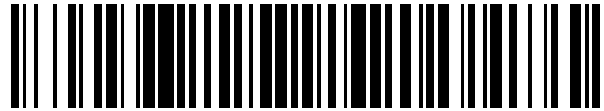


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 242**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2015** **E 15199589 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019** **EP 3031800**

54 Título: **Procedimiento de preparación de miglustat de alta pureza**

30 Prioridad:

11.12.2014 US 201462090783 P

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

16.03.2020

73 Titular/es:

**NAVINTA, LLC (100.0%)
1499 Lower Ferry Road
Ewing, NJ 08618-1414, US**

72 Inventor/es:

**SHAH, SHRENIK K.;
KHARATKAR, RAJU MAHADEV;
BHATT, CHIRAGKUMAR ANILKUMAR y
KEVAT, JITENDRA BHAGWANDAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 748 242 T3

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

DESCRIPCIÓN

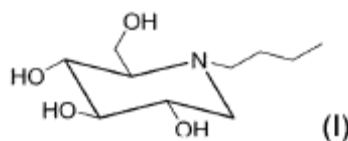
Procedimiento de preparación de miglustat de alta pureza

Campo de la invención

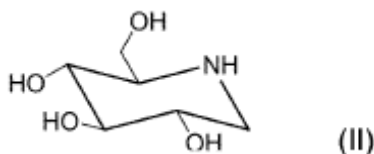
La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de preparación de miglustat.

5 Antecedentes de la invención

El miglustat es un potente inhibidor de la glicosiltransferasa. Se usa principalmente en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. El miglustat se conoce químicamente como N-butil-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula (I) y a veces se denomina como N-butil-1-deoxinojirimicina. El miglustat es un sólido cristalino de color blanco a de color blanco crema con un punto de fusión de 125-126 °C. Su fórmula empírica es C₁₀H₂₁NO₄ y tiene un peso molecular de 219,28 g/mol.



El miglustat pertenece a la clase de azaazúcares o iminoazúcares. Desde el descubrimiento de los iminoazúcares en la década de 1960, los iminoazúcares han sido objeto de amplios estudios tanto en los campos de la química orgánica como de la bioquímica. Los iminoazúcares son alcaloides polihidroxiados, que se pueden describir como análogos de monosacáridos con nitrógeno que reemplazan al oxígeno en el anillo. Un miembro bien conocido de esta extensa familia de compuestos es la 1-desoxinojirimicina de fórmula (II).



La 1-desoxinojirimicina se sintetizó inicialmente en un laboratorio. Posteriormente, la 1-desoxinojirimicina se aisló de fuentes naturales, tales como a partir de las hojas de moreras y ciertas especies de bacterias. Se demostró que la 1-desoxinojirimicina es un inhibidor enzimático.

Investigaciones adicionales sobre análogos de 1-desoxinojirimicina revelaron que los derivados N-alkilados de 1-desoxinojirimicina mostraron una mayor actividad biológica que la 1-desoxinojirimicina. Entre ellos, la N-butil-1-deoxinojirimicina o miglustat de fórmula (I), se identificó como un inhibidor muy potente de la glicosiltransferasa. El miglustat fue aprobado posteriormente por la FDA para uso humano.

La preparación de azaazúcares ha sido un área de investigación muy activa durante mucho tiempo. Baxter and Reitz (J. Org. Chem. 1994, 59, 3175) desarrollaron una síntesis seminal de los compuestos de fórmulas (I) y (II) mediante aminaciones reductoras dobles de 5-ceto-D-glucosa. Este procedimiento fue refinado posteriormente por Matos and Lopes (Synthesis 1999, 571), en el que se usó tetra-O-bencil-glucosa como material de partida. La síntesis de miglustat se puede remontar a 1977, cuando los químicos de Bayer informaron una síntesis de miglustat a partir de 1-desoxinojirimicina y patentada en la Patente de los Estados Unidos No. 4,639,436. Otras variaciones de este esquema general también han aparecido en patentes y literatura no patente, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 8,802,155 y la Publicación de la Solicitud de los Estados Unidos No. 2014/0243369.

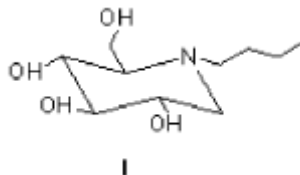
Un inconveniente importante de esos protocolos es que todos requieren el uso de resinas de intercambio iónico para la purificación de miglustat. En esos protocolos, una solución acuosa de miglustat obtenida después de ejecutar una columna de intercambio iónico se concentró para aislar miglustat. Debido a la presencia de cuatro grupos hidroxilo y una fracción de amina terciaria en su estructura química, el miglustat es extremadamente hidrófilo. De este modo, el aislamiento de miglustat de una solución acuosa es bastante difícil. En particular, fue muy difícil eliminar los diastereómeros y las impurezas inorgánicas formadas durante las reacciones del miglustat por esos protocolos. Algunas veces se requería una segunda purificación cromatográfica para separar estas impurezas del miglustat. Como resultado, los rendimientos de miglustat fueron generalmente bajos. El requisito de usar una purificación de columna (por ejemplo, columna de intercambio iónico, cromatografía de columna instantánea) limita aún más la escala de miglustat que se podría preparar.

De acuerdo con lo anterior, existe la necesidad de un procedimiento robusto y reproducible para la preparación y aislamiento de miglustat puro a escala comercial.

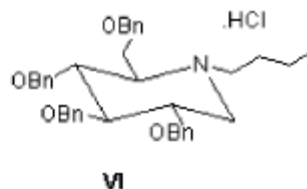
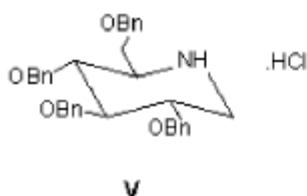
Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado y comercialmente viable para la preparación y aislamiento de miglustat cristalino con una alta pureza.

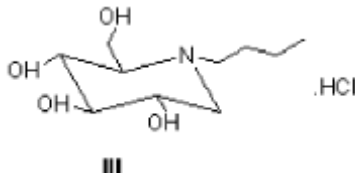
La invención se refiere a un procedimiento de preparación de miglustat cristalino de fórmula (I) que comprende las etapas de:



- 5 (1) hacer reaccionar el clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-deoxinojirimicina de fórmula (V) con n-butiraldehído y cianoborohidruro de sodio en un disolvente orgánico para preparar clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina de fórmula (VI);



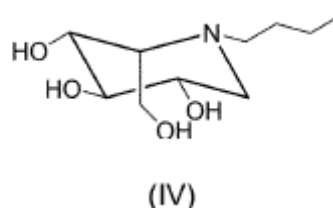
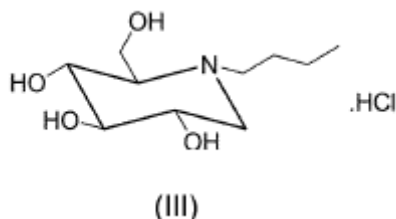
- 10 (2) hacer reaccionar el clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina de fórmula (VI) con hidrógeno en presencia de Pd/C al 10 % y HCl para producir sal clorhídrica de miglustat de fórmula (III);



- (3) disolver la sal clorhídrica de miglustat de fórmula (III) en un primer disolvente y añadir una base orgánica;
- 15 (4) opcionalmente eliminar el primer disolvente, y
- (5) añadir un segundo disolvente para cristalizar miglustat de fórmula (I);

en el que ninguna de las etapas (1) a (5) implica el uso de ninguna cromatografía de columna instantánea o columna de intercambio iónico.

- 20 El procedimiento de la invención comprende las etapas de preparación de clorhidrato de miglustat de fórmula (III) o cualquier sal ácida de miglustat, con menos del 0,2 % del producto 5R no deseado (fórmula IV), neutralizando la sal ácida de miglustat con una base orgánica, cristalizando el miglustat neutralizado de un medio usando una base orgánica en un disolvente, seguido de la adición de un antidisolvente y recogiendo el miglustat cristalino. El miglustat cristalino resultante tiene una alta pureza de tal manera que no se usa cromatografía de columna de intercambio iónico o de columna instantánea para purificar aún más el miglustat cristalino.



25

El miglustat cristalino preparado por la presente invención tiene una alta pureza (es decir, con diastereómeros menos deseados y otras impurezas inorgánicas) y un punto de fusión de 128 °C, que es mayor que el punto de fusión informado del miglustat de 125-126 °C en la literatura.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 es un termograma DSC de miglustat cristalino de fórmula (I) preparado de acuerdo con la presente invención.
- La figura 2 es un espectro FTIR de miglustat cristalino de fórmula (I) preparado de acuerdo con la presente invención.
- La figura 3 es un termograma DSC de clorhidrato de miglustat de fórmula (III).
- 10 La figura 4 es un espectro FTIR de clorhidrato de miglustat de fórmula (III).

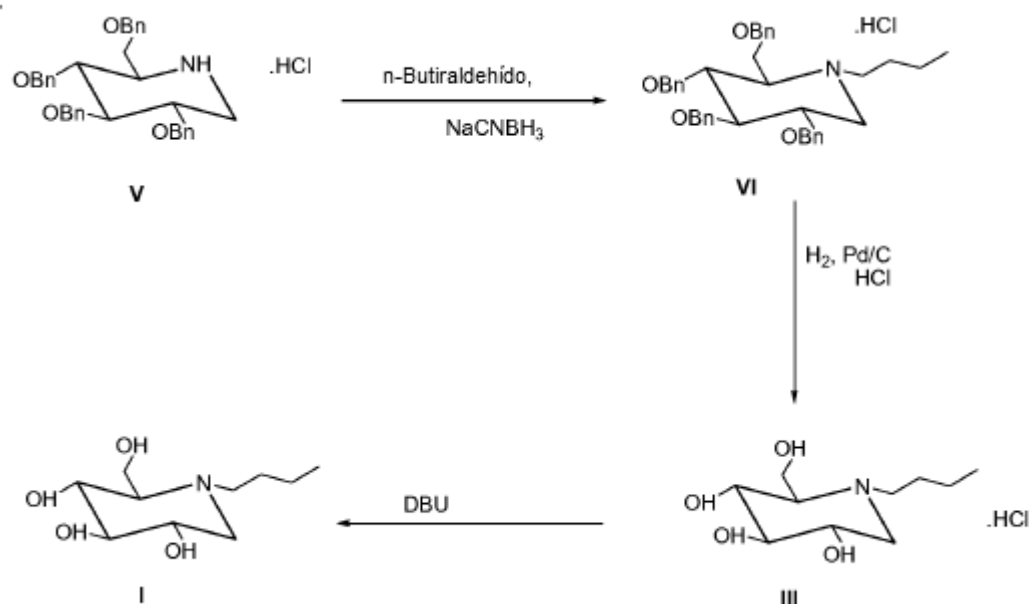
Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento mejorado de preparación de miglustat de alta pureza sin la necesidad de usar una purificación por cromatografía en columna de intercambio iónico o columna instantánea para aislar miglustat.

- 15 En lugar de la purificación en columna, la presente invención purifica y posteriormente aísla miglustat mediante las etapas de neutralización de una sal ácida de miglustat con una base orgánica y cristalización del miglustat neutralizado a partir de un medio. El medio comprende un disolvente o codisolvente en el que tanto la sal de miglustat, la base orgánica como la sal del mismo son altamente solubles, pero el miglustat tiene una solubilidad muy baja. Como resultado, el miglustat de alta pureza se cristaliza en el disolvente o codisolvente, dejando el resto de los compuestos en el medio.
- 20

- Como se indicó anteriormente, todas las referencias de la técnica anterior enseñan el uso de una columna de resina de intercambio iónico, y opcionalmente una segunda columna de cromatografía, para la purificación de miglustat. Pero la purificación mediante la ejecución de columnas generalmente no es ideal porque el procedimiento es lento, costoso, tedioso y no es apropiado para la síntesis a gran escala. Una columna de resina de intercambio iónico se ejecuta por lo general usando agua como medio. El producto final, miglustat, está presente en forma de solución acuosa después de una purificación en columna de resina de intercambio iónico. Debido a cuatro grupos hidroxilo y una fracción de amina terciaria en su estructura química, el miglustat es muy polar e hidrófilo, lo que hace que el aislamiento del miglustat de la solución acuosa sea muy difícil. De este modo, la purificación por una columna de intercambio iónico no es ideal. Además, los diastereómeros y las impurezas inorgánicas formadas durante la síntesis del miglustat no se pueden separar del miglustat mediante la ejecución de una columna de intercambio iónico. A veces, una segunda purificación por cromatografía en columna instantánea es necesaria para producir miglustat puro a un costo de menor rendimiento. De este modo, en comparación con la técnica anterior, el procedimiento de la presente invención, que no usa purificación en columna, es más simple, más rentable y muy apropiado para su uso a escala industrial.
- 25
- 30

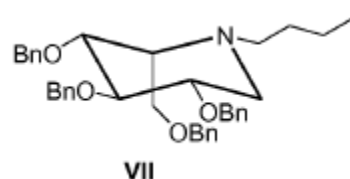
- 35 El esquema 1 es un esquema sintético de miglustat de acuerdo con una realización de la invención:



Como se representa en el esquema 1, el procedimiento de preparación de miglustat puede incluir las etapas de: (1) proporcionar o sintetizar un compuesto de fórmula (V); (2) realizar una aminación reductora para proporcionar un compuesto de fórmula (VI); (3) realizar una reacción de hidrogenación; y (4) aislar un miglustat de base libre.

- 5 El material de partida, clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-deoxinojirimicina de fórmula (V) se puede preparar siguiendo los procedimientos descritos en *Organic Process Research and Development*, 2008, 12, 414-423.

La reacción del compuesto de fórmula (V) con n-butiraldehído y cianoborohidruro de sodio en un disolvente apropiado proporciona la sal del clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina de fórmula (VI) (es decir, aminación reductora). Una característica nueva de la presente invención es usar una sal de clorhidrato de fórmula (V) como material de partida para la reacción de aminación reductora que produce una sal de clorhidrato de fórmula (VI) como producto. La sal de clorhidrato de fórmula (VI) se purifica y se aísla en su forma de sal y se usa adicionalmente en su forma de sal en la siguiente etapa de reacción. Al mantener tanto el material de partida como el producto de la aminación reductora como una sal clorhidrato, la aminación reductora y la purificación son simples y altamente eficientes, en particular porque no se necesita purificación en columna, lo que conduce a un alto rendimiento y una alta pureza de la sal clorhidrato de fórmula (VI) con poco isómero 5R no deseado de fórmula (VII).



La aminación reductora se puede llevar a cabo mediante otros reactivos reductores conocidos en la técnica, tales como triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o hidrogenación catalítica. En una realización preferente, la reacción de aminación reductora se realiza de la siguiente manera:

- 20 1. Añadir clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-o-bencil-1-deoxinojirimicina de fórmula (V), n-butiraldehído y cianoborohidruro de sodio en metanol a una temperatura de aproximadamente 10 ° a aproximadamente 60 °C, seguido manteniendo la temperatura de la masa de reacción de aproximadamente 10 ° a aproximadamente 60 °C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, y deteniendo la reacción con agua.
- 25 2. Concentrar la masa de reacción de la etapa 1 mediante una evaporación rotatoria a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 50 °C, lo que elimina el metanol.
3. Añadir diclorometano a la mezcla del producto de la etapa 2 a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C y aislando un compuesto de fórmula (VI).

El término "concentrado" o "concentración", usado en la presente memoria y después, se refiere a un procedimiento en el que un disolvente se elimina parcial o completamente mediante técnicas comúnmente usadas, tales como evaporación rotatoria, destilación, etc.

5 Según el conocimiento de los inventores, la sal clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina de fórmula (VI) nunca se ha descrito como un compuesto aislado en la literatura. Por el término "aislado", se entiende que existe un compuesto en una forma definida (por ejemplo, sólido, líquido, dependiendo del p.f. del compuesto) con una pureza mayor del 90 %. Como resultado de tener una pureza suficiente, un compuesto aislado muestra RMN, IR, punto de fusión, etc. únicos, en comparación con un compuesto mezclado con otros componentes o disuelto en un disolvente. De este modo, una característica nueva de la presente invención es que proporciona una nueva forma de sal de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina, que se purifica, aísla y se analiza analíticamente. Además, ninguna técnica anterior enseña la preparación de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina o su forma de sal mediante aminación reductora a partir de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-deoxinojirimicina o su forma de sal clorhidrato, como se divulga en la presente memoria.

15 La forma de sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (VI) se somete a una reacción de desbencilación en presencia de un ácido. La reacción de desbencilación se lleva a cabo bajo una condición de hidrogenación, de este modo la reacción de desbencilación también se puede llamar reacción de hidrogenación. La reacción de desbencilación es altamente eficiente debido a la adición de un ácido que aumenta la eficiencia catalítica (por ejemplo, Pd/C al 10 %). El ácido también ayuda a la formación de miglustat en forma de sal lista para su posterior aislamiento. Los ácidos apropiados incluyen ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o una mezcla de los mismos, o ácido orgánico tales como ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido acético o una mezcla de los mismos. En una realización, un ácido preferido es el ácido clorhídrico y la reacción de desbencilación se lleva a cabo mediante hidrogenación en presencia de Pd/C y ácido clorhídrico para proporcionar clorhidrato de miglustat de fórmula (III). Un experto en el arte entendería que otros catalizadores de hidrogenación también se pueden usar en lugar de Pd/C.

25 En una realización preferente, la reacción de hidrogenación se realiza de la siguiente manera:

1. Añadir 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina de fórmula (VI) en un disolvente alcohólico, preferiblemente metanol o etanol.
2. Añadir HCl metanólico o HCl etanólico a la mezcla de reacción.
3. Ajustar el pH de la mezcla de reacción a un pH de 0,5 a 3,0, preferiblemente un pH de 1,0 a 2,0.
- 30 4. Añadir Pd/C al 10 % (50 % de humedad) en la masa de reacción seguido de mantener la masa de reacción bajo atmósfera de hidrógeno a una temperatura de aproximadamente 10 ° a aproximadamente 50 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 ° a aproximadamente 35 °C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas, preferiblemente durante aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas.
- 35 5. Concentrar la masa de reacción a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C mediante evaporación rotatoria, seguido de la adición de un disolvente tal como diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, éter dietílico o éter diisopropílico, y filtrado para recolectar clorhidrato de miglustat sólido de fórmula (III).

40 En la etapa final del procedimiento, el clorhidrato de miglustat de fórmula (III) se disuelve en un disolvente. Los disolventes apropiados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol y una mezcla de los mismos. Se añade una base orgánica para liberar el miglustat de fórmula (I), seguido de la cristalización del miglustat después de añadir un antidisolvente. Un experto entendería que otras técnicas de cristalización, tales como enfriamiento, siembra con material puro, etc., se pueden usar durante la cristalización. El sólido cristalino se filtra, se lava y se seca para proporcionar miglustat de alta pureza.

45 El término "antidisolvente", usado en la presente memoria y después, se refiere a un disolvente que es propenso a promover la cristalización del compuesto de interés subyacente. La base orgánica, así como la sal ácida formada en esta reacción, debería tener una buena solubilidad en el antidisolvente, pero el miglustat debería tener baja solubilidad en este medio (es decir, antidisolvente) para que el miglustat puro se pueda recuperar por cristalización. Un antidisolvente apropiado, que también se puede denominar un segundo disolvente, se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, hexano, ciclohexano, heptano, éter dietílico, éter diisopropílico, y una mezcla de los mismos.

50 Las bases orgánicas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclonon-5-eno (DBN). Una base preferida es 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU).

En una realización preferente, la etapa final del procedimiento se realiza de la siguiente manera:

1. Añadir el clorhidrato de miglustat de fórmula (III) y una base orgánica, preferiblemente 1,8-diazabicicoundec-7-eno (DBU), en un disolvente, preferiblemente metanol, etanol o isopropanol, seguido de mantener la masa de reacción a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C, preferiblemente de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, durante aproximadamente 30 a aproximadamente 180 minutos, preferiblemente de aproximadamente 90 a aproximadamente 120 minutos.
2. Concentrar la masa de reacción de la etapa 1 mediante evaporación rotatoria a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C seguido de la adición de un antidisolvente, preferiblemente diclorometano o acetato de etilo para formar miglustat cristalino, y finalmente aislar el miglustat cristalino.
- Una característica novedosa de la presente invención es que ninguna de las etapas (es decir, la aminación reductora, la desbencilación y el aislamiento de miglustat cristalino) implica el uso de cualquier cromatografía de columna instantánea o columna de intercambio iónico tradicional, lo que hace que el procedimiento más simple y fácil de manejar, lo que aumenta el rendimiento del producto final. El procedimiento de la invención es particularmente apropiado para la preparación a escala industrial.
- Otra característica novedosa de la presente invención es que el producto cristalino de miglustat preparado por el procedimiento de la invención tiene un perfil de pureza muy bueno. Tiene una pureza mayor o igual a aproximadamente el 99,5 % y menos de aproximadamente el 0,1 % de cualquier impureza orgánica individual, medida por HPLC, y menos de aproximadamente el 0,1 % de las impurezas inorgánicas totales, como lo demuestra el residuo en el análisis de ignición. El producto cristalino de miglustat también es muy puro con respecto a sus otras impurezas isoméricas. Por ejemplo, la impureza isomérica 5R no deseada de fórmula (IV) es inferior a aproximadamente el 0,2 %, preferiblemente inferior a aproximadamente el 0,1 %, según se determina por HPLC. Además, el miglustat cristalino tiene un punto de fusión de 128 °C y un pico endotérmico es 133 °C, que son más altos que el punto de fusión y el pico endotérmico reportados en la técnica anterior. Tener miglustat cristalino de mayor pureza y mayor punto de fusión es beneficioso para hacer un mejor producto farmacéutico.
- La presente invención se ejemplifica adicionalmente en detalle mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, el ámbito de la invención no se limita a la descripción anterior y los ejemplos a continuación.

Ejemplo 1

Síntesis de clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina de fórmula (VI)

- A una solución de clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-deoxinojirimicina (V) (preparado como en Organic Process Research & Development, 2008, 12, 414-423) en 1575 ml de metanol, se le añadieron (45 g, 0,08 mol) n-butiraldehído (21,6 g, 0,24 mol) y cianoborohidruro de sodio (25,2 g, 0,4 mol) y se agitaron. La reacción se mantuvo bajo agitación a una temperatura desde aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C. Después de la finalización de la reacción, la reacción se interrumpió mediante la adición de 765 ml de HCl al 10 % en metanol, mientras se mantenía la temperatura entre 25 °C y 30 °C. La masa de reacción se enfrió a 0 °C a 5 °C y los sólidos precipitados resultantes se filtraron. El filtrado se trató con HCl acuoso y el sólido formado se filtró, se suspendió en HCl 1 N, se agitó durante 1 hora y se filtró. El sólido recolectado se lavó con diisopropiléter y se secó al vacío para proporcionar 46,2 g del compuesto (IV) (46,2 g, 0,075 mol, 94 % de rendimiento) de alta pureza química en base al análisis de HPLC (> 99,0 %).

Ejemplo 2

- Síntesis de clorhidrato de miglustat de fórmula (III)

- Una solución de clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina (VI) (100 g, 0,16 mol) en metanol (1000 ml), solución de HCl al 10 % en metanol (100 ml) y Pd/C al 10 % (50 % húmedo) (10 g) se mezclaron y se agitaron bajo atmósfera de hidrógeno a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C hasta la finalización de la reacción. La masa de reacción se filtró y el disolvente se eliminó del filtrado por evaporación rotatoria. Se añadió acetato de etilo (1000 ml) al residuo de la evaporación rotatoria para precipitar el sólido. El sólido se filtró y se secó para aislar el clorhidrato de miglustat (III) (42 g, 0,16 mol, 100 % de rendimiento) de > 99,5 % de pureza, medido por análisis HPLC. El termograma DSC de este producto se proporciona como la figura 3, y el espectro FTIR de este producto se proporciona como la figura 4.

Ejemplo 3

- Síntesis de miglustat de fórmula (I)

- El clorhidrato de miglustat (III) (42 g, 0,16 mol) obtenido del ejemplo 2 se disolvió en 420 ml de metanol y se añadió DBU (1,8-diazabicicoundec-7-eno) (34,1 ml). La masa de reacción se calentó ligeramente y se agitó durante aproximadamente 2 horas. La reacción se concentró mediante la eliminación de metanol. Se añadió diclorometano (900 ml) al residuo. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener miglustat cristalino (I) (27 g, 0,12 mol, 75 % de rendimiento) de > 99,5 % de pureza, medido por análisis HPLC. El punto de fusión del miglustat cristalino (I) es

128 °C. El termograma DSC y el espectro FTIR del producto se proporcionan como la figura 1 y la figura 2, respectivamente. El miglustat cristalino (I) contenía <0,05 % del isómero 5R (IV) medido por HPLC.

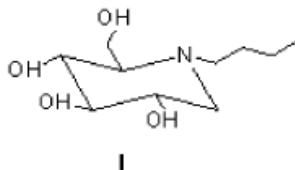
Como se muestra en los ejemplos 1-3, el rendimiento de reacción global a partir del clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-deoxinojirimicina (V) al miglustat cristalino (I) es del 71 %.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona miglustat cristalino de fórmula (I) con > 99,5 % de pureza y <0,05 % del isómero 5R de fórmula (IV), medido por HPLC. Una característica única del miglustat cristalino preparado por el procedimiento de la invención es que tiene un punto de fusión de 128 °C, que es más alto que el punto de fusión reportado del miglustat (125-126 °C). Una persona de habilidad ordinaria entendería que un alto punto de fusión por lo general indica que el producto es de alta pureza. Otra característica única del miglustat cristalino es que el pico endotérmico es 133 °C, como se muestra en la figura 1, que es diferente del pico endotérmico a 129-132 °C como se informa en la Patente de los Estados Unidos No. 8,802,155. Sin pretender estar ligado a teoría, se cree que el procedimiento de la invención produce miglustat de mayor pureza.
- 10

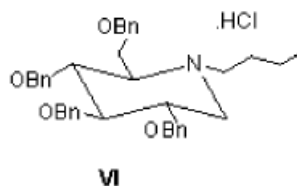
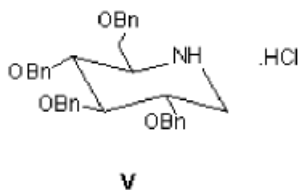
- Se debe observar que la invención en sus aspectos más amplios no se limita a los detalles específicos, composiciones representativas, procedimientos y procedimientos, y ejemplos ilustrativos comprendidos en la descripción en relación con las realizaciones preferentes y los procedimientos preferidos.
- 15

REIVINDICACIONES

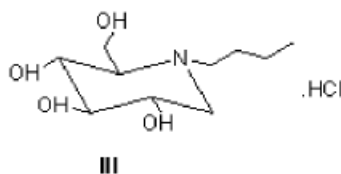
1. Un procedimiento de preparación de miglustat cristalino de fórmula (I) que comprende las etapas de:



5 (1) hacer reaccionar el clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-deoxinojirimicina de fórmula (V) con n-butiraldehído y cianoborohidruro de sodio en un disolvente orgánico para preparar el clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina de fórmula (VI);



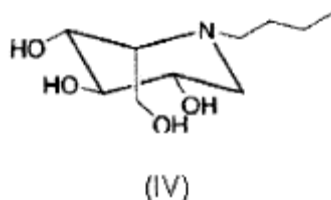
(2) hacer reaccionar el clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina de fórmula (VI) con hidrógeno en presencia de Pd/C al 10 % y HCl para producir sal clorhídrica de miglustat de fórmula (III);



10 (3) disolver la sal clorhídrica de miglustat de fórmula (III) en un primer disolvente y añadir una base orgánica;
 (4) opcionalmente eliminar el primer disolvente, y
 (5) añadir un segundo disolvente para cristalizar miglustat de fórmula (I);

15 en el que ninguna de las etapas (1) a (5) implica el uso de ninguna cromatografía de columna instantánea o columna de intercambio iónico.

2. El procedimiento de preparación de miglustat cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el miglustat cristalizado contiene menos del 0,2 % de un producto 5R no deseado de fórmula (IV)



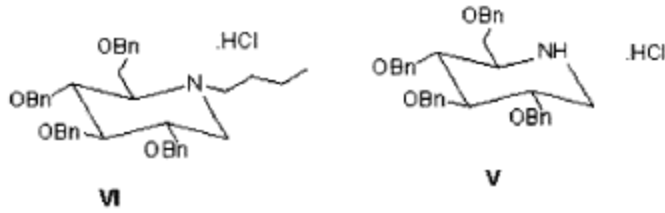
20 3. El procedimiento de preparación de miglustat cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el primer disolvente se selecciona del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol y una mezcla de los mismos.

4. El procedimiento de preparación de miglustat cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, en el que el segundo disolvente se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, acetato de etilo, éter dietílico, diisopropiléter, acetato de isopropilo, hexano, ciclohexano, heptano, y una mezcla de los mismos.

25 5. El procedimiento de preparación de miglustat cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la base orgánica es trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, o 1,5-diazabicyclonon-5-eno.

6. El procedimiento de preparación de miglustat cristalino según la reivindicación 5, en el que el primer disolvente es metanol, en el que la base orgánica es 1,8-diazabicycloundec-7-eno, y en el que el segundo disolvente es diclorometano.

- 5 7. El clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-deoxinojirimicina de fórmula (VI) de una forma sólida preparada por un procedimiento que comprende: hacer reaccionar el clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-deoxinojirimicina de fórmula (V) con n-butiraldehído y cianoborohidruro de sodio en un disolvente orgánico,



en el que no se usa cromatografía en columna instantánea o columna de intercambio iónico en el procedimiento.

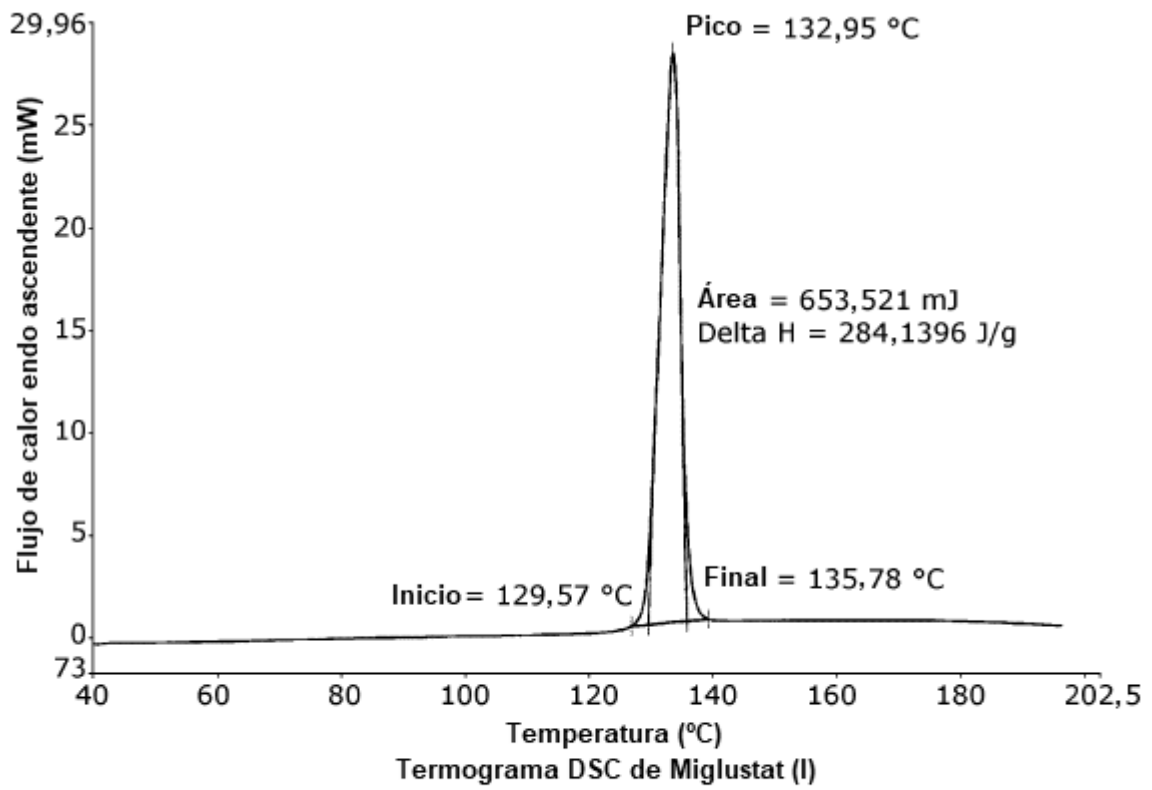
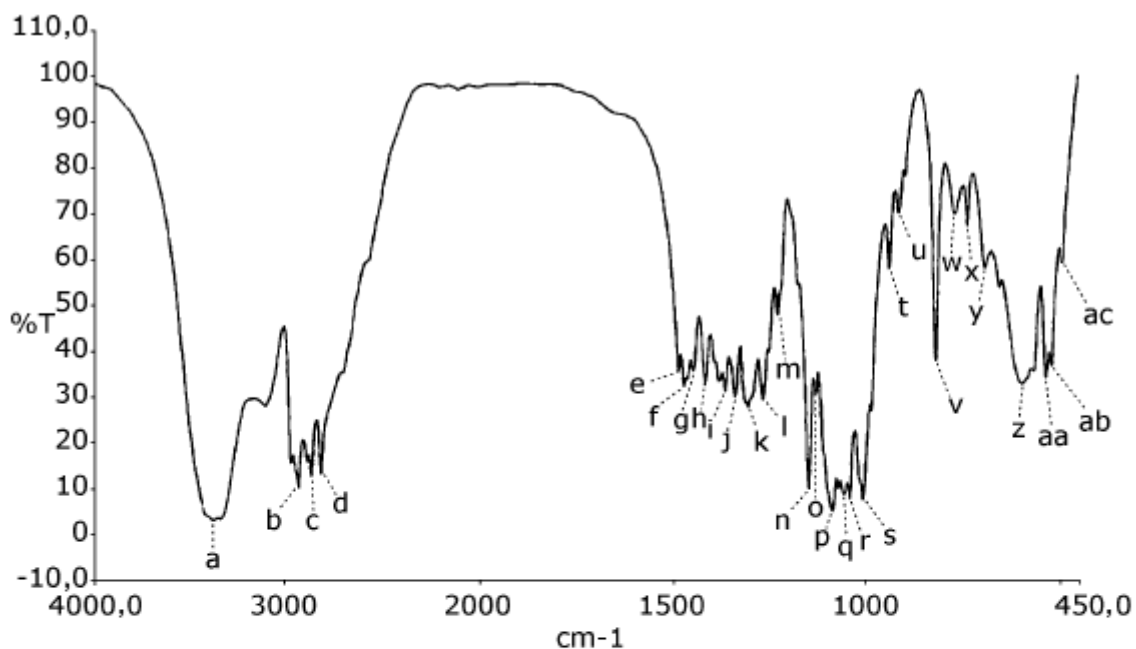


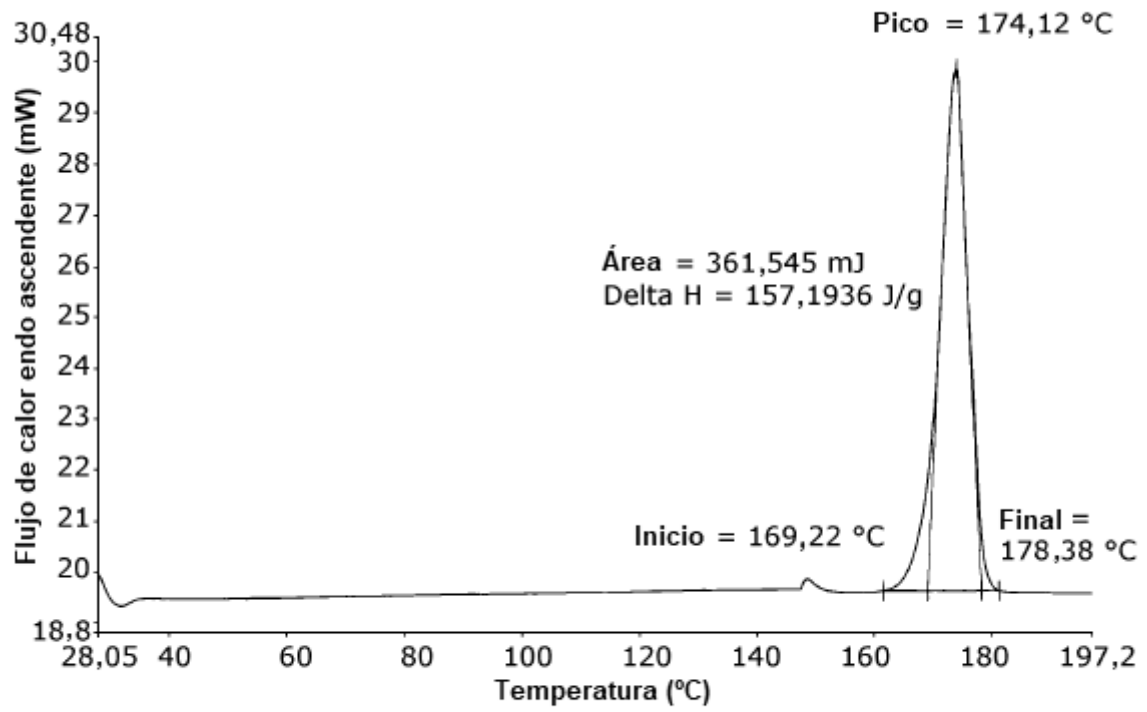
Fig. 1



Espectro FTIR de Miglustat (I)

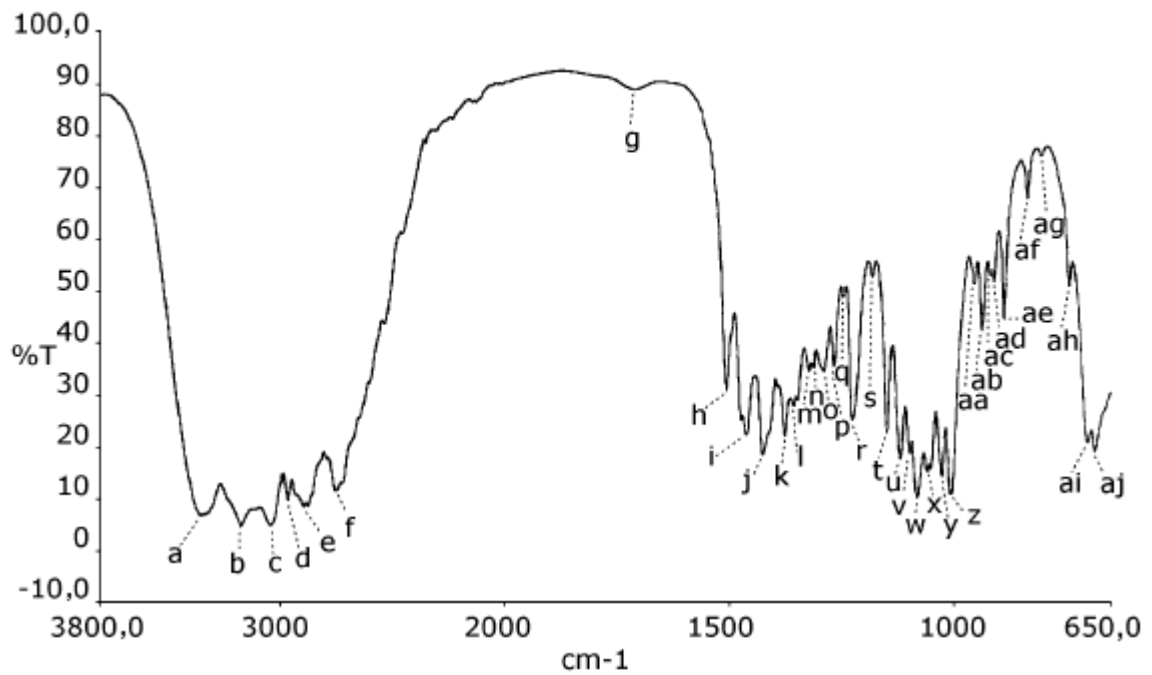
a = 3382,54	b = 2926,51	c = 2861,72	d = 2814,00
e = 1485,80	f = 1469,66	g = 1444,66	h = 1412,03
i = 1361,85	j = 1337,65	k = 1304,36	l = 1268,49
m = 1232,32	n = 1151,71	o = 1133,05	p = 1086,61
q = 1053,60	r = 1040,09	s = 1005,19	t = 936,60
u = 912,49	v = 822,04	w = 770,39	x = 734,18
y = 686,87	z = 588,53	aa = 532,66	ab = 519,23
ac = 492,53			

Fig. 2



Termograma DSC de Clorhidrato de Miglustat (III)

Fig. 3



Espectro FTIR de Clorhidrato de Miglustat (III)

a = 3346,26	b = 3175,65	c = 3044,88	d = 2966,05
e = 2896,74	f = 2755,71	g = 1710,92	h = 1505,99
i = 1462,09	j = 1425,60	k = 1375,93	l = 1356,30
m = 1321,73	n = 1312,05	o = 1288,95	p = 1266,36
q = 1245,44	r = 1225,30	s = 1181,03	t = 1148,56
u = 1117,79	v = 1097,12	w = 1081,37	x = 1058,18
y = 1025,59	z = 1006,28	aa = 953,97	ab = 936,28
ac = 917,99	ad = 909,18	ae = 886,16	af = 834,33
ag = 803,93	ah = 742,36	ai = 701,64	aj = 684,80

Fig. 4