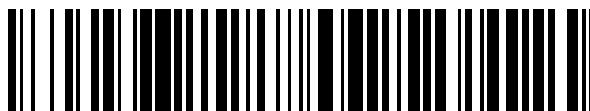


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 804**

51 Int. Cl.:

C07D 333/22 (2006.01)

C07D 333/24 (2006.01)

C07D 409/10 (2006.01)

C07D 333/12 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2015** **PCT/IB2015/053780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015** **WO15181692**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2015** **E 15798804 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019** **EP 3148979**

54 Título: **Proceso para preparación de canagliflozina**

30 Prioridad:

27.05.2014 IN 1766MU2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2019

73 Titular/es:

GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)

Glenmark House HDO-Corporate Bldg. Wing A,
B.D. Sawant Marg Chakala, Andheri (East)
Mumbai 400 099, IN

72 Inventor/es:

BHIRUD, SHEKHAR BHASKAR;
NAIK, SAMIR;
SRIVASTAVA, SACHIN;
DEORE, DINESH y
SINHA, SUKUMAR

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 711 804 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

Proceso para preparación de canagliflozina

Prioridad

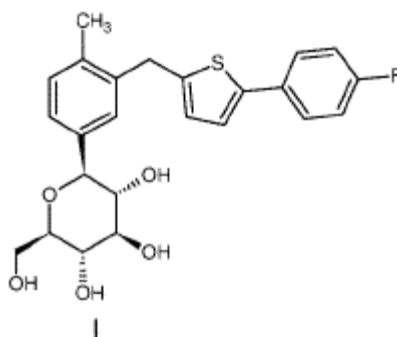
- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de la India 1776/MUM/2014 presentada el 27 de MAYO de 2014, titulada "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE CANAGLIFLOZINA", cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al proceso de preparación de canagliflozina.

Antecedente de la invención

- 10 La canagliflozina que se conoce químicamente como 1(S)-1,5-anhidro-1-[3[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol, se representa por un compuesto de la fórmula I,



La canagliflozina, es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

- 15 Breve descripción de las figuras que acompañan

Figura 1: patrón de PXRD de monohidrato de canagliflozina cristalina, como se obtuvo en el ejemplo 8.

Figura 2: DSC de monohidrato de canagliflozina cristalina, como se obtuvo en el ejemplo 8.

Figura 3: TGA de monohidrato de canagliflozina cristalina, como se obtuvo en el ejemplo 8.

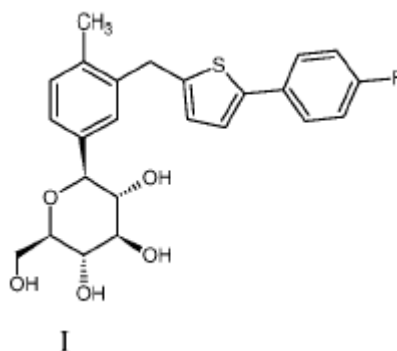
Figura 4: PXRD de canagliflozina amorfa, como se obtiene en el ejemplo 15.

- 20 Figura 5: DSC de canagliflozina amorfa, como se obtuvo en el ejemplo 15.

Figura 6: TGA de canagliflozina amorfa, como se obtuvo en el ejemplo 15.

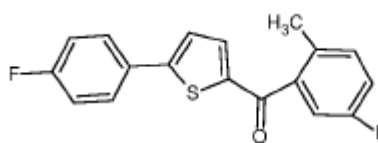
Resumen de la invención

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina, un compuesto de la fórmula I que comprende:

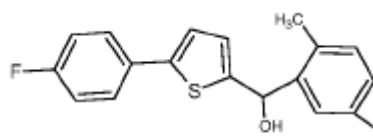


- 25

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un agente de reducción;



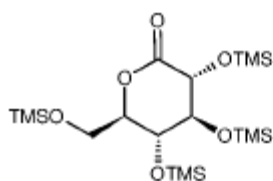
II



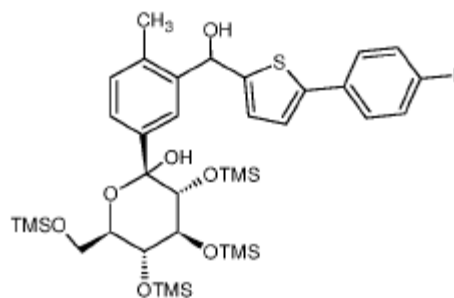
III

para obtener un compuesto de la fórmula III;

b) acoplar el compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV



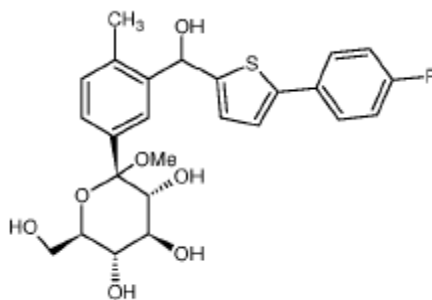
IV



V

5 para obtener un compuesto de la fórmula V;

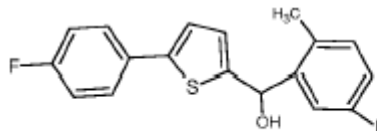
c) convertir el compuesto de la fórmula V a un compuesto de la fórmula VI; y



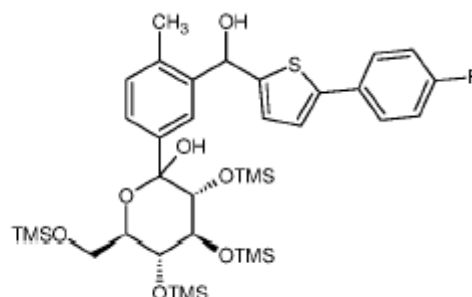
VI

d) convertir el compuesto de la fórmula VI al compuesto de la fórmula I o una sal o hidrato del mismo.

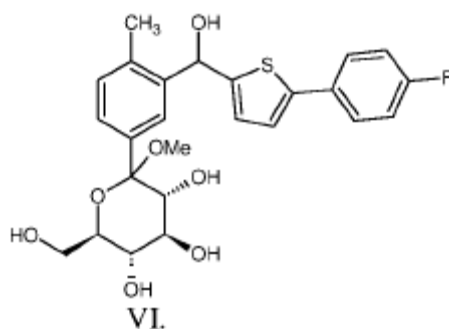
En una realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de lo siguiente:



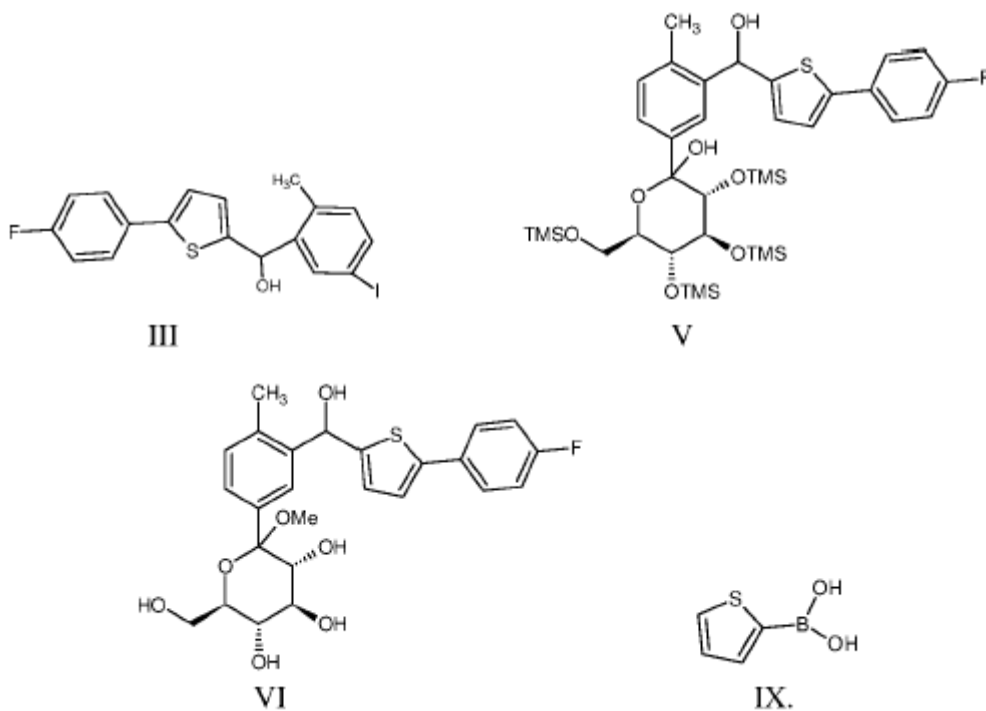
III



V



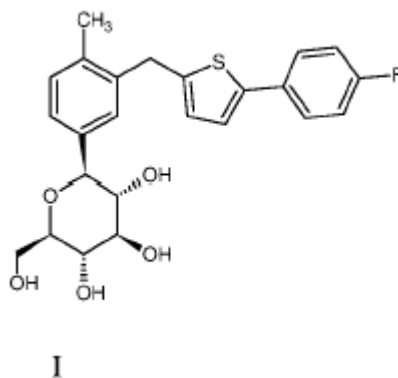
En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina al utilizar un compuesto de la fórmula III, V o VI.



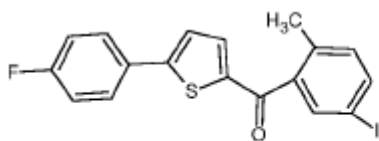
5

Descripción detallada de la invención

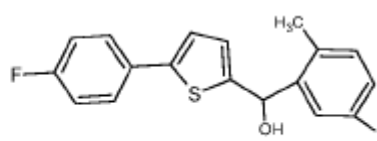
En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina, un compuesto de la fórmula I que comprende:



10 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un agente de reducción



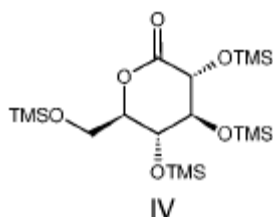
II



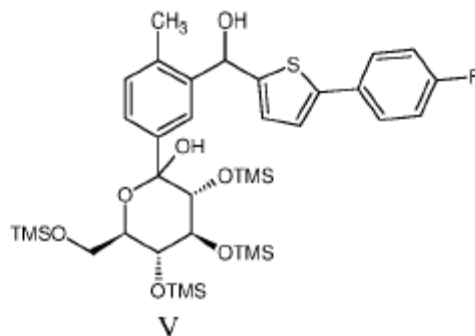
III

para obtener un compuesto de la fórmula III;

b) acoplar el compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV



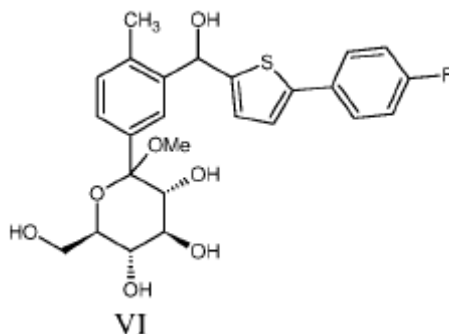
IV



V

5 para obtener un compuesto de la fórmula V;

c) convertir el compuesto de la fórmula V a un compuesto de la fórmula VI; y



VI

d) convertir el compuesto de la fórmula VI al compuesto de la fórmula I.

10 En una realización, en la etapa a) del proceso anterior, el compuesto de la fórmula II se reduce a un compuesto de la fórmula III en la presencia de un agente de reducción.

En una realización, el agente de reducción se puede seleccionar del grupo que consiste de diborano, diazeno, hidruros de metal tales como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, hidruro de litio aluminio, hidruro de diisobutil aluminio, hidruro de aluminio y similares. Preferiblemente el agente de reducción es borohidruro de sodio.

15 En una realización, la reducción del compuesto de la fórmula II se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un solvente.

20 En una realización, el solvente se puede seleccionar del grupo que consiste de alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y similares; solventes clorinados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; amidas tales como dimetil formamida, dimetil acetamida y similares; sulfóxidos tales como sulfóxidos de dimetilo y similares; hidrocarburos tales como hexano, tolueno, xileno, ciclohexano, n-heptano y similares; éteres tales como éter de dietilo, éter de metil-butilo terciario, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano y similares o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el solvente es una mezcla de dicloruro de metileno y metanol.

En una realización, el compuesto de la fórmula II se reduce al compuesto de la fórmula III en la ausencia de un ácido de Lewis.

25 En una realización, el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con borohidruro de sodio en la presencia de dicloruro de metileno y metanol.

En una realización, el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con borohidruro de sodio en la presencia de metanol.

En una realización, la reducción de compuesto de la fórmula II se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25-30°C.

- 5 En una realización, el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con borohidruro de sodio en la presencia de dicloruro de metileno y metanol en la ausencia de un ácido de Lewis.

En una realización, el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con borohidruro de sodio en la presencia de metanol en la ausencia de un ácido de Lewis.

- 10 En una realización, el compuesto de la fórmula III se aísla de la mezcla de reacción mediante los métodos tales como filtración, destilación y similares. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula III se aísla mediante destilación.

En una realización, opcionalmente, el compuesto de la fórmula III se purifica al tratar el compuesto de la fórmula III con un solvente.

El término "tratar" se refiere a poner en contacto, empastar, disolver o suspender.

- 15 En una realización, el solvente para purificación se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, tolueno, xileno, n-heptano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, y similares. Preferiblemente el solvente es n-heptano.

En una realización, el compuesto de la fórmula III se suspende en n-heptano y se aísla mediante filtración o centrifugación. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula III se aísla mediante filtración.

- 20 En una realización, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula III caracterizado por ¹HMRN que tiene picos a 2.18, 5.97, 6.29, 6.79, 6.94, 7.16-7.26, 7.52, 7.58-7.62, 7.85.

En una realización, en la etapa b) del proceso anterior, el compuesto de la fórmula III se acopla con un compuesto de la fórmula IV para obtener un compuesto de la fórmula V.

- 25 En una realización, la reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con un agente de extracción de protones seguido por reacción con el compuesto de la fórmula IV. Los agentes de extracción de protones generalmente son bases fuertes tales como n-butil litio, sec-butil litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, complejo de cloruro de isopropilmagnesio. cloruro de litio en tetrahidrofurano. Preferiblemente, la base utilizada es n-butil litio.

En una realización, la reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con un reactivo de Grignard seguido por reacción con el compuesto de la fórmula IV.

- 30 En una realización, el compuesto de la fórmula III se hace reaccionar con una base seguida al agregar el compuesto de la fórmula IV.

En una realización, la mezcla del compuesto de la fórmula III con una base se agrega al compuesto de la fórmula IV.

En una realización, se agrega la base a una mezcla del compuesto de la fórmula III y el compuesto de la fórmula IV.

- 35 En una realización, la presente invención proporciona procesos para la preparación del compuesto de la fórmula V que comprenden hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con el compuesto de la fórmula IV en la presencia de una base caracterizada porque la base se agrega en un lote para una mezcla de compuesto de la fórmula III y IV.

De forma sorprendente, se observa que la adición de la base a la mezcla del compuesto de la fórmula III y el compuesto de la fórmula IV resulta en mejor rendimiento.

- 40 En una realización, en la etapa b) del proceso anterior la reacción de acoplamiento se lleva a cabo mediante la adición de una base fuerte a una mezcla del compuesto de la fórmula III y el compuesto de la fórmula IV en un solvente.

En una realización, en la etapa b) del proceso anterior la reacción de acoplamiento se lleva a cabo al agregar n-butil litio a una mezcla de compuesto de la fórmula III y IV en un solvente.

- 45 El solvente se puede seleccionar del grupo que consiste de agua, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol y similares; amidas tales como dimetil acetatmida, N,N-dimetil formamida y similares; hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, tolueno, xileno, n-heptano y similares; solventes clorinados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil-butilo terciario, tetrahidrofurano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el solvente es una mezcla de tolueno y tetrahidrofurano.

En una realización, el acoplamiento del compuesto de la fórmula III y el compuesto de la fórmula IV se lleva a cabo al agregar n-butil litio en hexano a una mezcla de compuesto de la fórmula III y el Compuesto de la fórmula IV presente en una mezcla de tetrahidrofurano y tolueno.

- 5 En una realización, el acoplamiento del compuesto de la fórmula III y el compuesto de la fórmula IV se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -100 a 5°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -60 a aproximadamente -80°C.

En una realización, la reacción transpira durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 hrs. Preferiblemente, la reacción transpira durante un período de aproximadamente 1.5 a 2.5 hrs.

- 10 En una realización, el compuesto de la fórmula V se puede aislar mediante los métodos tales como filtración, destilación y similares.

En una realización, en la etapa c) del proceso anterior, el compuesto de la fórmula V se convierte al compuesto de la fórmula VI.

En una realización, el compuesto de la fórmula V se convierte al compuesto de la fórmula VI en presencia de un ácido.

- 15 En una realización, el compuesto de la fórmula V no se puede aislar en la etapa b) y convertir in-situ al compuesto de la fórmula VI.

En una realización, el compuesto de la fórmula III se acopla con el compuesto de la fórmula IV para obtener el compuesto de la fórmula VI sin aislar el compuesto de la fórmula V.

En una realización, en la etapa c) del proceso anterior la conversión de compuesto de la fórmula V al compuesto de la fórmula VI se puede llevar a cabo al tratar el compuesto de la fórmula V con un ácido adecuado en metanol.

- 20 En una realización, los ácidos adecuados para conversión del compuesto de la fórmula V al compuesto de la fórmula VI se puede seleccionar del grupo que consiste de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metano sulfónico, ácido cánfor sulfónico, ácido p-tolueno sulfónico y similares. Preferiblemente el ácido utilizado es ácido metano sulfónico.

- 25 En una realización, la conversión del compuesto de la fórmula V al compuesto de la fórmula VI se lleva a cabo utilizando ácido metano sulfónico en metanol.

En una realización, la adición de ácido metano sulfónico en metanol a una mezcla de reacción que contiene el compuesto de la fórmula V se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -60 a - 70°C.

- 30 En una realización, la reacción transpira a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 35°C durante un periodo de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 hrs. Preferiblemente, la reacción transpira a una temperatura de aproximadamente 25 a 30°C durante un periodo de aproximadamente 15 a 20 hrs.

En una realización, el compuesto de la fórmula VI se puede aislar mediante los métodos tales como destilación, concentración y similares. Preferiblemente el compuesto de la fórmula VI se aísla mediante destilación.

En una realización, el compuesto de la fórmula VI obtenido después de destilación se purifica en un solvente.

En una realización, el compuesto de la fórmula VI se purifica mediante un proceso que comprende:

- 35 i) tratar el compuesto de la fórmula VI con un solvente;
ii) opcionalmente, mezclar con un antisolvente; y
iii) aislar el compuesto de la fórmula VI.

En una realización, en la etapa i) del proceso anterior el compuesto de la fórmula VI se trata con un solvente.

- 40 En una realización, en la etapa i) del proceso anterior el compuesto de la fórmula VI se trata con un solvente para obtener una solución.

- 45 El solvente se puede seleccionar del grupo que consiste de alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol y similares; solventes halogenados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; amidas tales como dimetil formamida, dimetil acetamidas y similares; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano y similares; hidrocarburos tales como hexano, tolueno, xileno, ciclohexano, heptano y similares o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el solvente es dicloruro de metileno o tolueno.

En una realización, en la etapa ii) del proceso anterior el antisolvente se puede seleccionar del grupo que consiste de agua, hexano, acetato de etilo y similares; Preferiblemente, el antisolvente es hexano.

En una realización, en la etapa ii) del proceso anterior, el compuesto de la fórmula VI en dicloruro de metileno se mezcla con hexano.

- 5 En una realización, la mezcla de reacción que contiene el compuesto de la fórmula VI en dicloruro de metileno y hexano se agita durante un periodo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 3 hrs. Preferiblemente, la mezcla de reacción se agita durante un periodo de aproximadamente 1 a 2 hrs.

En una realización, en la etapa iii) del proceso anterior el compuesto purificado de la fórmula VI se aísla mediante filtración, centrifugación y similares.

- 10 En una realización, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula VI se caracteriza por ¹H RMN que tiene picos a 2.24, 2.9, 3.55, 3.75, 4.53, 4.66-4.70, 4.96, 5.68, 6.82, 6.91, 7.14-7.24, 7.35, 7.60-7.65.

En una realización, en la etapa d) del proceso anterior, el compuesto de la fórmula VI se convierte al compuesto de la fórmula I al tratar con un agente de reducción.

- 15 En una realización, en la etapa d) del proceso anterior, el compuesto de la fórmula VI no se aísla en la etapa 'c' y se convierte in-situ al compuesto de la fórmula I.

En una realización, el agente de reducción es un reactivo de silano tal como trietil silano.

En una realización, la reducción se lleva a cabo en la presencia de un ácido de Lewis tal como complejo de trifluoruro de boro, éter de dietilo, complejo de trifluoruro de boro. tetrahidrofurano, cloruro de aluminio, cloruro de zinc y similares.

- 20 En una realización, en la etapa d) del proceso anterior, el compuesto de la fórmula VI se convierte al compuesto de la fórmula I al tratar con trietil silano en la presencia de complejo de trifluoruro de boro, éter de dietilo.

En una realización, la conversión del compuesto de la fórmula VI al compuesto de la fórmula I se puede llevar a cabo en un solvente.

- 25 En una realización, el solvente se puede seleccionar del grupo que consiste de nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; solventes clorinados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo y similares; hidrocarburos tales como heptano, hexano, tolueno, xileno y similares; éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y similares. Preferiblemente, el solvente es dicloruro de metileno.

- 30 En una realización, en la etapa d) del proceso anterior se agrega trietil silano al compuesto de la fórmula VI en dicloruro de metileno.

En una realización, la adición se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -100 a 50°C. Preferiblemente, la adición se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -60 a -70°C.

En una realización, la adición se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25-35°C.

- 35 En una realización, la adición de complejo de trifluoruro de boro, éter de dietilo se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -100 a 5°C. Preferiblemente, la adición se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -70 a -80°C.

En una realización, la reacción transpira a una temperatura de aproximadamente -5 a 25°C durante un periodo de aproximadamente 1 a 5 hrs. Preferiblemente, la reacción transpira a una temperatura de aproximadamente 0-5°C durante un periodo de 2 a 3 horas.

- 40 En una realización, al finalizar la conversión del compuesto de la fórmula VI al compuesto de la fórmula I, la mezcla de reacción se basifica utilizando una base.

- 45 En una realización, la base se puede seleccionar de base orgánica u orgánica. La base inorgánica se puede seleccionar de, pero no se limita a hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio; bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, alcóxidos tales como metóxido de sodio, butóxido terciario de potasio, hidruros tales como hidruro de sodio; bases orgánicas tales como trietil amina, trimetil amina, piridina, dimetil amino piridina. Preferiblemente, la base es bicarbonato de sodio.

En una realización, el compuesto de la fórmula I opcionalmente se puede tratar con carbón, se filtra y luego se aísla de la mezcla de reacción al concentrar o destilar la capa orgánica.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se trata con un solvente seleccionado del grupo que consiste de ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; amidas tales como dimetil acetamida, dimetil formamida y similares; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; solventes clorinados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo y similares; éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano, éter de metil butilo terciario y similares, agua o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula I se trata con acetato de etilo.

En una realización, el compuesto de la fórmula I en acetato de etilo se somete a tratamiento con carbón, se filtra y luego se aísla mediante destilación, centrifugación o filtración.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina cristalina (1-S) que comprende:

a) tratar canagliflozina con un solvente orgánico para obtener una mezcla;

b) opcionalmente, calentar la mezcla de la etapa 'a';

c) agregar agua a la mezcla de la etapa 'b' en la que la cantidad de agua es mayor de 2 equivalentes molares con respecto a canagliflozina,

d) agregar un antisolvente; y

e) enfriar y aislar canagliflozina cristalina (1-S).

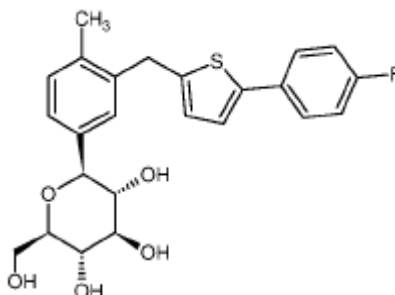
En una realización, en la etapa 'a' del proceso anterior el solvente se puede seleccionar del grupo que consiste de solventes halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares, hidrocarburos tales como n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo terciario y similares; éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil butilo terciario y similares; y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el solvente es acetato de etilo.

En una realización, en la etapa 'b' del proceso anterior la mezcla de canagliflozina en un solvente se calienta a 0°C a temperatura de reflujo del solvente. La mezcla se puede calentar a una temperatura de aproximadamente 35-50°C para obtener una solución.

En una realización, en la etapa 'c' del proceso anterior más de dos equivalentes de agua se agregan a la solución de canagliflozina. La adición de agua se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente temperatura de reflujo del solvente. De forma sorprendente, se observó que la adición de más de dos equivalentes de agua proporciona mejor rendimiento.

En una realización, en la etapa 'd' del proceso anterior un antisolvente se agrega a la mezcla de la etapa 'c'. El antisolvente se puede seleccionar del grupo que consiste de ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de tert-butil y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, clorobenceno, heptano, hexano y similares; éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil butilo terciario, tetrahidrofurano, dioxano y similares; cetonas tales como acetona, etil metil cetona, metil isobutil cetona y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, 1-pentanol, 1-octanol y similares; haloalcanos tales como diclorometano, cloroformo, dicloruro de etileno, y similares; sulfóxido de dimetilo; amidas tales como dimetil formamida, dimetil acetamida; agua; o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el solvente es éter de metil butilo terciario.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina, un compuesto de la fórmula I que comprende:



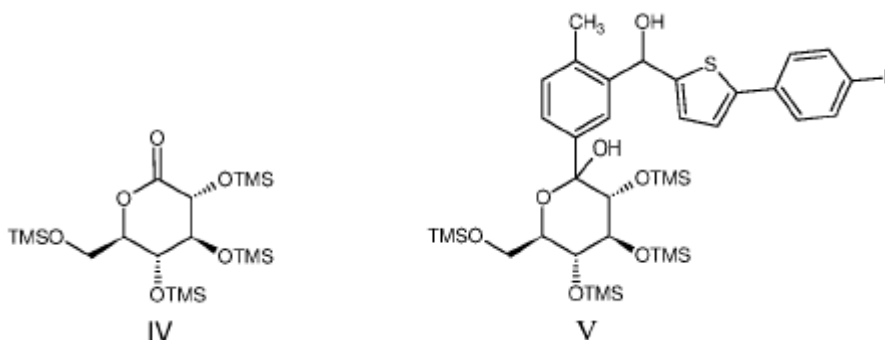
I

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un agente de reducción



para obtener un compuesto de la fórmula III;

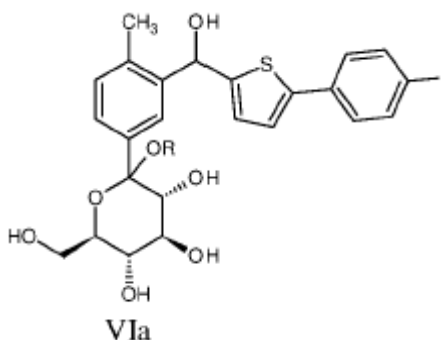
b) acoplar el compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV



5

para obtener un compuesto de la fórmula V;

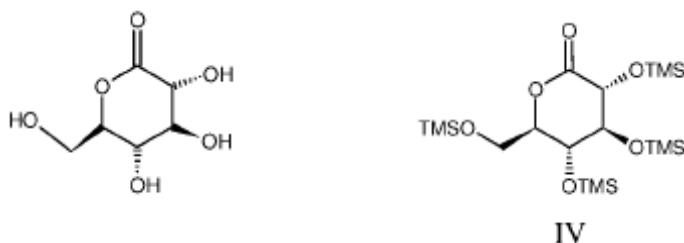
c) convertir el compuesto de la fórmula V a un compuesto de la fórmula VIa



10

en la que R es un grupo alquilo seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, butilo, tert-butilo y similares; y d) convertir el compuesto de la fórmula VIa al compuesto de la fórmula I.

En una realización, la presente invención proporciona el proceso para la preparación del compuesto de la fórmula IV

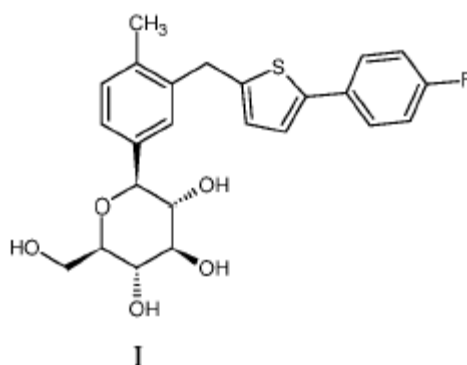


que comprende hacer reaccionar D-glucono-1,5-lactona con haluro de trimetil sililo tal como cloruro de trimetil sililo. La reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente.

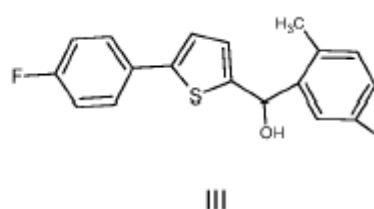
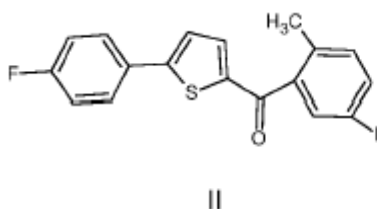
15

El solvente se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrocarburos tales como tolueno, hexano, n-heptano, xileno, ciclohexano y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, éter de dietilo, éter de diisopropilo y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; solventes clorinados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo y similares o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo mezclas de solvente.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina, un compuesto de la fórmula I



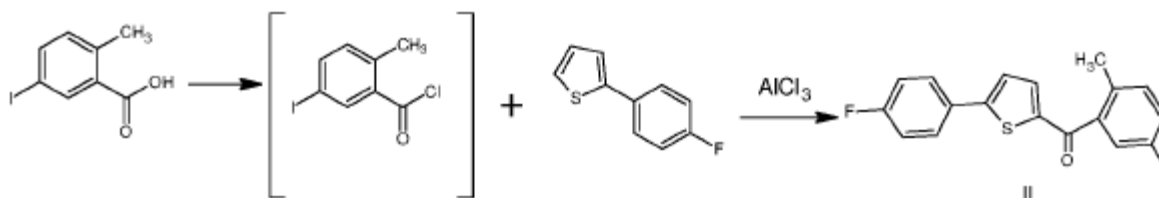
que comprende la etapa de reducir un compuesto de la fórmula II



5

para obtener un compuesto de la fórmula III.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula II a partir de ácido 5-yodo-2-metilbenzoico mediante un proceso como se representa esquemáticamente:



- 10 En una realización, en el anterior esquema, el compuesto de la fórmula II se prepara al condensar el derivado activado de ácido 5-yodo-2-metilbenzoico que se puede seleccionar a partir de un haluro de ácido o un éster reactivo con 2-(4-fluorofenil)tiofeno. La reacción de condensación se puede llevar a cabo en presencia de un ácido de Lewis y un solvente. El ácido de Lewis se puede seleccionar del grupo que consiste de AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_2 , trifluoruro de boro y similares.
- 15 El solvente se selecciona del grupo que consiste de solventes halogenados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, tolueno, xileno y similares; éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil butilo terciario, tetrahidrofurano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares. Preferiblemente el solvente es dicloruro de metileno.

- 20 En una realización, la reacción de condensación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 30°C . Preferiblemente, la reacción de condensación transpira a una temperatura de aproximadamente $0-5^\circ\text{C}$.

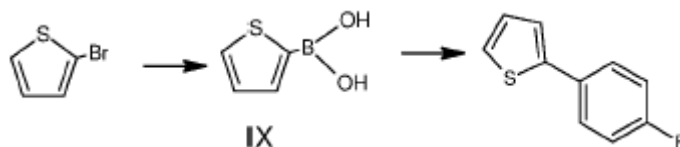
En una realización, el compuesto de la fórmula II se purifica en un solvente.

- 25 El solvente se puede seleccionar del grupo que consiste de alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butil alcohol y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; agua o mezclas de los mismos.

En una realización, el compuesto de la fórmula II se purifica en metanol.

En una realización, se prepara 2-(4-fluorofenil)tiofeno mediante un proceso que comprende someter a litiación 2-bromotiofeno con n-butil litio seguido por reacción con borato de trietilo para obtener ácido 2-tiofeno borónico, el compuesto de la fórmula IX. El compuesto de la fórmula IX se puede cristalizar a partir de un solvente seleccionado

del grupo que consiste de hexano, tolueno, ciclohexano, dicloruro de metileno, metanol, etanol, cloroformo, isopropanol, propanol, n-butanol o mezclas de los mismos.



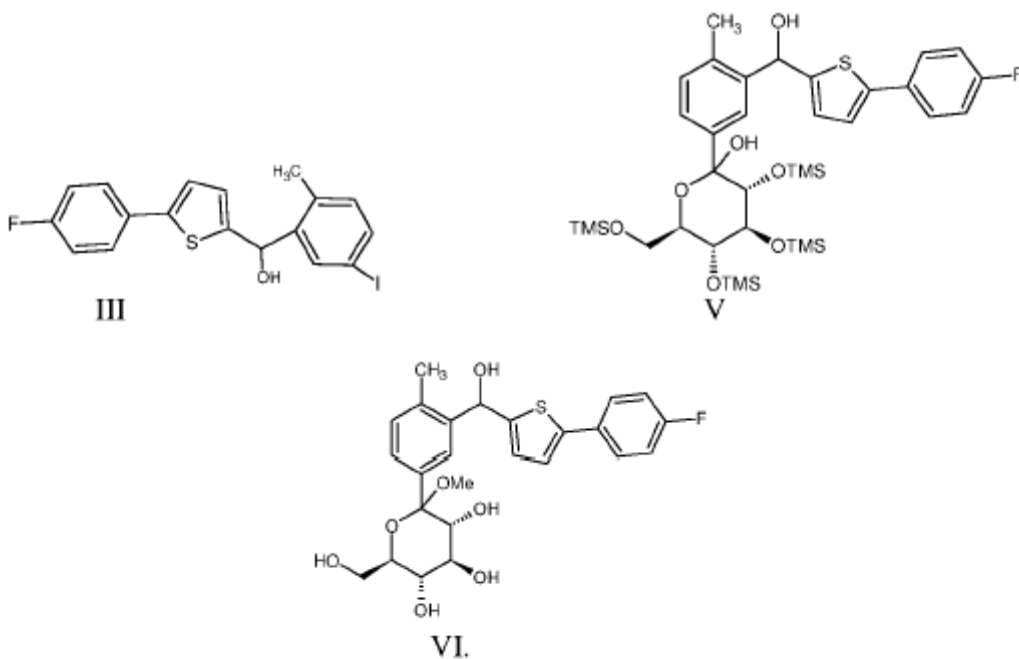
- 5 El compuesto de la fórmula IX se hace reaccionar con 4-fluoro bromobenceno en la presencia de un catalizador de paladio para obtener 2-(4-fluorofenil)tiofeno. El compuesto 2-(4-fluorofenil) tiofeno obtenido se puede cristalizar a partir de un solvente seleccionado del grupo que consiste de dicloruro de metileno, metanol, cloroformo, isopropanol, propanol, n-butanol o mezclas de los mismos.

En una realización, 2-(4-fluorofenil)tiofeno se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar ácido (4-fluorofenil) borónico con 2-bromotiofeno.

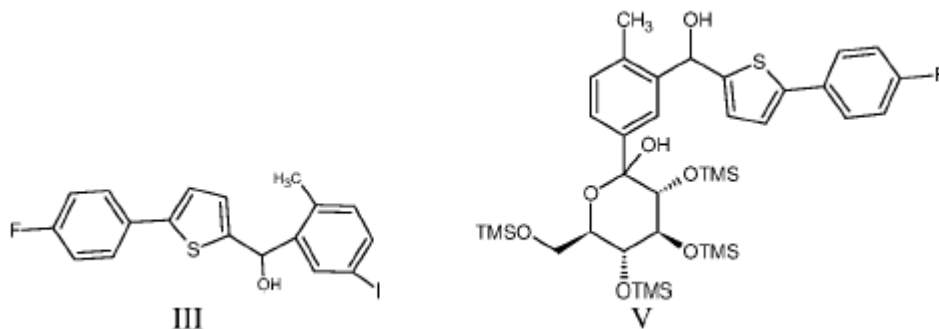
- 10 En una realización, la glucono-1, 5-lactona se prepara por un proceso de fermentación de tipo continuo. El proceso comprende el uso del proceso aerobio de fermentación oxidativa en conversión de jarabe de glucosa. para producir glucono-delta lactona.

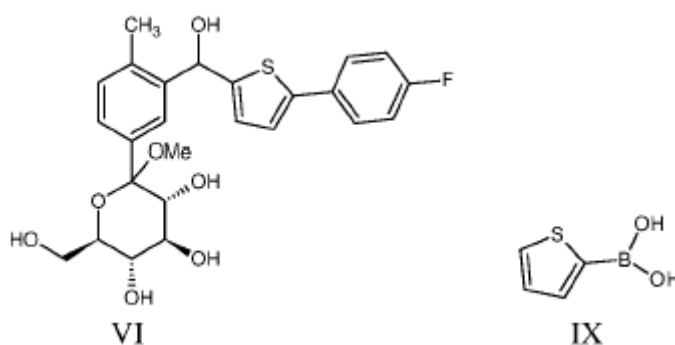
En una realización, la glucono-1, 5-lactona se prepara mediante un proceso de conversión de gluconato de sodio a ácido glucónico a través del método de intercambio iónico seguido por conversión a glucono-1, 5-lactona.

- 15 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de lo siguiente:



En una realización, la presente invención proporciona un método para producir canagliflozina al utilizar un compuesto de la fórmula III, V o VI.





En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden canagliflozina o sal de la misma obtenida mediante los procesos descritos en este documento, tienen un tamaño de partícula D_{50} y D_{90} de menos de aproximadamente 150 micras, preferiblemente menos de aproximadamente 100 micras, más preferiblemente menos de aproximadamente 50 micras, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 20 micras, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 15 micras y a lo sumo preferiblemente menos de aproximadamente 10 micras. El tamaño de partícula divulgado en este documento se puede obtener mediante, por ejemplo, cualquier método de molienda, trituración, micronizado u otro método de reducción de tamaño de partícula conocido en la técnica para llevar la canagliflozina en estado sólido a cualquiera de los rangos de tamaño de partícula deseados anteriores.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina que tiene pureza química de aproximadamente 99.9% según se mide por HPLC.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina que tiene pureza estereoquímica de aproximadamente 100% según se mide por HPLC.

En una realización, la canagliflozina obtenida es sustancialmente libre de 1-(alfa-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno, según se mide por HPLC.

En una realización, la canagliflozina obtenida es sustancialmente libre de 1-(beta-D-glucopiranosil)-2-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno, según se mide por HPLC.

En una realización, la canagliflozina obtenida es sustancialmente libre de 1-(beta-D-glucopiranosil)-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil] benceno, según se mide por HPLC.

En una realización, la canagliflozina obtenida es sustancialmente libre de 1-(beta-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fenil)-2-tienilmetil] benceno, según se mide por HPLC.

En la presente solicitud, el término "sustancialmente libre" significa una cantidad que es menor de 0.10% p/p con respecto a canagliflozina, según se determina por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa que es estable y en el que el contenido de humedad no aumenta en más de 0.4% cuando se expone durante un periodo de 48 horas a una temperatura 25°C y 60% de humedad relativa

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa que es estable y en el que el contenido de humedad no aumenta en más de 0.4% cuando se expone durante un periodo de 48 horas a una temperatura 25°C y 90% de humedad relativa.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa que comprende aislar canagliflozina amorfa a partir de una suspensión de canagliflozina en un único solvente.

El solvente se puede seleccionar del grupo que consiste de ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y similares; hidrocarburos tales como ciclohexano, n-heptano, tolueno, xileno y similares; éteres tales como éter de diisopropilo, éter de metil butilo terciario, tetrahidrofurano y similares; cetona tal como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol; solventes clorinados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares y mezclas de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa que comprende;

a) preparación de canagliflozina mediante un proceso como se describió anteriormente;

- b) opcionalmente tratar la canagliflozina de la etapa 'a' con un solvente alcohólico;
- c) opcionalmente eliminar el solvente de la etapa 'b';
- d) agregar el solvente de hidrocarburo a la etapa 'a' o etapa 'b' o etapa 'c'; y
- e) aislar canagliflozina amorfa de la etapa 'd'.

5 El solvente alcohólico en la etapa anterior 'b' se puede seleccionar del grupo que consiste de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y similares.

10 La eliminación del solvente en la etapa 'c' anterior se puede lograr mediante una evaporación sustancial o completa del solvente; o al concentrar la solución, enfriar la solución si es necesario y filtrar el sólido obtenido. La solución también se puede evaporar completamente, por ejemplo, utilizando un rotavapor, un secador de paletas de vacío o en un reactor convencional a vacío por encima de aproximadamente 720 mm Hg.

El solvente de hidrocarburo en la etapa anterior 'd' se puede seleccionar del grupo que consiste de un hidrocarburo alifático o hidrocarburo aromático. El solvente alifático de hidrocarburo se selecciona del grupo que consiste de n-hexano, ciclohexano y n-heptano y el solvente aromático de hidrocarburo se selecciona del grupo que consiste de tolueno, benceno, xileno.

15 El aislamiento de canagliflozina amorfa en la etapa 'd' se puede lograr mediante secado por pulverización, liofilización, filtración, destilación o centrifugación.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa que comprende;

a) preparación de canagliflozina mediante un proceso como se describió anteriormente;

20 b) opcionalmente tratar la canagliflozina de la etapa 'a' con metanol;

c) opcionalmente eliminar el solvente de la etapa 'b';

d) agregar ciclohexano solvente a la etapa 'a' o etapa 'b' o etapa 'c'; y

e) aislar canagliflozina amorfa de la etapa 'd'.

25 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa que comprende:

a) someter canagliflozina a tratamiento con un único solvente de hidrocarburo; y

b) aislar la canagliflozina amorfa.

30 El solvente de hidrocarburo en la etapa 'a' se puede seleccionar del grupo que consiste de un solvente alifático de hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste de n-hexano, ciclohexano y n-heptano y solvente de hidrocarburo aromático seleccionado del grupo que consiste de tolueno, benceno y xileno.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa que comprende:

a) someter canagliflozina a tratamiento con ciclohexano; y

b) aislar la canagliflozina amorfa.

35 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa que comprende convertir canagliflozina cristalina (1-S) a canagliflozina amorfa.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa caracterizado por el espectro de difracción de rayos X (XRD) como se representa en la figura 4.

40 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa caracterizado por el termograma de exploración calorimétrica diferencial (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente $59.9 \pm 2^\circ\text{C}$ y $191.83 \pm 2^\circ\text{C}$

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa caracterizado por el termograma de exploración calorimétrica diferencial (DSC) que está sustancialmente de acuerdo con la figura 5.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa caracterizado por el perfil de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 2% a aproximadamente 3% de pérdida de peso desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C.

5 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa caracterizado por el termograma de análisis termogravimétrico, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 6.

En una realización, la presente invención proporciona el proceso para la preparación de hemihidrato de canagliflozina cristalina que comprende convertir canagliflozina cristalina a hemihidrato de canagliflozina cristalina.

En una realización, la presente invención proporciona el proceso para la preparación de hemihidrato de canagliflozina cristalina que comprende convertir canagliflozina amorfa a hemihidrato de canagliflozina cristalina sin siembra.

10 En una realización, la presente invención proporciona el proceso para la preparación de hemihidrato de canagliflozina cristalina que comprende convertir canagliflozina cristalina a hemihidrato de canagliflozina cristalina sin siembra.

En una realización, la presente invención proporciona el proceso para la preparación de hemihidrato de canagliflozina cristalina que comprende:

a) tratar canagliflozina con un solvente para obtener una solución o una suspensión;

15 b) opcionalmente agregar un antisolvente a la etapa 'a'; y

c) aislar hemihidrato de canagliflozina cristalina.

20 El solvente en la etapa 'a' se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, tert-butanol; cetonas tales como acetona, metil isobutil cetona; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; sulfóxido de dimetilo; nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo; éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil t-butilo, 1,4- dioxano, tetrahidrofurano; hidrocarburos tales como heptano, benceno, tolueno, ciclohexano, metil ciclohexano y tolueno, agua; o mezclas de los mismos.

25 El antisolvente en la etapa 'b' se puede seleccionar del grupo que consiste de agua, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol; hidrocarburos tales como heptano, benceno, tolueno, ciclohexano, metil ciclohexano y tolueno; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil t-butilo; y similares o mezclas de los mismos.

La canagliflozina utilizada en la preparación de hemihidrato de canagliflozina cristalina puede ser canagliflozina cristalina o canagliflozina amorfa.

30 En una realización, la presente invención proporciona el proceso para la preparación de hemihidrato de canagliflozina cristalina que comprende aislar hemihidrato de canagliflozina cristalina canagliflozina a partir de una mezcla de acetona y agua sin siembra.

En una realización, la presente invención proporciona monohidrato de canagliflozina cristalina.

35 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por el espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflexiones de pico a aproximadamente 13.0, 15.7, 17.6, 20.0 y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por el espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflexiones de pico a aproximadamente 6.7, 13.0, 15.7, 17.6, 20.0, 25.0 y 33.5 ± 0.2 grados 2 theta.

40 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por el espectro de difracción de rayos X (XRD) como se representa en la figura 1.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por el termograma de exploración calorimétrica diferencial (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 62 ± 2 °C.

45 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por el termograma de exploración calorimétrica diferencial (DSC), que está sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

50 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por perfil de análisis termogravimétrico que muestra aproximadamente 3% a aproximadamente 5% de pérdida de peso desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 150°C.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por el termograma de TGA, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 3.

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado al tener un contenido de agua que varía desde 3% hasta aproximadamente 5% según se mide utilizando el método Karl Fischer.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por el espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflexiones de pico a aproximadamente 13.0, 15.7, 17.6, 20.0 y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta y termograma de exploración calorimétrica diferencial (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 62 $\pm 2^\circ\text{C}$.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por el espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflexiones de pico a aproximadamente 13.0, 15.7, 17.6, 20.0 y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 1 y termograma de exploración calorimétrica diferencial (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 62 $\pm 2^\circ\text{C}$, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

El contenido teórico de agua del monohidrato de canagliflozina cristalina obtenido de acuerdo con la presente invención es aproximadamente 3.9%.

En una realización, la presente invención un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina se caracteriza adicionalmente por el termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 3 a aproximadamente 5% determinada sobre el rango de temperatura de 50 $^\circ\text{C}$ a 100 $^\circ\text{C}$ y tasa de calentamiento 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 3.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado adicionalmente por el termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 3 a aproximadamente 5% determinada sobre el rango de temperatura de 50 $^\circ\text{C}$ a 100 $^\circ\text{C}$ y tasa de calentamiento 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 3 y el análisis DSC.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por al menos uno de los siguientes:

a) espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflexiones de pico a aproximadamente 13.0, 15.7, 17.6, 20.0 y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta.

b) termograma de exploración calorimétrica diferencial (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 62 $\pm 2^\circ\text{C}$.

c) perfil de análisis termogravimétrico que muestra aproximadamente 3% a aproximadamente 5% de pérdida de peso desde aproximadamente 50 $^\circ\text{C}$. a aproximadamente 100 $^\circ\text{C}$.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina que comprende el aislamiento a partir de una mezcla de agua y un solvente orgánico.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina que comprende el aislamiento a partir de una mezcla de agua y un solvente orgánico sin siembra.

En una realización, el solvente orgánico se puede seleccionar del grupo que consiste de ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; cetonas tales como acetona, metil etil cetona y similares; hidrocarburos tales como tolueno, hexano, ciclohexano, xileno, n-heptano y similares; sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo y similares, agua o mezclas de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina mediante el método solvente-antisolvente.

En una realización, el solvente se puede seleccionar del grupo que consiste de ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo y similares; cetonas tales como acetona, metil isobutil cetona y similares; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, heptano, hexano y similares; agua o una mezcla de los mismos.

En una realización el antisolvente se puede seleccionar del grupo que consiste de heptano y agua.

En una realización, la presente invención proporciona la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina utilizando acetona como solvente y agua como un antisolvente.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina que comprende disolver canagliflozina en acetona y agregar agua como un antisolvente para precipitar monohidrato de canagliflozina cristalina.

En una realización, la adición de agua a una solución de canagliflozina en acetona se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 30°C.

En una realización, la masa de reacción se agita durante un periodo de aproximadamente 3 a 8 horas.

5 En una realización, el monohidrato de canagliflozina cristalina precipitado se aísla mediante los métodos tales como filtración, centrifugación y similares.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina que comprende el aislamiento de monohidrato de canagliflozina cristalina a partir de una mezcla de acetona y agua sin siembra.

10 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina que comprende el aislamiento a partir de una mezcla de acetato de etilo y agua.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para el aislamiento de monohidrato de canagliflozina cristalina a partir de un sistema de solventes que comprende acetato de etilo y agua y sin solvente adicional.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina que comprende:

- 15 a) tratar canagliflozina con acetato de etilo;
b) calentar la mezcla de reacción anterior de la etapa "a";
c) adición de agua en la etapa anterior "b";
d) enfriar la mezcla anterior de "c";
e) aislar el monohidrato de canagliflozina cristalina precipitado.

20 En una realización, en la etapa a) del proceso anterior se trata canagliflozina con acetato de etilo.

En una realización, en la etapa b) del proceso anterior la suspensión de canagliflozina en acetato de etilo se calienta para obtener una solución.

En una realización, la suspensión de canagliflozina en acetato de etilo se calienta a una temperatura de aproximadamente 35-40°C.

25 En una realización, en la etapa c) del proceso anterior se agrega agua a una solución de canagliflozina.

En una realización, la adición de agua a una solución canagliflozina en acetato de etilo se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 35-40°C.

En una realización, la mezcla de reacción que comprende canagliflozina, acetato de etilo y agua se agita durante un periodo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 90 min.

30 En una realización, en la etapa d) del proceso anterior la mezcla de reacción que comprende canagliflozina, acetato de etilo y agua se enfría a una temperatura de aproximadamente -5 a aproximadamente 25°C. Preferiblemente, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 0-5°C.

En una realización, en la etapa e) del proceso anterior el monohidrato de canagliflozina cristalina, precipitado a partir de una mezcla de acetato de etilo y agua se aísla mediante los métodos tales como filtración, centrifugación y similares.

35 En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina que comprende aislar monohidrato de canagliflozina cristalina a partir de una mezcla de acetato de etilo y agua sin siembra.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina, que comprende aislar monohidrato de canagliflozina cristalina a partir de una solución acuosa.

40 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina, que comprende:

- a) tratar canagliflozina con agua;
b) enfriar la mezcla de reacción de la etapa b); y
c) aislar el monohidrato de canagliflozina cristalina precipitado

45 En una realización, en la etapa a) del proceso anterior se trata la canagliflozina con agua.

En una realización, en la etapa b) del proceso anterior la suspensión de canagliflozina en agua se enfría a una temperatura de aproximadamente -5 a aproximadamente 20°C. Preferiblemente, la suspensión se enfría a una temperatura de aproximadamente 0-5°C.

5 En una realización, en la etapa c) del proceso anterior, el monohidrato de canagliflozina cristalina precipitado se filtra y aísla mediante los métodos tales como filtración, centrifugación y similares.

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina que comprende el aislamiento a partir de una solución acuosa sin siembra.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa.

10 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de canagliflozina amorfa como un sólido espumoso.

En una realización, la canagliflozina, el material de partida utilizado en la preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina, es canagliflozina amorfa.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de sesquihidrato de canagliflozina.

15 En una realización, el sesquihidrato de canagliflozina se caracteriza por termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 5.1% a aproximadamente 6.1% determinada sobre el rango de temperatura de 50°C a 100°C y tasa de calentamiento 10°C/min.

20 En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de sesquihidrato de canagliflozina cristalina caracterizado por tener un contenido de agua que varía desde 5.1% a aproximadamente 6.1% según se mide utilizando método Karl Fischer.

Configuraciones instrumentales para HPLC: Reactivos y Solventes: Dihidrógeno fosfato de potasio, ácido o-fosfórico, Metanol, Acetonitrilo, Agua. Columna: Hypersil BDS C8, 250 X 4.6 mm, 5µ.

25 Configuraciones instrumentales para XRPD: Las mediciones se realizaron sobre el modelo XPERTPRO del difratómetro de rayos X de Philips (PANalytical) Detector: acelerador X' [1] utilizando lámpara de Cu con el tipo y la longitud de onda de la radiación de rayos X: K-Alpha 1 [A] y 1.54060 bajo las siguientes condiciones: Configuración del generador: 40 mA/45 kV, Tiempo por etapa: 50, Tamaño de etapa: 0.0170, Ancho máximo 2.00 y ángulo de inicio (°2 theta) 2.0 y Ángulo final: 50.0, Tipo de escaneo: continuo; medición realizada a 25°C. El instrumento XRPD se calibra utilizando el estándar de sílica NIST SRM 6-40C y el NIST SRM 1976 Alumina.

30 Configuraciones instrumentales para DSC: el termograma DSC se midió con un calorímetro de barrido diferencial (DSC 822, Mettler Toledo) a una tasa de barrido de 10°C por minuto en el rango de temperatura del rango de "30°C a 300°C". El módulo DSC fue calibrado con estándar de indio y zinc.

Configuraciones instrumentales para TGA: Nombre del instrumento: TGA Q 500; Método: Se tomaron 5-8 mg de muestra en una bandeja de platino y se calentaron a 10°C/minuto desde la temperatura ambiente hasta 250°C.

35 Método para medir el contenido de agua Se expusieron aproximadamente 10 g de canagliflozina a condiciones de 25°C y 60% de humedad relativa y 25°C y 90% de humedad relativa. Aproximadamente 300 mg de muestra se extrajeron cada vez a intervalos oportunos de 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas de las condiciones y se probaron para determinar la descripción y el contenido de agua por KF. El contenido de agua se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{contenido de agua (\%)} = \frac{\text{lectura de Burette} \times \text{factor K.F.}}{\text{peso de la muestra en mg}} \times 100$$

40

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a un experto en la técnica practicar la invención y son solo ilustrativos de la invención. Los ejemplos no se deben leer como limitantes del alcance de la invención. La invención abarca solo las realizaciones cubiertas por el presente conjunto de reivindicaciones.

Ejemplos Ejemplo 1: Preparación del compuesto de la fórmula-II

45 Una mezcla de ácido 5-yodo-3-metil benzoico (100 gm), dicloruro de metileno (500 ml) y dimetil formamida (1.2 ml) se agitó y a este se agregó cloruro de oxalilo (42.4 ml) a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó durante un periodo de 4 hr a una temperatura de 25-30°C. La mezcla de reacción se destiló y al residuo se agregó dicloruro de metileno para obtener una solución clara. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C. A la mezcla de reacción, se agregó cloruro de aluminio (55.83 gm) y 2-(4-fluorofenil) tiofeno (67.93 gm) en dicloruro de metileno a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó y a esta mezcla se agregó agua y se separaron las capas. La capa orgánica se destiló bajo vacío a 35-40°C y a esta se agregó metanol para obtener una suspensión. La suspensión se agitó durante 30 min a 25-30°C seguido por

50

filtración y lavado con metanol. El producto se secó a 40-45°C para obtener 152 gm del producto. ¹H RMN (300 Mhz, DMSO d₆) que tiene picos a 2.4, 7.09, 7.17, 7.26, 7.40, 7.73-7.81, 7.83, 8.01.

Ejemplo 2: Preparación del compuesto [5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il] (5-yodo-2-metilfenil) metanol (III):

5 A una mezcla de [5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il](5-yodo-2-metilfenil)metanona (150 gm) en dicloruro de metileno (750 ml) se agregaron borohidruro de sodio (20.26 gm) y metanol (150 ml) a 25-30°C durante un periodo de 90-120 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 hrs. A la mezcla de reacción, se agregó agua seguida por adición de HCl ac. 1:1 a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó y se separaron las capas. La capa orgánica se destiló bajo vacío. Al residuo se agregó n-heptano para obtener una suspensión. La mezcla de reacción se agitó durante 1.0 hr y se filtró y lavó con n-heptano. El producto se secó a 40-45°C para obtener 142.5 gm del producto del título. ¹H RMN (300 Mhz, DMSOd₆) que tiene picos a 2.18, 5.97, 6.29, 6.79, 6.94, 7.16-7.26, 7.52, 7.58-7.62, 7.85.

Ejemplos 3: Preparación del compuesto [5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il] (5-yodo-2-metilfenil) metanol (III)

La anterior reacción se repitió sin tratamiento con ácido clorhídrico acuoso.

Ejemplo 4: Preparación de 2, 3, 4, 6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-gluconolactona (IV):

15 Una mezcla de D-glucono-1,5-lactona (30 g), THF (tetrahidrofurano, 300 ml) y N-metilmorfolina (130 ml) se enfrió a una temperatura de aproximadamente 0 a -10°C. se agregó cloruro de trimetil sililo (130 ml). La masa de reacción se agitó y mantuvo durante un periodo de aproximadamente 60 min. La temperatura de la masa de reacción se incrementó a 25-30°C. La masa de reacción se mantuvo durante 4-5 hrs y se enfrió a 0-10°C. A la masa de reacción se agregaron tolueno y agua. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 10-15°C. Se separaron las capas y la capa de tolueno se lavó con solución de dihidrógeno de fosfato de sodio en agua. La capa de tolueno se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se destiló bajo vacío para obtener 70 g de producto del título. Pureza GC: 95.14%

Ejemplo 5: Preparación de 1-(1-metoxiglucopiranosil)-4-metil-3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilhidroxometil)benceno (VI)

25 Una mezcla de [5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il](5-yodo-2-metilfenil)metanol (15 g), tetrahidrofurano (75 ml), 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-gluconolactona (21.43 g) y tolueno (75 ml) bajo nitrógeno se enfrió a -60 a aproximadamente -70°C. A la mezcla de reacción se agregó n-butil litio (75 ml) en hexano. La mezcla de reacción se mantuvo durante 2 hrs. A esta masa de reacción se agregó ácido metanosulfónico (13.6 g) en solución de metanol (75 ml). La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 25-30°C y se mantuvo durante 5-6 hrs. La masa de reacción se detuvo con solución de bicarbonato de sodio saturada. A la masa de reacción se agregó acetato de etilo. Se separaron las capas. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se destiló bajo vacío. Al residuo se agregó tolueno (150 ml) y se agitó para obtener una solución. A ésta se agregó n-Hexano (500 ml). La masa de reacción se mantuvo durante 1-2 hrs a 25-30°C. El producto se aisló mediante filtración y se secó a 25-30°C bajo vacío para obtener 14 gms del producto. ¹H-RMN (DMSO, d₆, 300 MHz): 2.24, 2.9, 3.55, 3.75, 4.53, 4.66-4.70, 4.96, 5.68, 6.82-6.91, 7.14-7.24, 7.35, 7.60-7.65.

Ejemplo 6: Preparación de canagliflozina (I):

35 Una mezcla de 1-(1-metoxiglucopiranosil)-4-metil-3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilhidroxometil)benceno (10 g) y cloruro de metileno (100 ml) se enfrió a una temperatura de aproximadamente -70 a aproximadamente -75°C. A la masa de reacción se agregó lentamente trietilsilano (8 ml). La masa de reacción se mantuvo durante un periodo de aproximadamente 15 a 30 min. A la masa de reacción se agregó eterato de dietilo de trifluoruro de boro (10 ml). La temperatura de la masa de reacción se elevó a 0°C. La masa de reacción se mantuvo durante un periodo de aproximadamente 2-3 hrs. A la masa de reacción se agregó solución de bicarbonato de sodio saturada. La masa de reacción se mantuvo durante un periodo de aproximadamente 30 a 90 min. La masa de reacción se destiló bajo vacío. A la masa de reacción se agregaron acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua y solución salina. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se trató con carbono activado y se filtró. El filtrado se destiló bajo vacío para obtener un sólido espumoso.

Ejemplo 7: Preparación de canagliflozina cristalina:

45 La canagliflozina (100 g) se disolvió en acetato de etilo (300 ml) para conseguir solución clara. A esta solución se agregaron éter de metil butilo terciario (1200 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a 25-30°C durante 12 hrs. El filtro sólido, se lavó con éter de metil butilo terciario para obtener 60 gm de producto del título.

Ejemplo 8: Preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina:

50 El sólido obtenido en el ejemplo 6 se disolvió en acetona (14 ml) al agitar a una temperatura de aproximadamente 25-30°C. A esta solución se agregó lentamente agua (105 ml) a 25-30°C. La masa de reacción se mantuvo durante 4-5 hrs a 25-30°C. El monohidrato de canagliflozina cristalina precipitado se aisló mediante filtración y se secó a 25-30°C bajo vacío para obtener 7 gms de producto del título. Pureza HPLC: 99.99%, pureza estereoquímica: 100% XRD de monohidrato de canagliflozina cristalina: 13.0, 17.8, 20.0 y 24.6 ±0.2 grados 2 theta

Po.[°2Th]	Separación d [A°]	Rel.Int[%]	Po.[°2Th]	Separación d- [A°]	Rel.Int[%]
3.5	24.8	3.42	17.8	5.01	40.77
6.7	13.09	8.96	20	4.42	100
13	6.77	29.31	24.5	3.55	31.81
15.7	5.62	28.22	33.4	2.67	4

Ejemplo 9: Preparación de hemihidrato de canagliflozina cristalina (I)

5 El sólido obtenido en el ejemplo 7 se disolvió en acetato de etilo (40 ml). A esta solución se agregó éter de dietilo (150 ml) y agua (1.0 ml) a 25-30°C. La masa de reacción se mantuvo durante un periodo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 hrs. El producto se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío para obtener 6 gm de producto del título.

Ejemplo 10: Preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina

10 Una mezcla de canagliflozina amorfa (10 g) en agua (150 ml) se mantuvo durante un periodo de aproximadamente 2-3 hrs a 25-30°C. La mezcla de reacción se enfrió a 5-10°C y se mantuvo durante un periodo de aproximadamente 2-3 hrs. Monohidrato de canagliflozina cristalina se aisló mediante filtración y se secó a 25-30°C bajo vacío para obtener 10 gm de producto del título.

15 Ejemplo 11: Preparación de monohidrato de canagliflozina cristalina: Una mezcla de canagliflozina amorfa (10 g) en acetato de etilo (20 ml) se preparó a una temperatura de aproximadamente 25-30°C. La mezcla de reacción se calentó a 35-40°C y se mantuvo hasta que se obtuvo una solución clara. A ésta se agregó agua (600 ml) a 35-40°C y la masa de reacción se mantuvo durante un periodo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 90 min a 35-40°C. La mezcla de reacción luego se enfrió a 0-5°C y se mantuvo durante aproximadamente 2-3 hrs. El monohidrato de canagliflozina cristalina se aisló mediante filtración y se secó a 25-30°C bajo vacío para obtener 9 gm de producto del título.

20 Ejemplo 12: Preparación monohidrato de canagliflozina cristalina: una mezcla de canagliflozina amorfa (7.0 gms) y acetona (14 ml) se agitó para obtener una solución clara a 25-30°C. A esta se agregó agua (105 ml) lentamente a través del embudo de adición a 25-30°C. La masa de reacción se mantuvo durante 17 hrs a 25-30°C. El sólido se filtró y se secó a 25-30°C bajo vacío para obtener 6 gm de producto del título.

25 Ejemplo 13: Preparación monohidrato de canagliflozina cristalina: una mezcla de canagliflozina amorfa (2.0 gm) y acetona (20 ml) se agitó para obtener una solución clara. A ésta se agregó lentamente agua (60 ml) a 25-30°C. La masa de reacción se mantuvo durante 15-20 min a 25-30°C. El aceite de la mezcla se separó y se cargó en un matraz limpio. A éste se agregó agua lentamente a 25-30°C. La masa de reacción se mantuvo durante 30-60 min a 25-30°C. El monohidrato de canagliflozina cristalina se aisló mediante filtración y se secó a 25-30°C bajo vacío para obtener 1.7 gms de producto del título.

Ejemplo 14: Preparación de canagliflozina (I)

30 Una mezcla de 5-(4-fluorofenil)tiófen-2-il[(5-yodo-2-metilfenil) metanol (10 gm), tetrahidrofurano (25 ml), 2, 3, 4, 6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-gluconolactona (33 gm) y tolueno (25 ml) se enfrió a -60 a aproximadamente -70°C. A la masa de reacción se agregó solución 1.6 M n-butil litio (70 ml) en hexano. La mezcla de reacción se mantuvo y a ésta se agregó ácido metansulfónico (65 gm) en metanol. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 20-30°C y se mantuvo durante 17 hrs. La masa de reacción se detuvo con bicarbonato de sodio. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dicloruro de metileno. La capa de dicloruro de metileno se lavó con solución salina y se destiló bajo vacío a 35-40°C para obtener la masa oleosa. A la masa oleosa obtenida se agregó dicloruro de metileno y se agitó para conseguir solución clara. A la masa de reacción se agregó trietilsilano (15 ml). La masa de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente -60 a -70°C y se agregó lentamente eterato de dietilo de trifluoruro de boro (10 ml). La masa de reacción se mantuvo durante un periodo de aproximadamente 2 hrs. Después de finalizar la reacción, se detuvo la masa de reacción con solución de bicarbonato de sodio y el dicloruro de metileno se destiló de la mezcla de reacción y se agregó acetato de etilo y se separaron las capas. La capa de acetato de etilo se destiló bajo vacío para obtener la masa oleosa. A ésta se agregó acetato de etilo (24 ml) para conseguir solución clara. A esta mezcla se agregó éter de metil tert-butilo (120 ml) y agua (1 ml) y se agitó durante 12 hrs a 20-30°C. El sólido obtenido se filtró, se lavó con éter de metil tert-butilo y se secó para conseguir 5-6 gm de producto.

45 Una mezcla del producto anterior y se calentó acetato de etilo (25 ml) a 40-45°C para conseguir una solución clara. A esta solución se agregó éter de metil tert-butilo (75 ml) y agua (0.5 ml). La solución se enfrió gradualmente a 25-30°C y se agitó durante 12 hrs. Se filtró el producto y se lavó con éter de metil tert-butilo para conseguir la torta húmeda del

producto, peso en húmedo: 4-5 gm. Pureza HPLC: 99.60% ¹H RMN (300 Mhz, DMSO_d₆) que tiene picos a 2.25, 3.19, 3.36, 3.68, 3.95, 4.12, 4.45, -, 4.74, 4.95, 6.79, 7.13-7.27, 7.59. Contenido de agua: 2.12%, Punto de fusión: 96.6°C - 98.3°C, FT-IR (KBr): 3590, 3549, 3477, 3409, 3273 (OH), 2902, 1508, 1232, DSC: 104.07°C.

- 5 Ejemplo 15: Preparación de canagliflozina amorfa: Una mezcla de canagliflozina amorfa (40 g) y metanol (240 ml) se agitó a 25-30°C para conseguir una solución clara. La solución se filtró sobre lecho hiflo y se destiló bajo vacío a 35-40°C para conseguir un sólido espumoso. A este sólido espumoso se agregó ciclohexano (400 ml) a 25-30°C y se agitó durante 2 hrs. El producto se filtró, se lavó con ciclohexano y se secó a 40-45°C producto del título. Pureza HPLC: 99.95%, DSC: 60.25°C, Contenido de ciclohexano: 1379 ppm.

Resultados del estudio higroscópico para la canagliflozina obtenida según el ejemplo 16

10

Punto de tiempo	Inicial	1 hr	1 hrs	4 hrs	8 hrs	12 hrs	24 hrs	48 hrs
		25°C/60% de HR						
Descripción	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco
Contenido de humedad en KF (%)	2.19	2.22	2.29	2.33	2.35	2.39	2.42	2.49
		25°C/90% de HR						
Descripción	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco	Polvo blancuzco
Contenido de humedad en KF (%)	2.19	2.36	2.48	2.52	2.69	2.87	3.17	3.48

Ejemplo 16: Preparación de hemihidrato de canagliflozina cristalina

- 15 Método 1: A una solución de canagliflozina amorfa en acetona se agregó agua en forma de gotas. La masa de reacción se agitó durante 18 hrs a 25-30°C. El producto se filtró y lavó con acetona y agua y se secó bajo vacío para obtener 2.5 gm del producto del título. Contenido de agua: 2.70%.

Método 2: A una solución de canagliflozina amorfa se agregó en acetato de etilo éter de dietilo y agua. La mezcla de reacción se agitó a 25-30°C durante 18 hrs El producto se filtró y lavó con acetato de etilo y éter de dietilo para obtener 2.7 gm de producto del título. Contenido de agua: 2.66%, Pureza HPLC: 99.95%.

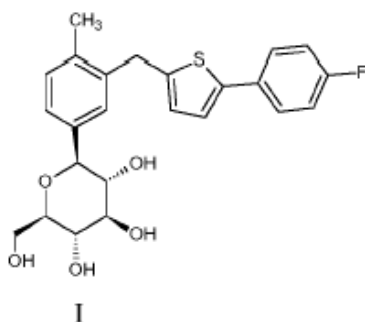
- 20 Ejemplo 17: Preparación de canagliflozina amorfa: una mezcla de hemihidrato de canagliflozina cristalina y metanol se agitó a 25-30°C para conseguir solución clara. La solución se filtró y se destiló bajo vacío para obtener sólido espumoso. A éste sólido espumoso se agregó ciclohexano a 25-30°C. El producto se filtró y lavó con ciclohexano para obtener producto del título, se secó a 40-45°C; Pureza HPLC: 99.49%

Ejemplo 18: Preparación de canagliflozina cristalina.

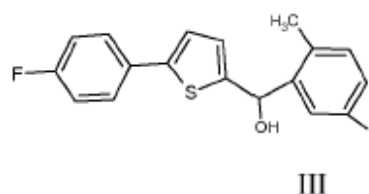
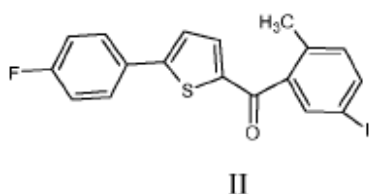
- 25 La canagliflozina (100 g) se disolvió en acetato de etilo (300 ml) para conseguir solución clara. A esta solución se agregaron éter de metil butilo terciario (1200 ml) y agua (8 ml). La mezcla se agitó a 25-30°C durante 12 hrs. El sólido se filtró y lavó con éter de metil butilo terciario para obtener 52 gm de producto del título.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de canagliflozina, un compuesto de la fórmula I que comprende:



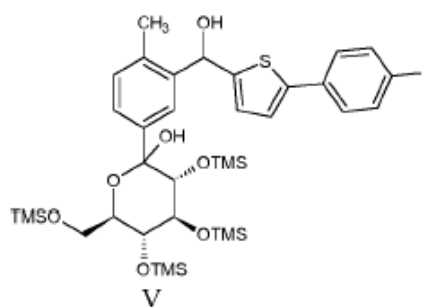
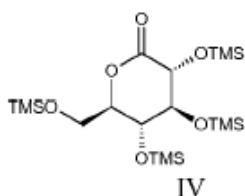
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un agente de reducción



5

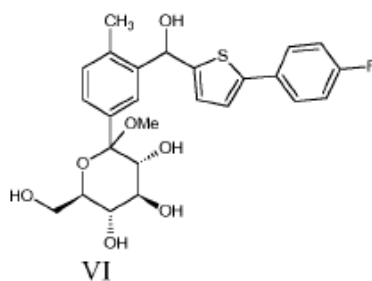
para obtener un compuesto de la fórmula III;

b) acoplar el compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV



para obtener un compuesto de la fórmula V;

10 c) convertir el compuesto de la fórmula V a un compuesto de la fórmula VI; y



d) convertir el compuesto de la fórmula VI al compuesto de la fórmula I.

2. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que en la etapa "a" el agente de reducción se selecciona del grupo que consiste de diborano, diazeno, borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, hidruro de aluminio litio y hidruro de diisobutil aluminio y hidruro de aluminio.

15

3. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que en la etapa "a" el compuesto de la fórmula II se reduce al compuesto de la fórmula III en ausencia de un ácido de Lewis.

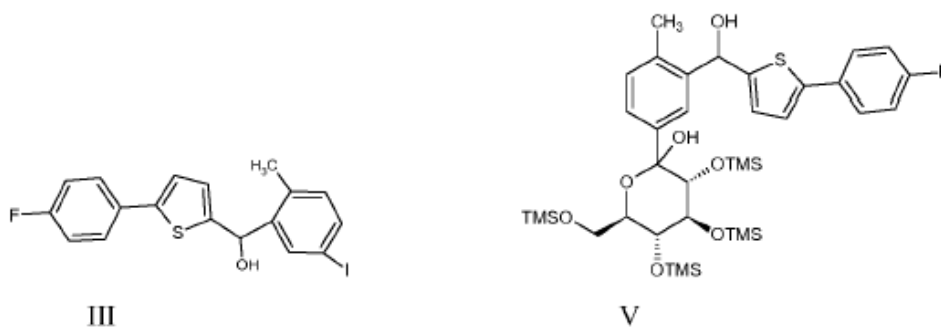
4. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que en la etapa "b" la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste de n-butil litio, sec-butil litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y complejo de cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de litio.

5. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que en la etapa "c" el compuesto de la fórmula V se convierte a compuesto de la fórmula VI en presencia de un ácido.

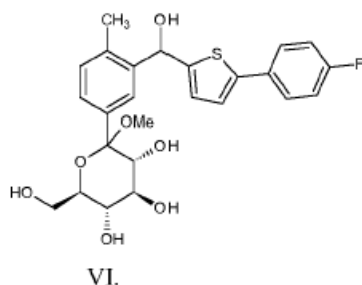
6. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que en la etapa "d" el compuesto de la fórmula VI se convierte a compuesto de la fórmula I al tratar con un agente de reducción.

7. El proceso como se reivindica en la reivindicación 6, en el que el agente de reducción es trietil silano.

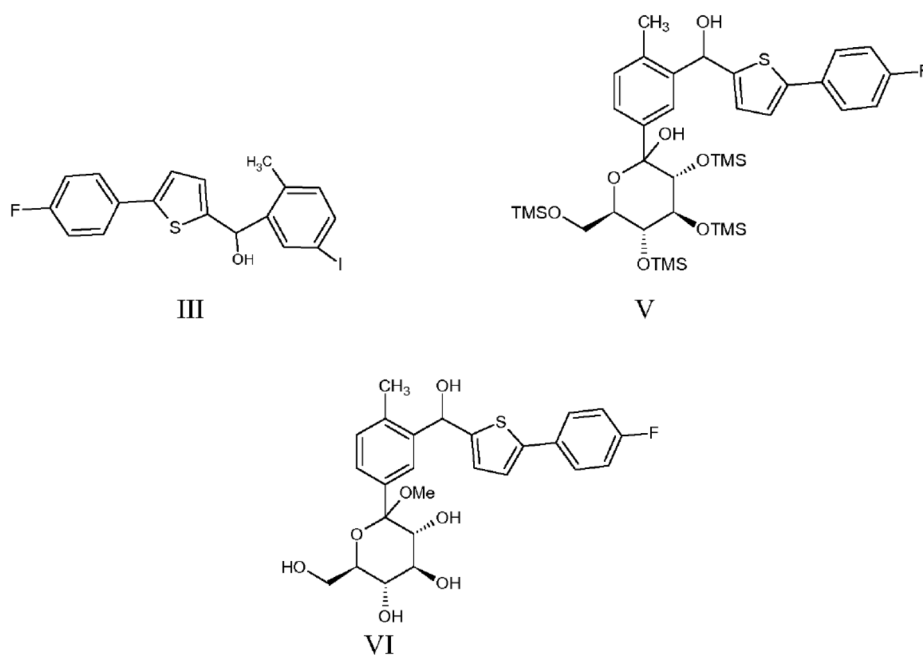
8. Un compuesto seleccionado de lo siguiente:



10



9. Uso de compuestos de la fórmula III, V o VI para la preparación de canagliflozina



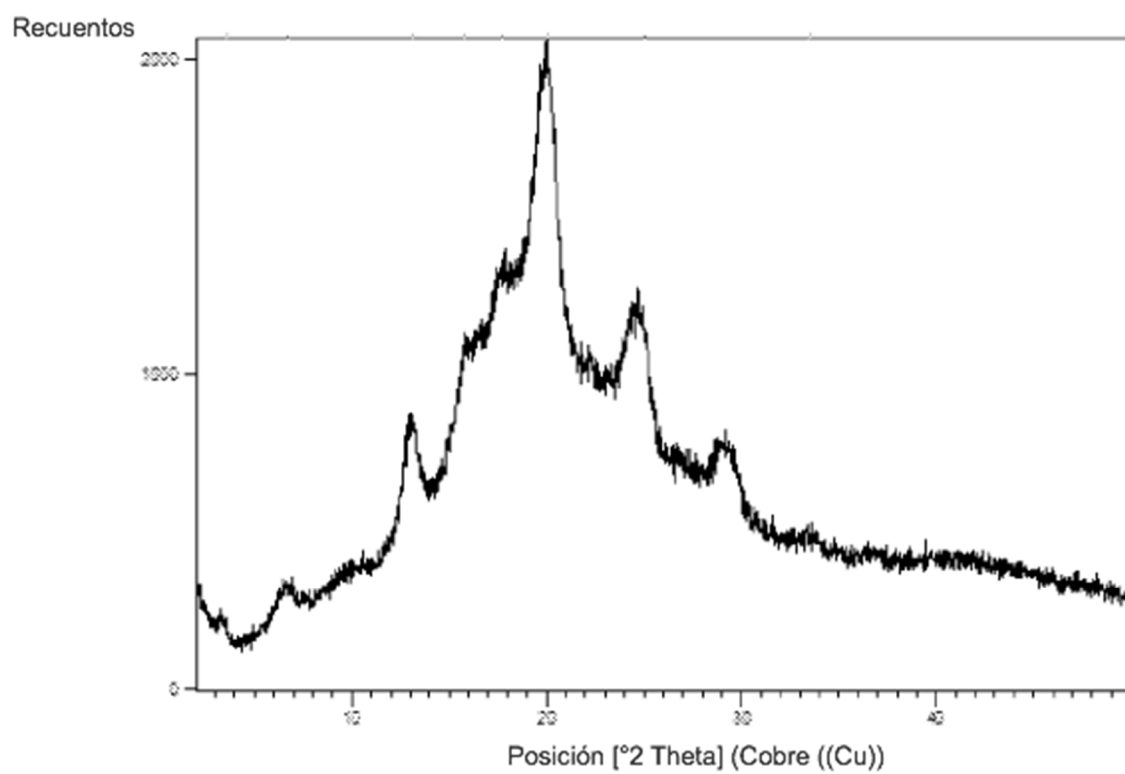
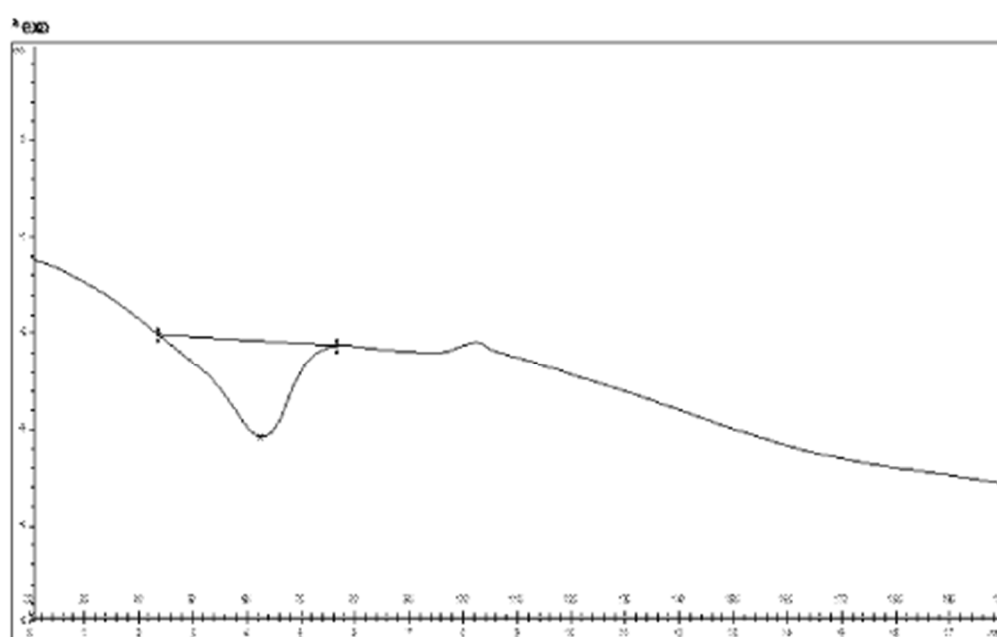


Fig 2/6



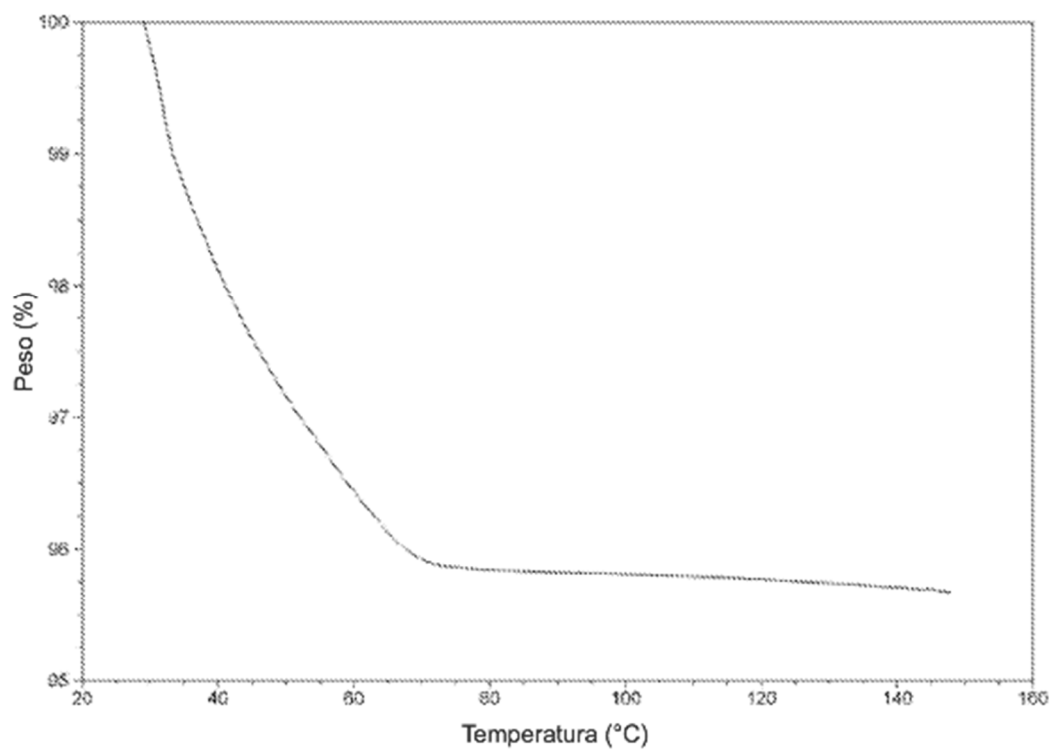
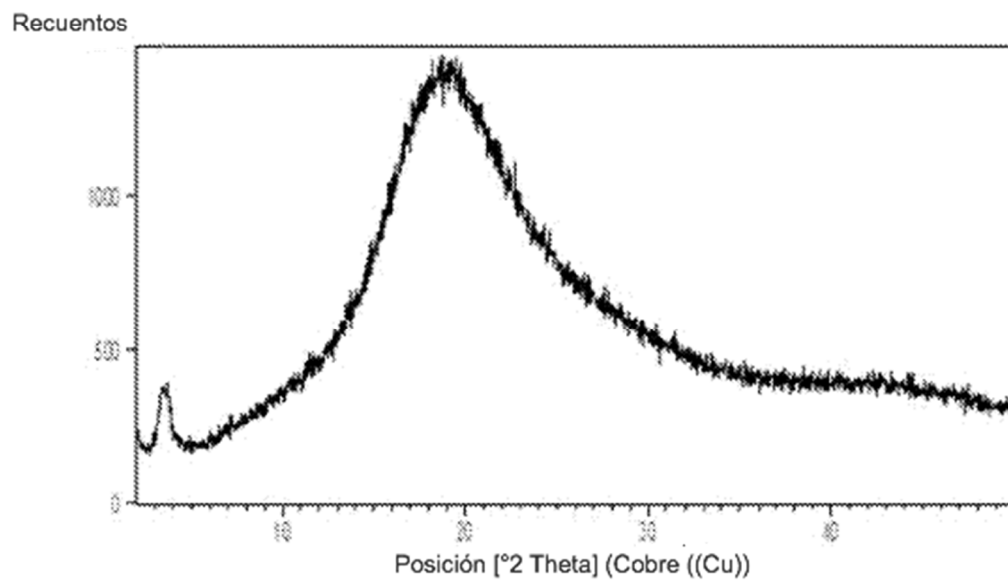


Fig 4/6



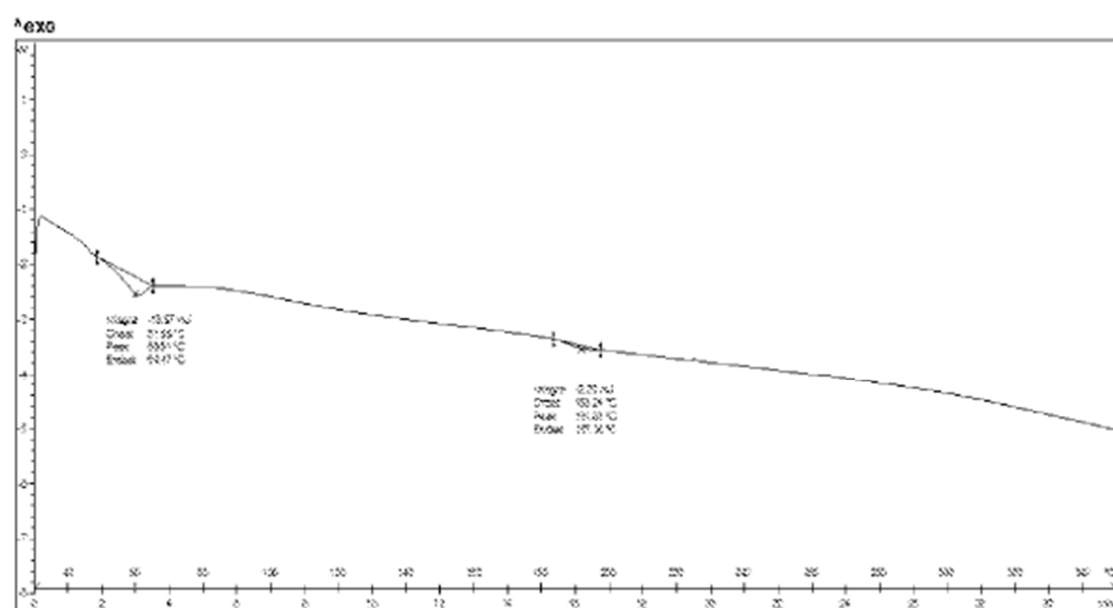


Fig 6/6

