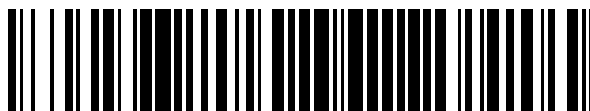


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 607**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/EP2013/077431**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096214**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13811529 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2935255**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de rivaroxabán**

30 Prioridad:

21.12.2012 SI 201200386

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

22.12.2017

73 Titular/es:

**FARMA GRS, D.O.O. (100.0%)
Seidlova cesta 70
8000 Novo mesto, SI**

72 Inventor/es:

**ZUPANCIC, SILVO y
BENKIC, PRIMOZ**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 647 607 T3

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

DESCRIPCIÓN

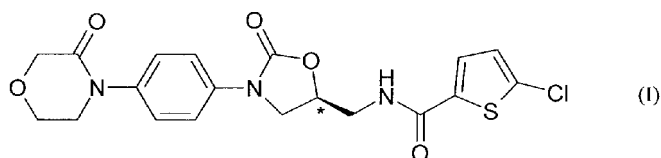
Procedimiento para la preparación de rivaroxabán.

5 La presente invención se refiere a rivaroxabán, más en particular a un procedimiento para la preparación de rivaroxabán, a la nueva forma polimórfica K y a un procedimiento para su cristalización.

Antecedentes de la invención

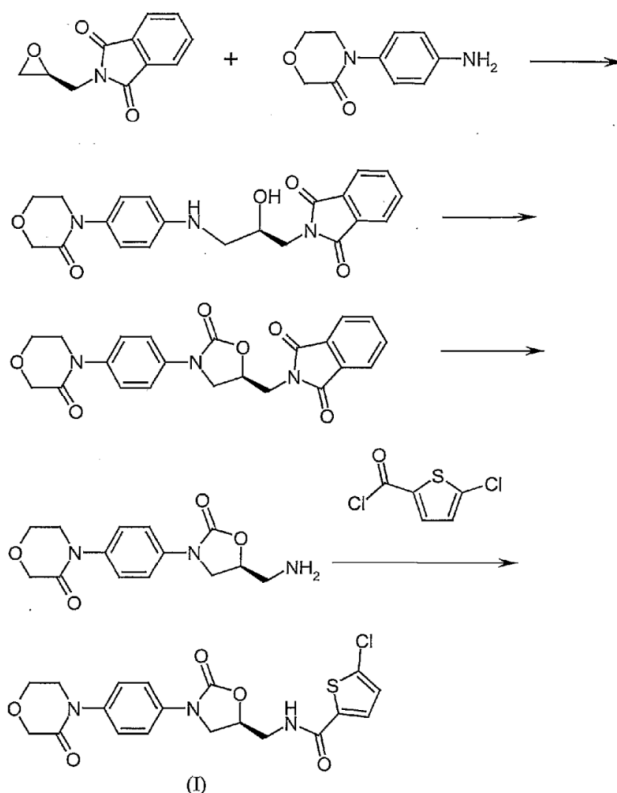
10 El rivaroxabán es la DCI del compuesto anticoagulante 5-cloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida, que se divulgó en el documento WO 01/47919. El rivaroxabán es un inhibidor de molécula pequeña del factor de coagulación de la sangre Xa y se utiliza en la prevención y el tratamiento de enfermedades tromboembólicas tales como infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión y reestenosis tras angioplastia o derivación, apoplejía cerebral, ataque isquémico transitorio, enfermedades obstructivas arteriales periféricas, embolia pulmonar y trombosis venosa.

15 El rivaroxabán corresponde a la fórmula (I):



20 En el documento WO 01/47919 (Ejemplo 44), por ejemplo, se divulga un procedimiento para la preparación de rivaroxabán, productos intermedios de rivaroxabán y su preparación. Este documento divulga la síntesis de rivaroxabán a partir del producto intermedio 2-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.

25 Este procedimiento se ilustra en el esquema siguiente:



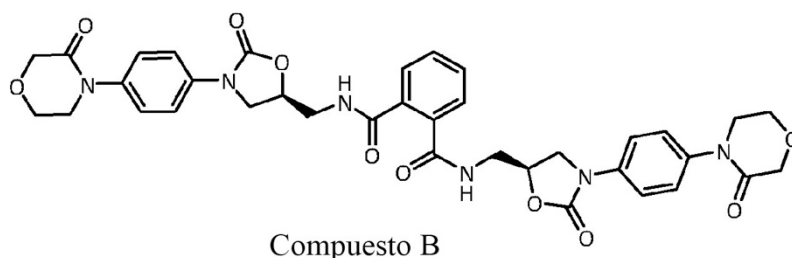
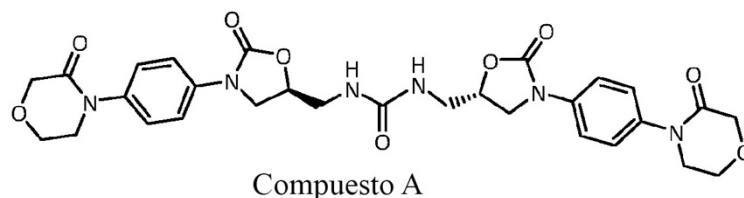
Este procedimiento presenta diversas desventajas en la gestión de la reacción, lo que tiene efectos particularmente desfavorables en la preparación del rivaroxabán a escala industrial. Además, los bajos rendimientos y la necesidad de purificar el rivaroxabán mediante una purificación cromatográfica tediosa, es decir, mediante cromatografía ultrarrápida a partir de una mezcla de diclorometano/metano, hacen que este procedimiento no sea adecuado para la síntesis de rivaroxabán a escala industrial.

En el Journal of Medicinal chemistry, 2005, 48, 5900-5908 y en el documento DE 10129725 se describe también un procedimiento similar.

El documento WO 2004/060887 divulga un procedimiento para producir rivaroxabán a partir de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo, (2S)-3-aminopropano-1,2-diol y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona. Esta síntesis utiliza disolventes o reactivos tóxicos, lo que representa una desventaja de por sí, y, además de los mismos, deben eliminarse sustancias tóxicas del producto final por razones de orden normativo, lo que se traduce en gastos adicionales. Según la descripción, el producto se obtiene mediante precipitación y filtración después de enfriar la mezcla de reacción de tolueno/1-metil-2-pirolidona, y posteriormente mediante lavado con agua y secado.

En el documento WO 2005/068456 (EP1720866) se describe un procedimiento alternativo para producir rivaroxabán, que se refiere a un procedimiento para preparar rivaroxabán haciendo reaccionar (S)-4-(4-(5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)fenil)morfolin-3-ona en forma de sal clorhidrato con cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo de éter, alcohol, cetona y agua o en una mezcla de los mismos utilizando una base inorgánica. El ejemplo "d" describe el procedimiento que incluye acetona, agua y tolueno como disolventes y carbonato de sodio como base inorgánica. El producto bruto que contiene disolvente obtenido se recristaliza posteriormente a partir de ácido acético. Se necesitan grandes volúmenes de disolventes orgánicos para obtener rivaroxabán. Además, al final del procedimiento los disolventes se separan mediante filtración en forma de mezcla, que es difícil de recuperar y no puede reutilizarse en el procedimiento. Por lo tanto, se precisa en procedimiento más respetuoso con el medio ambiente.

La solicitud de patente WO 2012/035057 se refiere al documento WO 2005/068456 y proporciona información adicional (Ejemplo comparativo 1) sobre la pureza de un producto obtenido mediante el procedimiento descrito. Esta solicitud de patente describe adicionalmente dos impurezas del procedimiento, a saber, el compuesto A y el compuesto B, que se ilustran por medio de las fórmulas siguientes:



Según el ejemplo comparativo, la pureza por HPLC de rivaroxabán fue del 98,378% en área, del compuesto A el 0,023% p/p y del compuesto B el 0,108% en área. Sin embargo, esta solicitud de patente no proporciona ninguna información sobre las otras impurezas.

Un procedimiento que comprende la reacción de los compuestos (II) y (III) definidos anteriormente se divulga también en el documento WO 2012/153155.

Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento mejorado para la síntesis de rivaroxabán para su utilización a escala industrial con el que puedan lograrse rendimientos elevados y un grado de pureza elevado del producto

final de una forma significativamente más sencilla con menos etapas de procedimiento, a temperaturas inferiores y que requiera menos disolvente y no requiera la adición de base inorgánica sólida a la mezcla de reacción. Además, las mezclas de disolventes obtenidas de esta forma al finalizar la reacción son fáciles de recuperar y pueden reutilizarse en el procedimiento.

5 Además, existe la necesidad de un procedimiento más respetuoso con el medio ambiente que utilice pequeñas cantidades de disolventes y reactivos, evite la utilización de disolventes y reactivos peligrosos y que no produzca mezclas de disolventes y reactivos como residuos del procedimiento.

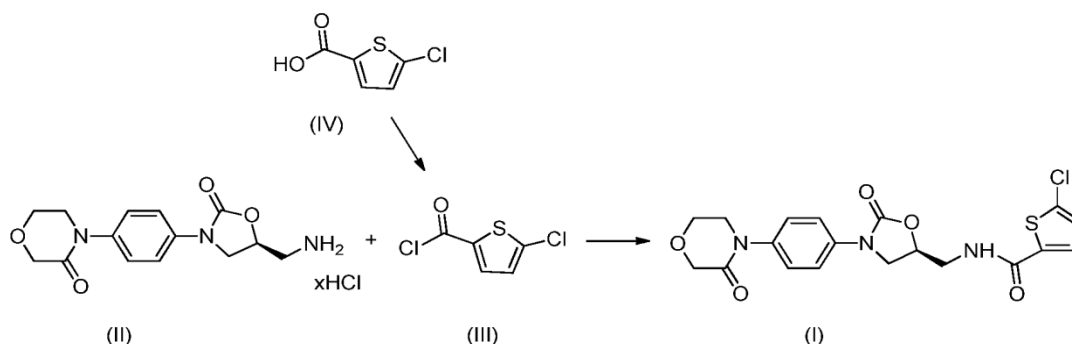
10 Como cualquier compuesto sintético, el rivaroxabán puede contener compuestos extraños o impurezas que pueden provenir de muchas fuentes. Estas pueden incluir materiales de partida sin reaccionar, subproductos de la reacción, productos de reacciones secundarias o productos de degradación. La presencia de impurezas en el rivaroxabán o en cualquier ingrediente farmacéutico activo (API) no es deseable, y, en casos extremos, estas pueden ser incluso perjudiciales para un paciente que esté en tratamiento con una forma de dosificación del API en la que haya presencia de una cantidad suficiente de impurezas. También se sabe en la técnica que las impurezas presentes en un API pueden provenir de la degradación del API mismo, lo que se relaciona con la estabilidad del API puro durante el almacenamiento, y el procedimiento de fabricación, incluida la síntesis química.

20 Por lo tanto, existe aún la necesidad de un procedimiento mejorado que comprenda sistemas de reacción que proporcionen rivaroxabán con rendimientos elevados y la calidad deseada.

Descripción de la invención

25 La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de rivaroxabán de la fórmula (I) que tiene propiedades de calidad deseadas caracterizado por que el compuesto de la fórmula (II) se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (III) en un medio de reacción que comprende 1-metilimidazol, llevándose a cabo el procedimiento sin la adición de base inorgánica.

30 Una forma de realización preferida del procedimiento de la presente invención se ilustra en el esquema siguiente:



Compuesto (I)	(S)-5-cloro-N-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)-tiofeno-2-carboxamida; Rivaroxabán
Compuesto (II):	clorhidrato de (S)-4-(4-(5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-morfolin-3-ona
Compuesto (III):	cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo
Compuesto (IV)	ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico

35 En un primer aspecto, el procedimiento según la invención para la preparación del compuesto (I) comprende

(a) reacción del compuesto (II) con el compuesto (III) en presencia de 1-metilimidazol sin adición de base inorgánica.

40 En otro aspecto, el procedimiento según la invención para la preparación del compuesto (I) comprende

(a) reacción del compuesto (II) con el compuesto (III) en presencia de 1-metilimidazol sin adición de base inorgánica,

45 (b) opcionalmente recuperación del compuesto (I) y

(c) opcionalmente conversión del compuesto (I) en una forma cristalina o una forma de sal deseada.

El compuesto (III) puede prepararse a partir del compuesto (IV) tal como se ejemplifica en la presente invención o según los procedimientos conocidos que se describen en los documentos WO 2005/068456 y WO 2012/035057.

La temperatura de la reacción es habitualmente de -5°C a 30°C, preferentemente de 10°C a 25°C, de forma más preferida de 17°C a 22°C.

El tiempo de reacción es habitualmente de 0,25 a 4 h, preferentemente de 0,5 a 2 h, de forma más preferida de 1 hora.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que la reacción puede tener lugar a una concentración elevada de los productos intermedios y, por lo tanto, se necesitan cantidades reducidas de los disolventes. La concentración del compuesto (II) en 1-metilimidazol al comienzo de la reacción es habitualmente superior a 0,5 M, preferentemente de entre 0,7 M y 2 M y de la forma más preferida de entre 0,8 y 1,2 M.

El procedimiento según la invención se lleva a cabo sin adición de base inorgánica.

Después de finalizar la reacción, el compuesto (I) o una sal del mismo se recupera, opcionalmente, de la mezcla de reacción.

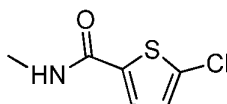
En una forma de realización preferida se recupera el compuesto (I) o una sal del mismo mediante precipitación, que se inicia con agua, seguida por filtración.

La relación en volumen de agua que se añade por volumen de 1-metilimidazol para iniciar la precipitación es habitualmente inferior a 60:1, preferentemente inferior a 40:1, de forma más preferida de entre 5 y 30:1.

El rendimiento del compuesto (I) recuperado es habitualmente superior al 90%, preferentemente superior al 93%.

El 1-metilimidazol utilizado puede regenerarse fácilmente a partir del filtrado debido a la elevada diferencia entre el punto de ebullición del agua y del 1-metilimidazol. La regeneración puede realizarse según cualquier procedimiento conocido en la técnica.

Los presentes inventores han determinado adicionalmente la impureza específica 5-cloro-N-metiliofen-2-carboxamida (Impureza V) formada durante el procedimiento para la preparación de rivaroxabán que comprende la reacción entre el compuesto (II) y el compuesto (III).



(V)

Se ha descubierto, sorprendentemente, que el compuesto (I) obtenido según el procedimiento de la invención comprende menos del 0,15% en área, preferentemente menos del 0,10% en área, de la forma más preferida el 0,07% en área, de la impureza (V).

El rivaroxabán obtenido mediante el procedimiento según la presente invención puede obtenerse en formas cristalinas diferentes o puede convertirse en diferentes formas de sal, que son conocidas por la técnica anterior, que incluye los documentos WO 2007/039132, WO 2009/149851, WO 2010/075631, WO 2012/004245, WO 2012/041263 e IPCOM000198340D.

En otro aspecto, los inventores de la presente invención han descubierto, sorprendentemente, que el compuesto (I) puede cristalizarse en una nueva forma polimérica a baja temperatura.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que existe la forma polimórfica K del compuesto (I). La presente invención divulga esta forma cristalina, así como un procedimiento para preparar la misma.

El compuesto (I) de forma polimórfica K se caracteriza por los picos significativos siguientes en su patrón de difracción de polvo de rayos X:

Nº	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
1	3,6	43
2	7,1	22
3	14,3	22
4	19,9	92
5	20,2	63
6	24,3	100
7	28,9	39

El compuesto (I) de forma polimórfica K se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- a.) disolver el compuesto (I) en presencia de ácido acético,
- b.) cristalización del compuesto (I) mediante la adición de la disolución a un antidisolvente, en la que la temperatura del medio de cristalización se mantiene inferior a 15°C, preferentemente de 0°C a 10°C, de forma más preferida de 0°C a 5°C,
- c.) opcionalmente envejecer y aislar los cristales y
- d.) opcionalmente secar los cristales.

Los antidisolventes preferidos comprenden alcanos, ésteres y agua. Se prefieren heptano, acetato de etilo y agua, siendo el más preferido el agua.

Los procedimientos de la invención pueden incluir una etapa de envejecimiento. Los cristales que se forman después de enfriar pueden mantenerse a una temperatura reducida dentro del intervalo anterior durante 0,01 horas a 300 horas, de forma más preferida de 0,1 a 50 horas, de forma incluso más preferida de 1 a 5 horas, y después aislarlos, por ejemplo mediante filtración.

Los cristales, preferentemente, se lavan con antidisolvente y se secan, preferentemente, a presión reducida de 10 a 800 mbar para obtener el compuesto (I) de forma polimórfica K. La temperatura de secado es preferentemente de 20°C a 80°C, de forma más preferida de 30°C a 50°C.

El compuesto (I) de forma polimórfica K de la presente invención tiene preferentemente un tamaño de partícula medio en el intervalo de 2 a 20 µm, de forma particularmente preferida de 2 a 15 µm y de forma incluso más preferida de 5 a 10 µm. La expresión "tamaño de partícula promedio" o "tamaño de partícula", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al diámetro de partícula medio de las partículas.

El rivaroxabán puede micronizarse adicionalmente para obtener partículas con un $d_{90} < 40$ µm, de forma más preferida $d_{90} < 20$ µm y de la forma más preferida $d_{90} < 15$ µm. Tal como se utiliza en el presente documento, $d_{90} < x$ significa que por lo menos el 90% en volumen de las partículas tienen un tamaño inferior a x.

Puede obtenerse rivaroxabán micronizado, por ejemplo, mediante una micronización de una sola etapa o de varias etapas en estado seco utilizando molinos para molido en seco, tales como molinos de corte, molinos de púas/de jaula, molinos de martillo, molinos de chorro, molinos de chorro de lecho fluidizado, molinos de bolas y molinos de rodillos.

El compuesto (I) de forma polimórfica K presenta propiedades físicas y farmacológicas ventajosas. Tiene una morfología uniforme y bien definida, una velocidad de disolución, una biodisponibilidad, una variabilidad interindividual y una estabilidad químicas favorables. En particular, es evidente que la forma polimórfica K tiene una morfología en forma de placa de partículas pequeñas característica. La morfología en forma de placa de la forma K, comparada con la morfología de forma de aguja de la forma I, tiene ventajas tales como una procesabilidad de molido mejorada y unas mejores velocidades de disolución de la forma polimórfica K. Por lo tanto, el compuesto (I) de forma polimórfica K es particularmente adecuado cuando se formula en formas de dosificación farmacéuticas, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos y polvos.

A continuación, la invención se describirá utilizando ejemplos. En los ejemplos se utilizan los procedimientos analíticos siguientes:

La pureza cromatográfica se midió en una columna X-Bridge Shield RP18 (3,5 µm, 150 x 4,6 mm), fase móvil A.) $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 0,01 M, pH: 5,0; B.) acetonitrilo al 90%, Gradiente: 0 min - 9% de B, 8 min - 23% de B, 25 min - 50% de B, 28-29 min - 100% de B, 32 min - 9% de B; El cromatógrafo estaba equipado con un aparato

detector UV a 250 nm, el caudal fue de 1,0 ml/min a 25°C. Los resultados se expresan como un % en área.

El contenido de agua se determinó mediante el procedimiento de Karl Fisher descrito en la Ph.Eur. 2.5.12.

5 Los patrones de difracción de polvo de rayos X se obtuvieron en el presente documento mediante un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$, 1,54178 Å, $3^\circ < 2\theta < 30^\circ$.

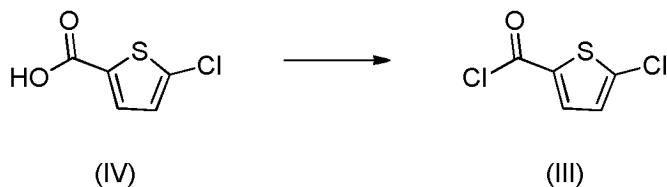
El término "Theta" (Θ) es el ángulo entre el plano atómico y los dos haces, el incidente y el reflejado.

10 El tamaño de partícula se determinó mediante un procedimiento de dispersión de luz láser utilizando un aparato Malvern Mastersizer Apparatus MS 2000 equipado con una unidad de dispersión Hydro G utilizando agua purificada como medio de dilución.

Ejemplos:

15

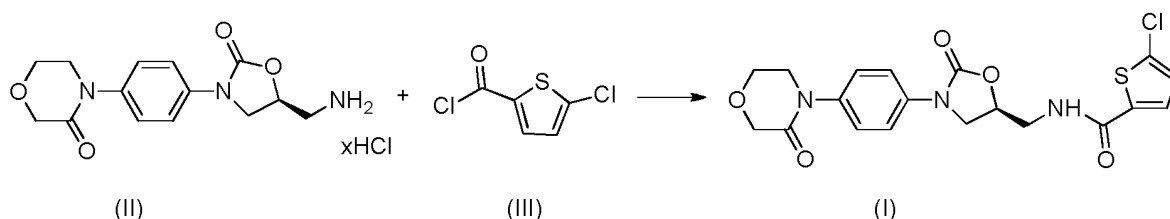
Ejemplo 1:



20 Se cargaron 6,4 g (19,7 mmol) de compuesto (IV), 30 ml de cloruro de metileno (CH_2Cl_2), 20 ml de cloruro de tionilo (SOCl_2) y 50 μl de N,N-dimetilformamida (DMF) en un matraz de 250 ml. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla obtenida se evaporó subsiguientemente, se secó 5 veces con 15 ml de tolueno y 2 veces más con 15 ml de CH_2Cl_2 . Se obtuvo una cantidad de 6,25 g de compuesto (III) (rendimiento: 92%).

25

Ejemplo 2:



30 Se cargaron 14,1 ml de 1-metilimidazol y 4,66 g (14,2 mmol) de compuesto (II) en un matraz de 50 ml.

La disolución se enfrió a 0°C y después se añadieron gota a gota 3,26 g (18 mmol) de compuesto (III).

35 La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se tomó una muestra después de 30 min de agitación. Después de una hora se añadieron 400 ml de agua desmineralizada para iniciar la precipitación. La mezcla se agitó adicionalmente durante 3 horas y después el producto se filtró, se enjuagó con agua desmineralizada y se secó.

40 Se obtuvo una cantidad de 6,27 g de compuesto (I), que tenía un contenido de agua del 7,2% determinado mediante Karl Fischer (rendimiento incluyendo el agua: 101,2%, rendimiento cuando se sustrajo el agua: 94%). La pureza cromatográfica del compuesto (I) fue del 99,30% en área, la impureza (V) el 0,06% en área, ambas determinadas mediante HPLC.

Ejemplo de referencia A

45

El ejemplo comparativo 1 según el documento WO 2012/035057 se repitió exactamente tal como se describe.

La pureza cromatográfica del compuesto (I) y la cantidad de impureza (V) obtenidas mediante el ejemplo comparativo, así como el rendimiento, se comparan con el producto según el ejemplo 2 en la tabla siguiente:

	Ejemplo de referencia A	Ejemplo 2
Rendimiento	93,8%	94%
Pureza cromatográfica del compuesto (I) T _r : 19,049 min	99,01% de área	99,30% de área
Impureza (V) T _r : 14,742 min	0,40% de área	0,06% de área

Ejemplo 3

5 Se cargaron 31,02 g de compuesto (I) y 465,3 ml de ácido acético en un matraz de 1 l y se calentaron a la temperatura de reflujo (el compuesto (I) se disolvió antes de alcanzar la temperatura de reflujo). La disolución transparente caliente se filtró y se añadieron lentamente 413 ml de agua desmineralizada a una temperatura de entre 20 y 35°C. El producto precipitado se agitó durante 3 horas adicionales a la misma temperatura, después se filtró y el producto se enjuagó con 103 ml de agua desmineralizada y se secó en un secador de aire a 40°C. El producto así obtenido (27,37 g) se caracterizó como la forma polimórfica 1 tal como se define en el documento WO 2007/039132, determinada mediante XRPD.

Ejemplo 4

15 Se disolvió compuesto (I) (2,5 g) en ácido acético (35 ml) a 80°C. La disolución se filtró a través de un filtro de 1 µm y el filtro se lavó con 2,5 ml de ácido acético. La disolución caliente se añadió gota a gota a agua fría (33,5 ml) en un reactor con un agitador suspendido. Durante la adición la temperatura del reactor se mantuvo a aproximadamente 5°C. El producto cristalizado se agitó a 5°C durante 2 horas y se recogió por filtración. El producto final se lavó con agua y se secó en un secador de vacío a 50°C. El producto obtenido (2,2 g) se caracterizó como la forma polimórfica K mediante XRPD que tenía la morfología de placa característica. La pureza por HPLC del producto fue del 99,8%. El tamaño de partícula medio del producto fue de 17,2 µm, d₉₀ < 30 µm.

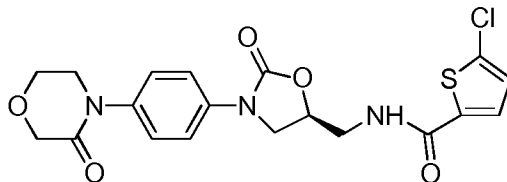
El espectro de difracción de polvo de rayos X de la forma K se muestra en la figura 1.

Ejemplo 5

30 Se disolvió compuesto (I) (5 g) en ácido acético (75 ml) a 80°C. La disolución se filtró a través de un filtro de 1 µm. La disolución caliente se añadió gota a gota a agua fría (66,5 ml) en un reactor con un agitador suspendido. Durante la adición la temperatura del reactor se mantuvo a aproximadamente 5°C. El producto cristalizado se agitó a 5°C durante 2 horas y se recogió por filtración aproximadamente la mitad de la suspensión. El producto se lavó con agua y se secó en un secador de vacío a 50°C. El producto así obtenido (1,6 g) se caracterizó como la forma polimórfica K mediante XRPD que tenía la morfología de placa característica. La suspensión remanente en el reactor se calentó a 20°C y se agitó durante 15 horas. La suspensión se recogió por filtración. El producto se lavó con agua y se secó en un secador de vacío a 50°C. El producto así obtenido (2,2 g) se caracterizó como la forma polimórfica 1 tal como se define en el documento WO 2007/039132 determinada mediante XRPD que tenía la morfología con forma de aguja característica.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar el compuesto (I) o una sal del mismo

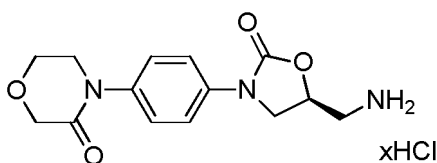


5

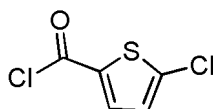
que comprende

(a) hacer reaccionar el compuesto (II)

10



con el compuesto (III)



15

en presencia de 1-metilimidazol, en el que el procedimiento se lleva a cabo sin la adición de base inorgánica.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura de la reacción es de -5°C a 30°C, preferentemente de 10°C a 25°C, más preferentemente de 17°C a 22°C.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tiempo de reacción es de 0,25 a 4 h, preferentemente de 0,5 a 2 h, más preferentemente aproximadamente 1 hora.

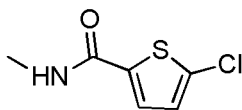
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración del compuesto (II) en 1-metilimidazol al inicio de la reacción es más de 0,5 M, preferentemente entre 0,7 M y 2 M y todavía más preferentemente entre 0,8 y 1,2 M.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto (I) se recupera mediante precipitación, que se inicia con agua, seguida por filtración.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la relación del volumen de agua que se añade para iniciar la precipitación por volumen de 1-metilimidazol es inferior a 60:1, preferentemente inferior a 40:1, más preferentemente entre 5 y 30:1.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto (I) obtenido comprende menos de un % de área de 0,15, preferentemente menos de un % de área de 0,10, todavía más preferentemente un % de área de 0,07 de impureza (V):

35



(V)

- 5 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto (I) obtenido se cristaliza en la forma polimórfica K, caracterizado por que presenta los picos significativos siguientes en su patrón de difracción de polvo de rayos X:

Nº	Posición [°2Theta]	Intensidad relativa [%]
1	3,6	43
2	7,1	22
3	14,3	22
4	19,9	92
5	20,2	63
6	24,3	100
7	28,9	39

- 10 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto (I) de forma polimórfica K presenta un tamaño de partícula medio en el intervalo de 2 a 20 μm , preferentemente 2 a 15 μm , más preferentemente 5 a 10 μm .

10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto (I) de forma polimórfica K presenta un $d_{90} < 40 \mu\text{m}$, más preferentemente un $d_{90} < 20 \mu\text{m}$ y todavía más preferentemente un $d_{90} < 15 \mu\text{m}$.

- 15 11. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el procedimiento comprende además las etapas siguientes:

- a.) disolver el compuesto (I) en presencia de ácido acético,
- 20 b.) cristalizar el compuesto (I) mediante la adición de la disolución a un antisolvente, en el que la temperatura del medio de cristalización se mantiene inferior a 15°C, preferentemente de 0°C a 10°C, más preferentemente de 0°C a 5°C,
- b.) opcionalmente envejecer y aislar los cristales, y
- 25 d.) opcionalmente secar los cristales.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el antisolvente se selecciona de entre alcanos, ésteres y agua.

- 30 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el antisolvente se selecciona de entre heptano, acetato de etilo y agua, y es preferentemente agua.

Figura 1. El espectro de difracción de polvo de rayos X de la Forma K

