(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 659 771**

(51) Int. CI.:

C07C 67/08 (2006.01)
C07C 69/60 (2006.01)
C07C 67/52 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2012 PCT/US2012/041715**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12170923**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2012 E 12796164 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2718257**

(54) Título: **Procedimiento de preparación de fumarato de dimetilo cristalino y de alta pureza**

(30) Prioridad:

08.06.2011 US 201161494775 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2018

(73) Titular/es:

BIOGEN MA INC. (100.0%)
225 Binney Street
Cambridge, MA 02142 , US

(72) Inventor/es:

GUZOWSKI, JOHN;
KIESMAN, WILLIAM y
IRDAM, ERWIN

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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 de preparación de fumarato de dimetilo cristalino y de alta pureza

La presente invención proporciona un método de preparación de fumarato de dimetilo, que comprende:
hacer reaccionar:

(a) ácido fumárico; y
(b) metanol;

en presencia de ácido sulfúrico;

en una proporción de metanol a ácido fumárico de aproximadamente 5,7 a aproximadamente 8,6 litros de metanol por kilogramo de ácido fumárico en una mezcla de reacción para obtener una mezcla de productos que comprende una baja concentración de sulfato de dimetilo, donde la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 4,0 ppm.

En una forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo en la mezcla de productos es inferior a 3,0 ppm. En otra forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo en la mezcla de productos es inferior a 2,0 ppm. En otra forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo en la mezcla de productos es inferior a 1,0 ppm.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método de preparación de fumarato de dimetilo, tal y como se ha definido anteriormente, y
(2) la reducción del tamaño de partícula del fumarato de dimetilo.

En una forma de realización, el tamaño de partícula del fumarato de dimetilo varía desde aproximadamente 20 µm hasta aproximadamente 250 µm.

En el presente documento se describe un método de preparación de fumarato de dimetilo de forma cristalina I, donde la forma cristalina se caracteriza por picos expresados en grados 20 a aproximadamente 10,96 y 22,01, que comprende la producción de fumarato de dimetilo tal y como se ha definido anteriormente.

La forma cristalina así producida, se caracteriza además preferentemente por picos expresados en grados 2θ a aproximadamente 24,07; 24,11; 24,17 y 27,39.

En el presente documento se describe un método de producción de fumarato de dimetilo tal como se ha definido anteriormente, que además comprende:
recristalización del fumarato de dimetilo usando un disolvente orgánico.

El disolvente orgánico se selecciona preferentemente de entre el grupo que consiste en acetona, anisol, alcohol bencílico, 1-butanol, 2-butanol, cumeno, diclorometano, dietil éter, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo (EtOAc), etanol, etilenglicol, formato de etilo, agua, heptano, acetato de isobutilo, isopropil éter, acetato de isopropilo, isooctano, acetonitrilo, etil metil cetona, metanol, acetato de metilo, metilciclohexano, isobutil metil cetona, nitrobenceno, N-metilpirrolidona (NMP), 1-octanol, isopentanol, acetato de propilo, 1-propanol, 2-propanol, piridina, metil t-butil éter (TBME), tetrahidrofurano (THF), trietilamina, trifluorotolueno, tolueno, p-xileno y mezclas de los mismos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 proporciona la cinética y el equilibrio de formación de fumarato de dimetilo bajo cantidades variables de ácido sulfúrico a 65 °C.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de fumarato de dimetilo de alta pureza mediante esterificación de ácido fumárico y metanol en presencia de ácido sulfúrico como catalizador ácido y secuestrador de agua. Se ha descubierto que este procedimiento produce fumarato de dimetilo de alta pureza que contiene como mucho trazas de sulfato de dimetilo. Este procedimiento es tal y como se ha definido anteriormente, que también se define en la reivindicación 1.

La presente invención también proporciona un procedimiento de preparación de fumarato de dimetilo de alta pureza

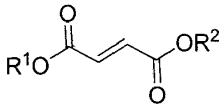
con un tamaño de partícula de 20 a 250 µm. El procedimiento de la invención proporciona fumarato de dimetilo que tiene un tamaño de partícula donde al menos el 97 % de la partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 250 µm.

El ácido fumárico es un producto intermedio del ciclo del ácido cítrico que es hidratado por la enzima fumarasa a ácido maleico. El uso de ácido fumárico para el tratamiento de psoriasis se introdujo en 1959. También se ha demostrado que el ácido fumárico impide el crecimiento de células tumorales de Ehrlich sólidas en ratones.Kuroda, K., et al., Cancer Res. 36:1900-1903 (1976).

Las sales y derivados del ácido fumárico que se conocían anteriormente no se reabsorbían, o solo se reabsorbían insuficientemente, debido a su carácter hidrofílico polar relativamente fuerte, durante su corto tiempo de permanencia en las capas límite de órganos lipofílicos. Por este motivo, se han usado dosis altas, que dieron como resultado efectos secundarios entre los que se incluyen, cefaleas, eructos, mareos, náuseas, vómitos, calambres abdominales e intestinales, diarrea y eritema. Las dosis altas de ácido fumárico, sus sales y derivados tales como el ácido dihidroxifumárico, la fumaramida y el fumaronitrilo tenían una tasa de efectos secundarios inaceptable y una toxicidad tan elevada que era necesario evitar tal terapia. *Véase*P. Holland, et al., Brit. J. Dermatol. 85:259-263 (1971).

En los años 80, se desarrollaron preparaciones orales de ésteres del ácido fumárico más estandarizadas, que contenían fumarato de dimetilo y fumarato de monoetilo como componentes principales. Tras su absorción oral, el fumarato de dimetilo se hidroliza rápidamente a hidrogenofumarato de metilo. La semivida biológica del hidrogenofumarato de metilo es de 36 horas, siendo unido un 30 % por las proteínas séricas.Schilling, S., et al., Clin. Exp. Immunol. 145:101-107 (2006).

La patente US4851439desvela derivados del ácido fumárico en forma de profármacos.La patente US4959389desvela composiciones farmacéuticas que incluyen al menos una sal de éster monoalquílico del ácido fumárico para el tratamiento de la psoriasis y artritis psoriásica.La patente US5424332desvela sales de calcio, magnesio, zinc y hierro de ésteres monoalquílicos del ácido fumárico.La patente US5451667desvela derivados del ácido fumárico de fórmula:



donde:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-8}, o un catión metálico tal como, por ejemplo, Na, Ca, o Zn; y
R^2 es un grupo alquilo C_{6-24} alifático saturado o insaturado, psoralen-9-il, retinil, α-tocoferil, calciferil, corticosteroide-21-il, o monosacárido-ω-il,

para el tratamiento de enfermedades causadas criptogénicamente.La patente US6277882desvela el uso de hidrogenofumaratos de alquilo para la preparación de composiciones para el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis y enteritis regional o enfermedad de Crohn.La patente US6355676desvela el uso de sales de ésteres monoalquílicos del ácido fumárico, opcionalmente mezclados con fumarato de dialquilo, para el tratamiento de artritis psoriásica, neurodermatitis, psoriasis y enteritis regional o enfermedad de Crohn.La patente US6359003desvela el uso de ésteres monoalquílicos del ácido fumárico para la medicina de trasplantes.La patente US6858750desvela el uso de composiciones farmacéuticas de derivados del ácido fumárico para el tratamiento de enfermedades mitocondriales.La patente US7320999desvela el uso de fumaratos de dialquilo para la terapia de enfermedades autoinmunes.

Hay un considerable interés en la fabricación y regulación de productos farmacéuticos relacionados con la generación y el análisis de impurezas genotóxicas.La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2009/0112016desvela el uso de catalizadores de resina sulfonada en reacciones de esterificación para reducir la formación de subproductos. Los autores de la invención desvelan que el catalizador es útil para cualquier procedimiento de esterificación catalizado que se vea afectado por reacciones laterales perjudiciales, siendo el ácido fumárico un ácido orgánico preferido de la invención (página 6, párrafo [0073]).

La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2002/0002306desvela un método de producción de fumarato de dimetilo exento de residuo de catalizador mediante el uso de un catalizador del Grupo VIII heterogéneo que es

fácilmente separable y no corrosivo. Los autores de la invención indican que la isomerización de un maleato con un ácido tal como ácido sulfúrico concentrado puede corroer el recipiente de reacción y los iones sulfato restantes pueden afectar negativamente al curado (página 1, párrafo [0006]).

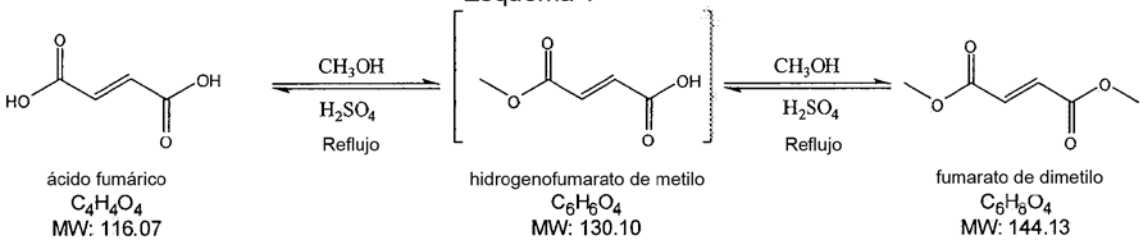
Guangxi Huagong 27(1), 27-29, 32 (1998) describe un procedimiento que se corresponde con el de la presente invención, pero usando una proporción inferior de MeOH:ácido fumárico.

Por consiguiente, en la técnica hay necesidad de proporcionar un procedimiento industrial escalable para la síntesis de fumarato de dimetilo de alta pureza que contenga como mucho trazas de sulfato de dimetilo.

Además, en la técnica hay necesidad de proporcionar un procedimiento industrial escalable para la síntesis de la forma cristalina I del fumarato de dimetilo de alta pureza que contenga como mucho trazas de sulfato de dimetilo.

El procedimiento de la presente invención se realiza tal y como se ha definido anteriormente, en particular mediante reacción del ácido fumárico o una sal del mismo con metanol, con o sin un codisolvente, en presencia de ácido sulfúrico y con la proporción de metanol a ácido fumárico indicada anteriormente.

Esquema 1



ácido fumárico
$C_4H_4O_4$
MW: 116.07

hidrogenofumarato de metilo
$C_6H_6O_4$
MW: 130.10

fumarato de dimetilo
$C_6H_6O_4$
MW: 144.13

La esterificación del fumarato de dimetilo se ilustra en el Esquema 1. La primera etapa, la transferencia de protones, se produce muy rápidamente y es, en las condiciones de reacción, irreversible. La segunda etapa, la esterificación con metanol, se produce bajo formación de un equivalente de agua. La reacción de esterificación es reversible y, en las condiciones definidas, la reacción alcanzará un equilibrio. El equilibrio se desplazará hacia el producto mediante, por ejemplo, el aumento de la concentración de metanol y/o la eliminación de agua de la mezcla de reacción. Sin embargo, el aumento de la concentración de agua durante la reacción tendrá como resultado un desplazamiento del equilibrio de vuelta al material de partida y derivará en hidrólisis parcial del éster.

La reacción de esterificación que genera fumarato de dimetilo alcanza un equilibrio entre hidrogenofumarato de metilo y el producto, fumarato de dimetilo. Esta reacción, que es inicialmente heterogénea, debido a la limitada solubilidad del ácido fumárico en metanol, se convertirá gradualmente en una reacción homogénea tras calentamiento a la temperatura de reacción (reflujo a 60-70 °C).

El hidrogenofumarato de metilo (MHF) se forma bastante rápidamente a partir del material de partida, el ácido fumárico. El tiempo necesario para alcanzar la concentración de equilibrio para el MHF y el producto fumarato de dimetilo depende de la cantidad de ácido sulfúrico (catalizador) usada. Estos resultados se ilustran en la FIGURA 1 para la reacción con diferentes cantidades de catalizador ácido sulfúrico (0,01; 0,05 y 0,25 equivalentes molares). Estas reacciones dieron fumarato de dimetilo con rendimientos aislados similares (78-79 %) en ausencia de hidrogenofumarato de metilo detectable. Los perfiles de reacción sugieren que las concentraciones de equilibrio del producto se alcanzaban con todas las concentraciones de catalizador ácido sulfúrico usadas si la reacción se mantenía durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo.

El término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar el número dado más o menos del 1 al 10 %.

Habitualmente, se usa una cantidad de metanol en exceso en la reacción. El ácido fumárico y el metanol se añaden juntos en una proporción de aproximadamente 5,7 a aproximadamente 8,6 litros de metanol por kilogramo de ácido fumárico. En otra forma de realización, la proporción de metanol a ácido fumárico es de aproximadamente 6,0 litros por kilogramo, aproximadamente 6,5 litros por kilogramo, aproximadamente 7,0 litros por kilogramo, aproximadamente 7,5 litros por kilogramo, aproximadamente 8,0 litros por kilogramo, o aproximadamente 8,5 litros por kilogramo. En otra forma de realización, la proporción de metanol a ácido fumárico es de aproximadamente 5,77

litros por kilogramo a aproximadamente 5,87 litros por kilogramo.

El aumento de la concentración de agua durante la reacción tendrá como resultado un desplazamiento del equilibrio de vuelta al material de partida y derivará en hidrólisis parcial del éster. Por lo tanto, es deseable mantener la cantidad de agua añadida a la mezcla de reacción baja. En una forma de realización, la cantidad de agua en los materiales de reacción de partida es de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 6,0 %, aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5,5 %, aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 6,0 %, aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 5,0 %, aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 4,0 %, aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 5,0 %, aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 4,0 %, o aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 3,0 %. En una forma de realización, la cantidad de agua en el ácido fumárico añadido a la mezcla de reacción es inferior al 0,5 %. En una forma de realización, el metanol es anhidro. En una forma de realización, la cantidad de agua en el metanol añadido a la mezcla de reacción es de aproximadamente 0 % a aproximadamente el 1 %, aproximadamente 0 % a aproximadamente el 0,5 %, o aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 1,0 %. En otra forma de realización, la cantidad de agua en el metanol añadido a la mezcla de reacción es inferior al 0,5 %. En una forma de realización, la cantidad de agua en el metanol añadido a la mezcla de reacción es de aproximadamente 0 % a aproximadamente el 1 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente el 0,5 %, o aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,5 %. En otra forma de realización, la cantidad de agua en el metanol añadido a la mezcla de reacción es inferior al 0,1 %.

El catalizador ácido se emplea en una cantidad suficiente para catalizar la reacción. El catalizador ácido también puede servir como agente deshidratante o desecante para el agua producida como subproducto de la reacción. En una forma de realización, el catalizador ácido es ácido sulfúrico. En una forma de realización, el ácido fumárico y el catalizador ácido se añaden juntos en una proporción de ácido fumárico:catalizador ácido comprendida en un intervalo de desde aproximadamente 1:0,01 hasta aproximadamente 1:0,50 o desde aproximadamente 1:0,238 hasta aproximadamente 1:0,243 equivalentes molares. En otra forma de realización, la proporción de ácido fumárico:catalizador ácido es aproximadamente 1:0,01; 1:0,10; 1:0,20; 1:0,30; 1:0,40; o 1:0,50 equivalentes molares.

En algunas formas de realización, la mezcla de reacción puede incluir un codisolvente no reactivo adicional que no interfiere químicamente con la reacción. Los ejemplos no limitantes de codisolventes no reactivos incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, etil metil cetona, isobutil metil cetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, metil t-butil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, anisol, tolueno, xileno, heptanos y mezclas de los mismos. En una forma de realización, los codisolventes no reactivos incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, etil metil cetona, isobutil metil cetona, dibutil éter, anisol, tolueno, heptanos y mezclas de los mismos.

Se prefieren temperaturas de reacción más elevadas para mejorar la solubilidad del ácido fumárico en metanol y para mejorar la velocidad de reacción. Durante la reacción de esterificación, se produce agua como subproducto. Los análisis muestran un aumento del agua del 2 % al inicio de la reacción al 5 % al final de la reacción. Se puede conseguir un rendimiento consistente permitiendo que transcurra el tiempo suficiente (normalmente un máximo de 3 horas) para que el sistema de reacción alcance un estado de equilibrio. En una forma de realización, las condiciones de reacción incluyen la reacción a una temperatura de desde aproximadamente 55 ºC hasta aproximadamente 75 ºC, aproximadamente 60 ºC hasta aproximadamente 75 ºC, aproximadamente 65 ºC hasta aproximadamente 75 ºC, aproximadamente 70 ºC hasta aproximadamente 75 ºC, aproximadamente 60 ºC hasta aproximadamente 75 ºC, o aproximadamente 60 ºC hasta aproximadamente 70 ºC. En otra forma de realización, la temperatura de reacción para la esterificación es aproximadamente 60 ºC. En otra forma de realización, la temperatura de reacción para la esterificación es aproximadamente 70 ºC.

La reacción puede continuar durante el tiempo necesario para alcanzar la conversión del ácido fumárico a fumarato de dimetilo. En una forma de realización, la reacción continúa durante aproximadamente 1,5 a aproximadamente 48 horas. En otra forma de realización, la reacción continúa durante aproximadamente 3,0 a aproximadamente 27 horas. En otra forma de realización, la reacción continúa durante aproximadamente 1,5 a aproximadamente 27 horas. En otra forma de realización, la reacción continúa durante aproximadamente 3,0 a aproximadamente 48 horas.

Tras el procedimiento de esterificación, el fumarato de dimetilo se puede cristalizar a partir de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. En una forma de realización, la mezcla caliente de fumarato de dimetilo se filtra a través de un medio filtrante. En una forma de realización, la mezcla caliente de fumarato de dimetilo se enfría a una temperatura de desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 30 °C, aproximadamente 10 °C hasta aproximadamente 30 °C, aproximadamente 15 °C hasta

aproximadamente 30 °C, aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 30 °C, aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 25 °C, o aproximadamente 10 °C hasta aproximadamente 25 °C. En otra forma de realización, la mezcla caliente de fumarato de dimetilo se enfría a una temperatura inferior a 25 °C. En una forma de realización, la mezcla de productos caliente se enfría de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 a aproximadamente 10 horas, aproximadamente 9 a aproximadamente 10 horas, aproximadamente 7 a aproximadamente 9 horas, o aproximadamente 8 a aproximadamente 9 horas. El enfriamiento de la mezcla de productos permite que el fumarato de dimetilo cristalice de la solución y el hidrogenofumarato de metilo permanezca en la solución. En una forma de realización, la mezcla de productos enfriada se agita durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 2 a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 3 a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas, o aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas.

Tras el procedimiento de cristalización, el fumarato de dimetilo se puede aislar de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. En una forma de realización, el producto se aísla usando una centrífuga. Tras el aislamiento, el producto se puede lavar con un disolvente orgánico. En una forma de realización, el producto se lava con metanol. En una forma de realización, el producto se lava con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6,0, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,0, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6,0, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0, aproximadamente 1,0 a aproximadamente 6,0, aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,5, aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,9, aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,8, o aproximadamente 0,66 a aproximadamente 6,49 kilogramos de metanol por kilogramo de producto. En otra forma de realización, el producto se lava con aproximadamente 1,44 a aproximadamente 5,75 kilogramos de metanol por kilogramo de producto.

Tras el procedimiento de aislamiento, el fumarato de dimetilo se puede secar mediante métodos convencionales conocidos en la técnica. El grado de secado del fumarato de dimetilo depende del tiempo, la temperatura y, en cierta medida, del tipo y capacidad de la secadora. El fumarato de dimetilo tiene una presión de vapor mensurable baja. Por lo tanto, la colocación del material en una secadora bajo una presión reducida podría favorecer potencialmente la sublimación y los consiguientes cambios en el tamaño de partícula. En una forma de realización, el fumarato de dimetilo se seca a un temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 ºC, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 °C, aproximadamente 10 a aproximadamente 40 °C, aproximadamente 20 a aproximadamente 40 °C, o aproximadamente 10 a aproximadamente 50 °C. En otra forma de realización, el fumarato de dimetilo se seca a una temperatura de aproximadamente 23 a aproximadamente 27 °C. En una forma de realización, el fumarato de dimetilo se seca a una presión de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mbar, aproximadamente 20 a aproximadamente 200 mbar, aproximadamente 30 a aproximadamente 200 mbar, aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mbar, aproximadamente 40 a aproximadamente 100 mbar, o aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mbar. En otra forma de realización, el fumarato de dimetilo se seca a una presión de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 mbar. En una forma de realización, el fumarato de dimetilo se seca durante aproximadamente 10 a aproximadamente 100 horas, aproximadamente 20 a aproximadamente 90 horas, aproximadamente 30 a aproximadamente 80 horas, aproximadamente 40 a aproximadamente 80 horas, aproximadamente 40 a aproximadamente 70 horas, o aproximadamente 46 a aproximadamente 72 horas. En otra forma de realización, el fumarato de dimetilo se seca durante aproximadamente 46 a aproximadamente 48 horas.

Tras el procedimiento de secado, el fumarato de dimetilo se procesa adicionalmente para obtener el tamaño de partícula deseado usando métodos convencionales conocidos en la técnica. Se reduce el tamaño de las partículas para producir partículas de un tamaño adecuado para su manipulación consistente durante el procesamiento del producto. En una forma de realización, el fumarato de dimetilo se procesa mediante molienda con molinos de chorro. En una forma de realización, el fumarato de dimetilo se reduce a un tamaño de partícula inferior a 250 µm. En otra forma de realización, el fumarato de dimetilo se reduce a un tamaño de partícula de aproximadamente 20 a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 40 a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 200 a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 20 a aproximadamente 750 µm, aproximadamente 20 a aproximadamente 250 µm, aproximadamente 40 a aproximadamente 750 µm, aproximadamente 40 a aproximadamente 250 µm, aproximadamente 40 a aproximadamente 100 µm, aproximadamente 100 a aproximadamente 750 µm, o aproximadamente 100 a aproximadamente 250 µm. En otra forma de realización, el fumarato de dimetilo se reduce a un tamaño de partícula

donde ≥ 97 % de las partículas tienen un tamaño de partícula de < 250 µm. En otra forma de realización, el fumarato de dimetilo se reduce a un tamaño de partícula donde el 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, o 99 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 250 µm.

Los tamaños de partícula presentados aquí se basan en una distribución medida. En una forma de realización, los tamaños de partícula se miden usando una técnica de difracción láser que correlaciona la dispersión de la luz con el volumen de partícula sobre el que se calcula "la longitud efectiva o el diámetro efectivo". La distribución se basa en una medición de miles de partículas. Las muestras de partículas pueden estar en forma seca o en suspensión. En una forma de realización, el instrumento usado para determinar el tamaño/la distribución de partículas es un Beckman Coulter LS230 o un Malvern Mastersizer.

En otra forma de realización, se puede reducir el tamaño de un fumarato para producir partículas de un tamaño adecuado para su manipulación consistente durante el procesamiento del fármaco. En una forma de realización, el fumarato se procesa mediante molienda con molinos de chorro. En una forma de realización, el fumarato se reduce a un tamaño de partícula inferior a 250 µm. En otra forma de realización, el fumarato se reduce a un tamaño de partícula de aproximadamente 20 a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 40 a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 200 a aproximadamente 1000 µm, aproximadamente 20 a aproximadamente 750 µm, aproximadamente 20 a aproximadamente 250 µm, aproximadamente 40 a aproximadamente 750 µm, aproximadamente 40 a aproximadamente 250 µm, aproximadamente 40 a aproximadamente 100 µm, aproximadamente 100 a aproximadamente 750 µm, o aproximadamente 100 a aproximadamente 250 µm. En otra forma de realización, el fumarato se reduce a un tamaño de partícula donde ≥ 97% de las partículas tienen un tamaño de partícula de < 250 µm. En otra forma de realización, el fumarato se reduce a un tamaño de partícula donde el 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, o 99 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 250 µm.

En un aspecto, el método produce una composición que comprende la forma cristalina I del fumarato de dimetilo. La composición puede ser la forma cristalina I sustancialmente pura. La estructura monocristalina del fumarato de dimetilo se desvela enKooijman, H., et al., Acta Crystallographica E60:o917-o918 (2004). La composición se puede caracterizar por picos en la difracción de rayos X del polvo en grados 2θ a 10,96° y 22,01°. La composición se puede caracterizar por picos en la difracción de rayos X del polvo en 2θ de 10,96º, 22,01º, 24,07°, 24,11, 24,17 y 27,39. La composición puede incluir además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El fumarato de dimetilo en forma cristalina I se puede preparar mediante recristalización de fumarato de dimetilo crudo en un disolvente adecuado, tal como acetona, anisol, alcohol bencílico, 1-butanol, 2-butanol, cumeno, diclorometano, dietil éter, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo (EtOAc), etanol, etilenglicol, formato de etilo, agua, heptano, acetato de isobutilo, isopropil éter, acetato de isopropilo, isooctano, acetonitrilo, etil metil cetona, metanol, acetato de metilo, metilciclohexano, isobutil metil cetona, nitrobenceno, N-metilpirrolidona (NMP), 1-octanol, isopentanol, acetato de propilo, 1-propanol, 2-propanol, piridina, metil t-butil éter (TBME), tetrahidrofurano (THF), trietilamina, trifluorotolueno, tolueno, p-xileno, o mezclas de los mismos a una temperatura adecuada para la disolución del fumarato de dimetilo crudo. Como alternativa, el fumarato de dimetilo crudo se puede disolver en una mezcla de un disolvente (p. ej., THF, DMF, DMA o NMP) y un antidisolvente, tal como agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, metil t-butil éter (TBME), acetona, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, o una mezcla de los mismos, a una temperatura adecuada para la disolución del disolvente de dimetilo crudo. A continuación, se puede añadir un antidisolvente a la mezcla en condiciones adecuadas para la formación de la forma cristalina I. Por ejemplo, el fumarato de dimetilo crudo se puede recristalizar en una mezcla de heptano y acetato de etilo, una mezcla de diclorometano y metanol, una mezcla de agua y tetrahidrofurano, una mezcla de acetona y agua, una mezcla de etanol y agua, o una mezcla de metanol y agua. En una forma de realización, el fumarato de dimetilo crudo se recristaliza en una mezcla 1:1 de diclorometano:metanol. En otra forma de realización, En una forma de realización, el fumarato de dimetilo crudo se recristaliza en una mezcla aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, o aproximadamente 2:1 de diclorometano:metanol. En otra forma de realización, el fumarato de dimetilo crudo se recristaliza en una mezcla de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, o aproximadamente 2:1 de agua:tetrahidrofurano. En otra forma de realización, el fumarato de dimetilo crudo se recristaliza en una mezcla de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, o aproximadamente 2:1 de acetona:agua. En otra forma de realización, el fumarato de dimetilo crudo se recristaliza en una mezcla de aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 10:1, o aproximadamente 1:2 de etanol:agua. En otra forma de realización, el fumarato de dimetilo crudo se recristaliza en una mezcla de aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 10:1, o aproximadamente 1:2 de metanol:agua.

El fumarato de dimetilo de alta pureza tiene una baja concentración de sulfato de dimetilo. Tal y como se describe y/o reivindica en el presente documento, la concentración de sulfato de dimetilo puede ser de aproximadamente 0 a aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 0 a aproximadamente 4 ppm, aproximadamente 0 a aproximadamente 2 ppm, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,5 ppm, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 ppm, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 ppm, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 ppm, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 ppm, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 ppm, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 ppm. Tal y como se describe en el presente documento, la concentración de sulfato de dimetilo puede ser inferior a 5 ppm, o inferior a 4,5 ppm. De acuerdo con la invención, la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 4,0 ppm. En otra forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 3,5 ppm. En otra forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 3,0 ppm. En otra forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 2,5 ppm. En otra forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 2,0 ppm. En otra forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 1,5 ppm. En otra forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 1,0 ppm. En otra forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 0,5 ppm. En otra forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 0,1 ppm.

La concentración de sulfato de dimetilo se puede determinar en el producto final usando métodos convencionales conocidos en la técnica. En una forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo se determina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS).

La cromatografía de gases-espectrometría de masas no se pudo aplicar a las muestras en proceso que contenían ácido sulfúrico, ácido fumárico y metanol. Se investigaron tentativas para usar un método analítico ortogonal para el sulfato de dimetilo usando el agente derivatizante trietilamina. Sin embargo, se encontró que el fumarato de dimetilo reaccionaba con la trietilamina produciendo un resultado positivo falso para el sulfato de dimetilo.

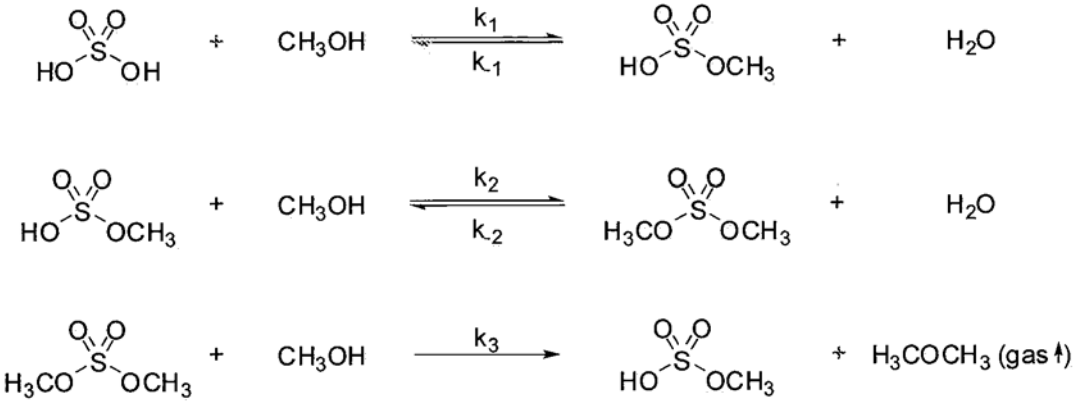
La cinética de reacción para la formación de metanosulfonato de metilo se ha medido usando técnicas de RMN ^{1}H (Teasdale, A., et al., Org. Proc. Res. Dev. 14:999-1007 (2010)). La aplicación de técnicas de RMN ^{1}H similares resultó exitosa en la determinación de la cinética de reacción para la formación de sulfato de dimetilo durante el procedimiento de reacción. En una forma de realización, la concentración de sulfato de dimetilo se mide durante el procedimiento de reacción usando RMN ^{1}H.

Usando RMN ^{1}H fue posible estudiar la formación y el destino del sulfato de monometilo (MMS) y el sulfato de dimetilo (DMS) para la esterificación del ácido fumárico usando metanol y ácido sulfúrico. Se sabe que el sulfato de dimetilo es una genotoxina y su reactividad como agente metilante electrófilo en reacciones S_N2 es mayor que la del yoduro de metilo (F.K. Thayer, J. Am. Chem. Soc. 46:1044-1046 (1924)). En cambio, el sulfato de monometilo es un agente alquilante pobre y no es genotóxico. Se investigó la posible formación de DMS como impureza en la reacción.

La fabricación de DMS a nivel comercial se realiza habitualmente con SO_3 y metanol anhidro y está catalizada por Pd u otros metales de transición (F.K. Thayer, J. Am. Chem. Soc. 46:1044-1046 (1924)). Estas condiciones forzadas son bastante diferentes del suave reflujo de H_2SO_4 en metanol durante el procedimiento de esterificación.

Se propuso un mecanismo de reacción multietapa para la generación y el consumo de sulfato de monometilo y sulfato de dimetilo tal y como se muestra en el Esquema 2 (Teasdale, A., et al, Org. Proc. Res. Dev. 14:999-1007 (2010)).

Esquema 2

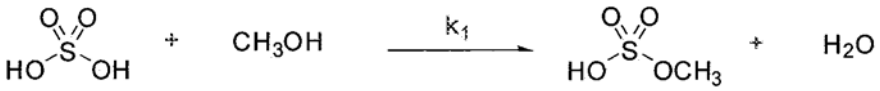


Al contrario que los ácidos alquilsulfónicos estudiados anteriormente (tales como los ácidos metano y etanosulfónico), el ácido sulfúrico puede experimentar dos reacciones secuenciales con el metanol para generar diferentes ésteres de tipo sulfato. El sulfato de monometilo es una impureza no genotóxica relativamente benigna que se puede controlar como otros contaminantes relacionados con el procedimiento (*véase* An, J., et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 48: 1006-1010 (2008); Zhenga, J., et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 50:1054-1059 (2009); Alzaga, R., et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 45:472-479 (2007)). Por el contrario, el DMS es una impureza genotóxica conocida y se debe controlar a concentraciones muy bajas (1,5 ug/día) (D.I. Robinson, Org. Proc. Res. Dev. 14:946-959 (2010)). Era importante examinar la formación y el destino de estos dos ésteres tipo sulfato en las condiciones reales del procedimiento para comprender del todo el posible riesgo de procedimiento presentado por el DMS.

Formación de sulfato de monometilo (k_1)

La formación de MMS se representa en el Esquema 3.

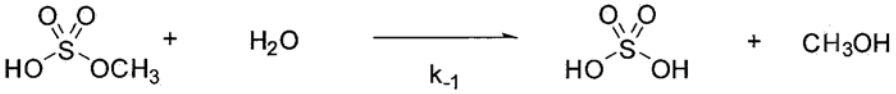
Esquema 3



Hidrólisis del sulfato de monometilo (k_{-1})

El sulfato de monometilo se puede hidrolizar de vuelta a ácido sulfúrico (k_{-1}) o puede reaccionar posteriormente con metanol para formar DMS (k_2). La hidrólisis del MMS se presenta en el Esquema 4.

Esquema 4

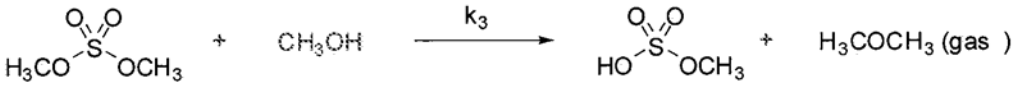


Metanólisis e hidrólisis del sulfato de dimetilo

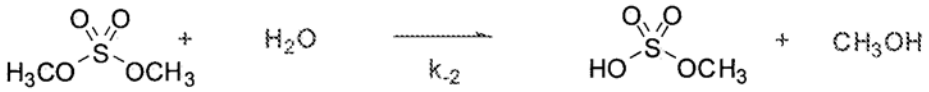
El sulfato de dimetilo se forma y consume en un complejo conjunto de equilibrios interrelacionados. Las velocidades de solvólisis del DMS (metanólisis e hidrólisis) se pueden medir fácilmente, y estas son las rutas por las que se consume el DMS. Sin embargo, la cantidad de DMS que se forma por reacción directa entre metanol y MMS es muy pequeña. Por tanto, para simplificar el diseño experimental, primero medimos la metanólisis del DMS (Esquema 5) y

las velocidades de hidrólisis (Esquema 6). A continuación, se usó la concentración de equilibrio del sulfato de dimetilo restante tras la metanólisis para obtener la velocidad directa de formación de DMS.

Esquema 5



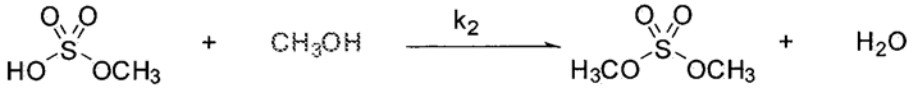
Esquema 6



Formación de sulfato de dimetilo (k_2)

La formación de DMS a partir de MMS se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



La velocidad de reacción directa para el DMS (k_2) se puede calcular en condiciones de estado estable (d[DMS]/dt = 0) como se indica a continuación:

a. en el equilibrio, la velocidad de formación y pérdida de DMS están en equilibrio, y:

$$d[DMS]/dt = 0 = k_2\,[MMS][CH_3OH] - k_{-2}\,[DMS][H_2O] - k_3\,[DMS][CH_3OH]$$

b. resolución para k_2:

$$k_2 = (k_{-2}\,[DMS]\,[H_2O] + k_3\,[CH_3OH]) / [MMS][CH_3OH]$$

c. si el equilibrio se alcanza en condiciones secas, la ecuación se puede simplificar aún más:

$$k_2 = k_3\,[DMS][CH_3OH] / [MMS][CH_3OH] = k_3\,[DMS] / [MMS]$$

Por tanto, la constante de velocidad para la formación de DMS (k_2) se puede calcular si se puede medir [DMS] una vez alcanzado el equilibrio, ya que k_3, [MMS], y [CH_3OH] son conocidas.

Tal y como se describe en el presente documento, el compuesto se puede usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos y bases orgánicos o inorgánicos. Entre tales sales ácidas se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales básicas incluyen sales amónicas, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc.

También, se pueden cuaternizar los grupos básicos que contienen nitrógeno con agentes tales como haluros de alquilos inferiores, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Tal y como se describe en el presente documento, el compuesto se puede formular en composiciones farmacéuticas que se pueden administrar oralmente, parenteralmente, mediante aerosoles de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o a través de un reservorio implantado. El término "parenteral", tal y como se usa en el presente documento, incluye técnicas subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intrahepáticas, intralesionales y de inyección o infusión intracraneal.

Tal y como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticas pueden incluir fumarato de dimetilo, o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo", tal y como se usa en el presente documento, incluye adyuvantes y vehículos aceptables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales, o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Tal y como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica que usan agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro sódico isotónica. Además, convencionalmente, se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Con esta finalidad, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

Tal y como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos y soluciones o suspensiones acuosas.

Tal y como se describe en el presente documento, en el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos habitualmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, también se añaden habitualmente. Para administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Tal y como se describe en el presente documento, de forma alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal, y, por lo tanto, que se derrita en el recto para liberar el fármaco. Entre tales materiales se incluyen la manteca de cacao, la cera de abeja y los polietilenglicoles.

Tal y como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante administración tópica, incluyendo enfermedades oculares, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

Tal y como se describe en el presente documento, la aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede llevar

a cabo en una formulación de supositorio rectal (véase arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicos.

Tal y como se describe en el presente documento, para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos aceptables incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Tal y como se describe en el presente documento, para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica y de pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril, isotónica y de pH ajustado, con o sin un conservante tal como el cloruro de bencilalconio. De forma alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como el petrolato.

Tal y como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar mediante aerosol o inhalación nasal usando un nebulizador, un inhalador de polvo seco o un inhalador de dosis medidas. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Tal y como se describe en el presente documento, la cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración concreto. Se debe entender, sin embargo, que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el criterio del médico responsable del tratamiento y la gravedad de la enfermedad concreta que se esté tratando. La cantidad de ingrediente activo también puede depender del agente terapéutico o profiláctico, si los hay, con el que se coadministra el ingrediente.

Tal y como se describe en el presente documento, el fumarato de dimetilo, la forma cristalina I del fumarato de dimetilo, o combinaciones de los mismos, se pueden administrar en una cantidad que varía desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg (p. ej., desde aproximadamente 2,5 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg o desde aproximadamente 2,5 mg/kg hasta aproximadamente 15 mg/kg). La cantidad de fumarato de dimetilo, forma cristalina I del fumarato de dimetilo, o combinaciones de los mismos, administrada también variará, tal y como reconocen los expertos en la materia, dependiendo de la vía de administración, el uso de excipientes y la posibilidad de uso combinado con otros tratamientos terapéuticos que incluyen el uso de otros agentes terapéuticos.

Tal y como se describe en el presente documento, por ejemplo, el fumarato de dimetilo, la forma cristalina I del fumarato de dimetilo, o combinaciones de los mismos, se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo, oralmente, en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 g hasta aproximadamente 1 g al día o, por ejemplo, en una cantidad de desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 800 mg al día. El fumarato de dimetilo, la forma cristalina I del fumarato de dimetilo, o combinaciones de los mismos, se pueden administrar, por ejemplo, en una cantidad de desde aproximadamente 120 mg al día hasta aproximadamente 240 mg al día, desde aproximadamente 120 mg al día hasta aproximadamente 480 mg al día, o desde aproximadamente 120 mg al día hasta aproximadamente 720 mg al día.

Tal y como se describe en el presente documento, por ejemplo, se pueden administrar 720 mg al día del fumarato de dimetilo, la forma cristalina I del fumarato de dimetilo, o combinaciones de los mismos, en administraciones independientes de 2, 3, 4, 5 o 6 dosis iguales (p. ej., 3 dosis iguales). Por ejemplo, se pueden administrar 480 mg al día del fumarato de dimetilo, la forma cristalina I del fumarato de dimetilo, o combinaciones de los mismos, en forma de una única dosis diaria de 480 mg o en forma de 2 dosificaciones diarias de 240 mg cada una. Si los 480 mg del fumarato de dimetilo, la forma cristalina I del fumarato de dimetilo, o combinaciones de los mismos, se administran en 2 dosis diarias, cada dosis puede consistir en (1) 2 comprimidos que contengan 120 mg para alcanzar una dosis total de 240 mg o (2) 1 comprimido que contenga 240 mg.

EJEMPLOS

Una vez descrita esta invención de forma general, se entenderá lo mismo en lo que respecta a los ejemplos siguientes, que se proporcionan en el presente documento con fines meramente ilustrativos y no pretenden ser limitantes, a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1

Método A. Preparación de fumarato de dimetilo.

En un reactor agitado de 100 mL con camisa y condensador de reflujo se añadió ácido fumárico (17,3 g; 149 mmol) seguido de metanol (100 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y se añadió ácido sulfúrico (3,66 g; 37,3 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 65 ºC y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 3 horas. A continuación, se enfrió la solución de reacción a < 20 °C durante 3-8 horas, durante las cuales precipitó el producto. Se filtró el producto y se lavó la tota con 2 x 20 mL de metanol. La torta húmeda se secó bajo vacío a 20-30 ºC para dar fumarato de dimetilo seco (16 g).

Ejemplo 2

Método B. Preparación de fumarato de dimetilo.

En un reactor agitado de 100 mL con camisa y condensador de reflujo se añadieron 7 g (60,3 mmol) de ácido fumárico, metanol (50 mL) y 2,25 g (17,7 mmol) de cloruro de oxalilo. Se calentó la mezcla a 65 ºC y se mantuvo durante 2 horas. A continuación, se enfrió la solución a 20 ºC durante 8 horas. El producto se filtró y lavó con metanol (30 mL). La torta húmeda se secó bajo vacío a 20-30 ºC para dar 6,9 g de fumarato de dimetilo.

Ejemplo 3

Método C. Preparación de fumarato de dimetilo.

En un reactor agitado de 100 mL con camisa y condensador de reflujo se añadieron 17,3 g (149 mmol) de ácido fumárico, 2 g de resina Amberlyst y metanol (100 mL). Se calentó la mezcla a 65 ºC y se mantuvo durante 24 horas. A continuación, se sometió a filtración en caliente para eliminar la resina y, adicionalmente, se enjuagó con 40 mL de metanol. La suspensión se recalentó a 65 ºC y se enfrió lentamente a 20 ºC. El producto se filtró y se lavó usando 2 x 15 mL de metanol y se secó para dar 9,1 g de fumarato de dimetilo.

Ejemplo 4

Esterificación del ácido fumárico.

Se añadió ácido fumárico (161,5 (1391 mol) a 162,5 kg (1400 mol)) a un reactor revestido de vidrio de 1000 L y, a continuación, se añadieron de 740 a 742 kg de metanol. La mezcla en suspensión se agitó a aproximadamente 100 RPM y se inició la reacción mediante adición de 34,5 a 35,0 kg de ácido sulfúrico al recipiente.

La mezcla se calentó hasta reflujo a 60-70 ºC durante al menos 3 horas. En este momento de la reacción de esterificación, había presente menos de un 10 % de hidrogenofumarato de metilo en la mezcla de reacción. A continuación, se transfirió la mezcla caliente bajo nitrógeno inerte al cristalizador para cristalizar el fumarato de dimetilo tal y como se describe en el Ejemplo 5. El proceso dio 147 kg (1019 moles, 73 % de rendimiento) de fumarato de dimetilo seco antes de la molienda. El proceso de molienda proporcionó 143 kg (991 moles, 97% de rendimiento) de fumarato de dimetilo molido. El rendimiento global de todo el proceso, desde el ácido fumárico hasta el principio activo, fue del 71 %.

Los intervalos operativos normales se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros de la reacción de esterificación.

Parámetro	Intervalo aceptable comprobado	Intervalo operativo normal
Metanol (reactivo/disolvente)	5,7-8,6 (L/kg FA)	5,77-5,81 (L/kg FA)
Ácido fumárico (FA), tamaño de lote (kg) (material de partida)	140-181 kg	161,5 -162,5 kg

Ácido sulfúrico (catalizador)	0,01-0,5 equiv.	0,238-0,243 equiv.
Temperatura de reacción	60-70 ºC	60-70 ºC
Tiempo hasta la conversión deseada (equilibrio)	1,5-48 h	3-27 h
Cantidad de agua en el material de partida	2-5 % del total	
MeOH	≤ 0,5 %	≤ 0,1 %
Ácido fumárico	≤ 0,5 %	≤ 0,5 %

La formación de fumarato de dimetilo se analizó en condiciones variables de cantidad de ácido sulfúrico tal y como se muestra en la FIGURA 1. La reacción usando condiciones operativas normales con diferentes cantidades de catalizador ácido sulfúrico (0,01; 0,05 y 0,25 equivalentes molares) proporcionó fumarato de dimetilo con rendimientos aislados similares (78-79 %) sin cantidades detectables de hidrogenofumarato de metilo. Los perfiles de reacción (generados a partir de espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier y normalizados a la concentración final medida mediante cromatografía líquida de alta resolución) sugieren que las concentraciones de producto en el equilibrio se alcanzaban con todas las concentraciones de catalizador ácido sulfúrico usadas si la reacción se mantenía durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo.

Ejemplo 5

Cristalización del fumarato de dimetilo.

Se cristalizó el fumarato de dimetilo mediante enfriamiento de la mezcla de reacción final del Ejemplo 4. Los estudios de cristalización sugieren que la velocidad de enfriamiento no afecta a la pureza del producto, el tamaño de partícula y el rendimiento. Los cristales de fumarato de dimetilo nuclean a alrededor de 58-60 ºC y están principalmente fuera de la solución a 40-45 ºC. En el procedimiento actual, la mezcla se enfrió desde la temperatura de reacción de 65 ºC hasta la temperatura final de 20-25 ºC en aproximadamente 8 horas, se agitó durante 1-2 horas y se filtró para aislar el producto.

La Tabla 2 destaca los resultados de experimentos de cristalización en laboratorio con velocidades de enfriamiento comprendidas dentro de la capacidad de los equipos de fabricación. Tal y como se muestra en la Tabla 2, la velocidad de enfriamiento no tiene impacto sobre la pureza del producto, el tamaño de partícula o el rendimiento aislado.

Tabla 2. Resultados de experimentos de cristalización en laboratorio con diferentes velocidades de enfriamiento.

Velocidad de enfriamiento	Pureza	Tamaño de partícula medio[1]	Rendimiento aislado
5 °C/h	99,97 %	475 µm	85 %
8 °C/h	99,97 %	448 µm	84 %
15 °C/h	99,97 %	475 µm	83 %
[1]El tamaño medio de partícula de esta tabla se refiere al fumarato de dimetilo aislado de la mezcla de reacción antes de la molienda.			

Entre otros parámetros de proceso que se examinaron se incluyen la potencia de agitación (velocidad), la temperatura final y el tiempo de agitación a la temperatura final de cristalización. La variación de estos parámetros tuvo efectos mínimos sobre los atributos del producto (incluyendo la pureza, el tamaño de partícula y el rendimiento). Los intervalos estudiados para la velocidad de enfriamiento, la potencia de agitación (velocidad), el tiempo de retención y la temperatura final se proporcionan en la Tabla 3 junto con los intervalos operativos normales usados en el procedimiento de fabricación.

Tabla 3. Parámetros del procedimiento de cristalización.

Parámetro	Intervalo aceptable comprobado	Intervalo operativo normal
Velocidad de enfriamiento	2-15 ºC/h	5-5,6 ºC/h
Potencia de agitación	0,7 W/kg-3 W/kg	1,4-2,3 W/kg (*)
Periodo de retención a la temperatura final	1-6 horas	1-2 horas
Temperatura final	0-25 ºC	20-25 ºC
(*) A escala de fabricación, 1,4-2,3 W/kg corresponde a 100-120 rpm.		

Ejemplo 6

Aislamiento del fumarato de dimetilo.

El producto fumarato de dimetilo del Ejemplo 5 se filtró usando una centrífuga. La torta húmeda contenía aproximadamente un 5 % del licor madre que contenía metanol, hidrogenofumarato de metilo, ácido fumárico y ácido sulfúrico. Este licor madre se desplazó con metanol durante el lavado de la torta en condiciones ambientales. La cantidad total de lavado con metanol usada en el procedimiento de fabricación actual fue de 368 kg (~ 2,5 kg de MeOH/kg de producto).

Los parámetros examinados en estudios de desarrollo fueron la altura/el espesor de la torta y la cantidad de lavado con metanol. La variación de la altura/el espesor de la torta durante la fabricación es la prevista debido a la división del lote en 4 porciones para adaptarlo a la capacidad de la centrífuga.

Los estudios de laboratorio con cantidades variables de lavado de metanol han mostrado que un amplio intervalo de volúmenes de lavado producen fumarato de dimetilo con una calidad de producto aceptable, incluso usando proporciones tan bajas como 0,66 kg de alcohol metílico por kg de producto. La etapa de aislamiento con lavado de torta con metanol se considera robusta y los intervalos de lavado normales recomendados proporcionan un margen operativo de rendimiento de 2-9 veces.

Los intervalos operativos normales para la altura/el espesor de la torta y la cantidad de lavado con metanol se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Parámetros del procedimiento de lavado de torta.

Parámetro	Intervalo aceptable comprobado	Intervalo operativo normal
Altura/espesor de la torta*	2-12 cm	2-12 cm (16-64 kg de torta húmeda)
Cantidad total de lavado con metanol	0,66-6,49 kg de MeOH/kg de producto	1,44-5,75 kg de MeOH/kg de producto
calculado en base al diámetro de la centrífuga y al peso de la torta húmeda por carga.		

Ejemplo 7

Secado del fumarato de dimetilo.

El grado de secado del fumarato de dimetilo aislado en el Ejemplo 6 depende del tiempo, la temperatura y, en cierta medida, del tipo y capacidad de la secadora. Para el tamaño de lote actual de 162 kg, el tiempo de secado usando una secadora indicada en la Tabla 5, podría prolongarse durante hasta 72 horas. Se realizó un control durante el proceso (IPC) a las 48 horas para determinar las concentraciones de metanol y agua y, posteriormente, se detuvo el secado si se alcanzaba una concentración satisfactoria de < 0,15 % para el metanol y < 0,10 % para el agua. En el futuro, se puede omitir este IPC y se puede finalizar el secado a un tiempo predeterminado en función de la secadora concreta usada.

También se investigó el efecto de la temperatura, la presión y el tiempo de secado sobre el tamaño de partícula. El fumarato de dimetilo tiene una presión de vapor mensurable baja y, por lo tanto, la colocación del material en una secadora bajo una presión reducida podría favorecer potencialmente la sublimación y los consiguientes cambios en el tamaño de partícula. Diversos estudios de desarrollo examinaron la magnitud de la sublimación en las condiciones de secado empleadas en la planta de fabricación. La comparación de los tamaños de partícula obtenidos con diferentes tiempos de secado en las secadoras de laboratorio y planta se presentan en la Tabla 5. Las 3 primeras entradas de la Tabla 5 son muestras de laboratorio recogidas tras 7, 24 y 48 horas de tiempo de secado. El resultado de las tres muestras de laboratorio confirma que el secado no tiene efecto alguno sobre el tamaño de partícula. También se comparó el tamaño de partícula de muestras de laboratorio con dos muestras de planta representativas, que se secaron durante 48 horas y 72 horas. No hay cambio en el tamaño de partícula durante el secado.

Tabla 5. Similitud del tamaño de partícula del fumarato de dimetilo durante y después del secado.

		Tamaño de partícula (µm) mediante difracción láser				
Entrada	Tiempo de secado	Media	D10	D50	D90	D97
1	7 h (lab)	524	328	566	850	987
2	24 h (lab)	521	323	562	843	979
3	48 h (laboratorio)	535	340	567	845	980
4	48 h (planta)	536	332	561	828	956
5	72 h (planta)	524	327	562	834	963
Los intervalos operativos normales para la temperatura, la presión y el tiempo de secado se proporcionan en la Tabla 6.						

Tabla 6. Parámetros del procedimiento de secado.

Parámetro	Intervalo aceptable comprobado	Intervalo operativo normal
Temperatura	20-35 ºC	23-27 ºC
Presión	30-100 mbar	80-100 mbar
Tiempo	46-72 h	46-48 h

Ejemplo 8

Reducción del tamaño de partícula del fumarato de dimetilo.

El fumarato de dimetilo seco del Ejemplo 7 se procesó adicionalmente en un molino de chorro. Se molieron estas partículas para producir partículas de un tamaño adecuado para su manipulación y uniformidad consistentes durante el procesamiento del producto. La especificación objetivo para el tamaño de partícula es que ≥ 97 % de las partículas sean de < 250 µm. El principio activo fumarato de dimetilo se molió en consecuencia, para que cumpliera esta especificación, usando un molino de chorro. Los intervalos operativos aceptables y normales comprobados se indican en la Tabla 7.

Tabla 7. Parámetros de reducción del tamaño de partícula

Parámetro	Intervalo aceptable comprobado	Intervalo operativo normal
Velocidad de alimentación	192-204 kg/h	198 ± 2,4 kg/h
Presión de molienda (venturi y trituración)	7-8 bar	7,6 ± 0,2 bar

El tamaño medio de partícula del fumarato de dimetilo aislado de la secadora (~ 550-650 µm) del Ejemplo 7 se redujo tras la molienda a alrededor de 20-40 µm y fue aceptable para su uso en el procesamiento del principio activo. Es evidente que la operación de molienda es capaz de producir un principio activo de calidad adecuada.

Ejemplo 9

Recristalización del fumarato de dimetilo.

Se obtuvieron cristales mediante sublimación (Staples, R.J. and Gingold, J.A., Z. Kristallogr. NCS 224:121-123 (2009)) de una pequeña cantidad de material. Se montó un cristal en bloque incoloro, de dimensiones 0,24 x 0,16 x 0,11, en un lazo de Nylon usando una cantidad muy pequeña de aceite Paratone.

Los datos se recogieron usando un difractómetro Bruker basado en CCD (dispositivo de carga acoplada) equipado con un aparato de enfriamiento a bajas temperaturas Oxford Cryostream que funcionaba a 173 K. Los datos se midieron usando escáneres omega y phi de 0,5° por marco durante 30 s. El número total de imágenes se basó en los resultados del programa COSMO (COSMO V1.56, *Software para los sistemas de detección CCD de determinación de parámetros de recolección de datos.* Sistemas analíticos de rayos X Bruker Madison, WI (2006)), donde se esperaba una redundancia de 4,0 y una completitud del 100 % hasta 0,83 Å. Los parámetros celulares se recuperaron usando el software APEX II (APEX2 V 1.2-0 Software *para el sistema de detección CCD*; Sistemas analíticos de rayos X Bruker, Madison, WI (2006)) y se refinaron usando el software SAINT en todas las reflexiones observadas. La reducción de datos se realizó usando el software SAINT (SAINT V 7.34 Software para la integración del sistema de detección CCD Sistemas analíticos de rayos X Bruker, Madison, WI (2001)) que corrige para Lp (factor de polarización de Lorentz). Las correcciones de escalabilidad y absorción se aplicaron usando la técnica multiescáner SADABS (SADABS V2.10 Programa *para correcciones de absorción usando Bruker-AXS basado en*

CCD en el método de Robert Blessing; Blessing, R.H. Acta Cryst. A51, 1995, 33-38). Las estructuras se resolvieron mediante el método directo usando el programa SHELXS-97 y se refinaron mediante el método de mínimos cuadrados en F^2, SHELXL-97, n SHELXTL-PC V 6.10 (Sheldrick, G.M., Acta Cryst. A64:112-122 (2008)).

La estructura se resolvió en el grupo espacial P_1. Todos los átomos que no eran de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Los hidrógenos se calcularon mediante métodos geométricos y se refinaron usando el método "riding model". El cristal usado para el estudio de difracción no mostró descomposición alguna durante la recolección de datos. Todos los dibujos están hechos en elipsoides al 50 %.

Tabla 8. Datos del cristal y refinamiento de estructura para la forma cristalina I del fumarato de dimetilo.

Fórmula empírica	C6 H8 O4	
Peso de la fórmula	144,12	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de celda unitaria	a = 3,87380(10) Å	α = 100,851(2)°
	b = 5,6502(2) Å	β = 100,1910(10)°
	c = 8,3774(2) Å	γ = 105,860(2)°
Volumen	168,091(8) $Å^3$	
Z	1	
Densidad (calculada)	1,424 Mg/m^3	
Coeficiente de absorción	1,047 mm^{-1}	
F(000)	76	
Dimensiones del cristal	0,24 x 0,16 x 0,11 mm^3	
Intervalo theta para la recolección de datos	5,54 a 67,75°.	
Intervalos del índice	-4<=h<=4, -5<=k<=6, -9<=1<=10	
Reflexiones recogidas	2275	
Reflexiones independientes	586 [R(int) = 0,0334]	
Completitud para theta = 67,75°	96,2 %	
Corrección de la absorción	Semiempírica a partir de equivalentes	
Transmisión máx. y mín.	0,7530 y 0,4904	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2	
Datos/restricciones/parámetros	586/0/48	
Bondad de ajuste en F^2	1,142	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0442, wR2 = 0.1094	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0449, wR2 = 0.1105	
Coeficiente de extinción	0,55(5)	
Mayor dif. pico y hueco	0.235 y -0.272 e.$Å^{-3}$	

Tabla 9. Coordenadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($Å^2$x 10^3) para la forma cristalina I del fumarato de dimetilo. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2940(3)	5310(2)	1948(1)	27(1)
O(2)	-686(3)	2229(2)	2812(1)	38(1)
C(1)	3075(4)	7126(3)	3450(2)	29(1)
C(2)	944(3)	2912(3)	1797(2)	23(1)
C(3)	991(4)	1215(3)	221(2)	24(1)

Tabla 10. Longitudes [Å] y ángulos [°] de enlace para la forma cristalina I del fumarato de dimetilo.

O(1)-C(2)	1,3331(17)
O(1)-C(1)	1,4494(16)
O(2)-C(2)	1,2045(17)
C(1)-H(1A)	0,9800
C(1)-H(1B)	0,9800
C(1)-H(1C)	0,9800
C(2)-C(3)	1,4850(19)
C(3)-C(3)#1	1,320(3)

C(3)-H(3)	0,9500
C(2)-O(1)-C(1)	115,57(11)
O(1)-C(1)-H(1A)	109,5
O(1)-C(1)-H(1B)	109,5
H(1A)-C(1)-H(1B)	109,5
O(1)-C(1)-H(1C)	109,5
H(1A)-C(1)-H(1C)	109,5
H(1B)-C(1)-H(1C)	109,5
O(2)-C(2)-O(1)	124,03(13)
O(2)-C(2)-C(3)	124,76(13)
O(1)-C(2)-C(3)	111,21(12)
C(3)#1-C(3)-C(2)	121,04(16)
C(3)#1-C(3)-H(3)	119,5
C(2)-C(3)-H(3)	119,5
Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: #1 -x,-y,-z	

Tabla 11. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($Å^2 x\ 10^3$) para la forma cristalina I del fumarato de dimetilo. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2\ h\ k\ a^*\ b^*\ U^{12}]$

U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}	
O(1)	31(1)	19(1)	28(1)	4(1)	12(1)	3(1)
O(2)	48(1)	27(1)	34(1)	4(1)	23(1)	-1(1)
C(1)	33(1)	21(1)	30(1)	1(1)	10(1)	6(1)
C(2)	21(1)	21(1)	26(1)	7(1)	7(1)	4(1)
C(3)	24(1)	24(1)	25(1)	8(1)	9(1)	7(1)

Tabla 11. Coordenadas del hidrógeno ($x\ 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($Å^2 x\ 10^3$) para la forma cristalina I del fumarato de dimetilo.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	557	7102	3499	44
H(1B)	4533	8831	3429	44
H(1C)	4225	6671	4437	44
H(3)	2471	1887	-480	29

Ejemplos 10-14

A los ejemplos 10-14 se les aplican las condiciones de reacción siguientes:
Todos los espectros RMN ^1H se obtuvieron y referenciaron frente a DMSO-d_6 a 2,5 ppm usando un espectrómetro RMN Varian de 500 MHz El ácido sulfúrico, ácido fumárico y fumarato de dimetilo concentrados se obtuvieron de la empresa química Sigma-Aldrich. Los patrones auténticos de MMS (sal de Na) y DMS también se obtuvieron de Sigma-Aldrich. Con el fin de identificar el enriquecimiento, se preparó una muestra auténtica de MMS mediante paso de una solución metanólica de la sal sódica disponible en el mercado a través de la resina Amberlite FPA 22 (forma H, 10 equivalentes molares) y su concentración a un aceite en un evaporador por vacío.

Todas las reacciones a pequeña escala realizadas en el estudio se agitaron magnéticamente y se llevaron a cabo usando un baño aislado de aceite que se mantuvo a 65 grados ±1 °C. El metanol usado en este estudio no contenía más de un 0,01 % de agua y se secó adicionalmente usando tamices de exclusión molecular Zeolite de 3 Å que habían sido secados previamente durante la noche a 175 °C. El ácido sulfúrico concentrado adquirido en Sigma-Aldrich tenía una pureza nominal >99,9 % y se usó tal y como fue suministrado.

La toma de muestras de las reacciones implicó la eliminación de un mínimo de 150-400 µL de solución de reacción y la adición a DMSO-d_6 (disolvente de bloqueo de señal), según fuera necesario, para constituir una solución de 650 µL en cada tubo de RMN. Las muestras se refrigeraron en un baño de hielo/agua y se analizaron en un tiempo máximo de 5-10 minutos tras su preparación. Los perfiles de reacción se monitorizaron mediante representación gráfica de la completitud de reacción (a través de mediciones integrales de reactivo) frente al tiempo.

Aunque el DMS solo estaba presente en trazas tras alcanzar el equilibrio después de la metanólisis prolongada, la proporción S/N del pico de DMS era >10:1 y, por tanto, se podía medir con total confianza. Sin embargo, el MMS y su pico satélite izquierdo (próximo en desplazamiento químico a la resonancia del DMS) no se podía integrar electrónicamente con exactitud debido a las desviaciones del punto de referencia en esta región procedentes de la

amplia resonancia del metilo del MeOH (disolvente). Por ello, se amplió el espectro y se extrajeron y pesaron físicamente los picos con el fin de obtener la proporción molar. Se esperaba que el error asociado a este procedimiento de medición no fuera superior al 10 % y fuera comparable con otras fuentes de incertidumbre experimental y computacional.

El ajuste de todos los datos experimentales para generar los datos de la constante de velocidad y un modelo cinético general se llevó a cabo usando el software DynoChem (versión 3.3).

GC-MS Método de extracción para análisis del DMS en las soluciones del procedimiento: Agilent 6890N GC; columna Supelco Equity-1701 (30 m x 0,32 mm, 1,0 m) helio como gas de arrastre a 2 ml/min (flujo constante); detector FID; gradiente térmico de 50 °C a 280 °C durante 21 minutos. Pesar ~100 mg de muestra en un tubo cónico de 10 mL y añadir 10,0 mL de NaCl 0,1 M al tubo y vórtice de la muestra. Añadir 1,0 mL de metil t-butil éter (MBTE). Tapón, vórtice y, a continuación, agitar durante 5 minutos. Centrifugar a 4000 rpm durante 10 minutos. Retirar 200 µL de la capa superior de MTBE, colocar en un vial y analizar mediante GC.

Experimento de enriquecimiento del DMS. Con el fin de aprender acerca del efecto de una gran cantidad de DMS enriquecido sobre la concentración de DMS del API, se añadió un 0,55 % (5500 ppm) de DMS (con respecto al API) a la mezcla de reacción (lote de 100 gramos) al inicio de la reacción. Para este experimento de enriquecimiento se usaron las condiciones siguientes:

1. Cargar 100 g de material de partida de ácido dicarboxílico.
2. Cargar 580 mL de MeOH e iniciar la agitación a 480 rpm.
3. Cargar 21,3 g de ácido sulfúrico.
4. Calentar la reacción a 67 ºC.
5. Cargar el DMS (0,55 % p/p (5500 ppm) con respecto al API resultante).
6. Mantener a esta temperatura durante 3 horas. Retirar alícuotas para su análisis durante un tiempo de reacción de 3 h.
7. Enfriar a 22 ºC en 8 h y mantener durante 2 h.
8. Filtrar y lavar la torta cuatro veces con 70 mL de MeOH.
9. Secar la torta a 22 ºC a 100 mmHg.
10. Tomar muestra del API seco para analizar su contenido de DMS.

Ejemplo 10

Formación de sulfato de monometilo.

Se mezcló metanol seco (<0,01 % de agua) con ácido sulfúrico seco concentrado y se calentó la mezcla a 65 ºC. Tras esperar un minuto para alcanzar 65 ºC, se recogieron espectros RMN ^{1}H (16 transitorios) para siete muestras discretas. La recolección de datos para este grupo completo de muestras se produjo en un máximo de 12 minutos. El equilibrio se alcanzó en un máximo de 1 hora y dio como resultado una conversión esencialmente cuantitativa del ácido sulfúrico a sulfato de monometilo. La muestra calentada permaneció invariable tras varios días de almacenamiento en tubo sellado. La identidad de la resonancia del MMS en el espectro RMN se confirmó enriqueciendo una muestra auténtica de sulfato de monometilo en la mezcla de reacción. La integral del pico de MMS ($C\underline{H}_3$, 3,45 ppm) se normalizó para la resonancia del pico de metilo del disolvente MeOH ($C\underline{H}_3$, 3,18 ppm) y se usó el software DynoChem versión 3.3 para calcular la constante de velocidad directa (k_1) a partir de los datos de la integral del pico. El estudio se realizó dos veces con un buen consenso entre las dos constantes de velocidad obtenidas. Se determinó que la constante de velocidad directa de segundo orden (k_1) para la formación de MMS a 65 °C era 6,4 x 10^{-5}L/mol-seg con un intervalo de confianza de ±7 % de la RSD.

Ejemplo 11

Hidrólisis del sulfato de monometilo.

La constante de velocidad de esta reacción se midió enriqueciendo con agua soluciones que contenían MMS (1,5 % molar) y monitorizando el recipiente sellado y calentado mediante RMN ^{1}H durante 45 horas. La matriz se enriqueció con agua a dos concentraciones diferentes: - 6 % molar y 12 % molar. En ambos casos, la concentración de MMS permaneció virtualmente invariable, confirmando así que el equilibrio para esta reacción tiende predominantemente hacia la derecha. Con el fin de desarrollar el modelo más amplio, se asignó a la constante de equilibrio del MMS K = (k_1/k_{-1}) un valor de 999:1 a favor de la reacción directa y, por tanto, se definió de forma conservadora k_{-1} como 6,4 x 10^{-8}L/mol-seg.

En un trabajo relacionado,Wolfenden y Yuan, P.N.A.S. 104:83-86 (2007) midieron las constantes de velocidad para la hidrólisis del MMS a lo largo de un intervalo de temperaturas y pH y encontraron que los valores extrapolados (a 25 °C) eran 1,7 x $10^{-8}M^{-1}s^{-1}$ (HCl 1 M, T = 40 °C a 100 °C) y 2,2 x $10^{-11}M^{-1}s^{-1}$ (pH = 3 a 10, T = 100 °C a 190 °C). Además, midieron la constante de equilibrio para la hidrólisis del sulfato de monometilo a lo largo de un intervalo de temperaturas (T = 100 ºC a 150 ºC) y concentraciones de ácido sulfúrico (1-4 M) y encontraron que la velocidad era relativamente constante a 0,027 M^{-1}. Los resultados de ambos laboratorios confirmaron que el MMS se forma rápidamente y es estable en un amplio intervalo de temperaturas y concentraciones de agua. Estos resultados también son consistentes con el hecho de que el ácido monometilsulfúrico es un agente alquilante pobre.

Ejemplo 12

Metanólisis del sulfato de dimetilo.

Se calentaron soluciones de DMS 1,5 % molar y metanol en un tubo sellado a 35 ºC y se recogió el espectro RMN dependiente del tiempo para estas mezclas. Los datos obtenidos a lo largo de 60 minutos mostraron que las resonancias del dimetil éter (DME) y el MMS se incrementaban gradualmente con el tiempo, con un descenso simultáneo del DMS. El uso de los datos de RMN ayudó a confirmar el mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 2.

La reacción continuaba más lentamente a 35 ºC, pero confirma claramente la formación de dimetil éter (DME). El desplazamiento gradual a campos más bajos de la resonancia de OH intercambiable (4,8 ppm) es compatible con la generación de un ácido fuerte, es decir, MMS (Esquema 5). Se realizó otro grupo de experimentos por duplicado en condiciones de reacción a 65 ºC (de nuevo, enriqueciendo con DMS 1,5 % molar en metanol seco con <0,01 % de agua y en ausencia de ácido sulfúrico) y se monitorizó la reacción durante 60 minutos. Esta reacción se consideró esencialmente irreversible en las condiciones nominales de procesamiento en planta, ya que los recipientes de reacción no están presurizados y el dimetil éter resultante burbujearía fuera de la solución.

La constante de velocidad para la metanólisis del DMS (k_3) se obtuvo a partir de este dato usando el software DynoChem y se encontró que era 4,1 x 10^{-5}L/mol-seg.

Ejemplo 13

Hidrólisis del sulfato de dimetilo.

La velocidad de hidrólisis del sulfato de dimetilo se determinó mediante enriquecimiento con cantidades conocidas de agua en una mezcla de DMS y metanol. Se enriquecieron con agua soluciones de DMS-metanol a tres concentraciones diferentes: - 10,5; 14,0 y 17,7 % de equivalentes molares. Las reacciones se monitorizaron durante 60 minutos a 65 ºC y se obtuvieron las integrales del pico de DMS.

La constante de velocidad para la hidrólisis del DMS (k_{-2}) se obtuvo ajustando todos los datos a un modelo DynoChem que usaba los datos de la integral del pico dependientes de la temperatura. Se encontró que el valor de k_{-2} determinado experimentalmente era 2,3 x 10^{-4}L/mol-seg (*véase*Kolensikov, V.A., Kinetika I Katliz 18:1065-1066 (1977) yChan, L.C., et al., Org. Proc. Res. Dev. 12:213-217 (2008)).

Los perfiles de los experimentos de metanólisis e hidrólisis del DMS revelaron que el MMS se formaba más rápidamente cuando la solución de MeOH contenía agua. Por el contrario, la formación de dimetil éter se retardaba por la adición de agua. Estos resultados sugieren un mecanismo bimolecular para la metanólisis (k_3) e hidrólisis (k_{-2}) del DMS. El metanol y el agua compiten para consumir el DMS disponible en una reacción de desplazamiento similar a la S_N2. A pesar de estar en una concentración baja con respecto al metanol, la molécula de agua, más nucleofílica, es capaz de hidrolizar el DMS con mayor rapidez de la que el sulfato de dimetilo puede reaccionar con MeOH ($k_{-2} > k_3$).

Teasdale, A., et al., Org. Proc. Res. Dev. 14:999-1007 (2010) desvelaron hallazgos similares en su estudio de la metanólisis e hidrólisis del metanosulfonato de metilo. Su investigación, usando metanol marcado con O^{18}, confirmó que el oxígeno del dimetil éter, formado durante la metanólisis del metanosulfonato de metilo, procedía del metanol y no del ácido metanosulfónico.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de fumarato de dimetilo, que comprende:

hacer reaccionar:

(a) ácido fumárico; y
(b) metanol;

en presencia de ácido sulfúrico;
en una proporción de metanol a ácido fumárico de aproximadamente 5,7 a aproximadamente 8,6 litros de metanol por kilogramo de ácido fumárico;
en una mezcla de reacción para obtener una mezcla de productos que comprende una baja concentración de sulfato de dimetilo, donde la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 4,0 ppm; donde el término "aproximadamente" se usa para indicar el número dado más o menos del 1 al 10 %.

2. Procedimiento de la reivindicación 1, donde la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 3,0 ppm.

3. Procedimiento de la reivindicación 1, donde la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 2,0 ppm, preferentemente, donde la concentración de sulfato de dimetilo es inferior a 1,0 ppm.

4. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la proporción de ácido fumárico:ácido sulfúrico está comprendida en un intervalo de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:0,50 equivalentes molares; donde el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar el número dado más o menos del 1 al 10 %.

5. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la reacción se prolonga durante aproximadamente 3,0 a aproximadamente 48 horas; donde el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar el número dado más o menos del 1 al 10 %.

6. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la reacción se produce a una temperatura de aproximadamente 60 ºC a aproximadamente 70 ºC; donde el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar el número dado más o menos del 1 al 10 %.

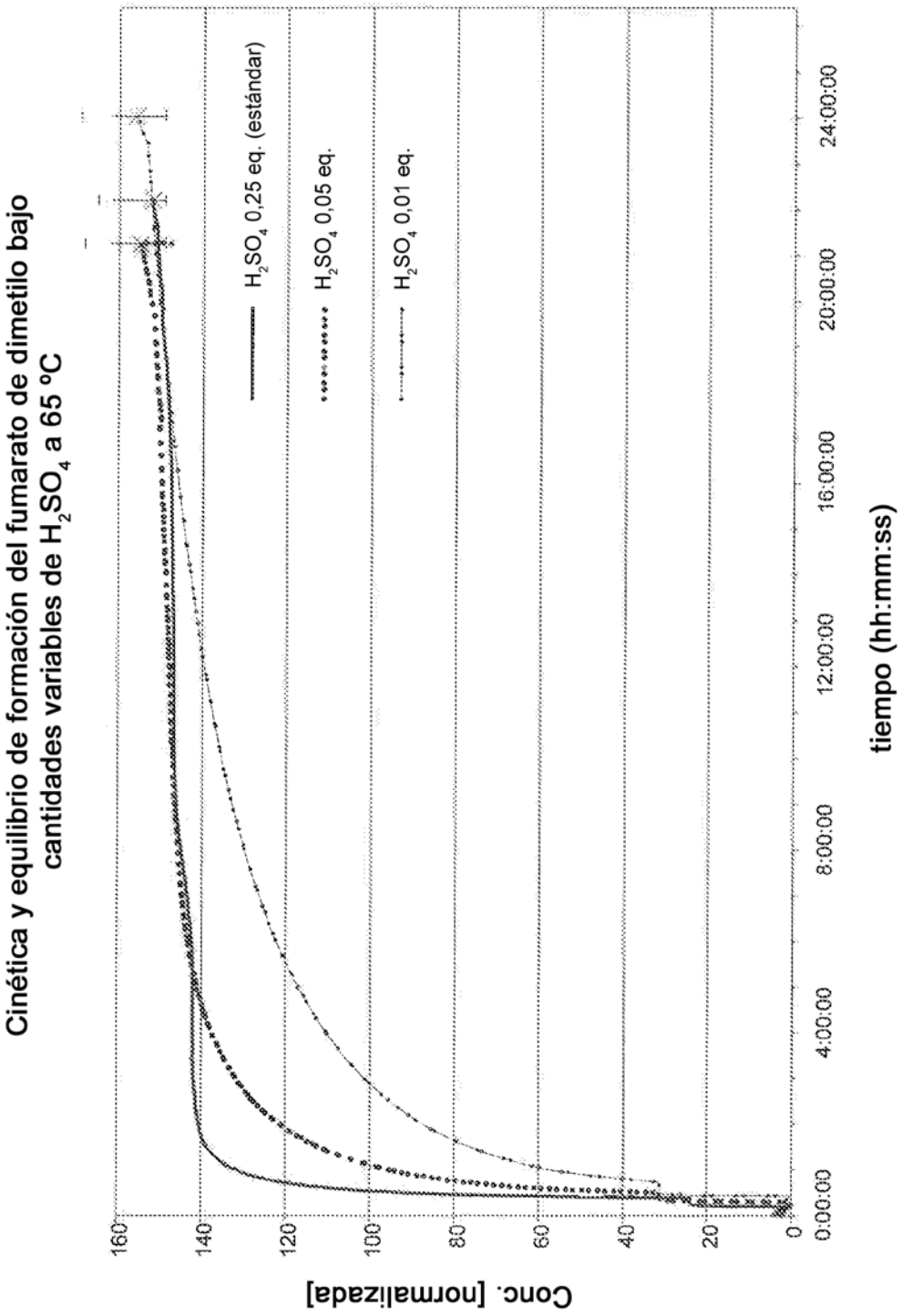
7. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la cantidad de agua en los materiales de reacción de partida es desde aproximadamente el 2,0 % hasta aproximadamente el 5,0 %; donde el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar el número dado más o menos del 1 al 10 %.

8. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-7,
donde la proporción de equivalentes molares de ácido fumárico:ácido sulfúrico está comprendida en un intervalo de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:0,50 equivalentes molares,
la cantidad de agua en los materiales de reacción de partida es de aproximadamente un 2,0 % a aproximadamente un 5,0%, la reacción se prolonga durante aproximadamente 3,0 a aproximadamente 48 horas, y
la reacción se produce a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C; donde el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar el número dado más o menos del 1 al 10 %.

9. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende además:
reducción del tamaño de partícula del fumarato de dimetilo.

10. Procedimiento de la reivindicación 9, donde el tamaño de partícula reducido del fumarato de dimetilo varía de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 250 µm; donde el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar el número dado más o menos del 1 al 10 %.

FIGURA 1


Cinética y equilibrio de formación del fumarato de dimetilo bajo cantidades variables de H_2SO_4 a 65 ºC
H_2SO_4 0,25 eq. (estándar)
H_2SO_4 0,05 eq.
H_2SO_4 0,01 eq.
Conc. [normalizada]
tiempo (hh:mm:ss)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
0:00:00
4:00:00
8:00:00
12:00:00
16:00:00
20:00:00
24:00:00