(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 636 691**

(21) Número de solicitud: 201790033

(51) Int. Cl.:

C07D 233/61 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A2

(22) Fecha de presentación:

24.02.2016

(30) Prioridad:

03.03.2015 EP 15000669

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

06.10.2017

(71) Solicitantes:

LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)
Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí (Barcelona) ES

(72) Inventor/es:

DALMASES BARJOAN, Pere y
PEIRATS MASIÀ, Jordi

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

(54) Título: **Forma sólida de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo**

(57) Resumen:
Forma sólida de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo.
La presente invención se refiere a una forma sólida del intermedio fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo y su uso para preparar imidafenacina, y un procedimiento mejorado para preparar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida, también conocida como imidafenacina, en buen rendimiento y pureza usando dicha forma sólida.

ES 2 636 691 A2

DESCRIPCIÓN

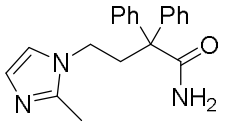
Forma sólida de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma sólida del intermedio fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo y su uso para preparar imidafenacina, y un procedimiento mejorado para preparar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida, también conocida como imidafenacina, en buen rendimiento y pureza usando dicha forma sólida.

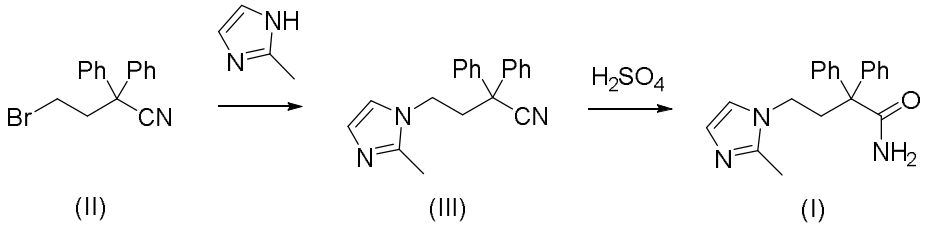
Antecedentes

La imidafenacina, el compuesto de fórmula (I), es un agente antimuscarínico comercializado en Japón bajo el nombre comercial Uritos® usado para tratar vejiga hiperactiva, una enfermedad definida por la presencia de urgencia urinaria, habitualmente acompañada por frecuencia y nicturia, con o sin incontinencia imperiosa. La disfunción de vejiga hiperactiva tiene un impacto considerable en la calidad de vida del paciente, aunque no afecta la supervivencia.



(I)

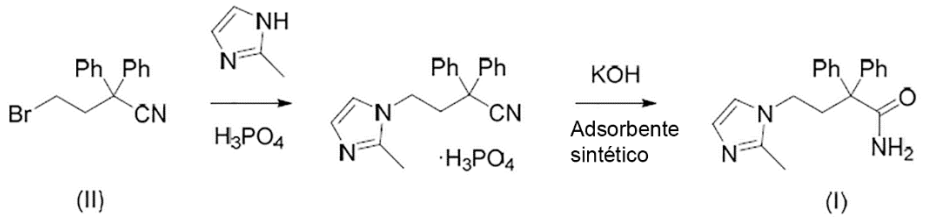
La síntesis de 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida se divulga primero en la patente japonesa JP3294961B2 como se muestra en el esquema 1. Se hace reaccionar 4-bromo-2,2-difenilbutanonitrilo (II) con tres equivalentes de 2-metilimidazol, en dimetilformamida y en presencia de trietilamina como base, para dar 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo, compuesto de fórmula (III), que se purifica por cromatografía en columna y, adicionalmente, se convierte en su sal clorhidrato y se recristaliza. A continuación, el compuesto (III) se hidroliza con un exceso de ácido sulfúrico al 70% a 140-150ºC, seguido por basificación y recristalización para proporcionar imidafenacina (I), en un rendimiento global de solo el 25% (calculado mediante datos proporcionados en el documento JP3294961B2).



Esquema 1

Esta ruta del documento JP3294961B2 implica varios inconvenientes. En primer lugar, la purificación de intermedio (III) se lleva a cabo por medio de métodos cromatográficos, que en general son caros, poco respetuosos con el medio ambiente y requieren mucho tiempo. En segundo lugar, la hidrólisis del grupo nitrilo se lleva a cabo en condiciones ácidas fuertes y alta temperatura no conveniente para la aplicación industrial.

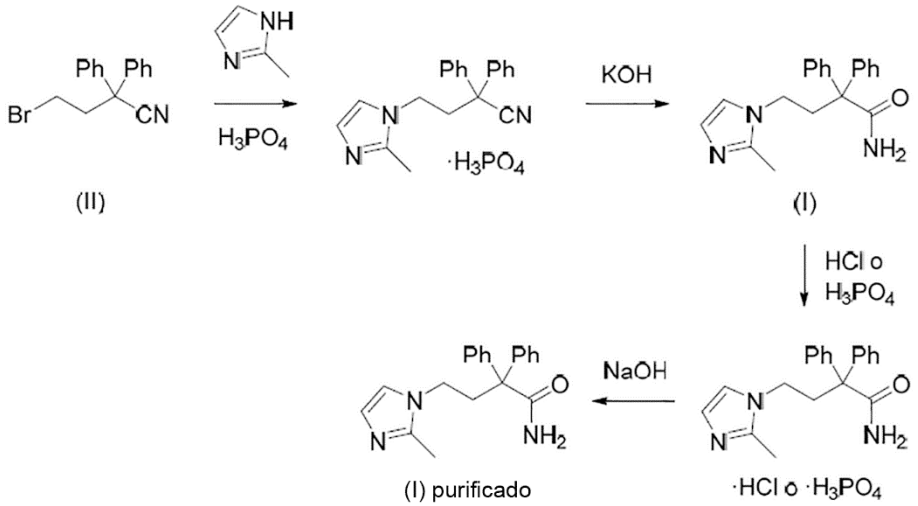
El documento japonés JP2003-201281 divulga un procedimiento para preparar imidafenacina como se muestra en el esquema 2. Se hace reaccionar 4-bromo-2,2-difenilbutanonitrilo (II) con cinco equivalentes de 2-metilimidazol, que también actúa como base, en dimetilsulfóxido para proporcionar el intermedio (III), que después de una etapa de aislamiento se hace reaccionar adicionalmente con ácido fosfórico en etanol para proporcionar la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo. La hidrólisis con hidróxido de potasio, seguida por purificación con un adsorbente sintético proporciona imidafenacina (I) en un rendimiento global moderado del 55% (calculado mediante datos proporcionados en el documento JP2003-201281).



Esquema 2

El uso de un adsorbente sintético está asociado con problemas con operatividades y eficacias de purificación desde el punto de vista de la producción industrial, por tanto, el procedimiento divulgado en el documento JP2003-201281 no es adecuado para aplicación industrial.

El documento EP1845091A1 divulga un procedimiento para preparar imidafenacina, según el documento previo JP2003-201281, sin embargo, la etapa de purificación se lleva a cabo preparando la sal clorhidrato o fosfato de imidafenacina seguido por neutralización como se muestra en el esquema 3. La imidafenacina purificada se proporciona en bajo rendimiento, rendimiento global de aproximadamente el 31% (calculado mediante los datos proporcionados en el documento EP1845091A1). Este procedimiento tiene varias desventajas. En primer lugar, el documento EP1845091A1 manifiesta que el penúltimo intermedio, el fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo es higroscópico, lo que implica problemas de manejo. En segundo lugar, las etapas adicionales llevadas a cabo para la purificación aumentan el coste del procedimiento de imidafenacina final y las composiciones farmacéuticas que la contienen, que ya produjeron medicaciones caras.



Esquema 3

El intermedio sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo obtenido y usado en procedimientos del estado de la técnica es una forma sólida que tiene cristales aciculares, que son difíciles de filtrar. Además, dichos cristales aciculares son muy higroscópicos e inestables y se transforman a lo largo del tiempo a otras formas sólidas. Además, el agua absorbida por esta forma sólida descrita en el estado de la técnica puede reaccionar con el intermedio para generar impurezas adicionales.

Por tanto, hay todavía una necesidad para desarrollar un procedimiento industrialmente realizable mejorado para la fabricación de imidafenacina en buena pureza y buen rendimiento, que implica el uso de intermedios estables que también tienen características de manejo mejoradas.

Breve descripción de la invención

Los inventores han encontrado, sorprendentemente, una nueva forma sólida de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo que tiene un hábito cristalino en forma de placa, denominado forma I, que tiene características de manejo mejoradas comparado con los cristales aciculares del estado de la técnica. Particularmente, los cristales en forma de placa de la forma I mejoran significativamente la velocidad de filtración. Además, dichos cristales en forma de placa de forma I no son higroscópicos y son estables a lo largo del tiempo. Dichas estabilidad mejorada y facilidad de filtración de la nueva forma sólida del fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo son favorables para la producción a gran escala de imidafenacina.

Por tanto, en un aspecto la presente invención se refiere a una forma sólida de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo, denominada forma I, caracterizada por:

i. un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos característicos a aproximadamente 11,0, 15,0, 17,2, 20,8 y 25,2 ± 0,2 grados dos theta, y
ii. un hábito cristalino en forma de placa.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento realizable para fabricar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida, que comprende mezclar la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida con una base en una proporción molar de al menos 1:4, en presencia de un solvente y agua, en donde la proporción molar entre la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo y agua es de al menos 1:1, y en donde la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida, denominada forma I, se caracteriza por:

i. un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos característicos a aproximadamente 11,0, 15,0, 17,2, 20,8 y 25,2 ± 0,2 grados dos theta, y
ii. un hábito cristalino en forma de placa.

Sorprendentemente, este procedimiento proporciona imidafenacina en buen rendimiento y buena pureza.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona procedimientos para preparar la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma I sólida, como se ha definido anteriormente.

Aún un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida I, como se ha definido anteriormente para la fabricación de 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida.

Breve descripción de los dibujos

La **figura 1** representa cristales aciculares de fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo obtenidos en el ejemplo comparativo 1.

La **figura 2** representa cristales en forma de placa de fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo obtenidos en el ejemplo 1.

La **figura 3** representa el patrón de difracción de rayos X de polvo de fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo obtenido en el ejemplo 1.

La **figura 4** representa el termograma de calorimetría diferencial de barrido de fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo obtenido en el ejemplo 1.

La **figura 5** representa la estructura de difracción de monocristales de rayos X de fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo obtenido en el ejemplo 1.

Definiciones

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación:

El término “solvente polar” como se usa en el presente documento significa un solvente que tiene una constante dieléctrica de al menos 3, dicha constante dieléctrica es el cociente de la capacidad eléctrica de un condensador eléctrico llenado con el solvente respecto a la capacidad eléctrica del condensador eléctrico evacuado a 20-25ºC. Los valores de la constante dieléctrica de solventes se divulgan en el libro de texto de Vogel de Practical Organic Chemistry 5ª Edición, Apéndice 5. Los ejemplos de solventes polares son

diclorometano, tetrahidrofurano, solventes éster (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, malonato de etilo, etc.), solventes cetona (por ejemplo, acetona, metil etil cetona o 2-butanona, ciclohexanona, ciclopentanona, 3-pentanona, etc.), solventes amina (por ejemplo, propilamina, dietilamina, anilina, piridina), solventes alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, tert-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol, etc.), solventes ácidos (por ejemplo, ácido acético, ácido hexanoico , etc.), nitrobenceno, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N,-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo, y solventes de silicona (por ejemplo, aceites de silicona, polisiloxanos, ciclosiliconas). Los solventes polares adecuados de la presente invención son alcoholes seleccionados de metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, tert-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico y fenol.

El término “solvente no polar” como se usa en el presente documento significa un solvente que tiene una constante dieléctrica menor de 3, dicha constante dieléctrica es el cociente de la capacidad eléctrica de un condensador eléctrico llenado con el solvente respecto a la capacidad eléctrica del condensador eléctrico evacuado a 20-25ºC. Los ejemplos de solventes no polares son hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno). hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, ciclohexano, metilciclohexano y decahidronaftaleno).

El término “purificación” se refiere a un procedimiento para eliminar compuestos no deseados o subproductos que se puede llevar a cabo a una escala industrial tal como extracción con solvente, filtración, fluidificación, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización. En el contexto de la presente invención no se considera que la purificación por métodos cromatográficos se pueda llevar a cabo a una escala industrial.

Como se usa en el presente documento, el término “extracción con solvente” se refiere al procedimiento de separar componentes de una mezcla basado en sus solubilidades relativas en dos líquidos inmiscibles diferentes, habitualmente agua y un solvente orgánico. Es una extracción de una sustancia desde un líquido a otra fase líquida usando un solvente que posee mayor afinidad para el componente, y puede, por tanto, separar dicho componente de al menos un segundo componente que es menos miscible en dicho solvente que dicho un componente en el mismo solvente.

El término “filtración” se refiere al acto de eliminar partículas sólidas mayores de un tamaño predeterminado de una alimentación que comprende una mezcla de partículas sólidas y líquido. La expresión “filtrado” se refiere a la mezcla menos las partículas sólidas eliminadas por el procedimiento de filtración. Se apreciará que esta mezcla puede contener partículas sólidas más pequeñas que el tamaño de partícula predeterminado. La expresión “torta de filtro” se refiere al material sólido residual que queda en un lado de alimentación de un elemento de filtración.

Como se usa en el presente documento, el término “fluidificar” se refiere a cualquier procedimiento que emplea un solvente para lavar o dispersar un producto crudo. En particular, después de fluidificar, se pueden llevar a cabo filtración y lavado.

Como se usa en el presente documento, el término “lavado” se refiere al procedimiento de purificar una masa sólida (por ejemplo, cristales) pasando un líquido sobre y/o a través de la masa sólida, para eliminar materia soluble. El procedimiento incluye pasar un solvente, tal como agua destilada, sobre y/o a través de un precipitado obtenido de filtración, decantación, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, en una forma de realización de la invención, el lavado incluye poner en contacto sólidos con solvente o mezcla de solventes, agitar vigorosamente (por ejemplo, durante dos horas), y filtrar. El solvente puede ser agua, puede ser un sistema de solventes acuoso, o puede ser un sistema de solventes orgánico. Además, el lavado se puede llevar a cabo teniendo el solvente cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, el lavado se puede llevar a cabo teniendo el solvente una temperatura entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 100ºC.

El término “separación de fases” se refiere a una extracción de una fase de una solución o mezcla que tiene al menos dos regiones o fases físicamente distintas.

El término “evaporación” se refiere al cambio en el estado del solvente de líquido a gas y la eliminación de ese gas del reactor. En general, el gas se elimina al vacío. Se pueden evaporar varios solventes durante la ruta sintética divulgada en el presente documento. Como saben los expertos en la materia, cada solvente puede tener un tiempo y/o temperatura de evaporación diferente.

El término “cristalización” se refiere a cualquier método conocido para un experto en la materia tal como cristalización de un único solvente o combinación de solventes disolviendo el compuesto opcionalmente a temperatura elevada y precipitando el compuesto enfriando

la solución o eliminando solvente de la solución o ambos. Incluye además métodos tal como solvente/antisolvente o precipitación.

El término “forma polimórfica” o “polimorfo” se refiere a formas cristalinas del mismo compuesto puro en el que las moléculas tienen diferentes organizaciones y/o diferente conformación de las moléculas. Como resultado, los sólidos polimórficos tienen diferentes células unidad y, por tanto, muestran diferentes propiedades físicas, incluyendo esas de empaquetamiento, y varias propiedades termodinámicas, espectroscópicas, interfaciales y mecánicas.

El término “solvato” se refiere a compuestos moleculares sólidos que han incorporado la molécula de solvente cristalizador en su entramado. Cuando el solvente incorporado en el solvato es agua, se llama hidrato. Todos los solvatos están formados con proporciones estequiométricas o no estequiométricas entre el compuesto y el solvente de cristalización. Los solvatos pueden mostrar polimorfismo.

El término “forma sólida” incluye todos los materiales sólidos, polimorfos, solvatos (incluyendo hidratos), sólidos amorfos, sales y cocristales.

El término “hábito” o “forma” se refiere al aspecto externo de un cristal. Si el medio de un cristal en crecimiento afecta su forma externa sin cambiar si forma sólida se produce un hábito diferente. Estas alteraciones están producidas por la interferencia con el enfoque uniforme de las moléculas que cristalizan a las diferentes caras del cristal. Según la Farmacopea de los EE UU (monografía 776), se describen seis hábitos cristalinos básicos denominados equant, placas, copos, listones, agujas (acicular) y columnas (columnar). Muchos factores pueden afectar el hábito cristalino tal como la temperatura, el nivel de supersaturación, la velocidad de enfriamiento, la velocidad de agitación, la naturaleza del solvente de cristalización (polaridad y viscosidad), la presencia de impurezas y el contenido en agua.

El término “hábito cristalino en forma de aguja” se refiere a partículas finas de anchura y espesor similares (según Farmacopea de los EE UU, monografía 776). En general se considera que una partícula es fina cuando su anchura es pequeña (preferiblemente menos de 0,2 veces, más preferiblemente menos de 0,1 veces) en relación a la longitud de la partícula. En general se considera que una partícula tiene anchura y espesor similares

cuando la proporción entre estas dos medidas está comprendida entre 0,75 y 1,25, más preferiblemente entre 0,85 y 1,15.

El término “hábito cristalino en forma de placa” se refiere a partículas que tienen una forma plana de longitud y anchura similares, pero con mayor espesor que una partícula en copo (según Farmacopea de los EE UU, monografía 776). En general se considera que una partícula tiene anchura y longitud similares cuando la proporción entre estas dos medidas está comprendida entre 0,75 y 1,25, más preferiblemente entre 0,85 y 1,15. Se considera que una partícula tiene longitud y anchura mayores que su espesor cuando la proporción de cada una de estas dos medidas respecto al espesor de la partícula es mayor que 7, preferiblemente mayor que 8,5 y más preferiblemente mayor que 10.

El término “aproximadamente” significa en el contexto de las medidas de difracción de rayos X que hay una incertidumbre en las medidas de los grados 2-theta de ± 0,2 (expresado en grados 2-theta). El término “aproximadamente” significa en el contexto de medidas de DSC que los valores en ºC pueden variar en 2ºC, preferiblemente en 1ºC.

Descripción detallada de la invención

Forma sólida I

Los inventores se han dado cuenta que los procedimientos del estado de la técnica para preparar la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo, producía una forma sólida diferente que tiene cristales aciculares, que eran difíciles de filtrar. Además, los cristales aciculares eran muy higroscópicos e inestables y se transformaban a lo largo del tiempo a otras formas sólidas. Se observó cuando se reproducían los ejemplos del estado de la técnica del documento JP2003-201281 y el ejemplo de referencia 1 del documento EP1845091A1 que el fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo rápidamente absorbía agua hasta el 5-6% en peso, después de permanecer en condiciones ambientales, y se transformaba en un hidrato que es también higroscópico. Además, el agua absorbida puede reaccionar con el intermedio para generar impurezas adicionales. La forma sólida del fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo de la presente invención, denominada forma I, es no higroscópica, estable y fácil de manejar en producción a escala industrial. De hecho, la forma sólida de la presente invención no absorbe agua después de permanecer a temperatura de 30ºC ± 2ºC y el 50% ± 5% de humedad relativa. Además, la forma sólida de la presente invención no muestra cambios polimórficos, en otras

palabras, permanece polimórfica y químicamente estable durante un periodo de tiempo, durante al menos 80 días en condiciones ambientales. De forma ventajosa, los cristales en forma de placa del fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, denominada forma I, tienen características de manejo significativamente mejoradas comparado con los cristales aciculares del estado de la técnica. Particularmente, los cristales en forma de placa de la forma I según la presente invención mejoran significativamente la velocidad de filtración. Por tanto, la estabilidad mejorada y la facilidad de filtración de la nueva forma sólida del fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo son favorables para la producción a gran escala de imidafenacina.

Un aspecto la presente invención proporciona la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida, denominada forma I, caracterizada por:

i. un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos característicos a aproximadamente 11,0, 15,0, 17,2, 20,8 y 25,2 ± 0,2 grados dos theta, y
ii. un hábito cristalino en forma de placa.

En una forma de realización, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, denominada forma I, se caracteriza además por:

i. un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos característicos a aproximadamente 4,7, 10,0, 11,0, 14,7, 15,0, 16,9, 17,2, 20,8 y 25,0 ± 0,2 grados dos theta, y
ii. un hábito cristalino en forma de placa.

En una forma de realización, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, denominada forma I, se caracteriza además por i) un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD), en donde los valores de distancia interplanar están a aproximadamente los valores mostrados en detalle en la tabla 1, y

Tabla 1. – Lista de picos seleccionados obtenidos por PXRD de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida I

Ángulo 2θ (º) (±0,2)	valor d (Å)
4,7	18,82

9,5	9,29
10,0	8,83
11,0	8,02
13,7	6,44
14,3	6,18
14,7	6,01
15,0	5,91
16,5	5,37
16,9	5,24
17,2	5,16
17,7	5,02
19,0	4,66
19,6	4,52
20,2	4,40
20,8	4,26
21,9	4,06
22,2	3,99
22,4	3,97
23,8	3,74
24,0	3,70
24,6	3,61
25,0	3,55
26,0	3,42

ii. un hábito cristalino en forma de placa.

En una forma de realización, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se caracteriza además por i) un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD), en donde los valores de distancia interplanar e intensidad relativa (en porcentaje) están a aproximadamente los valores mostrados en detalle en la tabla 2, y

Tabla 2. – Lista de picos seleccionados obtenidos por PXRD de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida I

Ángulo 2θ (º) (±0,2)	valor d (Å)	Int. Rel. [%]

4,7	18,82	29,4
9,5	9,29	7,5
10,0	8,83	14,7
11,0	8,02	25,5
13,7	6,44	5,5
14,3	6,18	9
14,7	6,01	16,2
15,0	5,91	47,1
16,5	5,37	6,1
16,9	5,24	16,9
17,2	5,16	100
17,7	5,02	9,7
19,0	4,66	25,4
19,6	4,52	25,1
20,2	4,40	30,3
20,8	4,26	54,3
21,9	4,06	13,9
22,2	3,99	6,6
22,4	3,97	7,8
23,8	3,74	5,2
24,0	3,70	19,7
24,6	3,61	19,6
25,0	3,55	29,9
26,0	3,42	11,2

ii. un hábito cristalino en forma de placa.

El término “aproximadamente” significa en este contexto de medidas de intensidad de PXRD que hay una incertidumbre en las medidas de las intensidades relativas. El experto en la materia sabe que la incertidumbre de las intensidades relativas depende fuertemente de las condiciones de medida. Los valores de intensidad relativa pueden, por ejemplo, variar en el 30%.

Además de las formas de realización previas, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se caracteriza adicionalmente por tener un patrón de PXRD sustancialmente según la figura 3.

Además de las formas de realización previas, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se caracteriza adicionalmente por un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a aproximadamente 176-178ºC. El término “aproximadamente” significa en el contexto de medidas de DSC que los valores de ºC pueden variar en 2ºC, preferiblemente en 1ºC.

Además de las formas de realización previas, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se caracteriza adicionalmente por un termograma de DSC sustancialmente según la figura 4.

Además de las formas de realización previas, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se caracteriza adicionalmente por una célula de unidad monoclínica con las siguientes dimensiones:

a = 20,002(5) Å
b = 6,2767(16) Å
c = 17,469(5) Å
α = 90°
β = 114,0°
γ = 90°

Además de las formas de realización previas, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se caracteriza adicionalmente por una célula de unidad monoclínica sustancialmente según la figura 5.

Además de las formas de realización previas, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se caracteriza adicionalmente por tener un tamaño de partícula D90 entre 10 μm y 300 μm. Preferiblemente, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se caracteriza adicionalmente por tener un tamaño de partícula D90 entre 30 μm y 300 μm. Más preferiblemente, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se caracteriza adicionalmente por tener un tamaño de partícula D90 entre 50 μm y

300 µm. Incluso más preferiblemente, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se caracteriza adicionalmente por tener un tamaño de partícula D90 entre 80 µm y 300 µm.

Los parámetros de tamaño de partícula, D90, medidos en la presente invención se han obtenido por medio de medida de tamaño de partícula seca SympaTec según la descripción proporcionada en los métodos generales de los ejemplos.

Preferiblemente, el porcentaje de otras formas polimórficas o solvatos de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo presente en la forma I está por debajo del 20%, es decir, la forma sólida preparada según esta invención contiene menos de aproximadamente el 20% de otras formas polimórficas o solvatos medido por diferentes métodos analíticos, preferiblemente por difracción de rayos X de polvo (PXRD). Preferiblemente, el porcentaje de otras formas polimórficas o solvatos presentes en la forma I está por debajo del 10%, en donde la forma sólida preparada según esta invención contiene menos de aproximadamente el 10% de otras formas polimórficas o solvatos medido por PXRD. Más preferiblemente, el porcentaje de otras formas polimórficas o solvatos presentes en la forma I está por debajo del 5%, en donde la forma sólida preparada según esta invención contiene menos de aproximadamente el 5% de otras formas polimórficas o solvatos medido por PXRD.

Por tanto, en otro aspecto, la presente invención se refiere a una mezcla que comprende al menos el 80% en peso de la forma sólida I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo como se define en el presente documento y menos del 20% en peso de otras formas polimórficas o solvatos de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo, en donde las cantidades en peso se expresan con respecto al peso total de la mezcla. Preferiblemente, dicha mezcla comprende al menos el 90% en peso de la forma sólida I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo como se define en el presente documento y menos del 10% en peso de otras formas polimórficas o solvatos de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo, en donde las cantidades en peso se expresan con respecto al peso total de la mezcla. Más preferiblemente, al menos el 95% en peso de la forma sólida I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo como se define en el presente documento y menos del 5% en peso de otras formas polimórficas o solvatos de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo, en donde las cantidades en peso se expresan con respecto al peso total de la mezcla.

Uso de la forma sólida I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en un procedimiento para fabricar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida.

Los inventores han encontrado sorprendentemente un procedimiento realizable para la fabricación de imidafenacina en buena pureza y buen rendimiento que implica el uso de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento realizable para la fabricación de 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida, que comprende mezclar la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención que se ha descrito anteriormente, forma I, con una base, en una proporción molar entre la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo y la base de al menos 1:4, en presencia de un solvente y agua, en donde la proporción molar entre la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo y agua es de al menos 1:1.

Las bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos. Los ejemplos de hidróxidos de metales alcalinos son hidróxidos de sodio, potasio, litio y cesio. Los ejemplos de hidróxidos de metales alcalinotérreos son hidróxidos de magnesio y calcio. Preferiblemente, la base es hidróxido de metal alcalino seleccionado de hidróxido de sodio, potasio y mezclas de los mismos. La proporción molar entre la forma sólida del fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo, forma I, y la base es al menos 1:4. Preferiblemente, la proporción molar entre la forma sólida del fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo, forma I, y la base es al menos 1:7, por lo cual la velocidad de hidrólisis aumenta significativamente. Una proporción molar mayor de 1:15 aún funcionaría, pero representaría un mayor coste desde un punto de vista industrial.

Los solventes adecuados usados en el primer aspecto de la presente invención pueden ser solventes orgánicos seleccionados de solventes polares, solventes no polares y mezclas de los mismos. Los solventes polares adecuados incluyen, pero no están limitados a alcoholes, éteres, nitrobenceno, dimetilsulfóxido y solventes de silicona. Los ejemplos de solventes alcoholes son metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, tert-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol,

trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol y m-cresol. Los éteres adecuados incluyen éter dietílico, éter dipropílico, éter difenílico, éter diisopropílico, tert-butil metil éter y tetrahidrofurano. Los ejemplos de solventes de silicona son aceites de silicona, polisiloxanos y ciclosiliconas. Los solventes no polares adecuados incluyen, pero no están limitados a, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos y éteres tal como dioxano. Los ejemplos de hidrocarburos aromáticos son tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno. Los ejemplos de hidrocarburos alifáticos son n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, ciclohexano, metilciclohexano y decahidronaftaleno.

Preferiblemente, los solventes adecuados son solventes polares. Preferiblemente, los solventes polares son alcoholes seleccionados de metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, tert-butanol y 1-octanol y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el solvente polar es metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Los solventes polares preferidos son etanol, isopropanol y mezclas de los mismos.

La cantidad de solvente usado respecto a la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención sería de al menos 0,15 l por mol de la sal fosfato. Las cantidades adecuadas de solvente pueden ser desde 0,15 l por mol de la sal fosfato hasta 10 l por mol de la sal fosfato según la presente invención.

La proporción molar entre la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención que se ha descrito anteriormente, forma I, y agua es de al menos 1:1. Se pueden usar también proporciones de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención respecto a agua incluso hasta 1:50. Se puede añadir el agua a la mezcla de reacción o puede estar contenida en una base comercial o en solventes polares. Habitualmente, los hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos comerciales pueden contener agua. Además, los solventes polares también pueden contener cierta cantidad de agua.

La reacción de hidrólisis de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención que se ha descrito anteriormente, forma I, con una base se puede llevar a cabo desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del solvente, entre 75ºC y 95ºC, ya que la velocidad de la reacción de hidrólisis está significativamente aumentada.

Se puede separar y purificar eficazmente 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida empleando métodos convencionales conocidos en la técnica tal como extracción con solvente, separación de fases, filtración, lavado, evaporación, centrifugación o cristalización. A continuación, el compuesto deseado se puede filtrar y lavar con un solvente polar seleccionado de alcoholes, agua y mezclas de los mismos.

Además, 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida, también conocida como imidafenacina, se puede purificar adicionalmente por técnicas de cristalización convencionales y/o transformándola en una forma salina. Las sales adecuadas son sales de ácido oxálico. Preferiblemente, la imidafenacina se purifica por cristalización en solventes polares, agua o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el solvente polar es un alcohol seleccionado de metanol, etanol e isopropanol.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la forma sólida I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo como se ha descrito anteriormente para fabricar imidafenacina.

<u>Preparación de la forma sólida I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo</u>

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, que comprende las etapas de:

i. proporcionar una suspensión de una sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en un solvente,
ii. calentar la suspensión a una temperatura desde al menos 75ºC y hasta la temperatura de reflujo del solvente,
iii. opcionalmente, sembrar la mezcla de la etapa ii) con forma I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo,
iv. mantener la suspensión a una temperatura de la etapa ii) durante al menos 30 min,
v. disminuir la temperatura de la mezcla de la etapa iv) a una temperatura desde 25ºC a 0ºC,
vi. aislar la forma sólida obtenida en la etapa v), y
vii. opcionalmente, lavar y secar la forma sólida obtenida en la etapa vi).

La sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo usada en la etapa i) puede ser cualquier forma polimórfica, solvato (incluyendo hidratos), forma amorfa o se puede preparar según los documentos del estado de la técnica JP2003-201281 y EP1845091A1.

Los solventes adecuados usados en la etapa i) según el tercer aspecto de la presente invención se seleccionan de alcoholes, ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos. Los alcoholes adecuados son isopropanol, 1-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, tert-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol y similares. Los ésteres adecuados son acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, malonato de etilo y similares. Los éteres adecuados son éter dipropílico, éter difenílico, éter isopropílico, 1,4-dioxano y similares. Los hidrocarburos aromáticos adecuados son tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno y similares. Preferiblemente, el solvente usado en la etapa i) se selecciona de isopropanol, acetato de isopropilo, 1,4-dioxano, tolueno y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el solvente usado en la etapa i) es isopropanol y acetato de isopropilo. Los solventes usados en la etapa i) deben tener un contenido en agua menor del 3%, preferiblemente menor del 1%.

La temperatura usada en la etapa ii) es al menos 75ºC y hasta la temperatura de reflujo del solvente. De hecho, por debajo de 75ºC se obtiene el fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo higroscópico del estado de la técnica. Por tanto, la temperatura de la etapa ii) es crucial para preparar la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida I libre de otras formas polimórficas. Más preferiblemente, la temperatura usada en la etapa ii) es de al menos 80ºC.

La sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se puede secar. El secado se puede llevar a cabo adecuadamente usando equipo tal como secador en bandejas, horno de vacío, horno de aire, secador de lecho fluido, secador rotatorio instantáneo, secador instantáneo y similares, a presión atmosférica o a presión reducida. El secado se puede llevar a cabo a temperaturas menores de aproximadamente 60ºC. Preferiblemente, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se seca a una temperatura menor de aproximadamente 50ºC. Más preferiblemente, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, se seca a 45ºC. Ventajosamente, la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-

imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, muestra buenas características de secado y estabilidad térmica.

Por tanto, una forma de realización preferida proporciona un procedimiento para la preparación de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, que comprende las etapas de:

i. proporcionar una suspensión de una sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en un solvente, en donde el solvente se selecciona de alcoholes, ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos,
ii. calentar la suspensión a una temperatura desde al menos 75ºC y hasta la temperatura de reflujo del solvente,
iii. opcionalmente, sembrar la mezcla de la etapa ii) con forma I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo,
iv. mantener la suspensión a una temperatura de la etapa ii) durante al menos 30 min,
v. disminuir la temperatura de la mezcla de la etapa iv) a una temperatura desde 25ºC a 0ºC,
vi. aislar la forma sólida obtenida en la etapa v), y
vii. opcionalmente, lavar y secar la forma sólida obtenida en la etapa vi).

Una forma de realización más preferida proporciona un procedimiento para la preparación de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, que comprende las etapas de:

i. proporcionar una suspensión de una sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en un solvente, en donde el solvente se selecciona de alcoholes, ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos,
ii. calentar la suspensión a una temperatura de al menos 80ºC,
iii. opcionalmente, sembrar la mezcla de la etapa ii) con forma I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo,
iv. mantener la suspensión a una temperatura de la etapa ii) durante al menos 30 min,
v. disminuir la temperatura de la mezcla de la etapa iv) a una temperatura desde 25ºC a 0ºC,
vi. aislar la forma sólida obtenida en la etapa v), y
vii. opcionalmente, lavar y secar la forma sólida obtenida en la etapa vi).

Otra forma de realización más preferida proporciona un procedimiento para la preparación de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, que comprende las etapas de:

i. proporcionar una suspensión de una sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en un solvente, en donde el solvente se selecciona de alcoholes, ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos,
ii. calentar la suspensión a una temperatura de al menos 80ºC,
iii. sembrar la mezcla de la etapa ii) con forma I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo,
iv. mantener la suspensión a una temperatura de la etapa ii) durante al menos 30 min,
v. disminuir la temperatura de la mezcla de la etapa iv) a una temperatura desde 25ºC a 0ºC,
vi. aislar la forma sólida obtenida en la etapa v), y
vii. opcionalmente, lavar y secar la forma sólida obtenida en la etapa vi).

Otra forma de realización más preferida proporciona un procedimiento para la preparación de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida según la presente invención, forma I, que comprende las etapas de:

i. proporcionar una suspensión de una sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en un solvente, en donde el solvente se selecciona de isopropanol, acetato de isopropilo, 1,4-dioxano, tolueno y mezclas de los mismos,
ii. calentar la suspensión a una temperatura desde al menos 80ºC,
iii. sembrar la mezcla de la etapa ii) con forma I de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo,
iv. mantener la suspensión a una temperatura de la etapa ii) durante al menos 30 min,
v. disminuir la temperatura de la mezcla de la etapa iv) a una temperatura desde 25ºC a 0ºC,
vi. aislar la forma sólida obtenida en la etapa v), y
vii. opcionalmente, lavar y secar la forma sólida obtenida en la etapa vi).

La presente invención también proporciona otro procedimiento para la preparación de la forma sólida de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo como se define en el presente documento, forma I, que comprende secar el hidrato de fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo a una temperatura de al menos 130ºC. Preferiblemente, la temperatura es de al menos 140ºC.

Ejemplos

Métodos generales

Método de **microscopía óptica** en donde se obtuvieron las micrografías usando una cámara digital Canon Power Shot G5 unida a un estereomicroscopio Zeiss Stemi SV 11. El estereomicroscopio tiene una amplificación variable en el intervalo entre 15X y 154X y está equipado con filtros de polarización de acoplamiento cruzado (Carl Zeiss Pol 455170 y 455174) y un filtro lambda/2 (Carl Zeiss Lambda 455172). Para la iluminación de la muestra, se usó una fuente de luz fría de transmisión Zeiss KL2500 LCD. Las micrografías se tomaron a 154X aumentos.

El patrón de **difracción de rayos X de polvo (PXRD)** se adquirió en un sistema de difracción de polvo D8 Advance Series 2Theta/Theta usando radiación de CuKα1 (1,54056 Å) en geometría de transmisión. El sistema está equipado con un PSD que cuenta un fotón único VĂNTEC-1, un monocromador de germanio, una pletina de muestras autocambiadora de noventa posiciones, ranuras de divergencia fijadas y soller radial. La muestra se midió en un barrido de 1 hora en un intervalo desde 4º a 40º en 2Theta.

El **análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC)** se registró en un calorímetro Mettler Toledo DSC822e. Condiciones experimentales: crisoles de aluminio de 40 µl; atmósfera de nitrógeno anhidro a velocidad de flujo de 50 ml/min; velocidad de calentamiento de 10ºC/min entre 30 y 300ºC. La recogida y evaluación de datos se hizo con software STARe.

El **análisis termogravimétrico (TGA)** se registró en una termobalanza Mettler Toledo SDTA851e. Condiciones experimentales: crisoles de aluminio de 40 µl; atmósfera de nitrógeno anhidro a velocidad de flujo de 80 ml/min; velocidad de calentamiento de 10ºC/min entre 30 y 300ºC. La recogida y evaluación de datos se hizo con software STARe.

Los análisis de **Karl Fisher (KF)** se hicieron en un columbímetro 831 Metrohm KF, equipado con un electrodo generador sin diafragma Metrohm 6.0345.100, usando como reactivo Hydranal coulomat AD.

Los experimentos de **análisis de sorción de vapor dinámico (DVS)** se realizaron en un instrumento Mettler Toledo TGA/DSC 1 acoplado con un generador de humedad modular

ProUmid MHG32. Las muestras (5-10 mg) se pesaron en crisoles de aluminio de 150 µl. La recogida y evaluación de datos se hizo con software STARe.

Determinación de la estructura cristalina por rayos X (SCXRD), los cristales medidos se prepararon en condiciones inertes sumergidos en perfluoropoliéter como aceite protector para la manipulación. Las determinaciones de la estructura cristalina se llevaron a cabo usando un goniómetro Apex DUO Kappa de 4 ejes equipado con un detector de área APPEX 2 4K CCD, una fuente Microfocus E025 IuS que usa radiación MoKα (0,71373 Å), óptica multicapa Quazar MX como monocromador y un dispositivo de baja temperatura de Oxford Cryosystems Cryostream 700 plus (T = -173ºC). Se usó recogida de datos de esfera completa con barridos ω y φ. Solución de la estructura y refinamiento: La solución de la estructura cristalina se logró usando métodos directos implementados en SHELXTL4 y se visualizó usando el programa XP. Los átomos que faltaban se localizaron posteriormente de la diferencia de síntesis de Fourier y se añadieron a la lista de átomos. Se llevó a cabo refinamiento de mínimos cuadrados en F2 usando todas las intensidades medidas usando el programa SHELXTL. Se refinaron todos los átomos que no son hidrógeno incluyendo parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Se determinó la **distribución del tamaño de partícula (PSD)** por difracción laser a presión dispersiva de 2 baros usando un analizador de tamaño de partícula Sympatec Helos equipado con un alimentador Aspiros y una unidad dispersora de polvo seco Rodos.

Ejemplo comparativo 1:

Este ejemplo comparativo es una reproducción del ejemplo 1 del documento JP2003-201281.

<u>Preparación de fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo</u>

Se calentaron 4-bromo-2,2-difenilbutanonitrilo (II, 100 g, 0,33 mol) y 2-metilimidazol (137 g, 1,66 mol) en DMSO (80 ml) a 100-105ºC durante 7 horas. La solución se enfrió después a 20-25ºC y se añadieron tolueno (200 ml) y agua (400 ml) y se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con tolueno (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua (2 x 100 ml) y se destilaron. El aceite marrón resultante se disolvió en etanol absoluto (100 ml) y se añadió gota a gota una solución de ácido ortofosfórico (39,1 g, 0,34 mol) en etanol (200 ml). Una vez se terminó

la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró, lavó con etanol (100 ml) y se secó para proporcionar fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo. Rendimiento del 74%.

Microscopía óptica: cristales aciculares sustancialmente según la figura 1.

DSC (10ºC/min): Pico endotérmico amplio con un máximo a aproximadamente 80ºC, pico exotérmico con un máximo a aproximadamente 130ºC y un pico endotérmico nítido con un máximo a aproximadamente 180ºC.

TGA (10ºC/min): Pérdida de peso del 2% por debajo de 70ºC y segunda pérdida de peso del 0,7% por debajo de 100ºC, descomposición que empieza a 190ºC.

KF: 4,4%

PSD: D90 de 33 µm.

Ejemplo 1:

<u>Preparación de fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida I</u>

Se calentaron 4-bromo-2,2-difenilbutanonitrilo (II, 1,000 kg, 3,33 mol) y 2-metilimidazol (1,368 kg, 16,66 mol) en DMSO (0,8 l) a 100-105ºC durante 7 horas. La solución se enfrió después a 20-25ºC y se añadieron tolueno (2 l) y agua (4 l) y se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con tolueno (1 l). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron dos veces con agua (2 x 1 l). La destilación del tolueno proporcionó 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo como un aceite marrón (0,915 kg), que se disolvió después en acetona anhidra (3 l) y agua (0,1 l), se calentó a 40-45ºC y se sembró con fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo. Una solución de ácido ortofosfórico (0,391 kg, 3,39 mol) en acetona (2 l) se añadió después gota a gota, manteniéndose la temperatura a 40-45ºC. Una vez que se terminó la adición, la mezcla de reacción se mantuvo 1 hora a 40-45ºC, se enfrió a 20-25ºC y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con acetona (1 l), se resuspendió en 2-propanol (10 l), se calentó a 80ºC y se destilaron 2 l de solvente. La suspensión obtenida se sembró después con fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo forma sólida I y se mantuvo a 80ºC durante 5 horas. La suspensión se enfrió a 20-25ºC, se filtró, se lavó con 2-propanol (1 l) y, por último, se secó (45ºC, 0,5 torr, 12 horas).

Rendimiento: 0,967 kg (73%)

HPLC: 99,5%

KF: 0,2%

Microscopía óptica: hábito cristalino en forma de placa sustancialmente según la figura 2.
PSD: D90 de 105 µm
PXDR: forma sólida cristalina sustancialmente según la figura 3
DSC (10ºC/min): Pico endotérmico con inicio a 177ºC (-118 J/g), sustancialmente según la figura 4
TGA (10ºC/min): descomposición que empieza a 180ºC
DVS: Ganancia de peso no significativa hasta el 90% de humedad relativa. A esta humedad, se observó un aumento total de solo el 0,45% en peso.
SCXRD: Estructura cristalina sustancialmente según la figura 5. No hay moléculas de agua o solvente en la estructura cristalina.

Ejemplo 2:

Preparación de fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida I sin siembra

Se resuspendió fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo (250 mg, KF: 4,4%), preparado en el ejemplo comparativo 1, en isopropanol a 80ºC y se agitó durante 15 horas. Después de ello, el sólido se filtró y se secó al vacío a 40ºC durante 2 horas (2 mbar).
Rendimiento: 225 mg (90%).
Microscopía óptica: cristales en forma de placa.

Ejemplo 3:

Preparación de 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida

El fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida I (60 g), preparado en el ejemplo 1, se resuspendió en una mezcla de isopropanol (210 ml) y agua (5,6 ml). A continuación, se añadieron copos de hidróxido de potasio al 90% (64,1 g) a la suspensión y la mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 5 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade una solución acuosa 3 M de ácido clorhídrico a la mezcla a 0-5ºC hasta que el pH es 10,2. A continuación, la solución se agita a 0ºC durante 1 hora, se filtra, se lava con una mezcla 2:1 de isopropanol y agua y, se lava adicionalmente con etanol absoluto y se seca para proporcionar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida cruda.
Rendimiento: 37,1 g (80%)

HPLC: 97,6%

PXRD: Forma polimórfica cristalina I de imidafenacina, según el documento Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2010, 62, 1526-1533.

Ejemplo 4:

Purificación de 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida

Se disolvió 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida cruda (5 g, 97,6% de pureza) en etanol (25 ml) a reflujo. La solución se enfrió a 25ºC y se agitó durante 4 horas y, adicionalmente, se enfrió a 0-5ºC y se agitó durante 1 hora. A continuación, el sólido obtenido se filtró, se lavó con etanol frío (5 ml) y se secó en un horno de aire a 45ºC durante 24 horas.

Rendimiento: 4,2 g (84%)

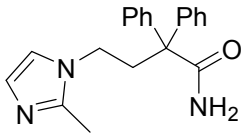
HPLC: 99,2%

DSC (10ºC/min): pico endotérmico con inicio a 192ºC.

PXRD: Forma polimórfica cristalina I de imidafenacina.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para fabricar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida, compuesto de fórmula (I),



(I)

que comprende mezclar una sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida con una base en una proporción molar de al menos 1:4 en presencia de un solvente y agua, en donde la proporción molar entre la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo y agua es de al menos 1:1, y en donde la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida se caracteriza por:

i. un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos característicos a aproximadamente 11,0, 15,0, 17,2, 20,8 y 25 ± 0,2 grados dos theta, y

ii. un hábito cristalino en forma de placa.

2. El procedimiento para fabricar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida según la reivindicación 1, en donde la base es un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo o mezclas de los mismos.

3. El procedimiento para fabricar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la base se selecciona de un hidróxido de metal alcalino.

4. El procedimiento para fabricar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el solvente es un solvente polar.

5. El procedimiento para fabricar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el solvente polar es un alcohol.

6. El procedimiento para fabricar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la proporción molar entre la forma

sólida del fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo y la base de es al menos 1:7.

7. El procedimiento para fabricar 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida está caracterizada por:
   i. un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos característicos a aproximadamente 4,7, 10,0, 11,0, 14,7, 15,0, 16,9, 17,2, 20,8 y 25 ± 0,2 grados dos theta, y
   ii. un hábito cristalino en forma de placa.

8. Una forma sólida de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo caracterizada por:
   i. un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos característicos a aproximadamente 11,0, 15,0, 17,2, 20,8 y 25 ± 0,2 grados dos theta, y
   ii. un hábito cristalino en forma de placa.

9. La forma sólida de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo según la reivindicación 8, caracterizada además por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes picos característicos a aproximadamente 4,7, 10,0, 14,7 y 16,9 25 ± 0,2 grados dos theta.

10. La forma sólida de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, caracterizada además por un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a aproximadamente 176-178ºC.

11. La forma sólida de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada además por una célula de unidad monocíclica con las siguientes dimensiones:
   a = 20,002(5) Å
   b = 6,2767(16) Å
   c = 17,469(5) Å
   α = 90º
   β = 114,0º

γ = 90º

12. El procedimiento para la preparación de la forma sólida de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 que comprende las etapas de:
    i. proporcionar una suspensión de una sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en un solvente,
    ii. calentar la suspensión a una temperatura desde al menos 75ºC y hasta la temperatura de reflujo del solvente,
    iii. opcionalmente, sembrar la mezcla de la etapa ii) con la forma sólida de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11,
    iv. mantener la suspensión a la temperatura de la etapa ii) durante al menos 30 min
    v. disminuir la temperatura de la mezcla de la etapa iv) a una temperatura desde 25ºC a 0ºC,
    vi. aislar la forma sólida obtenida en la etapa v), y
    vii. opcionalmente, lavar y secar el sólido obtenido en la etapa vi).

13. El procedimiento para la preparación de la forma sólida según la reivindicación 12, en donde la sal fosfato de la etapa i) es cualquier forma polimórfica, solvato o sólido amorfo.

14. El procedimiento para la preparación de la forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, en donde el solvente usado en la etapa i) se selecciona de alcoholes, ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos.

15. El procedimiento para la preparación de la forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el solvente se selecciona de isopropanol, acetato de isopropilo, 1,4-dioxano, tolueno y mezclas de los mismos.

16. El procedimiento para la preparación de la forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde el solvente es isopropanol, acetato de isopropilo o mezclas de los mismos.

17. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde la temperatura de la etapa ii) es de al menos 80ºC.

18. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en donde la etapa iii) se lleva a cabo.

19. El uso de la sal fosfato de 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2,2-difenilbutanonitrilo en forma sólida como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, para la preparación de 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutanamida.

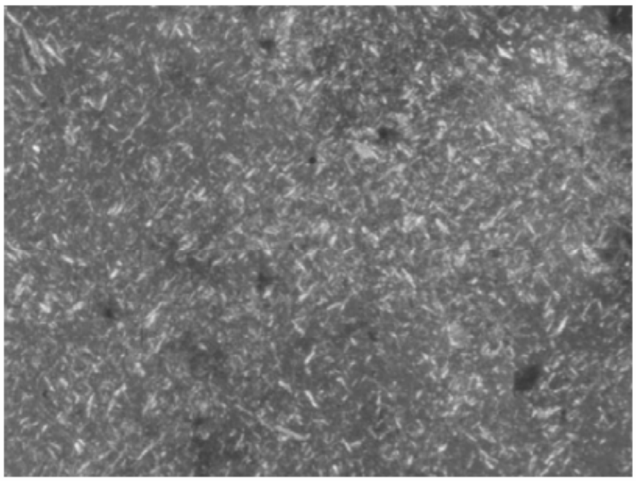


FIG. 1

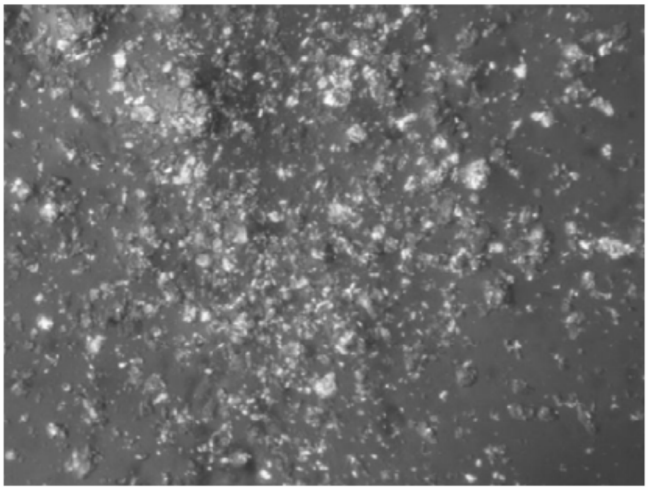


FIG. 2

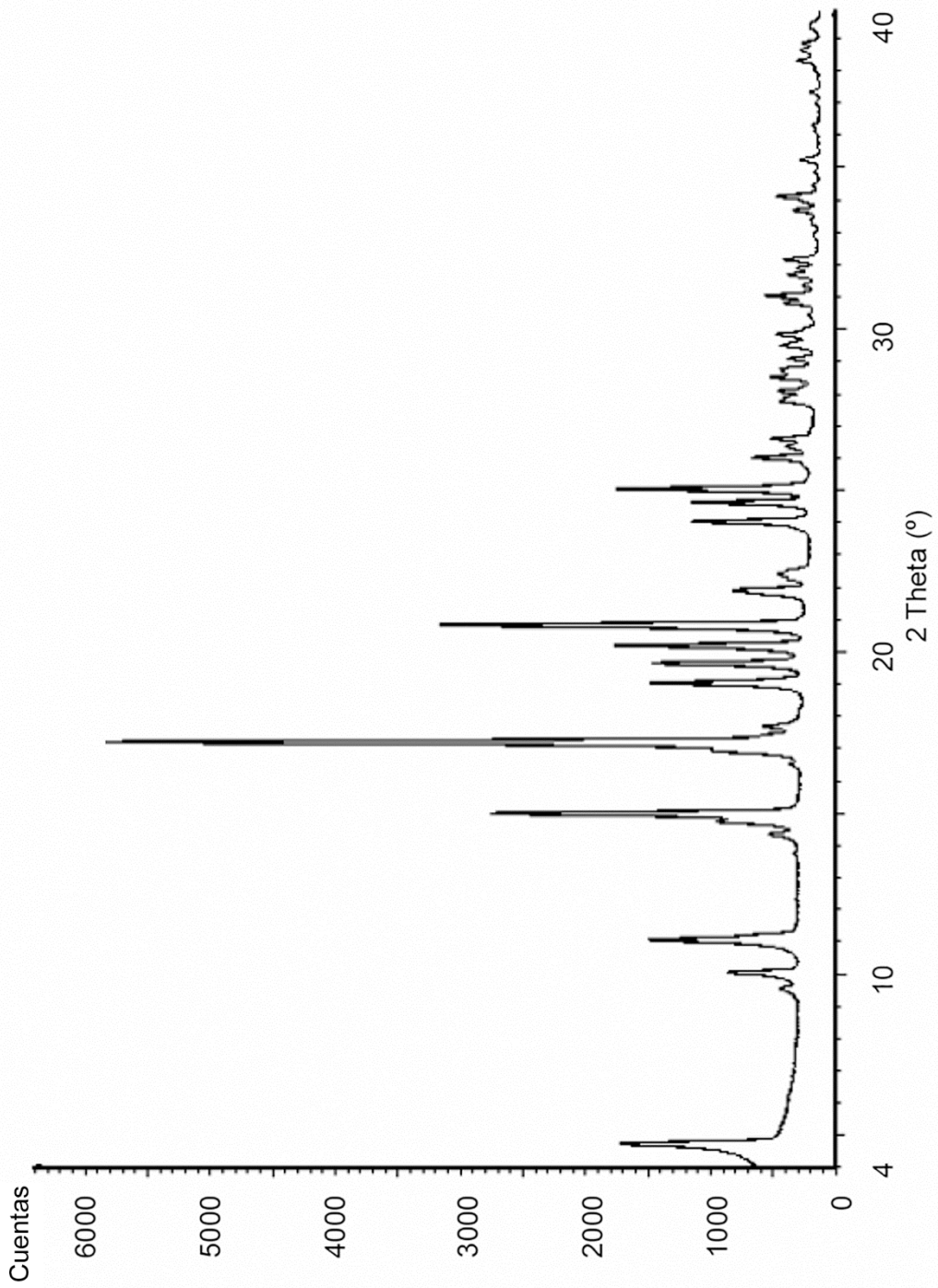


FIG. 3

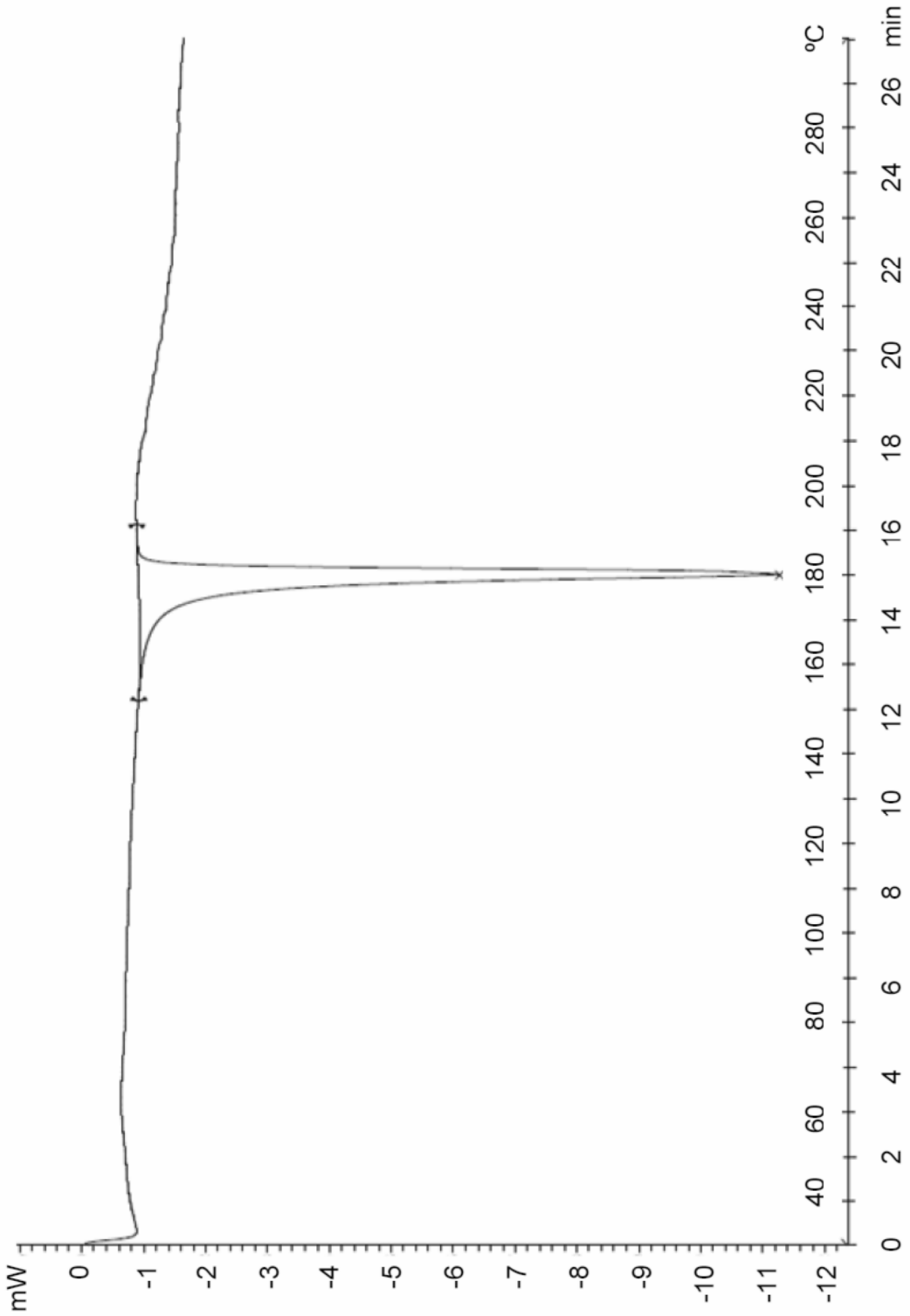

mW
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
ºC
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
min

FIG. 4

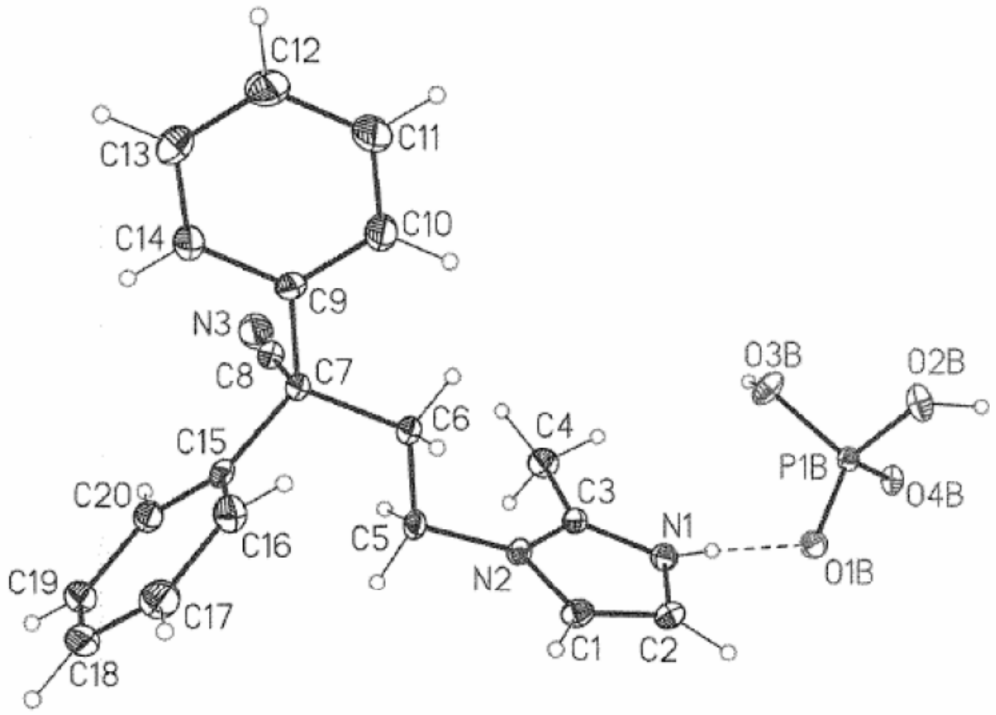

C12
C13
C11
C14
C10
C9
N3
C8
C7
C6
C4
C15
C20
C16
C5
C3
N1
N2
C19
C17
C18
C1
C2
O3B
O2B
P1B
O4B
O1B

FIG. 5