferidos son:

25 Eluyente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,1%

Eluyente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1%

Un disolvente preferido para las muestras o como disolución de un blanco es una mezcla de acetonitrilo/agua 50/50 (v/v). Preferiblemente, todos los disolventes incluyendo el agua, son de calidad para HPLC.

30 En vista de su capacidad para inhibir la actividad de SGLT, la forma cristalina tal como se describe en esta memoria es adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o tratamiento preventivo de todas aquellas afecciones o enfermedades que pueden verse afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT,

particularmente la actividad de SGLT-2. Por tanto, la forma cristalina es particularmente adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades, en particular trastornos metabólicos, o afecciones como la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes (como por ejemplo retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlceras, macroangiopatías), acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferente origen, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia. La forma cristalina también es adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para prevenir la degeneración de células beta, tal como, por ejemplo, apoptosis o necrosis de células beta pancreáticas. La forma cristalina también es adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para mejorar o restablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, y también para aumentar el número y tamaño de las células beta pancreáticas. La forma cristalina tal como se describe en esta memoria también puede usarse para la preparación de composiciones farmacéuticas útiles como diuréticos y antihipertensivos y adecuadas para la prevención y tratamiento de insuficiencia renal aguda.

Mediante la administración de la forma cristalina tal como se describe en esta memoria puede reducirse o inhibirse una acumulación anormal de grasa en el hígado. Por lo tanto, en un método para prevenir, ralentizar, retardar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente que lo necesite, se administra una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa en el hígado se seleccionan particularmente entre el grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.

En particular, la forma cristalina tal como se describe en esta memoria es adecuada para preparar composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de la diabetes, particularmente diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2 y/o complicaciones diabéticas.

Además, la forma cristalina tal como se describe en esta memoria es particularmente adecuada para la prevención o el tratamiento del sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

La dosis requerida para conseguir la actividad correspondiente para el tratamiento o la prevención depende normalmente del paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección y del método y frecuencia de administración, y debe decidirlo el médico del paciente. De forma oportuna, la dosificación puede ser de 1 a 100 mg por vía oral, en cada caso administrada de 1 a 4 veces al día. Para este fin, las composiciones farmacéuticas tal como se describe en esta memoria preferiblemente comprenden la forma cristalina junto con uno o más vehículos y/o diluyentes convencionales inertes. Dichas composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma de preparaciones galénicas convencionales tales como comprimidos planos o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

El siguiente ejemplo de síntesis sirve para ilustrar un método para preparar el compuesto A y su forma cristalina. Debe considerarse sólo como un método posible descrito a modo de ejemplo, sin restringir la invención a sus contenidos.

Determinación de la pureza o impurezas por HPLC:

Este método se usa para determinar las impurezas orgánicas en el compuesto A. La cuantificación se lleva a cabo mediante disoluciones de referencia externas. Los reactivos (acetonitrilo, agua, ácido trifluoroacético (TFA)) se usan con calidad para HPLC. La expresión "compuesto A_{xx}" indica la forma cristalina del compuesto A obtenida con un método de acuerdo con esta invención.

Fase Móvil

Eluyente A: agua + TFA al 0,1%

Eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%

Disoluciones

Disolvente: acetonitrilo/agua (50/50 (v/v))

Disolución de un blanco: disolvente

Disolución 1

Se prepara una disolución del compuesto IMP.2 con una concentración de 0,5 mg/ml; p. ej. se pesan 25 mg de la sustancia, se disuelven en 2 mL de metanol y se diluyen con disolvente hasta un volumen total de 50 mL.

ES 2 596 202 T3

Disolución de idoneidad del sistema (DIS)

- 5 Se prepara una disolución del compuesto A_{xx} con una concentración de 0,5 mg/ml, que contiene aproximadamente 0,5% de IMP.2; p. ej., se pesan 25 mg del compuesto A_{xx}, se disuelven en 2 mL de metanol (mediante ultrasonidos), y después de añadir 250 µL de la disolución 1, se diluyen con disolvente hasta un volumen total de 50 mL. Opcionalmente, se puede añadir 0,5% de las siguientes impurezas posibles: IMP.1

Límite mensurable (0,05%)

Se prepara una disolución con 0,05% de la concentración nominal. Por consiguiente, se diluyen 50 µl de una disolución madre con disolvente hasta un volumen total de 100 mL.

Disoluciones de Muestra

- 10 Se prepara una disolución de la sustancia que se va a analizar con una concentración de 0,8 mg/mL. Por consiguiente, se pesan, p. ej., 40 mg de la sustancia, se disuelven en 2 mL de metanol y se diluyen con disolvente hasta un volumen total de 50 mL. Esta disolución se prepara dos veces.

Disoluciones Madre

- 15 Se prepara una disolución del compuesto A_{xx} con una concentración de 0,8 mg/mL. Por consiguiente, se pesan, p. ej., 40 mg de la sustancia, se disuelven en 2 mL de metanol y se diluyen con disolvente hasta un volumen total de 50 mL. Esta disolución se prepara dos veces.

Disolución de Referencia (al 0,5%)

- 20 Se prepara una disolución del compuesto A_{xx} con una concentración de 4 µg/ml comparado con la muestra pesada nominal. Por consiguiente, se diluyen, p. ej., 250 µl de la disolución madre con 50 mL. Esta disolución se prepara dos veces (una para cada disolución madre).

Parámetros Cromatográficos:

Dispositivo: HPLC con detección UV

Columna: Zorbax SB-C18, 1,8 µm, 50*4,6 mm, (fabricante: Agilent)

Temperatura de la columna: 20°C

Gradiente:	tiempo (min)	eluyente A (%)	eluyente B (%)
	0	100	0
	1	70	30
	4	70	30
	8	5	95
	12	5	95

25 Caudal: 1,5 mL/min

Tiempo de análisis: 12 min

Tiempo de equilibrado: 4 min

Volumen de inyección: 8 µl

Detección: 224 nm

30

ES 2 596 202 T3

Inyecciones:

Disoluciones	Inyecciones
Disolución del blanco:	n ≥ 1
Límite de lectura	1
Disolución de referencia 1	2
Disolución de referencia 2	2
DIS	1
Disolución ciega	n ≥ 1
Muestra 1, Disolución 1	2
Muestra 1, Disolución 2	2
Muestra 2, Disolución 1	2
Muestra 2, Disolución 2	2
Muestras adicionales	2 cada una
DIS	1

Tiempos de Retención Típicos:

- 5 El orden de elución de los picos en el cromatograma de la disolución DIS debe corresponderse con un cromatograma de ejemplo. La asignación de los picos se lleva a cabo con un cromatograma de ejemplo o con los tiempos de retención relativos (TRR).

Sustancia	TR (aprox. min)	TRR
IMP.1	3,35	0,84
Compuesto A _{xx}	3,97	1,00
IMP.2 Isómero 1	4,97	1,25
IMP.2 Isómero 2	5,19	1,31

Evaluación:

El cálculo del contenido de las impurezas se lleva a cabo de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$10 \quad \% \text{ de Impurezas} = \frac{AP_{\text{Muestra}} * V_{\text{Muestra}} * P_{\text{Disolución madre}} * \text{Potencia}_{\text{Sustancia de referencia}}}{P_{\text{Muestra}} * AP_{0,5\% \text{ Comparación}} * V_{\text{Disolución madre}} * FD} * 100$$

AP_x: áreas de los picos

P_x: peso

V_x: volumen al que se lleva a cabo la dilución

FD: factor de dilución

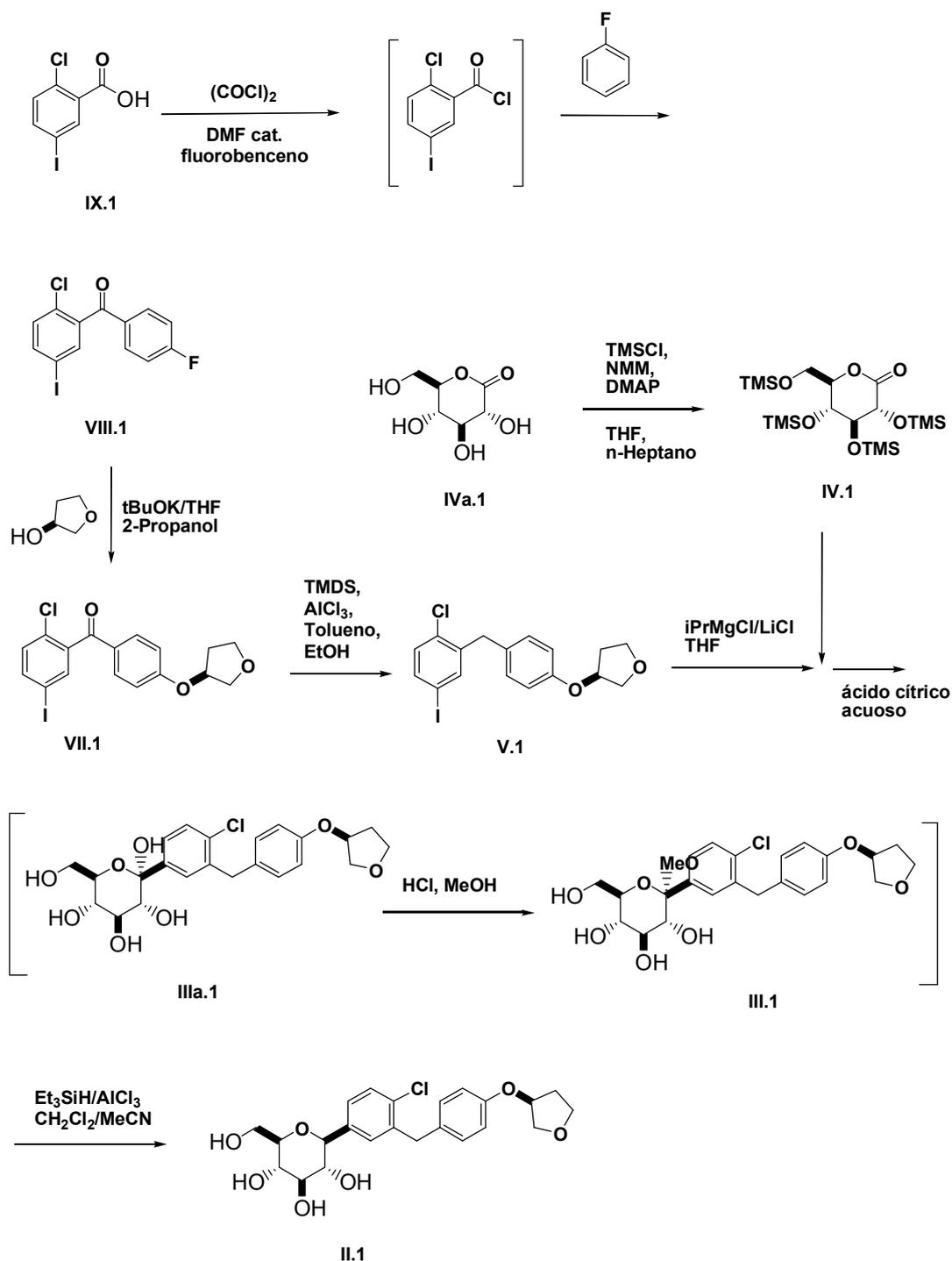
- 15 Potencia: potencia conocida en % de la sustancia de referencia, compuesto A_{xx}

La pureza de una muestra del compuesto A se calcula como 100% menos la suma de todas las impurezas cuantificadas.

Preparación del compuesto A:

La expresión "temperatura ambiente" significa una temperatura de aproximadamente 20°C.

CG	cromatografía de gases	
h	horas	
5	i-Pr	isopropilo
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	THF	tetrahidrofurano



Ejemplo 1: Síntesis del fluoruro VIII.1

Se añade cloruro de oxalilo (176 kg; 1386 mol; 1,14 eq) a una mezcla de ácido 2-cloro-5-yodobenzoico (343 kg; 1214 mol) (compuesto IX.1), fluorobenceno (858 kg) y N,N-dimetilformamida (2 kg) en 3 horas a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 a 30°C (formación de gas). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agita durante 2 horas adicionales a una temperatura de aproximadamente 25 a 30°C. El disolvente (291 kg) se separa por destilación a una temperatura entre 40 y 45°C (p=200 mbar). Después, la disolución de la reacción (911 kg) se añade a cloruro de aluminio AlCl₃ (181 kg) y fluorobenceno (192 kg) a una temperatura entre aproximadamente 25 y 30°C en 2 horas. La disolución de la reacción se agita a la misma temperatura durante aproximadamente una hora adicional. Después, la mezcla de reacción se añade a una cantidad de 570 kg de agua en aproximadamente 2 horas a una temperatura entre aproximadamente 20 y 30°C y se agita durante una hora adicional. Después de la separación de fases, la fase orgánica (1200 kg) se separa en dos mitades (600 kg cada una). De la primera mitad de fase orgánica, el disolvente (172 kg) se separa por destilación a una temperatura de

aproximadamente 40 a 50°C (p=200 mbar). Después, se añade 2-propanol (640 kg). La disolución se calienta a aproximadamente 50°C y después se filtra a través de un cartucho de carbón vegetal (filtración transparente). El cartucho se puede cambiar durante la filtración y lavar con una mezcla de fluorobenceno/2-propanol (1:4; 40 kg) después de la filtración. El disolvente (721 kg) se separa por destilación a una temperatura de aproximadamente 40 a 50°C y p=200 mbar. Después se añade 2-propanol (240 kg) a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente 40 y 50°C. Si el contenido de fluorobenceno es mayor que 1% determinado por CG, se separan por destilación otros 140 kg de disolvente y se añade 2-propanol (140 kg). Después, la disolución se enfría de aproximadamente 50°C a 40°C en una hora y se añaden cristales de siembra (50 g). La disolución se enfría más de aproximadamente 40°C a 20°C en 2 horas. Se añade agua (450 kg) a aproximadamente 20°C en 1 hora y la suspensión se agita a aproximadamente 20°C durante una hora adicional antes de filtrar la suspensión. La torta de filtración se lava con 2-propanol/agua (1:1; 800 kg). El producto se seca hasta obtenerse un nivel de agua de <0,06% en p/p. La segunda mitad de la fase orgánica se procesa de forma idéntica. Se obtiene un total de 410 kg (94% de rendimiento) de producto que tiene un aspecto cristalino blanquecino. La identidad del producto se determina por espectrometría de infrarrojos.

15 Ejemplo 2: Síntesis de la cetona VII.1

A una disolución del fluoruro VIII.1 (208 kg), tetrahydrofurano (407 kg) y (S)-3-hidroxitetrahydrofurano (56 kg) se añade disolución de *terc*-butanolato de potasio (al 20%) en tetrahydrofurano (388 kg) en 3 h, de 16 a 25°C de temperatura. Después de completar la adición, la mezcla se agita durante 60 min a 20°C de temperatura. Después la conversión se determina mediante análisis por HPLC. Se añade agua (355 kg) en 20 min a una temperatura de 21°C (inactivación acuosa). La mezcla de reacción se agita durante 30 min (temperatura: 20°C). Se detiene el agitador y la mezcla se deja reposar durante 60 min (temperatura: 20°C). Se separan las fases y el disolvente se separa por destilación de la fase orgánica a una temperatura de 19 a 45°C, a presión reducida. Se añade 2-propanol (703 kg) al residuo a una temperatura de 40 a 46°C y el disolvente se separa por destilación a una temperatura de 41 a 50°C a presión reducida. Se añade 2-propanol (162 kg) al residuo a una temperatura de 47°C y el disolvente se separa por destilación a una temperatura de 40 a 47°C, a presión reducida. Después la mezcla se enfría a 0°C en 1 h 55 min. El producto se recoge en una centrífuga, se lava con una mezcla de 2-propanol (158 kg) y posteriormente con éter de *terc*-butilo y metilo (88 kg) y se seca de 19 a 43°C a presión reducida. Se obtienen 227 kg (91,8%) del producto en forma de un sólido incoloro. La identidad del producto se determina por espectrometría de infrarrojos.

Ejemplo 3: Síntesis del yoduro V.1

A una disolución de la cetona VII.1 (217,4 kg) y cloruro de aluminio (AlCl₃; 81,5 kg) en tolueno (366,8 kg) se añade 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (TMDS, 82,5 kg) en 1 h 30 min (temperatura: 18-26°C). Después de completar la adición, la mezcla se agita durante 1 h adicional a una temperatura de 24°C. Después la conversión se determina mediante análisis por HPLC. Posteriormente, la mezcla de reacción se trata con acetona (15,0 kg), se agita durante 1 h 5 min a una temperatura de 27°C y el contenido residual de TMDS se analiza por CG. Después, se añade una mezcla de agua (573 kg) y HCl concentrado (34 kg) a la mezcla de reacción a una temperatura de 20 a 51°C (inactivación acuosa). La mezcla de reacción se agita durante 30 min (temperatura: 51°C). Se detiene el agitador y la mezcla se deja reposar durante 20 min (temperatura: 52°C). Se separan las fases y el disolvente se separa por destilación de la fase orgánica a una temperatura de 53-73°C a presión reducida. Se añaden tolueno (52,8 kg) y etanol (435,7 kg) al residuo a una temperatura de 61 a 70°C. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura de 36°C y se añaden cristales de siembra (0,25 kg). Se continúa agitando a esta temperatura durante 35 min. Después la mezcla se enfría de 0 a 5°C y se agita durante 30 min adicionales. El producto se recoge en una centrífuga, se lava con etanol (157 kg) y se seca de 15 a 37°C a presión reducida. Se obtienen 181 kg (82,6%) del producto en forma de un sólido incoloro. La identidad del producto se determina por el tiempo de retención en HPLC.

Ejemplo 4: Síntesis de la lactona IV.1

Una suspensión de la delta-lactona del ácido D-(+)-glucónico IVa.1 (42,0 kg), tetrahydrofurano (277,2 kg), 4-metilmorfolina (NMM; 152,4 kg) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 1,44 kg) se trata con clorotrimetilsilano (TMSCl; 130,8 kg) en 50 min de 13 a 19°C. Después de completar la adición, la agitación se continúa durante 1 h 30 min de 20 a 22°C y la conversión se determina mediante análisis por HPLC. Después se añade n-heptano (216,4 kg) y la mezcla se enfría a 5°C. Se añade agua (143 kg) de 3 a 5°C en 15 min. Después de completar la adición, la mezcla se calienta a 15°C y se agita durante 15 min. Se detiene el agitador y la mezcla se deja reposar durante 15 min. Después, se separan las fases y la capa orgánica se lava sucesivamente dos veces con agua (143 kg cada vez). Después, el disolvente se separa por destilación a 38°C a presión reducida y se añade n-heptano (130 kg) al residuo. La disolución resultante se filtra y el filtrado se lava con n-heptano (63 kg) (se combinan la disolución del filtro y la disolución de producto). Después, el disolvente se separa por destilación de 39 a 40°C a presión reducida. El contenido de agua del residuo se determina por análisis de Karl-Fischer (resultado: 0,0%). Se obtienen 112,4 kg del producto en forma de un aceite (que contiene n-heptano residual, lo cual explica el rendimiento >100%). La identidad del producto se determina por espectrometría de infrarrojos.

Ejemplo 5a: Síntesis del glucósido II.1

A una disolución del yoduro V.1 (267 kg) en tetrahydrofurano (429 kg) se añade disolución de Turbo-Grignard

- (disolución de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio, $iPrMgCl$ al 14% en peso en THF, relación molar $LiCl : iPrMgCl = 0,9 - 1,1 \text{ mol/mol}$) (472 kg) de -21 a $-15^\circ C$ de temperatura en 1 h 50 min. Tras completarse la adición, la conversión se determina mediante análisis por HPLC. La reacción se considera que se ha completado cuando el área del pico correspondiente al yoduro V.1 es más pequeña que el 5,0% del área total de ambos picos, el yoduro V.1 y el correspondiente compuesto desyodado del yoduro V.1. Si la reacción no se ha completado, se añade disolución de Turbo-Grignard adicional hasta que se cumpla el criterio. En este caso particular, el resultado es 3,45%. Después, se añade la lactona IV.1 (320 kg) de -25 a $-18^\circ C$ de temperatura en 1 h 25 min. La mezcla resultante se agita durante 1 h 30 min más, de -13 a $-18^\circ C$. Tras completarse la adición, la conversión se determina mediante análisis por HPLC (para información). Tras completarse, se añade una disolución de ácido cítrico en agua (938 L; concentración: 10% en peso) a la mezcla de reacción de un volumen de aproximadamente 2500 L de -13 a $19^\circ C$ en 1 h 25 min. El disolvente se separa parcialmente por destilación de la mezcla de reacción (volumen residual: 1816-1905 L) de 20 a $30^\circ C$ a presión reducida y se añade 2-metiltetrahidrofurano (532 kg). Después se detiene el agitador y se separan las fases a $29^\circ C$. Después de la separación de fases, se mide el valor de pH de la fase orgánica con un electrodo de pH (Mettler Toledo MT HA 405 DPA SC) o alternativamente con un papel indicador de pH (tal como pH-Fix 0-14, Macherey and Nagel). El valor de pH medido es de 2 a 3. Después, el disolvente se separa por destilación de la fase orgánica de 30 a $33^\circ C$ a presión reducida y se añade metanol (1202 kg) seguido de la adición de una disolución de HCl 1,25 N en metanol (75 kg) a $20^\circ C$ (pH = 0). La conversión completa en el acetato III.1 se logra por la posterior destilación de 20 a $32^\circ C$ a presión reducida y adición de metanol (409 kg).
- 20 La reacción se ha completado cuando se cumplen dos criterios:
- 1) La relación de la suma del área de HPLC de la forma alfa + la forma beta del producto intermedio III.1 con respecto al área del producto intermedio IIIa.1 es mayor o igual que 96,0% : 4,0%.
 - 2) La relación del área de HPLC de la forma alfa del producto intermedio III.1 a la forma beta de III.1 es mayor o igual que 97,0% a 3,0%.
- 25 En este caso particular se cumplen ambos criterios. Se añade trietilamina (14 kg) (pH = 7,4) y el disolvente se separa por destilación a presión reducida, se añade acetonitrilo (835 kg) y se vuelve a destilar a presión reducida. Se repite este procedimiento (adición de acetonitrilo: 694 kg) y se añade cloruro de metileno (640 kg) a la mezcla resultante para dar una mezcla del acetato III.1 en acetonitrilo y cloruro de metileno. El contenido de agua de la mezcla se determina por valoración de Karl-Fischer (resultado: 0,27%).
- 30 La mezcla de reacción se añade después en 1 h 40 min de 10 a $19^\circ C$ a una mezcla previamente formada de $AlCl_3$ (176 kg), cloruro de metileno (474 kg), acetonitrilo (340 kg) y trietilsilano (205 kg). La mezcla resultante se agita de 18 a $20^\circ C$ durante 70 min. Después de completarse la reacción, se añade agua (1263 L) de 20 a $30^\circ C$ en 1 h 30 min y la mezcla se destila parcialmente de 30 a $53^\circ C$ a presión atmosférica y se separan las fases. Se añade tolueno (698 kg) a la fase orgánica y el disolvente se separa por destilación a presión reducida de 22 a $33^\circ C$. Después el producto se cristaliza por adición de cristales de siembra (0,5 kg) a $31^\circ C$ y se añade agua (267 kg) después de enfriar a $20^\circ C$. La mezcla de reacción se enfría a $5^\circ C$ en 55 min y se agita de 3 a $5^\circ C$ durante 12 h. Finalmente, el producto se recoge en una centrífuga en forma de un sólido cristalino incoloro, se lava con tolueno (348 kg) y se seca de 22 a $58^\circ C$. Se obtienen 211 kg (73%) de producto. La identidad del producto se determina por el tiempo de retención en HPLC.
- 40 Ejemplo 5b: Síntesis del glucósido II.1
- A una disolución del yoduro V.1 (30 g) en tetrahidrofurano (55 mL) se añade disolución de Turbo-Grignard (disolución de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio, $iPrMgCl$ al 14% en peso en THF, relación molar $LiCl : iPrMgCl = 0,9 - 1,1 \text{ mol/mol}$) (53 g) de -14 a $-13^\circ C$ de temperatura en 35 min. Tras completarse la adición, la conversión se determina mediante análisis por HPLC. La reacción se considera que se ha completado cuando el área del pico correspondiente al yoduro V.1 es más pequeña que el 5,0% del área total de ambos picos, el yoduro V.1 y el correspondiente compuesto desyodado del yoduro V.1. Si la reacción no se ha completado, se añade disolución de Turbo-Grignard adicional hasta que se cumple el criterio. En este caso particular, el resultado es 0,35%. Después, se añade la lactona IV.1 (36 g) de -15 a $-6^\circ C$ de temperatura en 15 min. La mezcla resultante se agita durante 1 h más de -6 a $-7^\circ C$. Cuando se completa, la conversión se determina mediante análisis por HPLC (para información). Tras completarse, se añade una disolución de ácido cítrico en agua (105 mL; concentración: 10% en peso) a la mezcla de reacción de -15 a $10^\circ C$ en 30 min.
- El disolvente se separa parcialmente por destilación de la mezcla de reacción (volumen residual: 200 mL) de 20 a $35^\circ C$ a presión reducida y se añade 2-metiltetrahidrofurano (71 mL). La mezcla después se agita durante 25 min a $30^\circ C$. Después se detiene el agitador y se separan las fases a $30^\circ C$. Después de la separación de fases, se mide el valor de pH de la fase orgánica con un electrodo de pH (Mettler Toledo MT HA 405 DPA SC) o alternativamente con un papel indicador de pH (tal como pH-Fix 0-14, Macherey and Nagel). El valor de pH medido es 3. Después, el disolvente se separa por destilación de la fase orgánica a $35^\circ C$ a presión reducida y se añade metanol (126 mL) seguido de la adición de una disolución de HCl 1,25 N en metanol (10,1 mL) a $25^\circ C$ (pH = 1-2). La conversión completa del acetato III.1 se logra por la posterior destilación a $35^\circ C$ a presión reducida y adición de metanol (47mL).

La reacción se ha completado cuando se cumplen dos criterios:

1) La relación de la suma del área de HPLC de la forma alfa + la forma beta del producto intermedio III.1 con respecto al área del producto intermedio IIIa.1 es mayor o igual que 96,0% : 4,0%. En este caso particular, la relación es 99,6% : 0,43%.

5 2) La relación del área de HPLC de la forma alfa del producto intermedio III.1 a la forma beta de III.1 es mayor o igual que 97,0% a 3,0%. En este caso particular, la relación es 98,7% : 1,3%.

Se añade trietilamina (2,1 mL) (pH = 9) y el disolvente se separa por destilación a 35°C a presión reducida, se añade acetonitrilo (120 mL) y se vuelve a destilar a presión reducida de 30 a 35°C. Se repite este procedimiento (adición de acetonitrilo: 102 mL) y se añade cloruro de metileno (55 mL) a la mezcla resultante para proporcionar una mezcla del acetato III.1 en acetonitrilo y cloruro de metileno. El contenido de agua de la mezcla se determina por valoración de Karl-Fischer (resultado: 0,04%).

10 La mezcla de reacción se añade después en 1 h 5 min a 20°C a una mezcla previamente formada de AlCl_3 (19,8 g), cloruro de metileno (49 mL), acetonitrilo (51 mL) y trietilsilano (23 g). La mezcla resultante se agita de 20 a 30°C durante 60 min. Después de completarse la reacción, se añade agua (156 mL) a 20°C en 25 min y la mezcla se destila parcialmente a 55°C a presión atmosférica y se separan las fases a 33°C. La mezcla se calienta a 43°C y se añade tolueno (90 mL), y el disolvente se separa por destilación a presión reducida de 41 a 43°C. Después se añade acetonitrilo (10 mL) a 41°C y el porcentaje de acetonitrilo se determina por medición por CG. En este caso particular, el porcentaje de acetonitrilo es 27% en peso. Después el producto se cristaliza por adición de cristales de siembra (0,1 g) a 44°C y la mezcla se agita otra vez a 44°C durante 15 min. La mezcla se enfría después a 20°C en 60 min y se añade agua (142 mL) a 20°C en 30 min. La mezcla de reacción se enfría de 0 a 5°C en 60 min y se agita a 3°C durante 16 h. Finalmente, el producto se recoge en un filtro en forma de un sólido cristalino incoloro, se lava con tolueno (80 mL) y se seca de 20 a 70°C. Se obtienen 20,4 g (62,6%) de producto. La identidad del producto se determina por el tiempo de retención en HPLC.

Preparación de la forma cristalina:

25 Experimento A:

Una disolución del compuesto A (79,0 kg) en una mezcla de tolueno (186,6 kg) y etanol (187,2 kg) se calienta a reflujo hasta completarse la disolución y se filtra (filtración en caliente). El filtro se lava con tolueno (19,6 kg) y la disolución de lavado se combina con la disolución del producto. La disolución del producto después se enfría a 66°C y se añaden cristales de siembra (0,1 kg). Después la disolución del producto se enfría a 22°C usando una rampa de enfriamiento definida: en 30 min a 57°C, después en 90 min a 50°C, después en 60 min a 41°C y después en 60 min a 22°C. Después, la suspensión se vuelve a agitar a 21°C durante 1 h, se recoge en una centrífuga y se lava con etanol (124,8 kg) y se seca a aproximadamente 70°C. Se obtienen 65,5 kg (82,9%) del producto en forma de cristales blancos con una pureza por HPLC de 99,9%.

35 Por calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se ha descrito en lo que antecede, se determina un punto de fusión de 151°C (Figura 2).

La forma cristalina se caracteriza por difracción de rayos X de polvo como se ha descrito en lo que antecede, usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$, y se obtiene un patrón como se muestra en la Figura 1. La intensidad mostrada en la Figura 1 se da en unidades de cps (cuentas por segundo) y tiene el fondo corregido.

40 Además, la forma cristalina se caracteriza por los siguientes parámetros de la red cristalina: simetría ortorrómbica, grupo espacial $\text{P}2_12_12_1$ con los parámetros de celda, $a=5,70(1)$ Å, $b=9,25(2)$ Å, $c=39,83(1)$ Å y volumen de celda $=2101(1)$ Å³ que se puede obtener por indexación del diagrama de rayos X de polvo que se va a medir a temperatura ambiente, usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$, que comprende picos a los grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) incluidos en la Tabla 1. En la Tabla 1 anterior, los valores " 2θ [°]" indican el ángulo de difracción en grados y los valores "d [Å]" indican las distancias especificadas en Å entre los planos de la red cristalina. Además, se proporcionan los índices h, k, l y la diferencia entre los valores d experimentales y calculados Å.

ES 2 596 202 T3

Tabla 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo indexado* de la forma cristalina (sólo se presentan picos hasta 30° en 2θ):

2θ [°]	valor d [Å]	Intensidad [%]	I/I ₀	Indexación			d _{exp-calc} [Å]
				h	k	l	
4,43	19,93	10		0	0	2	-0,003
8,86	9,97	3		0	0	4	-0,010
9,82	9,00	3		0	1	1	0,014
11,63	7,60	2		0	1	3	-0,020
13,32	6,64	22		0	0	6	-0,001
14,66	6,04	36		0	1	5	-0,005
15,69	5,64	50		1	0	1	-0,001
16,16	5,48	16		1	0	2	-0,006
17,92	4,95	71		1	0	4	-0,001
18,30	4,84	24		0	1	7	0,011
18,40	4,82	26		1	1	1	-0,002
18,81	4,71	100		1	1	2	0,000
19,13	4,64	67		1	0	5	0,000
19,46	4,56	31		1	1	3	-0,002
20,34	4,36	67		1	1	4	-0,005
20,52	4,33	25		1	0	6	-0,003
21,15	4,20	7		0	2	4	-0,006
21,43	4,14	13		1	1	5	0,003
22,06	4,03	35		1	0	7	0,002
22,68	3,92	30		1	1	6	0,001
23,42	3,80	20		0	2	6	0,006
23,71	3,75	8		1	0	8	0,003

2 θ [°]	valor d [Å]	Intensidad [%]	I/I ₀	Indexación			d _{exp-calc} [Å]
				h	k	l	
24,08	3,69	5		1	1	7	0,003
24,31	3,66	9		0	1	10	0,007
24,77	3,59	14		1	2	0	0,007
25,18	3,53	30		1	2	2	0,004
25,62	3,47	29		1	1	8	0,007
26,36	3,38	3		1	2	4	0,003
26,84	3,32	16		0	0	12	0,003
27,24	3,27	16		1	1	9	-0,010
27,87	3,20	2		0	2	9	0,001
28,22	3,16	2		1	2	6	-0,002
28,98	3,08	5		1	1	10	0,001
29,39	3,04	15		1	2	7	0,010
29,55	3,02	3		0	2	10	-0,016

* Para indexar los parámetros de la red cristalina a partir de los análisis de monocristal se usan como valores de partida.

Parámetros de celda refinados del patrón de XRPD:

5 todos los picos (35) hasta 30° θ indexados

simetría: ortorrómbica

grupo espacial: P2₁2₁2₁

a = 5,70(1) Å

b = 9,25(2) Å

10 c = 39,83(1) Å

$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

V = 2101(1) Å³

Figura de mérito: 118

Experimento B:

15 En el siguiente experimento se investiga cómo el método de acuerdo con esta invención es capaz de reducir drásticamente una impureza de fórmula IMP.1 como se describe en lo que antecede

20 El compuesto de la fórmula IMP.1 se añade a la forma cristalina del compuesto A obtenida de acuerdo con el experimento A, de modo que se obtienen las cantidades de acuerdo con la Tabla 2. Por ejemplo, con el fin de obtener la mezcla al 0,5% en peso, se combinan 6,96 g de la forma cristalina del compuesto A obtenida de acuerdo con el experimento A y 0,04 g del compuesto IMP.1.

Después, la mitad de esta mezcla de compuestos se recristaliza de acuerdo con el procedimiento del experimento A a escala de laboratorio. La forma cristalina del compuesto A se obtiene en forma de un material cristalino blanco. El contenido del compuesto de fórmula IMP.1 se analiza por HPLC.

25 La otra mitad de esta mezcla de compuestos se recristaliza usando una mezcla de metanol y agua de acuerdo con el siguiente procedimiento:

5 Se añaden aproximadamente 7 g de una mezcla de la forma cristalina del compuesto A obtenida de acuerdo con el experimento A y el compuesto IMP.1 a una mezcla de metanol (7,1 g) y agua (7,3 g) y se calienta a 60°C hasta disolución completa. La disolución transparente se agita durante 15 min. Después se añade agua (11,9 g) a la disolución y después de completar la adición, la disolución se enfría a 57°C y se añaden cristales de siembra. La disolución se vuelve a agitar después a 57°C durante 30 min. La disolución del producto se enfría después a 25°C en 2 h y 20 min. Después, la suspensión se vuelve a agitar a 25°C durante 15 min, se recoge en un filtro y se lava con una mezcla de metanol (1,66 g) y agua (9,5 g) y se seca a aproximadamente 45°C. Se obtienen 6,5 g (93,1%) del producto en forma de cristales blancos.

10 El compuesto A se obtiene en forma de un material cristalino blanco. El contenido del compuesto de fórmula IMP.1 se analiza por HPLC.

Tabla 2

Cantidad de la impureza IMP.1 en el compuesto A		
Antes de recristalización (% en peso)	Después de recristalización usando tolueno/etanol (% - HPLC)	Después de recristalización usando metanol/agua (% - HPLC)
0,5 %	0,07 %	0,07 %
1,0 %	0,06 %	0,12 %
1,5 %	0,07 %	0,85 %
2,0 %	0,09 %	0,67 %
3,0 %	0,14 %	1,68 %
5,0 %	0,34 %	3,05 %

Se observa que usando un procedimiento de cristalización con una mezcla de tolueno y etanol se puede obtener una mejor reducción de la impureza IMP.1 que con un procedimiento que usa una mezcla de metanol/agua.

15 Experimento C:

En el siguiente experimento se investiga cómo el método de acuerdo con esta invención es capaz de reducir drásticamente una impureza de fórmula IMP.2 como se describe en lo que antecede.

20 Diferentes muestras de materia prima del compuesto A, por ejemplo como se obtienen de un procedimiento no optimizado a escala de laboratorio de acuerdo con el Ejemplo 5a o 5b se analizan por HPLC respecto a su contenido de IPM.2.

Después, cada una de las muestras se recristaliza de acuerdo con el procedimiento del Experimento A a escala de laboratorio, usando una mezcla de tolueno y etanol para obtener la forma cristalina del compuesto A. El contenido de IPM.2 y la pureza total de la forma cristalina del compuesto A se analizan por HPLC.

Tabla 3

Contenido de IMP.2 antes de recristalización (% - HPLC)	Contenido de IMP.2 después de recristalización (% - HPLC)	Pureza total después de recristalización usando tolueno / etanol (% - HPLC)	Rendimiento
0,89 %	0,05 %	99,95 %	90,1 %
1,26 %	0,14 %	99,86 %	89,3 %
1,75 %	0,13 %	99,82 %	87,1 %
2,75 %	0,17 %	99,72 %	86,1 %
3,94 %	0,29 %	99,61 %	79,1 %
7,30 %	0,51 %	99,21 %	73,3 %

ES 2 596 202 T3

Experimento D:

En el siguiente experimento se investiga cómo el método de acuerdo con esta invención es capaz de purificar la materia prima del compuesto A.

- 5 Diferentes muestras de materia prima del compuesto A, por ejemplo como se obtienen de un procedimiento no optimizado a escala de laboratorio de acuerdo con el Ejemplo 5a o 5b se analizan por HPLC respecto a su pureza.

Después, cada muestra se recristaliza de acuerdo con el procedimiento del experimento A a escala de laboratorio, usando una mezcla de tolueno y etanol para obtener la forma cristalina del compuesto A. La pureza total de la forma cristalina del compuesto A se analiza por HPLC.

- 10 La otra mitad de cada muestra se recristaliza usando una mezcla de metanol y agua de acuerdo con el procedimiento descrito en el Experimento B.

Las purezas de las muestras de materia prima y del material recristalizado se dan en la Tabla 4.

Tabla 4

Pureza antes de recristalización (% - HPLC)	Pureza después de recristalización usando tolueno/etanol (% - HPLC)	Pureza después de recristalización usando metanol/agua (% - HPLC)
96,17 %	99,82 %	98,25 %
96,74 %	99,84 %	99,64 %
97,09 %	99,80 %	99,26 %
97,43 %	99,81 %	99,54 %
95,60 %	99,75 %	98,63 %

- 15 Se observa que usando un procedimiento de cristalización con una mezcla de tolueno y etanol, se puede obtener una pureza mayor del compuesto A que con un procedimiento que usa una mezcla de metanol/agua.

Experimento E:

En el siguiente experimento se investiga la influencia de la mezcla y proporción de disolventes en la pureza y el rendimiento del procedimiento de recristalización de acuerdo con el Experimento A.

- 20 Por consiguiente, una muestra de la materia prima del compuesto A, por ejemplo obtenida de acuerdo con el Ejemplo 5a o 5b, se analiza por HPLC con respecto a la pureza y se encuentra que el resultado es 95,16%. Después, esta muestra se recristaliza de acuerdo con el procedimiento del Experimento A a escala de laboratorio (compuesto A: 35 g; suma del primer y del segundo disolvente: 162 g) con la modificación de que los dos disolventes etanol y tolueno se sustituyen por las mezclas de disolventes dadas en la Tabla 5 para obtener la forma cristalina del compuesto A. La pureza total de la forma cristalina del compuesto A se analiza por HPLC.

25 Tabla 5

Sistema de disolventes (relación peso: peso)	Pureza total después de recristalización (% - HPLC)	Rendimiento
Etanol / Tolueno = 1 : 1	99,72 %	80,8 %
1-Propanol / Tolueno = 1 : 1	99,80 %	82,2 %
2-Propanol / Tolueno = 1 : 1	99,72 %	72,0 %
Metanol / Tolueno = 1 : 4	99,69 %	54,6 %
Etanol / Tetrahidrofurano = 4 : 1	99,62 %	82,9 %
2-Propanol / Tetrahidrofurano = 2 : 1	99,67 %	67,9 %

Experimento F:

En el siguiente experimento se investiga cómo el método de acuerdo con esta invención es capaz de purificar la materia prima del compuesto A en comparación con un procedimiento que usa una mezcla de etanol y agua (véase, por ejemplo, el experimento "Variante 2" en el documento WO 2006/117359).

- 5 Una muestra de materia prima del compuesto A, por ejemplo como se obtiene de un procedimiento no optimizado a escala de laboratorio de acuerdo con el Ejemplo 5a o 5b se analiza por HPLC respecto a su pureza.

Después, la muestra se recristaliza de acuerdo con el procedimiento del Experimento A a escala de laboratorio, usando una mezcla de tolueno y etanol para obtener la forma cristalina del compuesto A. La pureza total de la forma cristalina del compuesto A se analiza por HPLC.

- 10 La otra mitad de la muestra se recristaliza usando una mezcla de etanol y agua de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se disuelven 40 g del compuesto A en 200 mL de mezcla de agua/etanol (relación en volumen 2:3) tras calentar hasta aproximadamente 50°C. Se añaden 320 mL de agua a una temperatura en el intervalo de 45 a 50 °C y la disolución se deja enfriar a aproximadamente 20°C en 1 a 3 h. Después de 16 h, se aísla por filtración la forma cristalina en forma de cristales de color beige. El producto se seca a temperatura elevada (de 40 a 50°C) durante aproximadamente 4 a 6 h.

- 15

Las purzas de las muestras de la materia prima y del material cristalizado se dan en la Tabla 6.

Tabla 6

Pureza antes de recristalización (% - HPLC)	Pureza después de recristalización usando tolueno / etanol (% - HPLC)	Pureza después de recristalización usando etanol/ agua (% - HPLC)
96,14 %	99,74 %	97,4 %

- 20 Se observa que usando un procedimiento de cristalización con una mezcla de tolueno y etanol, se puede obtener una pureza mayor del compuesto A que con un procedimiento que usa una mezcla de etanol/agua.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una forma cristalina de un compuesto 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, que comprende las siguientes etapas:
- 5 (a) disolver el compuesto en una mezcla de al menos dos disolventes para formar una disolución en la que el primer disolvente se selecciona del grupo de disolventes que consiste en tolueno y tetrahydrofurano, y el segundo disolvente se selecciona del grupo de disolventes que consiste en metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol;
- (b) almacenar la disolución para que precipite de la disolución la forma cristalina del compuesto;
- (c) aislar de la disolución la forma cristalina del compuesto.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el primer disolvente es tolueno.
- 10 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el segundo disolvente es etanol, 1-propanol o 2-propanol.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de al menos dos disolventes se selecciona del grupo de combinaciones que consiste en tolueno/etanol, tolueno/1-propanol y tolueno/2-propanol.
5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la mezcla de al menos dos disolventes es la combinación que consiste en tolueno/etanol.
- 15 6. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 4 ó 5, en el que la relación en peso del primer disolvente al segundo disolvente está en el intervalo de aproximadamente 1 : 5 a 5 : 1, preferiblemente de aproximadamente 1 : 2 a 2 : 1.
7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de al menos dos disolventes se selecciona del grupo de combinaciones que consiste en tetrahydrofurano/etanol, tetrahydrofurano/1-propanol y tetrahydrofurano/2-propanol.
- 20 8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la relación en peso del primer disolvente al segundo disolvente está en el intervalo de aproximadamente 1 : 10 a 2 : 1, preferiblemente de aproximadamente 1 : 5 a 1 : 1, más preferiblemente de aproximadamente 1 : 4 a 1 : 2.
9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 18,84, 20,36 y 25.21 grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se hace usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$.
- 25 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 14,69, 19,16 y 19,50 grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se hace usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

30

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina (fondo corregido)

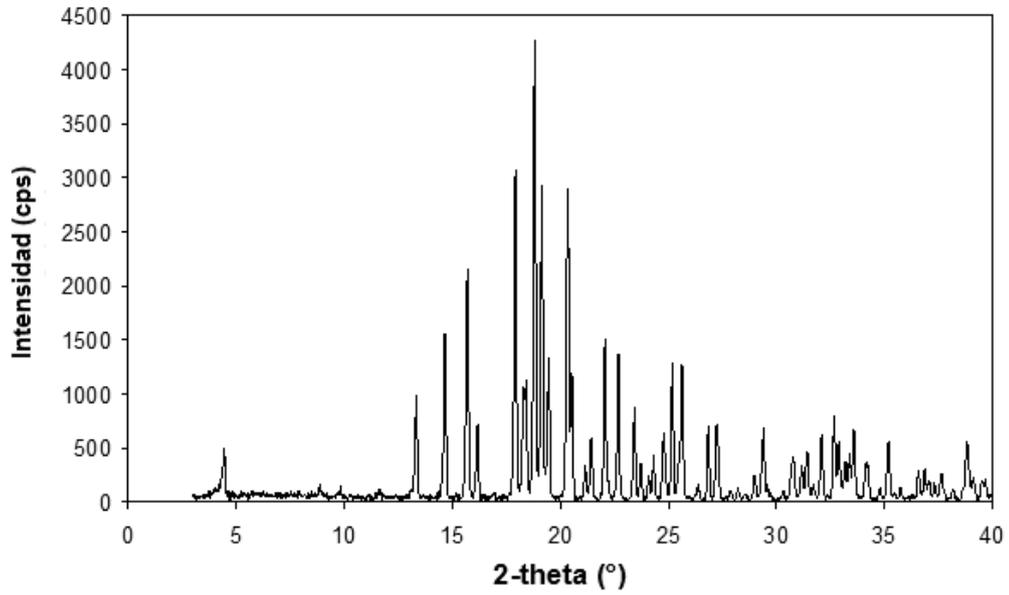


Figura 2: Diagrama DSC de la forma cristalina

