

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 130**

51 Int. Cl.:

C07H 7/04 (2006.01)

C07H 15/207 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2007** **E 17203302 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019** **EP 3363807**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un solvato de (S)-propilenglicol de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol cristalino.**

30 Prioridad:

28.06.2006 US 817118 P

20.06.2007 US 765481

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2020

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)

151 85 Södertälje, SE

Inventor/es:

72 **GOUGOUTAS, JACK Z.;**
NIRSCHL, ALEXANDRA A.;
SINGH, JANAK;
DIMARCO, JOHN D.;
LOBINGER, HILDEGARD;
RAMAKRISHNAN, SRIVIDYA;
DESHPANDE, PRASHANT P.;
BIEN, JEFFREY T.;
LAI, CHIAJEN;
WANG, CHENCHI;
RIEBEL, PETER y
GROSSO, JOHN ANTHONY

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 769 130 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

Composición farmacéutica que comprende un solvato de (S)-propilenglicol de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol cristalino

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estructuras cristalinas polimórficas ácidas libres de inhibidores de SGLT2.

Antecedentes de la invención

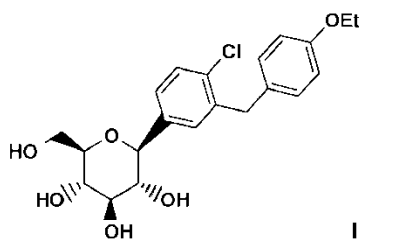
Aproximadamente 100 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes tipo II (NIDDM), que se caracteriza por hiperglucemia debido a la producción excesiva de glucosa hepática y la resistencia periférica a la insulina, cuyas causas originales aún se desconocen. El control constante de los niveles de glucosa en plasma en pacientes con diabetes puede contrarrestar el desarrollo de complicaciones diabéticas y la falla de las células beta observada en la enfermedad avanzada.

La glucosa plasmática normalmente se filtra en el riñón en el glomérulo y se reabsorbe activamente en el túbulo proximal. El noventa por ciento de la recaptación de glucosa en el riñón ocurre en las células epiteliales del segmento S1 temprano del túbulo proximal cortical renal. SGLT2, una proteína de 672 aminoácidos que contiene 14 segmentos que atraviesan la membrana que se expresa predominantemente en el segmento S1 temprano de los túbulos proximales renales, es probable que sea el principal transportador responsable de esta recaptación. La especificidad del sustrato, la dependencia del sodio y la localización de SGLT2 son consistentes con las propiedades del transportador de glucosa dependiente de sodio de alta capacidad y baja afinidad previamente caracterizado en túbulos proximales corticales de riñón humano. Además, los estudios de agotamiento del híbrido implican SGLT2 como el cotransportador de Na⁺/glucosa predominante en el segmento S1 del túbulo proximal, ya que prácticamente toda la actividad de transporte de glucosa dependiente de Na codificada en ARNm de la corteza renal de rata es inhibida por un oligonucleótido antisentido específico para SGLT2 de rata. En humanos, las mutaciones en SGLT2 se han asociado con formas familiares de glucosuria renal, lo que proporciona más evidencia del papel principal de SGLT2 en la reabsorción renal de glucosa. En tales pacientes, la morfología renal y la función renal son por lo demás normales. Se predijo que la inhibición de SGLT2 reduciría los niveles de glucosa en plasma a través de una mayor excreción de glucosa en pacientes diabéticos.

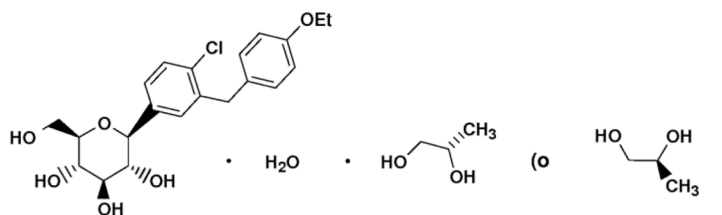
La inhibición selectiva de SGLT2 en pacientes diabéticos podría normalizar la glucosa en plasma mejorando la excreción de glucosa en la orina, mejorando así la sensibilidad a la insulina y retrasando el desarrollo de complicaciones diabéticas, en ausencia de efectos secundarios gastrointestinales significativos. El documento WO 2004/063209 describe 1-C-(6-cloro-4'-etoxidifenilmetano-3-il-β-D-glucopiranososa y el correspondiente complejo de L-fenilalanina del mismo.

Sumario de la invención

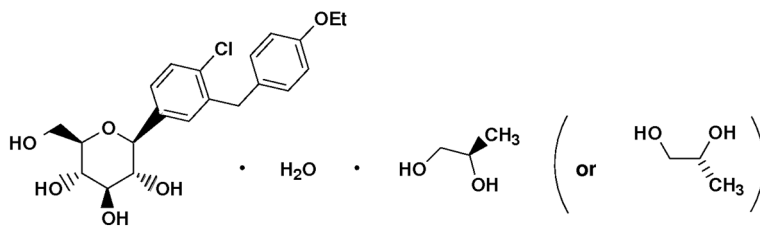
Se describen en este documento las estructuras cristalinas de un compuesto de la fórmula I



En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un solvato de (S)-propilenglicol ((S)-PG) cristalino de la estructura (forma SC-3) la



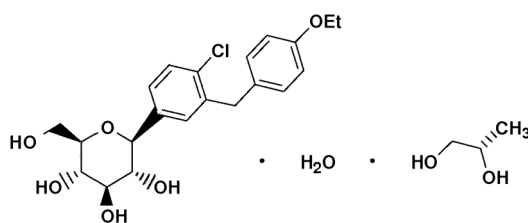
También se describe la estructura (R)-propilenglicol ((R)-PG) Ib que es la forma SD-3



Compuesto Ib

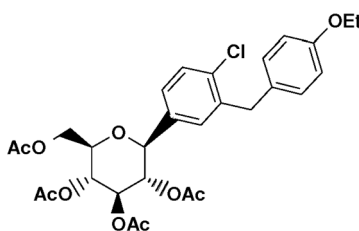
5 y métodos para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas utilizando las estructuras cristalinas del compuesto Ia.

El compuesto de fórmula I en la forma de un sólido no cristalino se describe en la patente de los Estados Unidos N° 6.515.117. También se describe un proceso para la preparación del compuesto cristalino (S)-PG de la estructura Ia (forma SC-3)



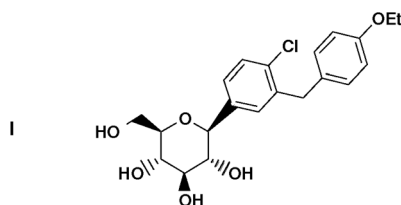
Compuesto Ia

15 que incluye las etapas de proporcionar un compuesto A (preparado como se describe en la solicitud de los Estados Unidos N° de serie 10/745.075 presentada el 23 de diciembre de 2003, ejemplos 17 a 20), de la estructura



Compuesto A

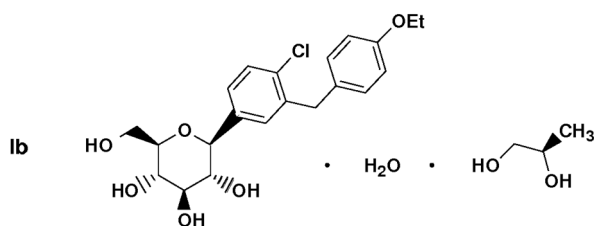
20 tratando el compuesto A con un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol y una base acuosa tal como hidróxido de sodio, y agua, si es necesario, bajo una atmósfera inerte, y temperatura elevada, si es necesario, añadiendo un ácido tal como ácido clorhídrico para neutralizar la mezcla de reacción, para formar el compuesto I de la estructura



Compuesto I

25 y tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto I con un disolvente orgánico tal como metil t-butil éter, un acetato de alquilo tal como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, y (S)-propilenglicol, opcionalmente añadiendo semillas del compuesto Ia (S)-PG (SC-3) a la mezcla, para formar el compuesto (S)-PG Ia (forma SC-3).

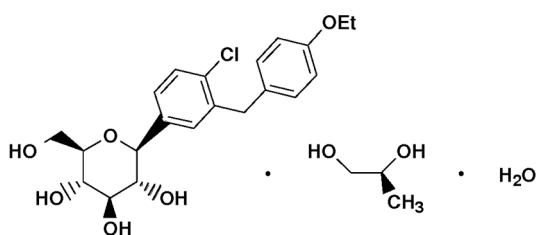
También se describe en este documento un proceso para preparar el compuesto cristalino (R)-PG de la estructura Ib (forma SD-3)



(R)-propilenglicol

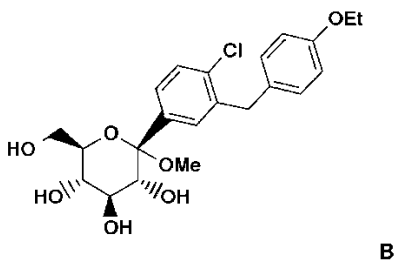
5 que es similar al proceso para preparar (S)-PG la (forma SC-3) descrito anteriormente excepto que se emplea (R)-propilenglicol en lugar de (S)-propilenglicol.

También se describe en este documento un proceso novedoso para preparar el compuesto la



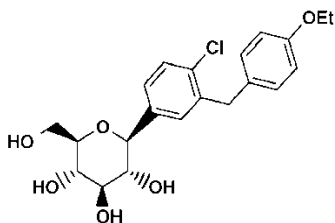
(S)-PG la cristalino (SC-3),

que incluye la etapa de reducir un compuesto B de la estructura



B

20 para eliminar el grupo metoxi por tratamiento del compuesto B (preparado como se describe en la solicitud de Estados Unidos con N° de Serie 10/745.075 presentada el 23 de diciembre de 2003, Ejemplo 17), o un solvato cristalino tal como el solvato de dimetanol Ig o el solvato 1,4-butino-diol (If), con un agente reductor, tal como hidruro de trietilsililo y un grupo de activación que es un ácido de Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ o $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, preferiblemente $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, y un disolvente orgánico tal como CH_3CN , y agua añadida, separando el compuesto de la estructura I



I

25 y tratando el compuesto I con (S)-propilenglicol en presencia de un disolvente tal como t-butil metil éter, opcionalmente con semillas del compuesto la ((S)-PG), para formar una suspensión cristalina del compuesto la ((S)-PG) y separando el compuesto la ((S)-PG).

30 El proceso anterior es una operación de un solo recipiente que minimiza la producción de productos intermedios, dando como resultado un rendimiento y una prioridad mejorados del compuesto cristalino la final.

El compuesto cristalino la, al que también se hace referencia como el solvato de (S)-propilenglicol del compuesto I, es una estructura cristalina novedosa.

El compuesto de fórmula B (forma amorfa) se describe en la solicitud de los Estados Unidos con N.º de serie 10/745.075, presentada el 23 de diciembre de 2003.

5 El compuesto I se puede preparar disolviendo el compuesto A en etanol preferiblemente calentando a ebullición para formar un producto oleoso que es el compuesto I.

Breve descripción de las figuras

La invención se ilustra por referencia a los dibujos adjuntos descritos a continuación.

10

La Figura 1 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo calculados (simulados a 25°C) y observados (experimentales a temperatura ambiente) de la estructura cristalina (S)-PG Ia, forma SC-3.

La Figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo observado (experimental a temperatura ambiente) de la estructura cristalina Ib (R)-PG.

15

La Figura 3 muestra el espectro de RMN ¹³C CPMAS para la estructura cristalina (S)-PG de la forma SC-3.

La Figura 4 muestra el espectro de RMN ¹³C CPMAS para la estructura cristalina (R)-PG de Ib.

La Figura 5 muestra una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la estructura cristalina (S)-PG de Ia, forma SC-3.

La Figura 6 muestra una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la estructura cristalina (R)-PG de Ib, forma SD-3.

20

La Figura 7 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la estructura cristalina (S)-PG del compuesto de la forma Ia, forma SC-3.

La Figura 8 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la estructura cristalina (R)-PG de Ib.

La Figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo observado (experimental a temperatura ambiente) de la estructura cristalina If del solvato de 1,4-butino-diol.

25

La Figura 10 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo observado (experimental a temperatura ambiente) diagrama de la estructura cristalina Ig del solvato de dimetanol.

La Figura 11 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la estructura cristalina If del solvato de 1,4-butino-diol.

La Figura 12 es una representación esquemática de una configuración de reacción continua.

30

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un solvato de (S)-propilenglicol ((S)-PG) cristalino de la estructura (forma SC-3) Ia.

35

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas acorde con una relación razonable beneficio/riesgo. En ciertas realizaciones preferidas, las estructuras cristalinas del compuesto I de la invención esté en forma sustancialmente pura. El término "sustancialmente pura", como se usa en este documento, significa un compuesto que tiene una pureza aproximadamente mayor al 90% que incluye, por ejemplo, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% y aproximadamente 100%.

40

45

La capacidad de un compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas se conoce como polimorfismo. Como se usa en el presente documento, "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal. Aunque los polimorfos tienen la misma composición química, difieren en el empaquetamiento y la disposición geométrica, y pueden exhibir diferentes propiedades físicas tales como punto de fusión, forma, color, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, disolución y similares. Dependiendo de su relación temperatura-estabilidad, dos polimorfos pueden ser monotrópicos o enantiotrópicos. Para un sistema monotrópico, la estabilidad relativa entre las dos fases sólidas permanece sin cambios a medida que cambia la temperatura. Por el contrario, en un sistema enantiotrópico existe una temperatura de transición a la cual se invierte la estabilidad de las dos fases. (Theory and Origin of Polymorphism en "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" (1999) ISBN-8247-0237).

50

55

Las muestras de las estructuras cristalinas en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionarse con homogeneidad de fase sustancialmente pura, lo que indica la presencia de una cantidad dominante de una única estructura cristalina y opcionalmente cantidades menores de una o más estructuras cristalinas diferentes. La presencia de más de una estructura cristalina en una muestra puede determinarse mediante técnicas tales como la difracción de rayos X de polvo (PXRD) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR). Por ejemplo, la presencia de picos adicionales en la comparación de un patrón de PXRD medido experimentalmente (observado) con un patrón de PXRD simulado (calculado) puede indicar más de una estructura cristalina en la muestra. El PXRD simulado se puede calcular a partir de datos de rayos X de un solo cristal. (Véase Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, abril de 1963; véase también Yin, S., Scaringe, R.P., DiMarco, J., Galella, M. and Gougoutas, J.Z., American Pharmaceutical Review, 2003, 6, 2, 80). Preferiblemente, la estructura cristalina tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura como se

60

65

indica por menos de 10%, preferiblemente menos de 5% y más preferiblemente menos de 2% del área total del pico en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado. La más preferida es una estructura cristalina de la invención que tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos del 1% del área total del pico en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos adicionales que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

Las diversas estructuras cristalinas descritas en este documento pueden distinguirse entre sí mediante el uso de diversas técnicas analíticas conocidas por los expertos en la técnica. Tales técnicas incluyen, pero no se limitan a, espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR), difracción de rayos X de polvo (PXRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y/o análisis termogravimétrico (TGA).

Preparación de estructuras cristalinas

Las estructuras cristalinas en las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante una diversidad de métodos, que incluyen, por ejemplo, cristalización o recristalización en un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una fusión, transformación en estado sólido a partir de otra fase, cristalización de un fluido supercrítico, y pulverización por chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de estructuras cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, siembra cristalina de una mezcla disolvente sobresaturada de la molécula y/o sal, liofilización de la mezcla de disolventes, y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Se pueden emplear técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar estructuras cristalinas, que incluyen polimorfos.

Cristales de fármacos, incluyendo polimorfos, métodos de preparación y caracterización de cristales de fármacos se discuten en Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, y J.G. Stowell, 2da Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

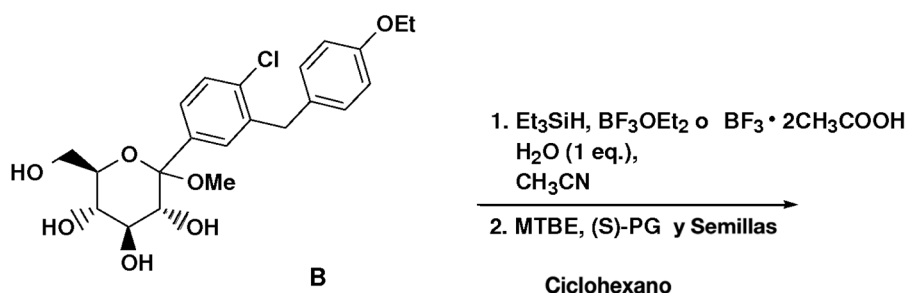
Se pueden agregar cristales semilla a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Como será evidente para el experto en la materia, la siembra se usa como un medio para controlar el crecimiento de una estructura cristalina particular o como un medio para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. De acuerdo con esto, el cálculo de la cantidad de semillas necesarias depende del tamaño de la semilla disponible y del tamaño deseado de una partícula promedio de producto como se describe, por ejemplo, en "Programmed cooling of batch crystallizers", J.W. Mullin y J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377. En general, las semillas de pequeño tamaño son necesarias para controlar eficazmente el crecimiento de cristales en el lote. Las semillas de pequeño tamaño pueden generarse mediante tamizando, molienda o micronizado de cristales más grandes o mediante microcristalización de soluciones. Debe tenerse cuidado de que la molienda o micronizado de cristales no dé como resultado ningún cambio en la cristalinidad de la estructura cristalina deseada (es decir, cambio a amorfo o a otro polimorfo).

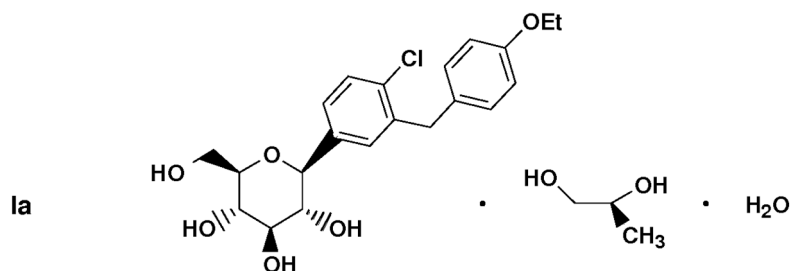
Como se usa en el presente documento, el término "temperatura ambiente" o "TA" indica una temperatura ambiente de 20 a 25°C (68-77°F).

En general, en la preparación del compuesto cristalino la como se describe a continuación, se emplearán disolvente(s) para permitir la formación del compuesto cristalino la, preferiblemente que tenga una densidad aparente como se describe a continuación.

El compuesto cristalino de la estructura la (S-PG) SC-3 puede prepararse de acuerdo con la siguiente reacción telescópica como se muestra en el Esquema I.

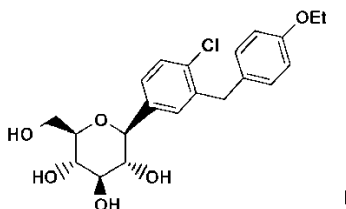
ESQUEMA I





(Cristalino) compuesto la ((S)-PG) forma SC-3

Como se observa en el Esquema I, el compuesto B o If o Ig (denominado colectivamente como compuesto B) en el que el compuesto B en forma de un sólido amorfo o sólido cristalino (If o Ig) se trata con un agente reductor tal como hidruro de sililo, preferiblemente un hidruro de alquilsililo, más preferiblemente trietilsilano (o hidruro de trietilsililo), en presencia de un grupo de activación que es un ácido de Lewis, tal como $\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, BBr_3 , BF_3OEt_2 , BCl_3 o $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, preferiblemente BF_3OEt_2 o $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ y un disolvente orgánico tal como CH_3CN , CH_3CN /tolueno o CH_3CN /diclorometano, cloruro de metileno o agua, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -15 a aproximadamente 25°C , preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10°C , para reducir el compuesto B y formar el correspondiente compuesto base I

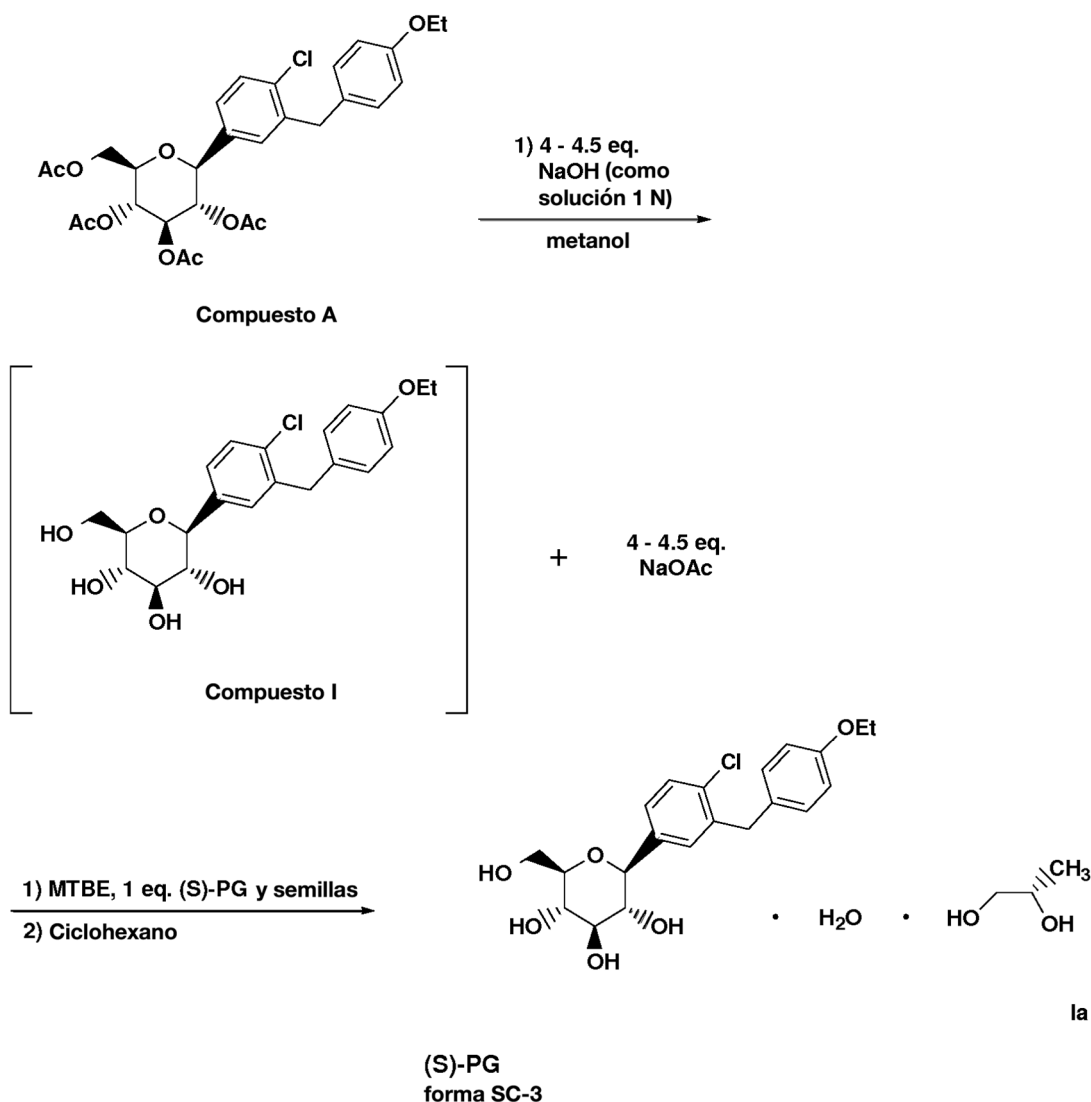


que se separa de la mezcla de reacción y se trata con (S)-propilenglicol ((S)-PG) y un disolvente orgánico tal como un acetato de alquilo como se expuso aquí anteriormente, preferiblemente acetato de isopropilo o t-butil metil éter (MTBE), y opcionalmente semillas del compuesto ((S)-PG) la (relación molar de semillas de la:compuesto B dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%), para formar una suspensión cristalina del compuesto ((S)-PG) la y separando el compuesto cristalino ((S)-PG) la de la suspensión cristalina.

Al llevar a cabo la reacción controlada anterior del Esquema I, se empleará el agente reductor de sililo en una relación molar al compuesto B dentro del intervalo de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 4,5:1, preferiblemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1, mientras que el grupo activador (ácido de Lewis) se empleará en una relación molar respecto al agente reductor de sililo en el intervalo de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 4,5:1, preferiblemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1. Se empleará (S)-propilenglicol ((S)-PG) en una relación molar respecto al compuesto B en el intervalo de aproximadamente 0,9:1 a aproximadamente 1,5:1, preferiblemente de aproximadamente 0,98:1 a aproximadamente 1,2:1; se empleará agua en una relación molar respecto a (S)-PG dentro del intervalo de aproximadamente 0,95:1 a aproximadamente 5:1, preferiblemente de aproximadamente 0,99:1 a aproximadamente 2:1.

El compuesto cristalino de la estructura la ((S)-PG) forma SC-3 también se puede preparar de acuerdo con el Esquema II de reacción expuesto a continuación.

ESQUEMA II



en el que el compuesto A se trata con un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico, preferiblemente metanol, agua y base acuosa tal como un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, KOH o LiOH, preferiblemente NaOH, preferiblemente bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno, a una temperatura elevada dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 85°C, preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 80°C para formar el compuesto I.

La base acuosa se empleará en una relación molar de compuesto A en el intervalo de aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente 5,5:1, preferiblemente de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 5:1.

La mezcla de reacción que contiene el compuesto I se trata con un disolvente orgánico tal como metil-butil-éter (MTBE) o un acetato de alquilo como se describió anteriormente, preferiblemente acetato de isopropilo, o MTBE, para separar el compuesto I que se trata con (S)-propilenglicol para formar una suspensión espesa que contiene el producto cristalino la (S)-PG, forma SC-3. Opcionalmente, las semillas del compuesto ((S)-PG) la se agregan a la mezcla de reacción. El compuesto cristalino la se separa de la suspensión usando procedimientos convencionales, por ejemplo, se trata la suspensión del compuesto la con un disolvente orgánico tal como ciclohexano, isooctano o metil ciclohexano, preferiblemente ciclohexano, y se recupera el compuesto cristalino la.

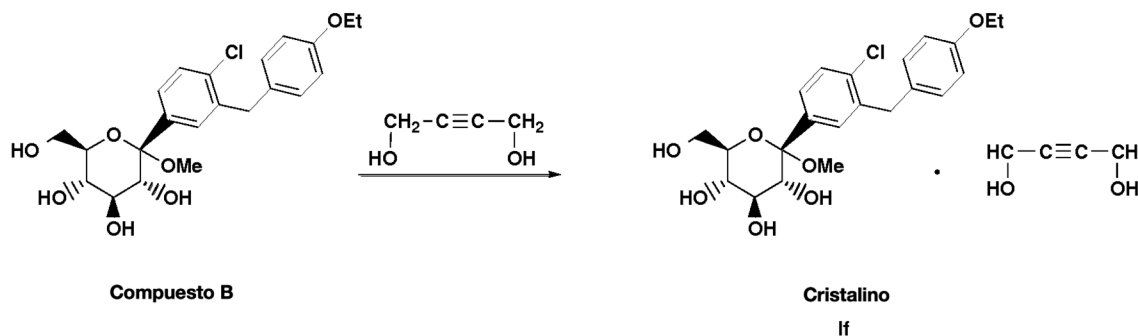
Al llevar a cabo la formación del compuesto la, el (S)-PG se emplea en una relación molar respecto al compuesto I con el intervalo de aproximadamente 0,9:1 a aproximadamente 1,5:1, preferiblemente de aproximadamente 0,98:1 a aproximadamente 1,2:1.

Como se indicó anteriormente, el solvato lb de (R)-propilenglicol del compuesto I se puede preparar de manera similar al correspondiente solvato de (S)-propilenglicol, excepto que se usa (R)-propilenglicol en lugar de (S)-propilenglicol.

El proceso para preparar la forma cristalina del compuesto B, es decir, If, se lleva a cabo de acuerdo con el Esquema IV que se expone a continuación.

El solvato de 1,4-butin-diol cristalino If se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema IV de reacción.

ESQUEMA IV



en el que el compuesto B no cristalino (que puede prepararse como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos N° de serie 10 / 745.075 presentada el 23 de diciembre de 2003 o en la patente de Estados Unidos N° 6.515.117), preferiblemente en forma sustancialmente pura (por ejemplo 50 a 100% puro), se mezcla con tolueno / acetato de alquilo (tal como acetato de etilo), y la mezcla se calienta a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C, preferiblemente de aproximadamente 55 a aproximadamente 65°C, se agrega 2-butino-1,4-diol y se calienta como se indicó anteriormente hasta que el diol se disuelve, se añaden las semillas del compuesto If y la mezcla se enfría para formar cristales del compuesto If.

En un proceso alternativo para preparar el compuesto cristalino If, el compuesto B se disuelve en acetato de alquilo (tal como acetato de butilo) o una mezcla de acetato de alquilo / heptano (0,5:1 a 1,5:1) a una temperatura elevada dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C, preferiblemente de aproximadamente 55 a aproximadamente 65°C, se agrega 1,4-butin-diol, y la mezcla se enfría a temperatura ambiente para formar cristales del compuesto If.

El compuesto If puede cristalizarse a partir de una mezcla de compuesto B y tolueno / acetato de alquilo (preferiblemente acetato de etilo) que contiene una relación en volumen de tolueno respecto a acetato de alquilo dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 19:1, preferiblemente de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 9:1. La mezcla de tolueno / acetato de alquilo incluirá suficiente tolueno para proporcionar una relación molar con el compuesto B dentro del intervalo de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 90:1, preferiblemente de aproximadamente 60:1 a aproximadamente 80:1, para permitir la formación del solvato If de 1,4-butileno-diol.

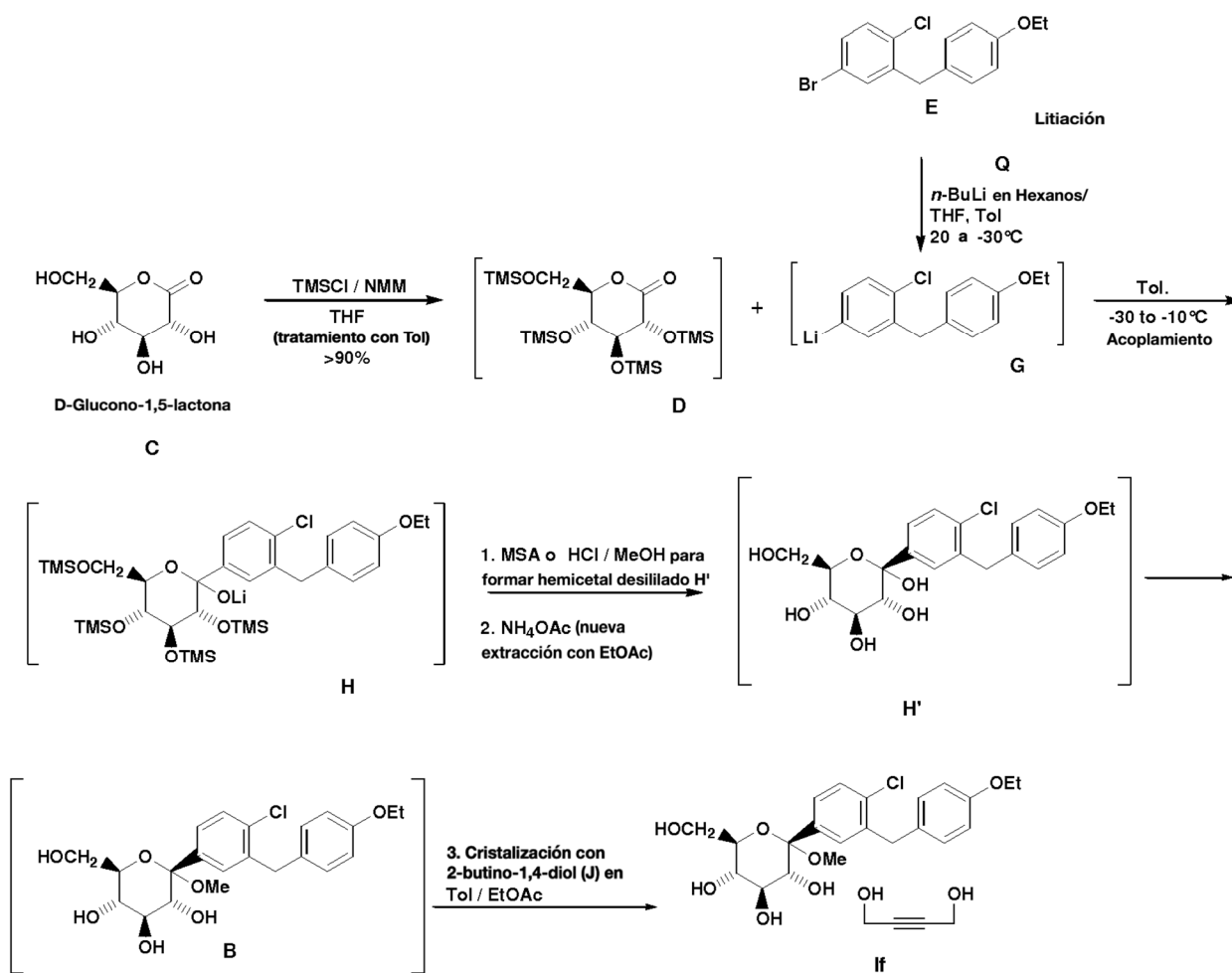
La cristalización para formar solvato de 1,4-butin-diol puede realizarse más fácilmente empleando cristales de siembra del compuesto If en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3% con base en el peso del compuesto de partida B.

Alternativamente, el compuesto If se puede cristalizar a partir de una mezcla de compuesto B y acetato de alquilo / heptano (preferiblemente acetato de butilo / tolueno) opcionalmente con siembra con semillas de compuesto cristalino If.

El solvato If de 1,4-butin-diol cristalino también se puede preparar en un proceso continuo como se muestra en el Esquema IVA.

La síntesis del solvato If implica dos etapas secuenciales con el compuesto E y el compuesto D: (1) litiación del compuesto E para generar un compuesto intermedio G litiado, y (2) acoplamiento del compuesto intermedio G litiado con el compuesto D.

ESQUEMA IV A



Con referencia ahora a la Figura 12, se muestra un diagrama esquemático de flujo del proceso (similar al descrito en la patente de Estados Unidos N° 7.164.015). El proceso completo para preparar el compuesto If, tal como se muestra en el Esquema IVA, se realiza en condiciones no criogénicas. Un reactivo aromático E que tiene un grupo adecuado para el intercambio de Li y halógeno se almacena en un primer recipiente 1 a temperatura ambiente. Un reactivo de litio Q se alimenta a un segundo recipiente 2, también a temperatura ambiente. El reactivo aromático E y el reactivo de litio Q se transfieren desde los recipientes 1 y 2 a través de las bombas 3 y 4, respectivamente, a un primer mezclador 5 estático encamisado. La temperatura de una reacción para producir una especie de anión litiado está regulada aproximadamente a partir de -30°C hasta aproximadamente 20°C, en el primer mezclador 5 mediante un enfriador 6.

La especie de anión litiado G así formada se alimenta directamente desde el primer mezclador 5 a un segundo mezclador 22 estático a lo largo de una línea 19 de transferencia convencional. Un reactivo D sustituido con carbonilo se alimenta a un tercer recipiente 20 a temperatura ambiente y se transfiere mediante la bomba 21 a través del enfriador 26 donde se enfría a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -10 a aproximadamente -30°C, y luego pasar al segundo mezclador 22 estático encamisado. Una reacción para producir un producto de glucósido H se regula en el segundo mezclador 22 mediante un segundo enfriador 23.

El procesamiento adicional en condiciones de glicosidación ocurre cuando H se alimenta a un reactor 25 convencional donde se trata con ácido en un disolvente alcohólico, preferiblemente MSA/MeOH o HCl/MeOH, para formar H' (hemiacetal desililado) que se convierte adicionalmente en glucósido B. El tratamiento adicional y la nueva extracción y la cristalización con 2-buteno-1,4-diol (J) en tolueno / EtOAc producen producto cristalino If. El reactor 25 puede mantenerse a temperatura ambiente u otra temperatura no criogénica durante el curso de cualquier reacción posterior.

El reactivo de litio utilizado es deseablemente un reactivo de organolitio. Los reactivos de organolitio adecuados incluyen n-BuLi, s-BuLi y t-BuLi. Otros serán evidentes para los expertos en la técnica.

Después de la finalización de la reacción, el producto deseado If puede aislarse y purificarse según técnicas ampliamente conocidas en el campo de la química orgánica (por ejemplo, precipitación, extracción con disolvente, recristalización y cromatografía). El compuesto desprotegido puede ser un compuesto intermedio o producto final útil. El compuesto If

puede hacerse reaccionar adicionalmente para obtener sales básicas o de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, usando métodos que serán conocidos por los expertos en la técnica.

La temperatura y el tiempo de reacción son dos parámetros importantes en el diseño de un proceso continuo mostrado en el Esquema IVA: la litiación puede operarse continuamente desde -30°C (o inferior) hasta 20°C (o superior), preferiblemente desde aproximadamente -17° hasta aproximadamente -10°C, con minutos a segundos de tiempo de reacción. Para la posterior reacción de acoplamiento, la corriente del derivado litiado G se mezcla adicionalmente con la corriente del compuesto D (la tercera alimentación) en un mezclador. El flujo mixto puede enviarse luego a un reactor de flujo si se necesita un tiempo de reacción adicional para completarla. La reacción de acoplamiento se puede operar continuamente a temperaturas más altas de -30°C a -10°C (o más), preferiblemente de aproximadamente -30° a aproximadamente -20°C, con minutos a segundos de tiempo de reacción. La corriente de acoplamiento se envía luego a un reactor discontinuo para reacciones adicionales como se describe en este documento. Con el procesamiento continuo, las reacciones de litiación y acoplamiento pueden integrarse y operarse a temperaturas más elevadas utilizando reactores de flujo más pequeños con un control de temperatura eficiente, en comparación con los reactores criogénicos por lotes a escala.

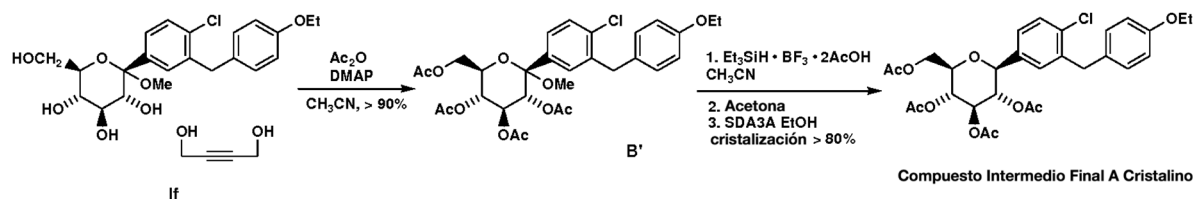
La temperatura de operación de litiación continua en el proceso anterior puede ser tan alta como 20°C (sin limitación), preferiblemente -17 a -10°C, mientras genera > 95 RAP, del compuesto intermedio litiado G deseado.

En la reacción de acoplamiento, el producto de acoplamiento del proceso anterior a -20°C a -30°C, preferiblemente en el intervalo de 70-79 RAP.

El compuesto If se puede emplear para preparar el compuesto intermedio cristalino A como se muestra en el Esquema IVB.

ESQUEMA IVB

Preparación del compuesto intermedio A



Con referencia al Esquema IVB, el compuesto sólido If, DMAP sólido, acetonitrilo líquido y anhídrido acético líquido se calientan a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 85°C y se mantienen hasta que se completa la reacción.

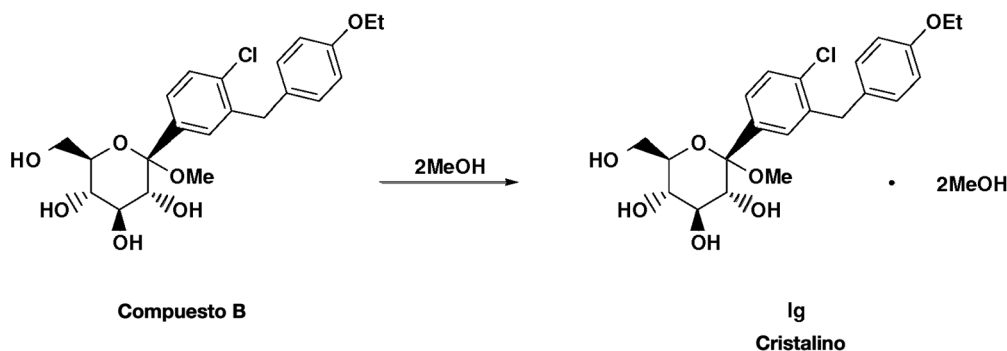
El lote se enfría (por ejemplo, 5°C). Se añaden a la mezcla de reacción trietilsilano y el complejo de trifluoruro de boro ácido acético u otro ácido de Lewis (como se describe con respecto al Esquema I). Una vez completada la reacción, se agrega acetona u otro disolvente. El lote se calienta (por ejemplo, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30°C) y se mantiene hasta que se consume el trietilsilano. Se agrega NH₄OAc acuoso y el lote se mezcla y se deja sedimentar hasta que se forman las fases superior e inferior. El volumen del lote de producto en la fase superior rica se reduce destilando el acetonitrilo con agitación mínima. El SDA3A etanol se agrega a temperatura elevada (> 60°C).

El producto A cristaliza por enfriamiento o enfriamiento con siembra (5% en peso con base en el compuesto si se muele en húmedo, se muele con chorro de nitrógeno o un lote anterior).

El producto se recrystaliza como una torta húmeda o seca de SDA3A etanol.

El solvato Ig de dimetanol cristalino se prepara de acuerdo con la siguiente reacción del Esquema V.

ESQUEMA V



5 en el que el compuesto B no cristalino (que puede prepararse como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos N° de serie 10 / 745.075 presentada el 23 de diciembre de 2003 o en la patente de los Estados Unidos N° 6.515.117), preferiblemente en forma sustancialmente pura (50 a 100% pura), se disuelve en metanol, una mezcla de metanol/tolueno, o una mezcla de metanol/tolueno/heptano, una mezcla de metanol/metil t-butil éter (MTBE)/heptano, o una mezcla de metanol/tolueno/acetato de etilo u otro acetato de alquilo con agitación, para formar una suspensión blanca que contiene solvato Ig de dimetanol cristalino. El solvato Ig de dimetanol cristalino puede recuperarse de la suspensión usando procedimientos convencionales, tales como filtración.

10 El proceso anterior puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, aunque se pueden emplear temperaturas elevadas de hasta aproximadamente 20-25°C para mejorar la cristalización.

15 El compuesto Ig puede cristalizarse a partir de una mezcla de metanol/tolueno que contiene una relación en volumen de metanol a tolueno dentro del intervalo de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:1, preferiblemente de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 5:1. La mezcla de metanol/tolueno incluirá suficiente metanol para proporcionar una relación molar con el compuesto B dentro del intervalo de aproximadamente 80:1 a aproximadamente 10:1, preferiblemente de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 20:1, para permitir la formación del solvato Ig de dimetanol.

20 La cristalización para formar solvato Ig de dimetanol puede efectuarse más fácilmente empleando cristales de siembra del compuesto Ig en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3% con base en el peso del compuesto de partida B.

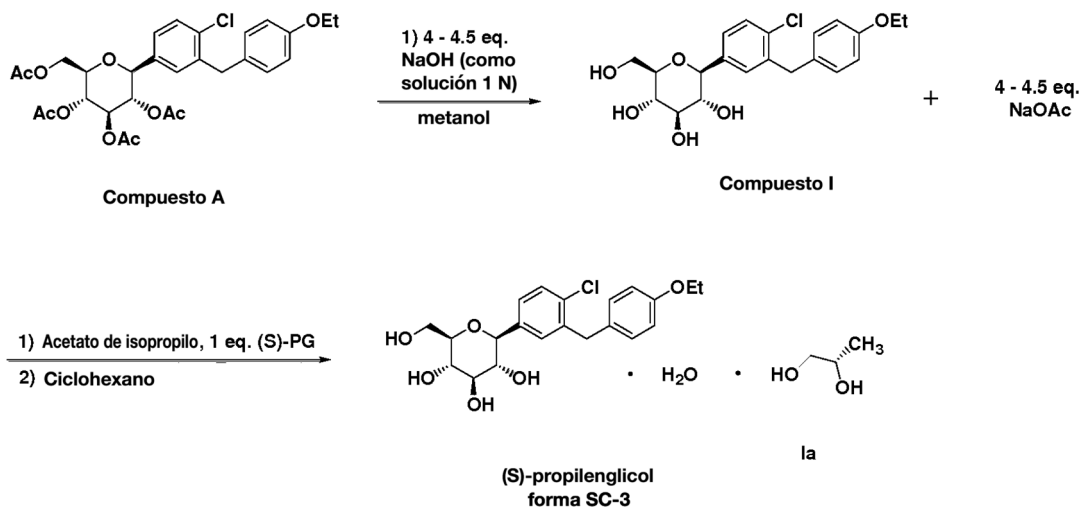
25 El compuesto Ig (que puede o no purificarse) también se puede cristalizar a partir de una mezcla de metanol/tolueno/heptano con siembra con semillas del compuesto cristalino Ig que emplea desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10%, preferiblemente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3% con base en el peso del compuesto de partida B. El metanol se empleará en una relación en volumen con tolueno dentro del intervalo de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:6, preferiblemente de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:2,5, y una relación en volumen de heptano:tolueno dentro del intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 0,5:1, preferiblemente de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 0,5:1.

Ejemplos

35 Preparación de estructuras cristalinas

Ejemplo 1

Preparación de la estructura de (S)-propilenglicol ((S)-PG) - Forma SC-3 - Fórmula Ia



El Compuesto A puede prepararse como se describe en el Ejemplo 1, Parte E de la patente de Estados Unidos Nº 6.515.117.

5

Se cargó un reactor de vidrio de 10 L equipado con un termopar y una entrada de nitrógeno con MeOH (1,25 L), agua desionizada (3,6 L) seguido de NaOH acuoso al 50% (205,9 mL, 3,899 mol). La solución residual de NaOH en el cilindro de medición se transfirió con agua (94 mL) al recipiente de reacción. Se añadió el compuesto A (503,11 g, 0,872 mol) y se agitó y calentó la mezcla a ~ 68°C durante 1,5 h. Después de 1 h, la temperatura del baño de circulación se redujo de 80 a 70°C; la temperatura interna bajó a 65°C. Después de un total de 3 h, la HPLC¹ indicó la finalización de la reacción, el Compuesto I AP ~ 99,5. Después de enfriar la mezcla a 25°C, se añadió acetato de isopropilo (2,5 L). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se separó la capa acuosa (pH = 12,5) y se lavó la capa orgánica con agua (1 L). Durante este lavado, el pH del sistema bifásico se ajustó a 6,0 con HCl conc. (5,0 mL) y luego se separó la capa acuosa². La capa orgánica se recogió en un recipiente separado. El reactor se lavó con agua (2 L), MeOH (2 L) y se purgó con gas nitrógeno. La solución húmeda del compuesto B se cargó nuevamente en el reactor y se introdujo (S)-propilenglicol ((S)-PG) (67,03 g, 0,872 moles). Opcionalmente, se pueden agregar cristales de siembra de (S)-PG la en esta etapa. La cristalización instantánea produjo una suspensión espesa. Después de agitar durante 1 h, se añadió ciclohexano (2,5 L) rápidamente durante 10 minutos y se continuó la agitación durante 21 h. El producto se filtró a través de un papel de filtro (Whatman # 5, embudo Buchner de 24" de diámetro). La filtración fue rápida y tomó aproximadamente 15 minutos. La torta del filtro se lavó con una mezcla (1:1) de MTBE/ciclohexano (2 x 1L) y se secó bajo succión durante 0,5 h. El sólido se transfirió a una bandeja Pyrex y se secó al vacío (25 mm de Hg) en un horno a 25-30°C durante dos días hasta que el análisis de agua por KF correspondió al monohidrato (3,6% en peso). Se obtuvo el producto la (S)-PG (0,425 kg, rendimiento 97%) en forma de un sólido blanco como la nieve, HPLC³ AP 99,7.

Los cristales de siembra se pueden preparar disolviendo el compuesto I en un disolvente tal como MTBE y tratando la solución resultante con (S)-propilenglicol y procediendo como se describió anteriormente sin el uso de siembra.

¹HPLC: Columna: YMC ODS-A (C-18) S3, 4,6 x 50 mm. Disolvente A: H₃PO₄ acuoso al 0,2%. Disolvente B: 90% de CH₃CN / 10% de H₂O. Inicio % B = 0, final % B = 100. Tiempo de gradiente 8 min; mantener el tiempo 3 min. Tiempo de parada de integración 11,0 min. Velocidad de flujo 2,5 mL/min. Longitud de onda UV 220 nm.

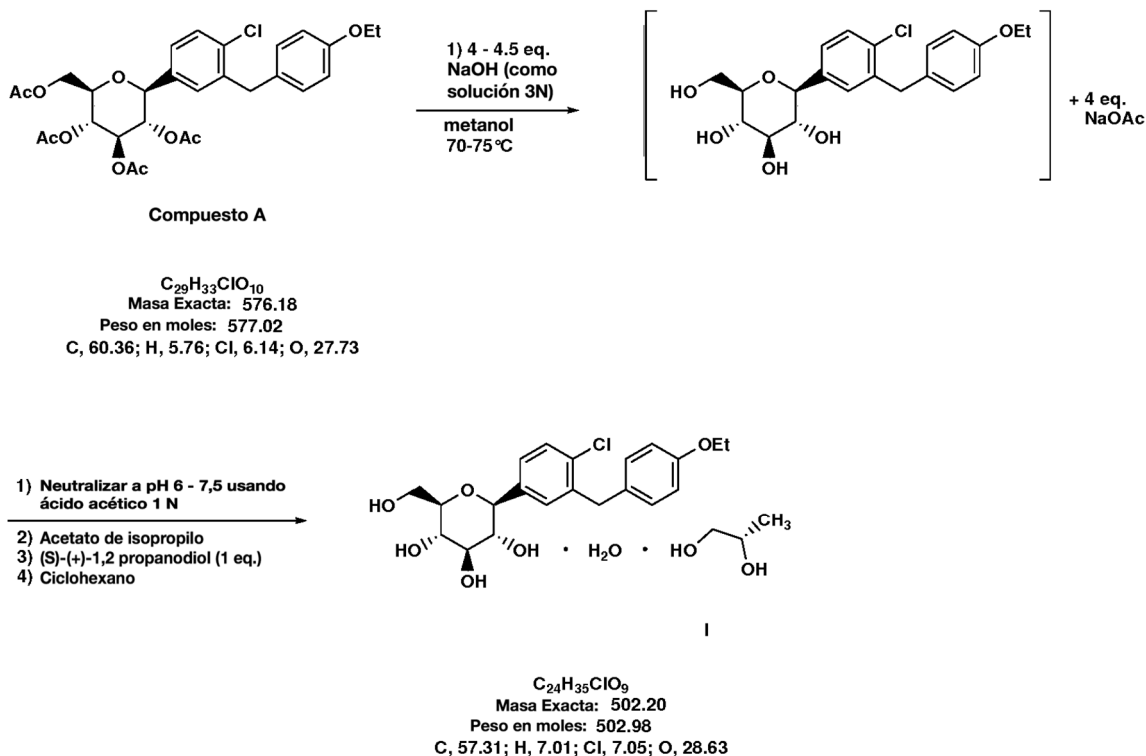
²Se realizó la neutralización antes de la división de fases para evitar la contaminación del producto con NaOH. La estructura de (S)-PG preparada sin neutralización era ligeramente básica [pH 8,3 de una suspensión sometida a sonicación en agua (~20 mg/mL)].

³Método de HPLC: Fase móvil A: 0,05% de TFA en H₂O. Fase móvil B: 0,05% de TFA en CAN. Columna: YMC Hydrosphere 4,6 x 150 (3μ). Gradiente: 30-90% de B durante 45 minutos, manteniendo durante 5 minutos; regresar al 30% de B y volver a equilibrar durante 10 min. Longitud de onda: 220 nm. Volumen de inyección: 10 μl. Temperatura: ambiente.

40

Ejemplo 1A

Estructura de (S)-propilenglicol ((S)-PG) - Forma SC-3 - Fórmula Ia



Procedimiento

5 Se cargaron 20 g del compuesto A en un reactor a temperatura y presión ambiente. Se añadieron 30 mL de metanol y 49,75 mL de NaOH 3 N al reactor y la mezcla de reacción se calentó a 80°C o se sometió a reflujo, y se mantuvo durante aproximadamente 2-3 horas para completar la reacción < 0,5 AP. El lote se enfrió a 20°C y se neutralizó a pH 6,0-7,5 usando HCl concentrado o ácido acético 1 N (se requiere una introducción de ~ 1mL/g).

10 Extracción

El producto se extrajo de la mezcla de reacción en 100 mL de acetato de isopropilo, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua hasta una conductividad <10 mS (introducción de ~ 4 mL/g). La fase acuosa se separó.

15 Cristalización

Se añadieron 2,8 g (1,05 eq) de (S)-(+)-1,2-propanodiol a la mezcla de reacción. El lote se sembró con 0,1 g de compuesto I de siembra. Se añadieron 160 mL de ciclohexano y el lote se enfrió desde temperatura ambiente hasta 5°C. El lote se dejó agitar a temperatura ambiente desde 5°C al menos 1 hora antes del aislamiento.

20

Aislamiento y secado

Cada carga de torta aislada se lavó con 50/50 en volumen de mezcla de acetato de isopropilo/ciclohexano. La torta se secó a 30°C en un horno de vacío bajo vacío total. (La torta está seca cuando KF = 3,6% - 4,1%).

25

Rendimiento = 84% (sin corregir)

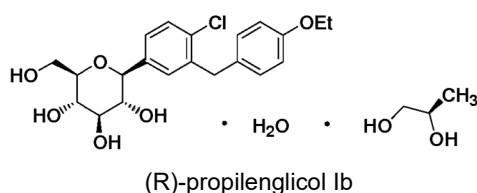
Pureza típica = 99,81 AP

Contenido típico de PG = 15,1 - 15,8% por GC

Ejemplo 2 ejemplo comparativo

30

Preparación de la estructura de (R)-propilenglicol - Ib

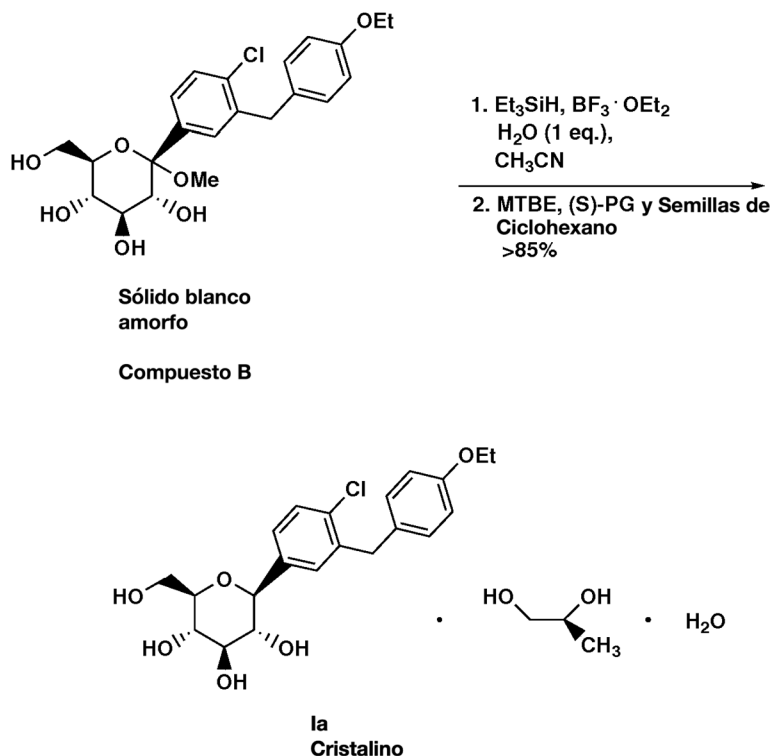


La estructura del (R)-propilenglicol se preparó usando el mismo proceso que el descrito anteriormente para la estructura del (S)-propilenglicol la (Ejemplo 1) excepto que se usó (R)-propilenglicol en lugar de (S)-propilenglicol.

Ejemplo 6

5

Preparación del solvato de (S)-PG forma SC-3 la



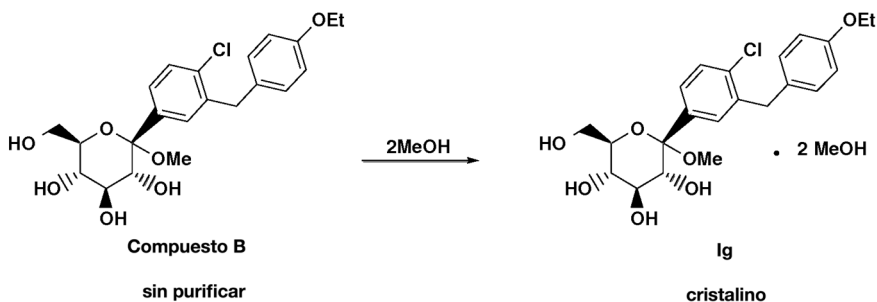
- 10 Para acetonitrilo (12 mL), a temperatura de lote de 8-10°C bajo atmósfera de nitrógeno, se cargó trifluoruro de boro eterato de dietilo (2,3 mL, 18,4 mmol) y agua (0,82 mL, 4,6 mmol). Después de mantener la mezcla anterior durante aproximadamente 1 hora, se añadió trietilsilano (3 mL, 18,4 mmol). La mezcla resultante se mantuvo durante aproximadamente 1 hora, y luego se añadió el compuesto B (preparado como se describe en el Ejemplo 17) en 10 mL de acetonitrilo. El lote se mantuvo entre 5 y 10°C. Una vez completada la reacción tal como se determinó mediante HPLC,
- 15 la mezcla de reacción se inactivó con acetato de amonio acuoso (24 mL, 85 g) en 200 mL de agua. Las fases se separaron y la fase orgánica rica en producto se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica rica en producto se concentró a presión reducida.

- 20 Agua (13 mg, 0,7 mmol, con base en la introducción de 0,3 g del compuesto B sin purificar), (S)-propilenglicol (56 mg, 0,7 mmol), t-butil-metil éter (5 mL, ~17 mL/g de compuesto B (entrada)), las semillas del compuesto la (~ 20 mg) se mezclaron y se mantuvieron durante 1 hora, para formar una suspensión cristalina. Se añadió ciclohexano (10 mL, 33 mL/g de compuesto B (entrada)). El producto cristalino (la) se aisló por filtración (4-5%) y se secó al vacío a 20-25°C.

Ejemplo 7

25

Preparación de solvato Ig de MeOH cristalino



Se obtuvieron cristales de solvato Ig de metanol disolviendo el compuesto B puro en metanol y agitando a temperatura ambiente. Se formó una suspensión blanca después de unos pocos días, y se encontró que era Ig de solvato Ig cristalino de metanol.

- 5 El solvato Ig de di-MeOH cristalino así formado se puede usar en lugar del compuesto B en la preparación del compuesto cristalino la tal como se describe en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8

- 10 Preparación de solvato Ig de di-MeOH cristalino a partir del Compuesto B no purificado en metanol/tolueno 80/20 usando semillas

Se disolvieron 6 g del compuesto B (HPLC AP aproximadamente 80%) en 15 mL de metanol/tolueno 80/20.

- 15 Se añadieron semillas (aproximadamente 1% del compuesto de partida B) de cristales del compuesto Ig y la mezcla se enfrió para formar una suspensión que contenía cristales.

La suspensión se agitó durante 6 horas antes de aislarla.

- 20 Se encontró que la torta húmeda era solvato If de metanol cristalino, pero pierde la cristalinidad si se deja abierta durante unas pocas horas.

Ejemplo 9

- 25 Preparación de solvato Ig de di-MeOH cristalino a partir del Compuesto B no purificado en metanol/tolueno/heptano utilizando semillas

Se añadieron 2,5 g de compuesto B (91,5%) a un vial de centelleo con una barra de agitación magnética.

- 30 Se añadieron 4 mL de tolueno para disolver el compuesto la.

Se añadieron 2 mL de metanol. A continuación, se añadieron semillas de cristales del compuesto Ig (aproximadamente 1%).

- 35 Se añadieron 4 mL de heptano durante 30 minutos y la mezcla se agitó durante 12 horas. La torta húmeda se aisló en un embudo Buchner. Se descubrió que la torta húmeda era solvato Ig de metanol cristalino. Se secó al vacío a 30°C. El polvo resultante perdió cristalinidad.

Rendimiento = 1,7 g = 74,5% (corregido). Patrón de XRD de caracterización de cristales: Figura 10.

- 40 El solvato Ig de MeOH cristalino así formado puede usarse en lugar del compuesto B en la preparación del compuesto la cristalino tal como se describe en el Ejemplo 6.

Ejemplo 10 (no de acuerdo con la invención reivindicada)

- 45 Preparación de solvato If de 1,4-butinodiol cristalino a partir del compuesto B en tolueno/acetato de etilo usando semillas

El solvato de 1,4-butin-diol se puede cristalizar en un acetato de alquilo (por ejemplo, acetato de etilo, propilo o butilo), alcohol (por ejemplo, isopropanol, butanol) o incluso agua. El tolueno y el heptano actúan como antidisolventes cuando se cristalizan en acetato de alquilo.

- 50 Se disolvieron 50 g (90,3% en peso) del Compuesto B en 675 mL de tolueno. La solución se calentó a 60°C y se añadieron 75 mL de acetato de etilo. Se añadieron 1,5 equivalentes de 2-butino-1,4-diol (= 13,3 g) y la mezcla se mantuvo a 60°C hasta que se disolvió el butileno diol. La solución se enfrió a 55°C y se añadió 0,1% de semillas (50 mg) del compuesto If de 1,4-butino-diol. La mezcla se mantuvo durante 1 hora a 55°C. Compuesto If comenzó a cristalizar. La mezcla se enfrió a 25°C durante 6 horas. La suspensión resultante se agitó durante 3 horas antes del aislamiento (el licor madre concentrado era < 3 mg/mL), se filtró y se lavó con 180 mL de tolueno + 20 mL de acetato de etilo, y se secó al vacío a 45°C para producir cristales de solvato If de 1,4-butino-diol.

- 60 HPLC AP = 99,5%. Potencia = 80,7% en peso (Potencia esperada = 83,6% para el solvato 1:1). Rendimiento = 95%.

Ejemplo 11 (no de acuerdo con la invención reivindicada)

Preparación del solvato If de 1,4-butin-diol cristalino a partir del compuesto B en acetato de butilo/heptano

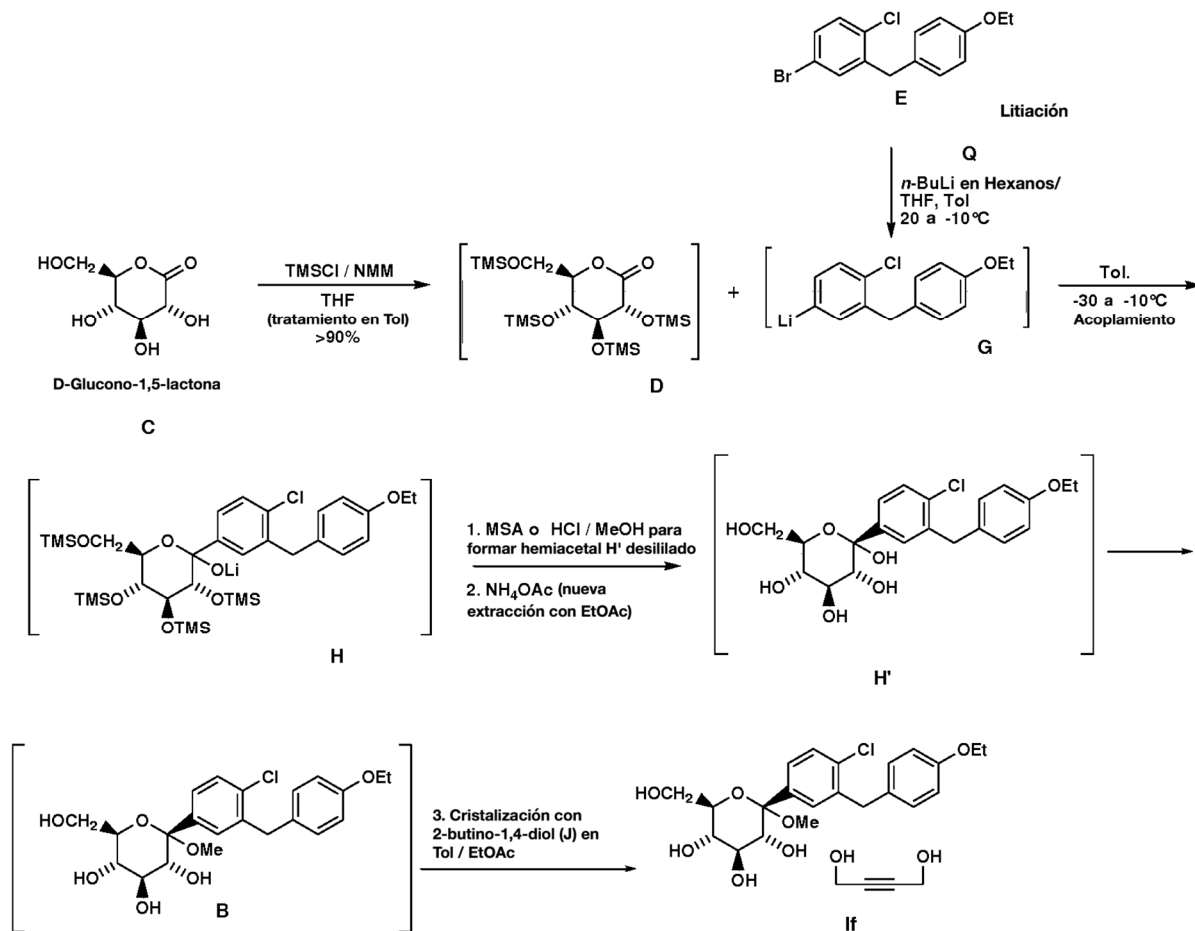
65

Se disolvieron 0,5 g del Compuesto B (91% en peso) en 3,5 mL de acetato de butilo + 3,5 mL de heptano a 60°C. Se añadieron 1,5 equivalentes de 2-butino-1,4-diol y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 12 horas, se filtró y se lavó con 1 mL de acetato de butilo/heptano 1:1 y se secó al vacío a 50°C para producir cristales de solvato If de 1,4-butino-diol. Potencia = 85,1%. Rendimiento = 90%.

El solvato If de 1,4-butino-diol puede emplearse en lugar del compuesto B y empleando el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ en lugar de BF_3OEt_2 para formar el compuesto cristalino Ia.

Ejemplo 16

Preparación del compuesto If a través de litiación continua y reacciones de acoplamiento



Se empleó un esquema de reacción similar al que se muestra en el Esquema IVA y la Figura 12.

Se instaló un enfriador de -30°C para el reactor 5 de litiación (mezclador 5 estático encamisado).

Se instaló un enfriador de -30°C para el reactor 22 de acoplamiento (mezclador 22 estático encamisado) y un intercambiador de calor de enfriamiento previo (no mostrado en la Figura 12) para la alimentación del compuesto D / tolueno.

Litiación continua

Las dos alimentaciones de E/THF/tolueno (2,74 mL/min) y Q, es decir, $n\text{-BuLi}$ en hexano (0,41 mL/min), se mezclaron y se combinaron a través del mezclador 5 estático encamisado (-30°C).

Antes de bombear la alimentación de D/tolueno, se envió tolueno (2,96 mL/min) al sistema como un flujo de reposición para mantener el flujo total constante a 6,1 mL/min.

Se recogieron muestras a la salida del mezclador 5 estático de litiación para análisis por HPLC. Se tomaron muestras antes (a) del inicio de la reacción de acoplamiento, y (b) después de la recolección de la mezcla de reacción en el reactor de MSA-MeOH.

Reacción de acoplamiento continuo

La alimentación de D/tolueno (2,96 mL/min) se enfrió previamente a través de un intercambiador de calor antes de mezclar con la corriente de litación.

Las dos corrientes, concretamente G y D, se mezclaron y combinaron a través de un mezclador 22 estático encamisado (entre -24°C y -30°C).

La corriente de reacción apareció de color amarillento.

Se recogieron muestras a la salida del mezclador 22 para análisis por HPLC. Se tomaron muestras antes y después de la recolección en el reactor 25 de MSA-MeOH.

Metil glicosidación

La corriente 24 de reacción de acoplamiento se alimentó a un reactor 25 de 500 mL que contenía MSA y metanol o HCl / MeOH a < -10°C con agitación.

Después de finalizar la recolección, la mezcla de reacción se mantuvo a < -10°C con agitación durante otra hora.

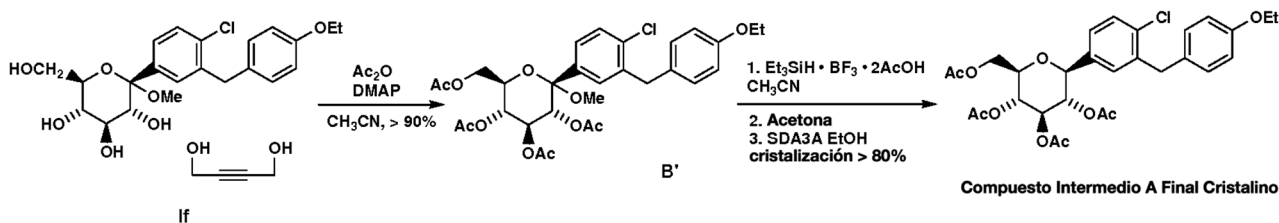
La mezcla de reacción se calentó hasta 35°C. La reacción se consideró completa (aproximadamente 6 horas) hasta que el análisis por HPLC indicó que RAP de hemiacetal H' desililado < 0,3%. La reacción se enfrió a temperatura ambiente (20°C) y la mezcla de reacción se mantuvo durante 16 horas para formar el compuesto B.

Formación de cristales de If

B se cristalizó con 2-butino-1,4-diol (J) en tolueno/EtOAc para producir cristales de If.

Ejemplo 17 (no de acuerdo con la invención reivindicada)

Preparación del compuesto intermedio A



Compuesto If sólido (50,0 g), DMAP sólido (1,2 g), acetonitrilo líquido (450 mL) y anhídrido acético líquido (63 mL) se cargaron en un reactor de matraz de 250 mL.

El lote (77°C) se calentó y mantuvo hasta que se completó la reacción.

El lote se enfrió (5°C).

Se cargaron al reactor trietilsilano (72 mL) y complejo de ácido acético trifluoruro de boro (63 mL).

Una vez completada la reacción, se añadió acetona (36 mL).

El lote (21°C) se calentó y se mantuvo hasta que se consumió el trietilsilano.

Se añadió NH_4OAc acuoso (33% en peso, 450 mL) y el lote se mezcló, se dejó sedimentar hasta que se formaron las fases superior e inferior.

El volumen del lote de producto en la fase superior rica se redujo mediante destilación de acetonitrilo a agitación mínima. Se cargó etanol SDA3A (1 L) a temperatura elevada (> 60°C).

El producto se cristalizó por enfriamiento o enfriamiento con siembra (5% en peso con base en el compuesto If se molió en húmedo, se molió con chorro de nitrógeno, o un lote previo). El producto típicamente se aisló con > 75% de rendimiento.

El producto se recrystalizó como una torta húmeda o seca a partir de etanol SDA3A.

Caracterización de la estructura cristalina

Las estructuras cristalinas equivalentes a las estructuras cristalinas descritas a continuación y reivindicadas en este documento pueden demostrar características analíticas similares, aunque no idénticas, dentro de un margen razonable de error, dependiendo de las condiciones de ensayo, pureza, equipamiento y otras variables comunes conocidas por los expertos en la técnica.

Difracción de rayos X de polvo

Un experto en la materia apreciará que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X de polvo con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Se debe entender además que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y, en consecuencia, el orden exacto de intensidad no debe tenerse en cuenta. Adicionalmente, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X de polvo convencional es típicamente aproximadamente del 5% o menos, y tal grado de error de medición se debe tener en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción mencionados anteriormente. En consecuencia, debe entenderse que las estructuras cristalinas de la presente invención no están limitadas a las estructuras cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X de polvo representados en las Figuras adjuntas descritas aquí. Cualesquiera estructuras cristalinas que proporcionen patrones de difracción de rayos X de polvo sustancialmente idénticos a los descritos en las Figuras adjuntas caen dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de determinar identidades sustanciales de los patrones de difracción de rayos X de polvo está dentro del alcance de un experto en la técnica.

(S)-PG (forma SC-3) Ia, (R)-PG Ib, solvato If de 1,4-butanodiol y solvato Ig de dimetanol

Se empaquetaron aproximadamente 200 mg en un soporte de muestras de difracción de rayos X de polvo de Philips (PXRD). La muestra se transfirió a una unidad Philips MPD (45 KV, 40 mA, Cu K α_1). Los datos se recogieron a temperatura ambiente en un intervalo de 2 a 32 2-theta (modo de barrido continuo, velocidad de barrido de 0,03 grados/s, rendijas auto divergencia y antidispersión, rendija de recepción: 0,2 mm, centrifugado de muestras: encendido).

Los patrones de difracción de rayos X de polvo para las estructuras (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib) se ilustran en las Figuras 1 y 2, respectivamente. Los patrones de difracción de rayos X de polvo para el solvato IF de 1,4-butanodiol y el solvato Ig de dimetanol se ilustran en las Figuras 9 y 10, respectivamente. Las posiciones de pico de difracción seleccionadas (grados $2\theta \pm 0,2$) para las estructuras (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib) se muestran en la Tabla 1 a continuación. Las posiciones características de los picos de difracción (grados $2\theta \pm 0,1$) a TA, se basan en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con una metodología del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología, y otro estándar adecuado conocido para los expertos en la técnica. Las intensidades relativas, sin embargo, pueden cambiar dependiendo del tamaño y morfología del cristal.

Tabla 1

Picos seleccionados de PXRD ($2\theta \pm 0,2^\circ$)	
(S)-PG (Ia)	(R)-PG (Ib)
3,8	3,9
7,6	8,0
8,1	8,7
8,7	15,3
15,2	15,6
15,7	17,2
17,1	19,2
18,9	19,9
20,1	20,3

Resonancia magnética nuclear en estado sólido

Las estructuras de (S)-PG (Ia), (R)-PG (Ib), solvato If de 1,4-butanodiol y solvato Ig de dimetanol se caracterizaron mediante técnicas de RMN en estado sólido.

5 Todas las mediciones de RMN ^{13}C en estado sólido se realizaron con un espectrómetro de RMN Bruker DSX-400 de 400 MHz. Se obtuvieron espectros de alta resolución usando desacoplamiento de protones de alta potencia y la secuencia de pulsos TPPM y la polarización cruzada de amplitud de rampa (RAMP-CP) con giro de ángulo mágico (MAS) a aproximadamente 12 kHz (AE Bennett et al., J. Chem. Phys., 1995, 103, 6951; G. Metz, X. Wu y SO Smith, J. Magn. Reson. A, 1994, 110, 219 - 227). Se usaron aproximadamente 70 mg de muestra, empaquetados en un rotor de óxido de zirconio de diseño de cartucho para cada experimento. Los desplazamientos químicos (δ) se referenciaron en adamantano externo con la resonancia de alta frecuencia ajustada a 38,56 ppm (W.L. Earl y D.L. VanderHart, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54).

10 El espectro de RMN ^{13}C CPMAS resultante para la estructura (S)-PG y (R)-PG se muestra en las Figuras 3 y 4, respectivamente.

15 Los principales picos de resonancia para el espectro de carbono en estado sólido de (S)-PG y (R)-PG se enumeran a continuación en la Tabla 1A y en la Tabla 2 y para el solvato If de 1,4-butino-diol y el solvato Ig de dimetanol se enumeran a continuación en las Tablas 2A y 2B, respectivamente. Se considera que las estructuras cristalinas que demuestran posiciones de pico de RMN ^{13}C sustancialmente similares, en las que "sustancialmente similar" significa 10 a 15% de valor sin dimensiones, caen dentro del alcance de la invención (es decir, equivalentes a las estructuras ilustradas a continuación).

20

Tabla 1A

Posiciones de los picos de RMN de protón para solvato la de (S)-Propilenglicol	
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,00 (d, 3H, J = 6,25 Hz, PG-CH ₃), 1,29 (t, 3H, J = 6,98 Hz, -CH ₂ CH ₃), 3,0-3,30 (m, 4H, H ₂ , H ₃ , H ₄ , H-5), 3,43 (m, 1H, H-6a), 3,53 (m, 1H), 3,69 (dd a, H, J = 4,4 Hz, H-6b), 3,9-4,1 (m, 5H, H-1, -CH ₂ , -CH ₂), 4,38 (d, 1H, J = 4,5 Hz, OH), 4,44 (dt, 2H, J = 2,2 Hz, J = 5,7 Hz), 4,82 (d, 1H, J = 5,7 Hz, -OH), 4,94 y 4,95 (2d, 2H, 2-OH), 6,82 (d, 2H, J = 8,6 Hz, Ar-H), 7,09 (d, 2H, J = 8,6 Hz, Ar-H), 7,22 (dd, 1H, J = 1,97 Hz, 8,25 Hz, Ar-H), 7,31 (d a, 1H, 1,9 Hz, Ar-H), 7,36 (d, 1H, J = 8,2 Hz, Ar-H).	

Tabla 2

Posiciones de los picos de RMN en estado sólido / δ (en ppm) relativas a TMS (tetrametilsilano)	
(S)-PG	(R)-PG
δ / ppm	δ / ppm
16,2	15,8
17,6	17,6
39,3	39,0
60,9	60,9
63,3	63,2
69,8	67,4
76,9	69,7
78,7	77,3
79,4	79,2
113,8	79,8
123,6	113,3
129,3	123,6
130,5	129,0
132,0	130,4
135,7	132,0
139,1	135,6
158,0	139,2
	157,9

Estos datos son estrictamente válidos para un espectrofotómetro de 400 MHz.

25

Tabla 2A

Posiciones de los picos de RMN de protón para solvato If de 1,4-butinodiol
RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,33 (t, 3H, J = 7,1 Hz, -CH ₃), 2,90 (s, 2H, -CH ₂), 3,39 (s, 9H, -OCH ₃), 3,4-3,65 (m, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,91 (c, 2H, J = 7,1 Hz, -CH ₂), 3,97 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, J = 8,6 Hz, Ar-H), 7,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,25 (s, 2H, Ar-H), 7,34 (s, 1H, Ar-H); ¹³ C (CDCl ₃) δ 14,78, 38,43, 49,14, 50,57, 61,84, 63,34, 69,98, 72,53, 74,63, 100,95, 114,36, (2), 126,64, 129,19, 129,59, 129,71, 131,38, 134,30, 136,61, 138,50, 157,27. P.F. 103,08°C.

Tabla 2B

Posiciones de los picos de RMN de protón para solvato Ig de dimetanol
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz, -CH ₃), 2,38-2,54 (m, 1H), 2,5 (s, 2H, -CH ₂), 3,2 (m, 1H), 3,35 (m, 3H, -OCH ₃), 3,16-3,39 (m, 1H, H-6), 3,41-3,42 (m, 1H, H-6), 3,9 (c, 2H, J = 7,2 Hz, CH ₂), 4,05 (d, 4H, -CH ₂), 4,52 (t, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,95 (d, 2H), 5,23 (t, 2H), 6,82 (d, 2H, J = 8,6 Hz, Ar-H), 7,07 (d, 2H, J = 8,6 Hz, Ar-H) 7,4 (s, 2H, Ar-H), 7,50 (s, 1H, Ar-H); ¹³ C (CDCl ₃) δ 14,69, 48,28, 49,02, 60,81, 62,84, 70,05, 74,02, 76,81, 83,97, 100,64, 114,23, 127,40, 128,2, 129,44, 131,2, 131,4, 132,45, 137,38, 138,57, 156,84. Análisis elemental calculado para C ₂₆ H ₃₃ ClO ₉ : calculado C 59,48, H 6,34, Cl 6,75; Encontrado C 59,35, H 5,97, Cl 6,19.

5 Análisis termogravimétrico

Los experimentos de análisis termogravimétrico (TGA) se realizaron en un TA Instruments^{MR} modelo Q500. La muestra (aproximadamente 10-30 mg) se colocó en una bandeja de platino previamente tarada. El peso de la muestra se midió con precisión y se registró hasta una milésima de miligramo por el instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a razón de 100 mL/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

Las curvas de TGA para las estructuras (S)-PG Ia y (R)-PG Ib se muestran en las Figuras 5 y 6, respectivamente. La pérdida de peso corresponde a una mol de agua y una mol de propilenglicol por mol de estructura analizada.

15 Calorimetría de barrido diferencial

El comportamiento térmico en estado sólido del solvato (S)-PG Ia, (R)-PG Ib, 1,4-butileno-diol If y las estructuras de Ig de solvato de dimetanol se investigaron mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC). Las curvas de DSC para las estructuras (S)-PG Ia y (R)-PG Ib se muestran en las Figuras 7 y 8, respectivamente. Las curvas de DSC para el solvato If de 1,4-butino-diol y las estructuras del solvato Ig de dimetanol se muestran en las Figuras 11 y 12, respectivamente.

Se llevaron a cabo experimentos de calorimetría de barrido diferencial (DSC) en un TA Instruments^{MR} modelo Q1000. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en un platillo de aluminio y se registró con precisión hasta una centésima de miligramo, y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a razón de 50 mL/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. La gráfica se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

Sin embargo, un experto en la técnica observará que en la medición de DSC hay un cierto grado de variabilidad en el inicio de la medición real y las temperaturas máximas, dependiendo de la velocidad de calentamiento, la forma y pureza del cristal y otros parámetros de medición.

Análisis de rayos X de un solo cristal

Se obtuvieron e investigaron mediante difracción de rayos X un cristal único para la estructura (S)-PG Ia, y para el solvato If de 1,4-butileno-diol, el solvato Ig de dimetanol, L-prolina Ih en proporción 1:2, L-prolina li en proporción 1:1 y L-prolina hemihidrato lj en proporción 1:1.

Los datos se recogieron en un difractómetro en serie CAD4 de Bruker-Nonius¹. Los parámetros de célula unitaria se obtuvieron a través del análisis de mínimos cuadrados de los ajustes del difractómetro experimental de 25 reflexiones de ángulo alto. Las intensidades se midieron usando radiación de Cu Kα (λ = 1,5418 Å) a una temperatura constante con la técnica de escaneo variable θ-2θ y se corrigieron solo para los factores de polarización de Lorentz. Los recuentos de fondo se recopilaron en los extremos del barrido durante la mitad del tiempo del barrido. Alternativamente, los datos de cristal único se recogieron en un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 usando radiación de Cu Kα (λ = 1,5418 Å). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de software² HKL20002 en la suite de programas Collect.³

¹ BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 EE.UU.

² Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997) en Macromolecular Crystallography, eds. Carter, W.C. Jr y Sweet, R.M. (Academic, NY), vol. 276, páginas 307-326

³ Recopilación de la recolección de datos y procesamiento de la interfaz de usuario: Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V., 1998.

Cuando se indicó, los cristales se enfriaron en la corriente fría de un sistema criogénico de Oxford ⁴ durante la recopilación de datos.⁴ Oxford Cryosystems Cryostream cooler: J. Cosier y A.M. Glazer, J. Appl. Cryst., 1986, 19, 105

5 Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos y se refinaron sobre la base de las reflexiones observadas usando el paquete de software SDP⁵ con modificaciones locales menores o el paquete cristalográfico, MAXUS.⁶

⁵ SDP, Paquete de Determinación de Estructura, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716. Los factores de dispersión, incluidos f y f' , en el software SDP se tomaron de las "International Tables for Crystallography", Kynoch Press, Birmingham, Inglaterra, 1974; Vol. IV, Tablas 2.2A y 2.3.1

10 ⁶ Paquete de software de solución y refinamiento maXus: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: un programa de ordenador para la solución y el refinamiento de estructuras cristalinas a partir de datos de difracción.

15 Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron a través de mínimos cuadrados de matriz completa. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w |F_o|^2]^{1/2}$ donde w es una función de ponderación apropiada basada en errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencias se examinaron en todas las etapas de refinamiento. Los hidrógenos se introdujeron en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no se variaron los parámetros de hidrógeno.

20 Los parámetros de células unitarias para la estructura (S)-PG la forma SC-3 se enumeran a continuación en la Tabla 3. Como se usa en este documento, el parámetro de célula unitaria "moléculas/por célula" se refiere al número de moléculas de Compuesto en la célula unitaria.

25

Tabla 3

Datos de célula unitaria para (S)-PG (Ia)												
Estructura	T	a(Å)	b (Å)	c (Å)	α°	β°	γ°	V_m	Z'	SG	$D_{calc.}$	R
Ia (S)-PG	25	11,2688(8)	4,8093(3)	46,723(3)	90	90	90	633	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1,319	.069
T = temperatura (°C) para los datos cristalográficos.												
Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica												
$V_m = V$ (célula unitaria) / (moléculas de fármaco Z por célula)												
R = índice residual ($I > 2\sigma(I)$)												
$D_{calc.}$ = densidad de cristal calculada												
SG = grupo espacial												

La Tabla 4 a continuación expone los parámetros posicionales para la estructura (S)-PG Ia a 25°C.

Tabla 4

Parámetros posicionales para (S)-PG a T = 25°C			
Átomo	X	Y	Z
CL	0,7313	0,4674	-0,2101
O5	0,8119	0,5766	-0,0701
O4	0,7202	0,5458	0,0056
O3	0,5115	0,3666	-0,0246
O6	0,9646	0,2671	-0,0316
O2	0,4895	0,5889	-0,0811
C2	0,6024	0,5045	-0,0697
C12	0,7946	0,4228	-0,1261
C5	0,8198	0,6301	-0,0398
O17	0,1633	0,2154	-0,2179
C8	0,6391	0,7665	-0,1320
C6	0,9425	0,5628	-0,0299

Parámetros posicionales para (S)-PG a T = 25°C			
Átomo	X	Y	Z
C3	0,5984	0,5441	-0,0373
C1	0,7059	0,6639	-0,0829
C7	0,7147	0,6097	-0,1148
C4	0,7190	0,4796	-0,0240
C10	0,7203	0,5412	-0,1732
C17	0,2586	0,3689	-0,2079
C19	0,4171	0,6835	-0,2198
C11	0,7959	0,3822	-0,1562
C9	0,6397	0,7259	-0,1622
C13	0,5535	0,8771	-0,1822
C14	0,4508	0,6852	-0,1907
C15	0,3841	0,5376	-0,1712
C16	0,2861	0,3765	-0,1788
C20	0,1012	0,0595	-0,1979
C18	0,3232	0,5239	-0,2279
C21	0,0030	-0,0944	-0,2137
O89	0,3708	0,0977	-0,0854
O88	0,1294	0,2019	-0,0742
C88	0,1652	-0,0245	-0,0920
C89	0,2791	0,0335	-0,1051
C87	0,0645	-0,1005	-0,1124
O99	0,2722	0,4482	-0,0319
H21	0,6171	0,2877	-0,0753
H121	0,8544	0,3092	-0,1123
H51	0,7993	0,8404	-0,0347
H81	0,5805	0,9176	-0,1225
H61	0,9563	0,6296	-0,0070
H62	1,0096	0,6774	-0,0422
H31	0,5776	0,7529	-0,0321
H11	0,6920	0,8863	-0,0793
H41	0,7271	0,2607	-0,0265
H191	0,4656	0,8069	-0,2353
H111	0,8552	0,2316	-0,1658
H131	0,5284	1,0619	-0,1717
H132	0,6093	0,9308	-0,2010
H151	0,4086	0,5437	-0,1488
H161	0,2335	0,2640	-0,1632
H201	0,1483	-0,1065	-0,1854
H202	0,0535	0,1811	-0,1804

Parámetros posicionales para (S)-PG a T = 25°C			
Átomo	X	Y	Z
H181	0,2987	0,5193	-0,2503
H211	-0,0606	-0,2245	-0,2014
H212	-0,0562	0,0572	-0,2256
H213	0,0387	-0,2305	-0,2306
H2	0,4362	0,4237	-0,0836
H3	0,4297	0,4310	-0,0299
H4	0,7387	0,3750	0,0172
H6	0,9827	0,1877	-0,0122
H881	0,1809	-0,2154	-0,0792
H891	0,2662	0,2151	-0,1200
H892	0,3059	-0,1396	-0,1196
H871	0,0875	-0,2595	-0,1270
H872	-0,0137	-0,1453	-0,1008
H873	0,0462	0,0938	-0,1255
H89	0,4203	-0,0719	-0,0817
H88	0,0653	0,1382	-0,0608
H991	0,2473	0,6301	-0,0234
H992	0,2108	0,3906	-0,0463

Los parámetros de células unitarias para el dihidrato de monoetanol (estructura de etanol o EtOH) forma SA-1, fórmula Ic, se enumeran a continuación en la Tabla 5.

5

Tabla 5

Datos de célula unitaria para etanol SA-1 (Ic)												
Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc.}
Ic SA-1	-50	11,519(1)	4,799(1)	22,648(1)	-	94,58(1)	-	1	P2 ₁	624	1,307	0,05
T = temperatura (°C) para datos cristalográficos												
Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica												
V _m = V (célula unitaria) / (moléculas de fármaco Z por célula)												
R = índice residual (I > 3 sigma (I))												
D _{calc.} = densidad del cristal calculada												
SG = grupo espacial												

La Tabla 6 a continuación establece los parámetros posicionales para la forma SA-1 (monoetanol-dihidrato), Ic a -50°C.

Tabla 6

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SA-1 a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
CL	0,7673	0,0854	-0,4142
O2	0,8652	0,6413	-0,1468
O5	0,8652	0,6413	-0,1468

ES 2 769 130 T3

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SA-1 a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
O6	1,0613	0,9910	- 0,0876
C2	0,6634	0,5087	- 0,1420
O3	0,5964	0,4528	- 0,0442
C1	0,7531	0,6504	- 0,1782
O17	0,1965	-0,2110	- 0,3797
O4	0,7928	0,7549	0,0061
C7	0,7605	0,5175	- 0,2375
C3	0,6679	0,6209	- 0,0790
C14	0,4816	0,3213	- 0,3866
C10	0,7629	0,2551	- 0,3461
C13	0,5827	0,5268	- 0,3868
C8	0,6801	0,5902	- 0,2843
C9	0,6770	0,4593	- 0,3397
C6	0,9968	0,7646	- 0,0652
C12	0,8423	0,3089	- 0,2459
C4	0,7906	0,6184	- 0,0498
C5	0,8704	0,7698	- 0,0896
C15	0,4335	0,2531	- 0,3337
C11	0,8449	0,1815	- 0,3008
C17	0,2911	-0,0396	- 0,3851
C20	0,141	-0,3384	- 0,4319
C19	0,4321	0,2052	- 0,4377
C18	0,3377	0,0255	- 0,4384
C16	0,3405	0,0751	- 0,3330

ES 2 769 130 T3

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SA-1 a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
C21	0,0431	-0,5128	- 0,4132
O98	0,3643	0,6071	- 0,0516
O88	0,2324	-0,2097	- 0,1501
C89	0,1155	-0,3014	- 0,2376
C88	0,2065	-0,4150	- 0,1969
O99	0,4409	0,0604	- 0,1784
H21	0,6816	0,2833	- 0,1387
H11	0,7283	0,8620	- 01,864
H31	0,6356	0,8307	- 0,0805
H131	0,6184	0,5131	- 0,4303
H132	0,5505	0,7308	- 0,3806
H81	0,6182	0,7524	- 0,2770
H61	1,0365	0,5668	- 0,0787
H62	1,0037	0,7711	- 0,0175
H121	0,9040	0,2455	- 0,2092
H41	0,8196	0,4009	- 0,0436
H51	0,8385	0,9826	- 0,0936
H151	0,4692	0,3444	-0,2915
H111	0,9111	0,0214	-0,3081
H201	0,1146	-0,1875	-0,4650
H202	0,2075	-0,4764	-0,4514
H191	0,4703	0,2491	-0,4794
H181	0,3000	-0,0606	-0,4802
H161	0,3071	0,0128	-0,2910
H3	0,5153	0,5297	-0,0473
H2	0,5091	0,3623	-0,1752
H211	-0,0028	-0,6153	-0,4507
H212	0,0724	-0,6675	-0,3807
H213	-0,0204	-0,3772	-0,3928

Coordenadas atómicas fraccionarias para la forma SA-1 a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
H6	1,1241	0,9168	-0,1118
H4	0,8466	0,6527	0,0359
H981	0,3836	0,7445	-0,0185
H982	0,3063	0,4696	-0,0382
H891	0,0626	-0,4601	-0,2593
H892	0,0592	-0,1642	-0,2133
H893	0,1534	-0,1727	-0,2709
H881	0,2834	-0,4603	-0,2200
H882	0,1765	-0,6100	-0,1783
H88	0,2806	-0,2965	-0,1158
H991	0,3630	-0,0141	-0,1685
H992	0,4889	-0,1137	-0,1762

Los parámetros de célula unitaria para el etilenglicol de SB-1, fórmula Id se enumeran a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7

Datos de célula unitaria para EG-SB-1 (Id)												
Forma	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc.}
Id SB-1	-50	11,593(8)	4,766(5)	22,78(3)	-	93,38(9)	-	1	P2 ₁	628	.19	1,340
T = temperatura (°C) para datos cristalográficos												
Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica												
V _m = V (célula unitaria) / (moléculas de fármaco Z por célula)												
R = índice residual (I> 3sigma (I))												
D _{calc.} = densidad de cristal calculada												
SG = grupo espacial												

5

Los parámetros de célula unitaria para el solvato de 1,4-butinodiol se enumeran a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11

Datos de célula unitaria para solvato If de 1,4-butinodiol												
Forma	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc.}
YD-1 (If)	25	21,576(7)	6,755(1)	18,335(5)	-	102,96(1)	-	1	C2	651	.055	1,339
YD-1 (If)	-50	21,537(4)	6,7273(6)	18,267(3)	-	102,924(7)	-	1	C2	645	.054	1,352
T = temperatura (°C) para los datos cristalográficos												
Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica												
V _m = V (célula unitaria) / (moléculas de fármaco Z por célula)												
R = índice residual (I> 2sigma (I))												
D _{calc.} = densidad de cristal calculada												
SG = grupo espacial												

10

La Tabla 12 a continuación expone los parámetros posicionales para el solvato If de 1,4-butinodiol a 25°C.

Tabla 12

ES 2 769 130 T3

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para el solvato lf de 1,4-butinodiol a T = 25°C			
Átomo	X	Y	Z
CL1	0,4766	0,0404	0,0954
O1	0,4009	0,0489	0,4240
O2	0,2487	0,0360	0,2866
O3	0,3361	0,3116	0,3700
O4	0,2980	-0,0335	0,5564
C1	0,4341	-0,0386	0,2933
C2	0,2694	-0,0045	0,4212
C3	0,3808	0,0618	0,4929
O5	0,2184	-0,1421	0,4159
O6	0,1438	0,7685	0,0893
C4	0,3553	0,1186	0,3597
C5	0,4405	0,0690	0,1713
C6	0,4608	-0,0547	0,2314
C7	0,2958	-0,0113	0,3508
C8	0,3662	0,2182	0,2312
C9	0,3737	0,3483	0,1029
O7	0,4545	-0,2052	0,5425
C10	0,3205	-0,0595	0,4899
C11	0,1993	0,4901	0,0635
C12	0,3137	0,4646	0,1010
C13	0,3863	0,0987	0,2935
C14	0,3927	0,2100	0,1692
C15	0,4368	-0,0055	0,5534
C16	0,2546	0,3872	0,0663
C17	0,2011	0,6771	0,0960
C18	0,3867	0,4541	0,3863
C19	0,3147	0,6507	0,1327
C20	0,2589	0,7579	0,1310
C21	0,0758	1,0412	0,0907
C22	0,1428	0,9704	0,1110
O8	0,1617	0,3320	0,3009
C23	0,0884	0,7849	0,2826
C24	0,1613	0,4969	0,2531
C25	0,1208	0,6569	0,2679
C26	0,0508	0,9415	0,3041
O9?*	0,0699	1,0883	0,3388
O10*	0,0921	0,9885	0,3889
H1	0,4482	-0,1199	0,3347
H2	0,2539	0,1293	0,4275

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para el solvato If de 1,4-butinodiol a T = 25°C			
Átomo	X	Y	Z
H3	0,3717	0,2007	0,5020
H4	0,4923	-0,1485	0,2306
H5	0,3090	-0,1481	0,3449
H6	0,3335	0,3078	0,2311
H7	0,4083	0,4406	0,1034
H8	0,3681	0,2711	0,0573
H9	0,3310	-0,1996	0,4860
H10	0,1605	0,4349	0,0399
H11	0,4728	0,0808	0,5536
H12	0,4259	0,0056	0,6018
H13	0,2525	0,2624	0,0444
H14	0,4194	0,4073	0,4272
H15	0,3705	0,5779	0,3998
H16	0,4041	0,4724	0,3430
H17	0,3536	0,7062	0,1557
H18	0,2607	0,8821	0,1533
H19	0,0586	1,0179	0,0384
H20	0,0746	1,1804	0,1009
H21	0,0510	0,9710	0,1197
H22	0,1691	1,0491	0,0855
H23	0,1594	0,9831	0,1645
H24	0,2242	0,1281	0,2970
H25	0,1826	-0,0801	0,4013
H26	0,2934	0,0916	0,5641
H27	0,4478	-0,2782	0,5791
H28	0,1742	0,3703	0,3468
H30	0,0208	0,9935	0,2512
H31	0,0199	0,8683	0,3354
H32	0,2091	0,5518	0,2594
H33	0,1436	0,4493	0,1953
* El factor de ocupación atómica es 0,5 debido al desorden del disolvente 2-butileno-1,4-diol en la estructura cristalina.			

La Tabla 13 a continuación expone los parámetros de célula unitaria para el solvato Ig de dimetanol.

Tabla 13

Datos de célula unitaria para el solvato Ig de dimetanol												
Forma	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc.}
M2-1 (Ig)	-50	20,948(3)	6,794(2)	18,333(2)	-	102,91(2)	-	1	C2	636	.038	1,314
T = temperatura (°C) para los datos cristalográficos												
Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica												
V _m = V (célula unitaria) / (moléculas de fármaco Z por célula)												

Datos de célula unitaria para el solvato lg de dimetanol												
Forma	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG	V _m	R	D _{calc.}
R = índice residual ($I > 2\sigma(I)$)												
D _{calc.} = densidad de cristal calculada												
SG = grupo espacial												

La Tabla 14 a continuación expone los parámetros posicionales para el solvato de dimetanol lg a -50°C.

Tabla 14

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para solvato lg de dimetanol a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
CL1	0,4845	0,0519	0,0975
O1	0,3999	0,0334	0,4222
O2	0,2438	0,0327	0,2837
O3	0,2919	-0,0365	0,5534
O4	0,2111	-0,1509	0,4115
O5	0,1409	0,7749	0,0877
O6	0,3348	0,2998	0,3692
C1	0,3785	0,0495	0,4912
O7	0,4528	-0,2193	0,5428
C2	0,4372	-0,0463	0,2932
C3	0,3958	0,2046	0,1690
C4	0,3540	0,1054	0,3588
C5	0,2917	-0,0207	0,3471
C6	0,2638	-0,0141	0,4180
C7	0,4666	-0,0556	0,2324
C8	0,4348	-0,0197	0,5521
C9	0,3871	0,0889	0,2923
C10	0,3148	0,4622	0,1014
C11	0,3669	0,2102	0,2310
C12	0,1971	0,4955	0,0616
C13	0,3756	0,3437	0,1035
C14	0,3159	-0,0680	0,4873
C15	0,2003	0,6811	0,0949
C16	0,2533	0,3883	0,0643
C17	0,4459	0,0675	0,1722
C18	0,3162	0,6471	0,1342
C19	0,2592	0,7551	0,1318
C20	0,3858	0,4414	0,3857
C21	0,0747	1,0555	0,0906
C22	0,1419	0,9708	0,1140
O8	0,1606	0,3410	0,3030
C23	0,1681	0,4908	0,2528

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para solvato lg de dimetanol a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
O9?*	0,0905	1,0537	0,3488
C24	0,0506	0,9411	0,3047
O10*	0,0871	0,9637	0,3888
H1	0,3698	0,1882	0,5000
H2	0,4508	-0,1297	0,3339
H3	0,3403	-0,1573	0,3401
H4	0,2477	0,1190	0,4240
H5	0,5002	-0,1450	0,2324
H6	0,4724	0,0642	0,5527
H7	0,4230	-0,0062	0,6000
H8	0,3330	0,2987	0,2309
H9	0,1568	0,4439	0,0375
H10	0,4115	0,4344	0,1041
H11	0,3694	0,2681	0,0576
H12	0,3262	-0,2083	0,4845
H13	0,2507	0,2654	0,0414
H14	0,3563	0,7000	0,1585
H15	0,2614	0,8773	0,1551
H16	0,4247	0,3814	0,4147
H17	0,3726	0,5474	0,4136
H18	0,3943	0,4912	0,3398
H19	0,0589	1,0375	0,0377
H20	0,0760	1,1934	0,1022
H21	0,0460	0,9899	0,1168
H22	0,1725	1,0486	0,0933
H23	0,1560	0,9729	0,1681
H24	0,2910	0,0922	0,5653
H25	0,1707	-0,0975	0,3970
H26	0,4393	-0,3086	0,5727
H27	0,2166	0,1321	0,2895
H28	0,1613	0,6164	0,2738
H29	0,1368	0,4726	0,2064
H30	0,2119	0,4855	0,2441
H31	0,1761	0,3807	0,3503
H32*	0,1139	1,1530	0,3322
H33*	0,0293	0,8376	0,3371
H34*	0,0122	1,0286	0,2705
H35*	0,0765	0,8620	0,2691
H36?*	0,0718	0,8698	0,4154

Tabla de coordenadas atómicas fraccionarias para solvato lg de dimetanol a T = -50°C			
Átomo	X	Y	Z
H37?*	0,0679	1,0520	0,2715
H38?*	0,0601	0,7968	0,2848
H39?*	-0,0015	0,9590	0,2996
* El factor de ocupación atómica es 0,5 debido al desorden del disolvente metanol en la estructura cristalina.			

La Tabla 15 a continuación expone los parámetros de célula unitaria para la forma 3 del complejo de L-prolina en proporción 1:2, fórmula lh.

5 Utilidades y combinaciones

A. Utilidades

10 El compuesto de la presente que se describe posee actividad como un inhibidor de los transportadores de glucosa dependientes de sodio encontrados en el intestino y el riñón de mamíferos. Preferiblemente, el compuesto de la invención es un inhibidor selectivo de la actividad de SGLT2 renal y, por lo tanto, puede usarse en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de SGLT2.

15 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos, que incluyen, entre otros, tratar o retrasar la progresión o el inicio de la diabetes (incluyendo Tipo I y Tipo II, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas, como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas), hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis e hipertensión. El
20 compuesto de la presente invención también se puede utilizar para aumentar los niveles en sangre de lipoproteína de alta densidad (HDL).

Además, las afecciones, afecciones y enfermedades a las que se hace referencia colectivamente como "Síndrome X" o Síndrome Metabólico como se detalla en Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997), se pueden tratar
25 empleando el compuesto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden (S)-PG (SC-3) (Ia) cristalino se pueden administrar en formas de dosificación y en dosificaciones como se describe en la patente de Estados Unidos N° 6.515.117.

30 B. Combinaciones

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, que incluye (S)-PG (forma SC-3, Ia, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, las composiciones reivindicadas pueden
35 utilizarse como un tratamiento individual, o utilizarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes.

Otro "agente o agentes terapéuticos" adecuados para combinación con las composiciones reivindicadas incluyen, pero no se limitan a, agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente que incluyen: agentes antidiabéticos; agentes antihiperlipidémicos; agentes hipolipidémicos / reductores de lípidos; agentes
40 contra la obesidad; agentes antihipertensivos y supresores del apetito.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para uso en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina o fenformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa o miglitol), insulinas (incluidos secretagogos de insulina o sensibilizadores a insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida),
45 sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance®), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas duales de PPAR alfa / gamma, inhibidores de la glicógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) u otros agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4).

Se cree que el uso de las composiciones reivindicadas en combinación con al menos uno o más agentes antidiabéticos adicionales proporciona resultados antihiperlipidémicos mayores que los posibles a partir de cada uno de estos medicamentos solos y mayores que los efectos antihiperlipidémicos aditivos combinados producidos por estos
55 medicamentos.

Otras tiazolidindionas adecuadas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (descrita en la patente de Estados Unidos N° 5.594.016), faraglitazar de Glaxo-Wellcome (GI-262570), englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), reglitazar (JTT-501) (JPNT/P&U), rivoglitazona (R-119702) (Sankyo / WL), liraglutida (NN-2344) (Dr. Reddy / NN), o (Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)]fenoxibut-2-eno (YM-440, Yamanouchi).

Ejemplos de agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma y agonistas duales de PPAR alfa / gamma incluyen muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar AR-HO39242 Astra/Zeneca, GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), así como los revelados por Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), WO 01/21602 y en la patente de Estados Unidos N° 6.653.314, cuyos compuestos designados como preferidos son preferidos para uso aquí.

Los inhibidores de $\alpha 2$ adecuados incluyen los descritos en la solicitud de los Estados Unidos con N° de serie 09 / 391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999 y en la solicitud de los Estados Unidos con N° de serie 09 / 519.079, presentada el 6 de marzo de 2000, empleando dosificaciones como se establece en este documento.

Los inhibidores adecuados de DPP4 incluyen los descritos en WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (Novartis) como se describe por Hughes y col., Biochemistry, 38 (36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (descrito por Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, como describen Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, N° 22, páginas 1163-1166 y 2745-2748 (1996)), los compuestos descritos en la solicitud de los Estados Unidos serial N° 10 / 899.641, WO 01/68603 y la patente de los Estados Unidos N° 6.395.767, empleando dosificaciones como se expone en las referencias anteriores.

Otras meglitinidas adecuadas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei).

Los ejemplos de agentes antihiperlipidémicos adecuados para uso en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) tal como GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37) (como se describe en la patente de Estados Unidos N° 5.614.492), así como exenatida (Amylin / Lilly), LY-315902 (Lilly), MK-0431 (Merck), liraglutida (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc.), y los compuestos descritos en el documento WO 03/033671.

Los ejemplos de agentes hipolipidémicos / reductores de lípidos adecuados para uso en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen uno o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados de ácido fibrótico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador ileal de Na^+ /ácido biliar, sobre reguladores de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácidos biliares, proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, inhibidores de CETP, tales como torcetrapib (CP-529414, Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas de PPAR (como se describió anteriormente) y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

Los inhibidores de MTP que pueden emplearse tal como se describió anteriormente incluyen los descritos en la patente de los Estados Unidos N° 5.595.872, la patente de los Estados Unidos N° 5.739.135, la patente de los Estados Unidos N° 5.712.279, la patente de los Estados Unidos N° 5.760.246, la patente de los Estados Unidos N° 5.827.875, la patente de los Estados Unidos N° 5.885.983 y la patente de Estados Unidos N° 5.962.440.

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden emplear en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen mevastatina y compuestos relacionados, como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, como se describe en patente de Estados Unidos N° 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados, tal como se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados, como se describe en las patentes de Estados Unidos N° 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que pueden emplearse aquí incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, descrita en la patente de Estados Unidos N° 5.354.772, cerivastatina, como se describe en las patentes de Estados Unidos N° 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina, como se describe en las patentes de Estados Unidos N° 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), como se describe en la patente de Estados Unidos N° 5.011.930, visastatin (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), como se describe en la patente de Estados Unidos N° 5.260.440, y compuestos de estatina relacionados descritos en la patente de Estados Unidos N° 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, como se describe en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)-alquil]piran-2-onas y sus derivados, como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 4.647.576, SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanodioico sustituido en posición 3) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona, como se describe en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico, como se describe en la patente francesa N° 2.596.393, pirrol disustituido en posiciones 2 y 3, furano y derivados de tiofeno, como se describe en la solicitud de patente europea N° 0221025, análogos de naftilo de la mevalonolactona, como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 4.686.237, octahidronaftalenos, tal como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 4.499.289, cetanálogos de la mevinolina (lovastatina), como se describe en la solicitud

de patente europea Nº 0142146 A2, y derivados de quinolina y piridina, como se describe en la patente de los Estados Unidos Nº 5.506.219 y 5.691.322.

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de HMG CoA reductasa, tales como los descritos en el documento GB 2205837, son adecuados para uso en combinación con las composiciones reivindicadas.

Los inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, α -fosfono-sulfonatos descritos en la patente de Estados Unidos Nº 5.712.396, los descritos por Biller et al., J. Med. Chem., 1988, vol. 31, Nº 10, páginas 1869-1871, que incluyen isoprenoide (fosfinil-metil)fosfonatos, así como también otros inhibidores conocidos de la escualeno sintetasa, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos Nº 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, SA, Neuenschwander, K., Ponpipom, MM, y Poulter, CD, Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente invención incluyen los pirofosfatos terpenoides descritos por P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo A de farnesil difosfato y análogos de pirofosfato de preescualeno (PSQ-PP) como lo describen Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos informados por McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y ciclopropanos informados por Capson, T.L., tesis doctoral, junio de 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Tabla de Contenidos, págs. 16, 17, 40-43, 48-51, Resumen.

Los derivados de ácido fibríco que se pueden emplear en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados, como se describe en la patente de Estados Unidos Nº 3.674.836, siendo preferidos probucol y gemfibrozil, secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sefadex (Secholex®, Policexide®), así como lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina sustituida en N), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 y CL-283.546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifrán, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tal como se describe en la patente de Estados Unidos Nº 4.759.923, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria y ionenos, tal como se describe en la patente de los Estados Unidos Nº 4.027.009, y otros agentes conocidos reductores del colesterol en suero.

El inhibidor de ACAT que puede emplearse en combinación con las composiciones reivindicadas incluye los descritos en Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic Fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al., Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137 (1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

El agente hipolipidémico puede ser un sobrerregulador de la actividad del receptor de LD2, tal como 1(3H)-isobenzofuranona, 3-(13-hidroxi-10-oxotetradecil)-5,7-dimetoxi-(MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y colestán-3-ol, 4-(2-propenil)-(3a, 4a, 5a)-(LY295427, Eli Lilly).

Los ejemplos del inhibidor adecuado de la absorción de colesterol para uso en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen SCH48461 (Schering-Plough), así como los descritos en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

Los ejemplos de inhibidores adecuados del cotransportador ileal de Na⁺/ácido biliar para su uso en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen compuestos como se describe en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Los inhibidores de la lipoxigenasa que se pueden emplear en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen inhibidores de 15-lipoxigenasa (15-LO), tales como derivados de bencimidazol, como se describe en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, como se describe en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como se describe en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO, como lo describen Sendobry et al. "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit.

J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, y Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para uso en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio (tipo L y tipo T, por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mybefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, tricinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de la ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrisentan y compuestos divulgados en las patentes de Estados Unidos N° 5.612.359 y 6.043.265), antagonista dual de ET/AlI (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 00/0 1389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.

Los ejemplos de agentes contra la obesidad adecuados para uso en combinación con las composiciones reivindicadas de la presente invención incluyen un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina), un fármaco del receptor beta de tiroides, agonistas de 5HT_{2C}, (tal como Arena APD-356); antagonistas de MCHR1 como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCHR) (como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926), moduladores del receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, antagonista de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas del factor liberador de corticotropina, moduladores del receptor 3 de histamina (H3), inhibidores de la 11-beta-HSD-1, moduladores del receptor de la adipopectina, inhibidores de recaptación de monoamina o agentes liberadores, un factor neurotrófico ciliar (CNTF, tal como AXOKINE® por Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), leptina y moduladores del receptor de leptina, antagonistas del receptor cannabinoide-1 (como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay)) y/o un agente anorexígeno.

Los agonistas beta 3 adrenérgicos que se pueden emplear opcionalmente en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen AJ9677 (Takeda / Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, como se divulga en las patentes de los Estados Unidos N° 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064.

Los ejemplos de inhibidores de lipasa que se pueden emplear opcionalmente en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme).

El inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina) (o agonistas del receptor de serotonina) que se puede emplear opcionalmente en combinación con las composiciones reivindicadas puede ser BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokine (Regeneron).

Los ejemplos de compuestos del receptor beta tiroideo que se pueden emplear opcionalmente en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen ligandos del receptor tiroideo, tales como los descritos en el documento WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y WO 00/039077 (KaroBio).

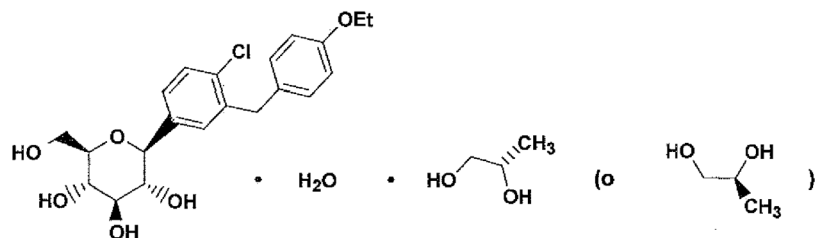
Los inhibidores de la recaptación de monoamina que se pueden emplear opcionalmente en combinación con las composiciones reivindicadas incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfenamina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.

El agente anorexígeno que se puede emplear opcionalmente en combinación con las composiciones reivindicadas incluye topiramato (Johnson & Johnson), dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con las composiciones reivindicadas, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians 'Desk Reference, como en las patentes establecidas anteriormente o según lo determine un experto en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un solvato cristalino de (S)-propilenglicol ((S)-PG) de la estructura (forma SC-3) la



Compuesto Ia

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el solvato cristalino de (S)-propilenglicol ((S)-PG) se caracteriza por uno o más de los siguientes:

a) parámetros de célula unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la célula:

$a = 11,2688 (8) \text{ \AA}$

$b = 4,8093 (3) \text{ \AA}$

$c = 46,723 (3) \text{ \AA}$

$\alpha = 90 \text{ grados}$

$\beta = 90 \text{ grados}$

$\gamma = 90 \text{ grados}$

Grupo espacial = $P2_12_12_1$

Moléculas / unidad asimétrica = 1

en donde la medición de dicha estructura cristalina es a temperatura ambiente y que se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como se enumeran en la Tabla 4;

b) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende valores 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) seleccionados del grupo que consiste de $3,8 \pm 0,1$, $7,6 \pm 0,1$, $8,1 \pm 0,1$, $8,7 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $15,7,4 \pm 0,1$, $17,1 \pm 0,1$, $18,9 \pm 0,1$ y $20,1 \pm 0,1$, a temperatura ambiente;

c) un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene posiciones de pico sustancialmente similares en 16,2, 17,6, 39,3, 60,9, 63,3, 69,8, 76,9, 78,7, 79,4, 113,8, 123,6, 129,3, 130,5, 132,0, 135,7, 139,1 y 158,0 ppm, como se determina en un espectrómetro de 400 MHz con respecto a TMS en cero;

d) un termograma de calorimetría de barrido diferencial que tiene una endoterma en el intervalo de aproximadamente 50°C a 78°C o como se muestra en la Figura 7; o

e) una curva de análisis termogravimétrico con aproximadamente 18,7% de pérdida de peso desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 240°C o como se muestra en la Figura 5.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en un agente antidiabético, un agente contra la obesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiaterosclerótico y un agente reductor de lípidos.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el solvato cristalino de (S)-propilenglicol ((S)-PG) se encuentra en forma sustancialmente pura.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el solvato cristalino de (S)-propilenglicol ((S)-PG) tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 (S)-propilenglicol ((S)-PG), en la que el solvato cristalino de se caracteriza por parámetros de célula unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la célula:

$a = 11,2688 (8) \text{ \AA}$

- b = 4,8093 (3) Å
c = 46,723 (3) Å
 α = 90 grados
 β = 90 grados
 γ = 90 grados
5 Grupo espacial = P2₁2₁2₁
Moléculas / unidad asimétrica = 1
- 10 en donde la medición de dicha estructura cristalina es a temperatura ambiente y que se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente como se enumeran en la Tabla 4.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones en la que el solvato de 1 a 6, (S)-PG) se caracteriza por un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene posiciones de pico sustancialmente similares a, 16,2, 17,6, 39,3, 60,9, 63,3, 69,8, 76,9, 78,7, 79,4, 113,8, 123,6, 129,3, 130,5, 132,0, 135,7, 139,1 y 158,0 ppm, como
15 se determina en un espectrómetro de 400 MHz respecto a TMS en cero.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el solvato cristalino de (S)-propilenglicol ((S)=PG) se caracteriza por un termograma de calorimetría de barrido diferencial que tiene una endoterma en el intervalo de aproximadamente 50°C a 78°C o como se muestra en la Figura 7.
20

FIG. 1

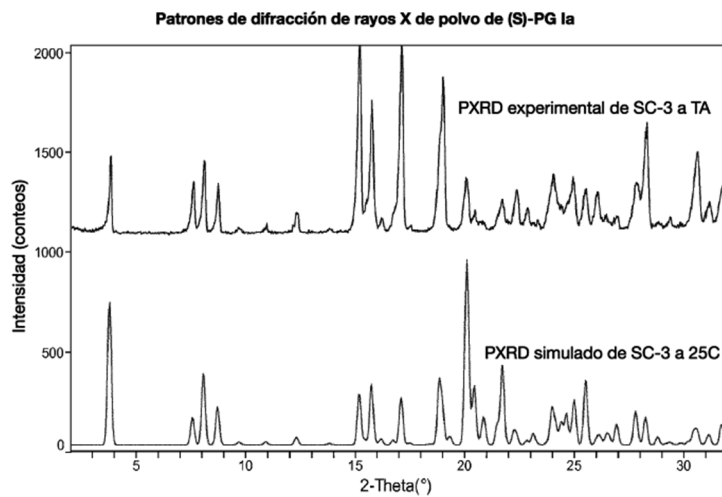


FIG. 2

Patrones de difracción de rayos X de polvo de (R)-PG Ib

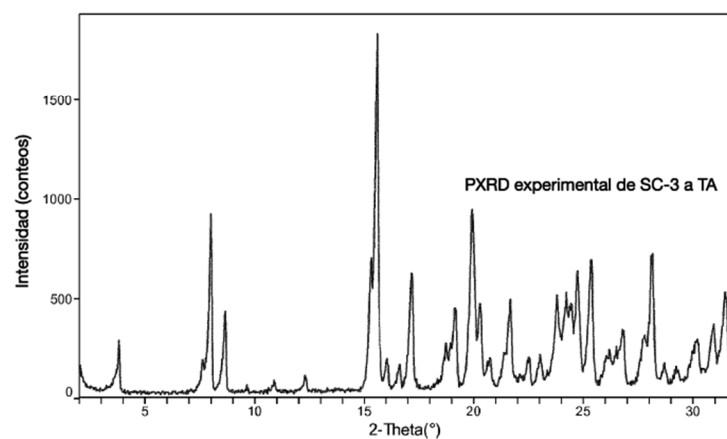


FIG. 3

Espectro de CPMAS RMN ^{13}C para la estructura cristalina la de (S)-PG (forma SC-3)

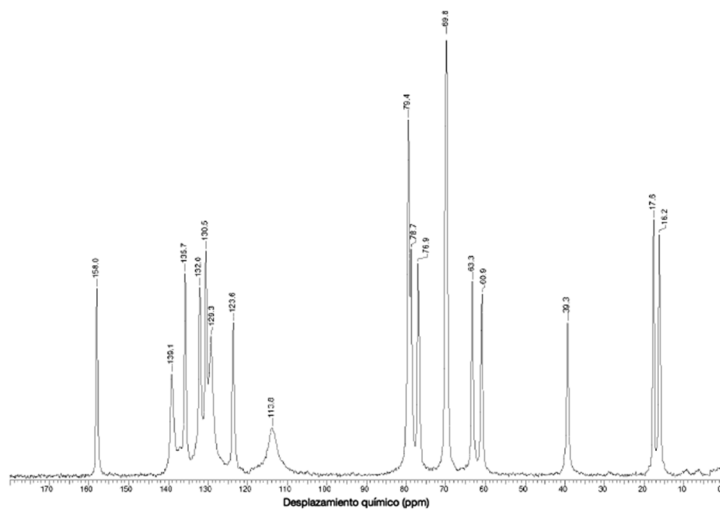


FIG. 4

Espectro de CPMAS RMN ^{13}C para (R)-PG Ib

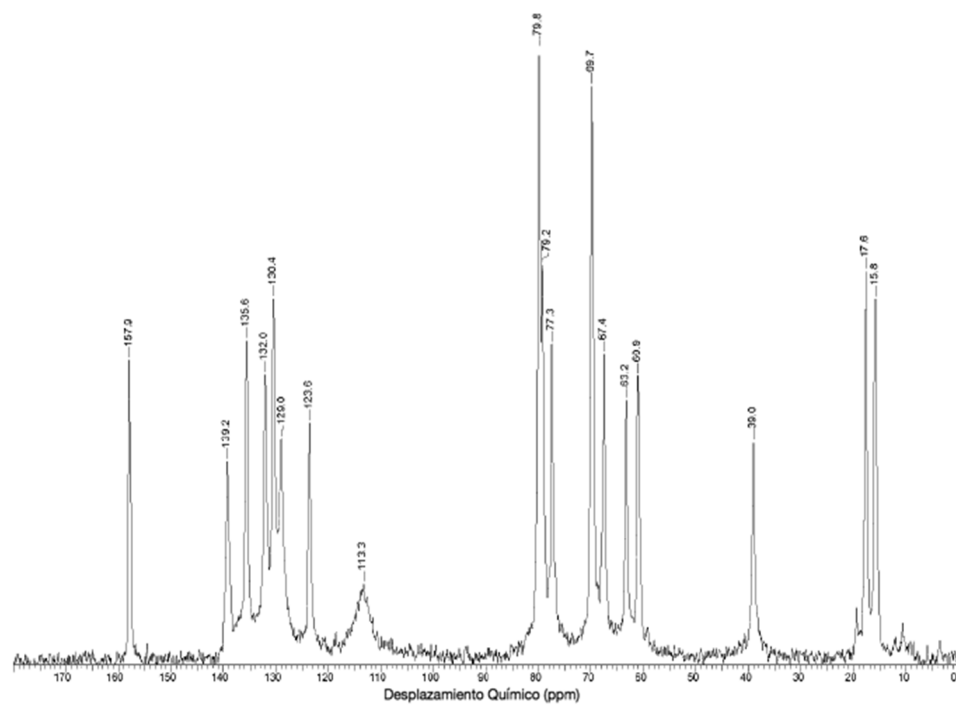


FIG. 5

Curva de TGA de (S)-PG Ia (forma SC-3)

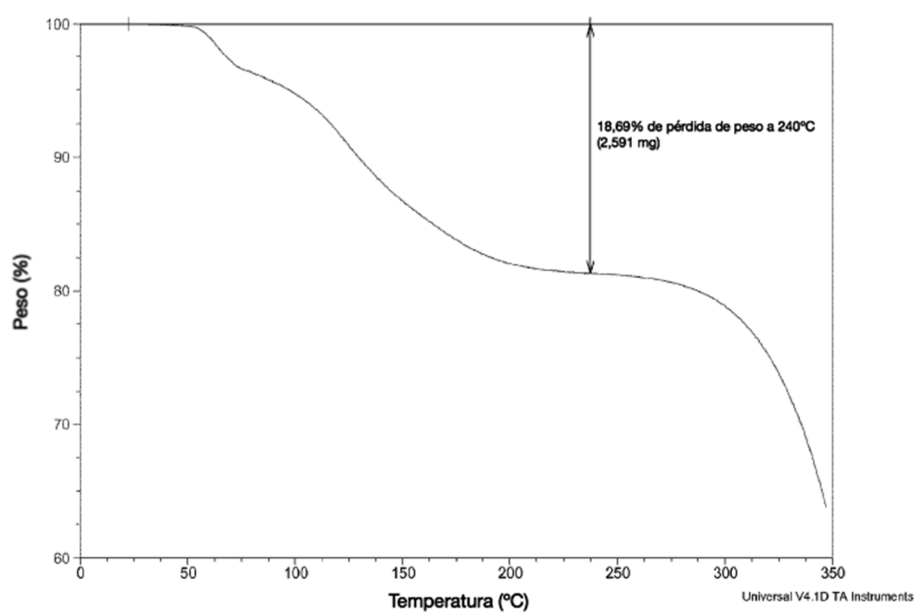


FIG. 6

Curva de TGA de (R)-PG Ib

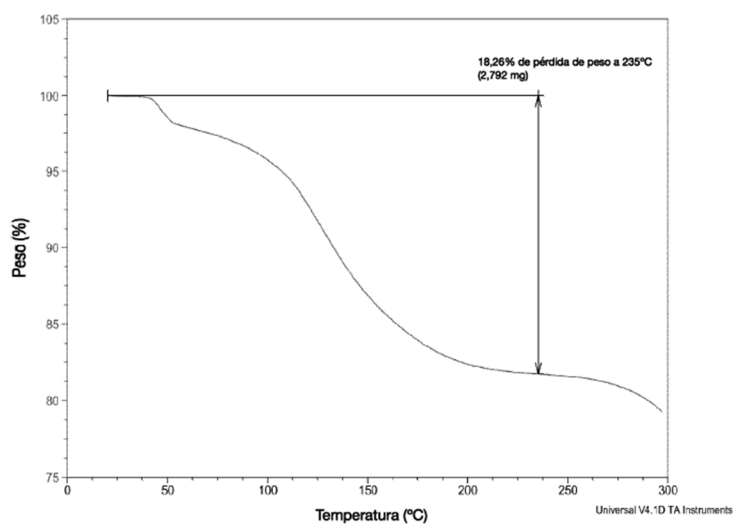


FIG. 7

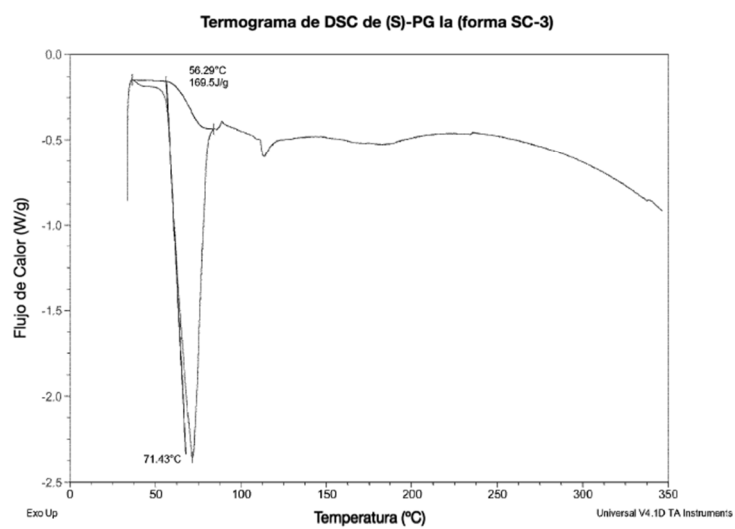


FIG. 8

Termograma de DSC de (R)-PG Ib

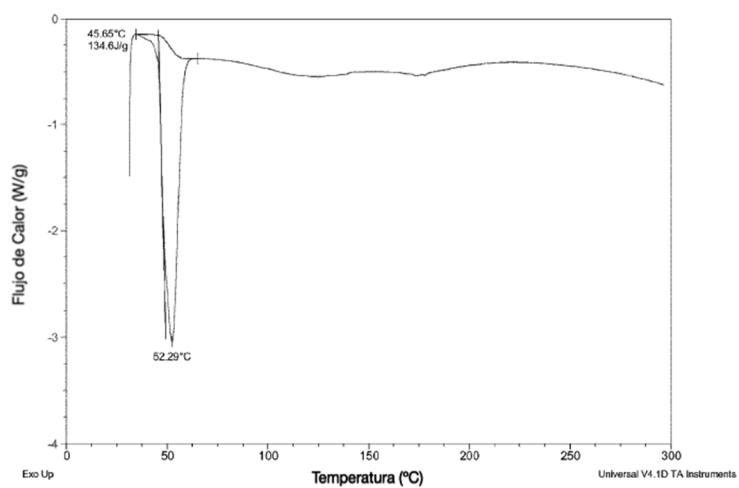


FIG. 9

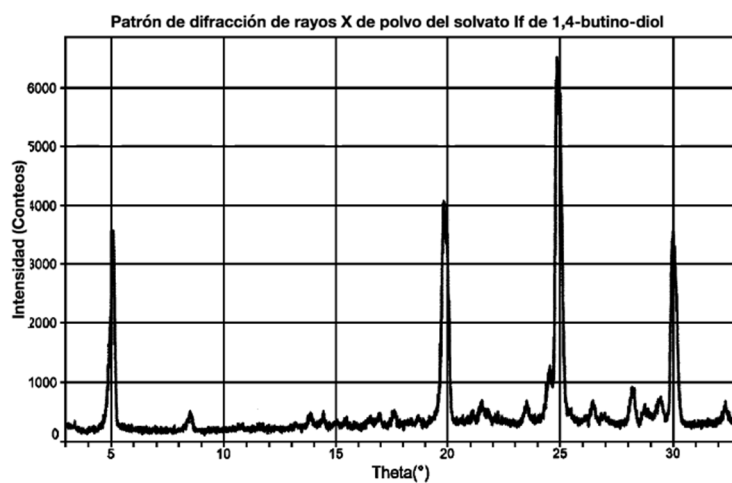
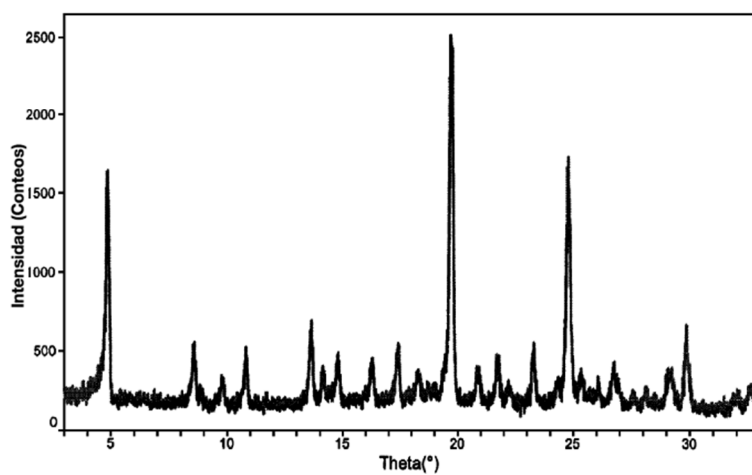


FIG. 10

Patrón de difracción de rayos X de polvo del solvato lg de dimetanol



Punto de fusión de cristales de DSC: 77,5°C

La segunda endoterma a 250°C se debe a la descomposición del compuesto

FIG. 11

Termograma de DSC del solvato If de 1,4-butino-diol

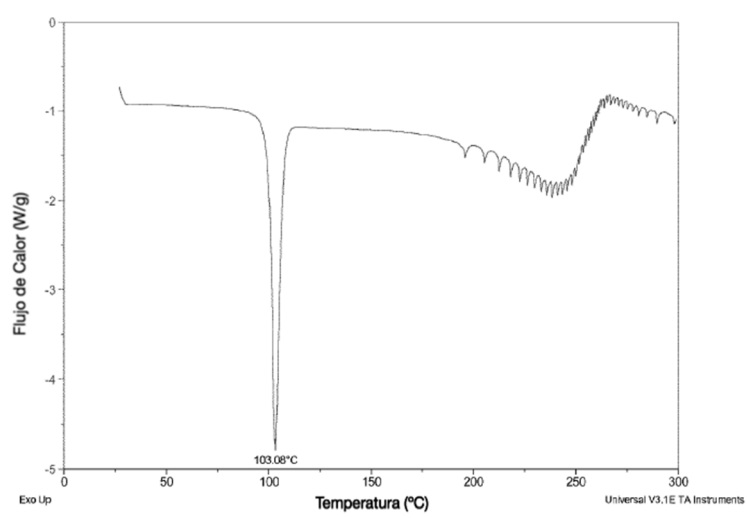


FIG. 12

