

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 105**

51 Int. Cl.:

C07C 45/64 (2006.01)

C07C 45/81 (2006.01)

C07C 47/575 (2006.01)

C07D 277/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2013 PCT/IB2013/056662**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14027330**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2013 E 13779378 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 2885266**

54 Título: **Proceso para la preparación de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)tiatzolidin-4-ona y producto intermedio usado en dicho proceso**

30 Prioridad:

17.08.2012 EP 12180920

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

20.11.2020

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

HERSE, CHRISTELLE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 795 105 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)tiatzolidin-4-ona y producto intermedio usado en dicho proceso

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)tiatzolidin-4-ona y al nuevo producto intermedio (R)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído usado en este proceso. En el documento WO 2005/054215 se describe que la (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)tiatzolidin-4-ona actúa como agente inmunosupresor. La presente invención también se refiere adicionalmente a un nuevo proceso para la preparación de (R)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere entre otros a un nuevo proceso para la preparación de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)tiatzolidin-4-ona (denominada a continuación en el presente documento también "COMPUESTO" o "compuesto (2)"), especialmente en la forma cristalina C, forma que se describe en el documento WO 2010/046835. La preparación del COMPUESTO y su actividad como agente inmunosupresor se describe en el documento WO 2005/054215. Bolli, M.H. *et al.*, J. Med. Chem., vol. 53, n.º 10 (2010), págs. 4198-4211 describe la preparación del COMPUESTO que comprende la etapa de hacer reaccionar 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído con ((4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol. Además, el documento WO 2008/062376 describe un nuevo proceso para la preparación de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-hidroxi-bencilideno)-2-propilimino-3-o-tolil-tiatzolidin-4-ona que puede usarse como producto intermedio en la preparación del COMPUESTO.

El ejemplo 1a) más adelante describe un proceso de este tipo de preparación de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-hidroxibencilideno)-2-propilimino-3-o-tolil-tiatzolidin-4-ona según el documento WO 2008/062376. Según el documento WO 2008/062376, la (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-hidroxi-bencilideno)-2-propilimino-3-o-tolil-tiatzolidin-4-ona obtenida puede transformarse entonces en el COMPUESTO usando métodos estándar para la alquilación de fenoles. Una alquilación de este tipo se describe en el ejemplo 1b) más adelante. Desafortunadamente, este proceso conduce a la impureza (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)tiatzolidin-4-ona que está presente en aproximadamente un 2% en p/p en el producto bruto (véase la tabla 1) y son necesarias hasta 6 recristalizaciones con el fin de hacer que esta impureza esté por debajo del 0,4% en p/p (véanse las tablas 1 y 2), que es el límite especificado basándose en su calificación toxicológica.

Tabla 1:

	IPC (% en área)	Bruto (% en p/p)	I (% en p/p)	II (% en p/p)	III (% en p/p)	IV (% en p/p)	V (% en p/p)
Experimento A	3,0%	1,82	1,20 (-34%)	0,85 (-29%)	0,59 (-31%)	0,46 (-22%)	0,34 (-26%)
Experimento B	3,0%	1,82	1,21 (-33%)	0,87 (-28%)	0,64 (-26%)	0,46 (-28%)	0,36 (-22%)
Experimento C	3,0%	1,79	1,23 (-31%)	0,87 (-29%)	0,63 (-28%)	0,47 (-26%)	0,35 (-26%)

Tabla 1: Niveles de la impureza (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)tiatzolidin-4-ona determinados mediante HPLC, obtenidos cuando se prepara y se purifica el COMPUESTO (escala de aprox. 10 g) según el ejemplo 1 más adelante. En la segunda y la tercera columna se proporcionan los valores que se observan antes (IPC) y después (Bruto) de la primera cristalización, respectivamente, en un proceso según el ejemplo 1b). En las últimas cinco columnas se proporcionan los valores que se observan tras las recristalizaciones I-V según el ejemplo 1c).

Tabla 2:

Recristalizaciones	I (% en p/p)	II (% en p/p)	III (% en p/p)	IV (% en p/p)	V (% en p/p)	VI (% en p/p)
Lote 1	1,15	0,86	0,65	0,51	0,41	0,29
Lote 2	1,26	0,88	0,67	0,49	0,42	0,3
Lote 3	1,24	0,9	0,7	0,56	0,43	0,31
Lote 4	1,24	1,26	0,85	0,7	0,53	0,41

Recristalizaciones	I (% en p/p)	II (% en p/p)	III (% en p/p)	IV (% en p/p)	V (% en p/p)	VI (% en p/p)
Promedio	1,22	0,98	0,72	0,57	0,45	0,33

Tabla 2: Niveles de la impureza (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiatzolidin-4-ona determinados mediante HPLC, obtenidos durante la purificación del compuesto por medio de las recristalizaciones I-VI según el ejemplo 1c) más adelante (escala hasta aprox. 25 kg).

- 5 Si, por otro lado, la alquilación fenólica se realiza antes de la condensación de Knoevenagel, es decir antes de la reacción del benzaldehído con 2-[(Z)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona, como en los ejemplos 2 y 3 más adelante, entonces la impureza análoga 3-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)benzaldehído está formándose también, que posteriormente conduce a la impureza (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiatzolidin-4-ona en la siguiente etapa, concretamente la condensación de Knoevenagel. Sin embargo,
- 10 sorprendentemente la impureza 3-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)benzaldehído puede eliminarse fácilmente de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído por medio de cristalización (véase la tabla 3), permitiendo un proceso mucho más eficiente y económico para la preparación del COMPUESTO en comparación con el proceso descrito en el documento WO 2008/062376.

15 **Tabla 3:**

	Resultado de IPC (% en área)	Tras la 1ª cristalización (% en área)
Etapas 1 / Lote 21	4,5	0,15
Etapas 1 / Lote 22	4,6	0,16
Etapas 1 / Lote 23	4,2	0,24
Etapas 1 / Lote 24	4,5	0,20

Tabla 3: Niveles de la impureza 3-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)benzaldehído determinados mediante HPLC antes (resultados de IPC, segunda columna) y después de la primera cristalización (tercera columna) cuando se usa un proceso según el ejemplo 3 (véase más adelante).

- 20 La tabla 4 muestra que se alcanzan niveles muy bajos de la impureza (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiatzolidin-4-ona tras solo 1 recristalización si el (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído obtenido según el proceso de la presente invención se hace reaccionar con 2-[(Z)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona según el ejemplo 4 más adelante.

25 **Tabla 4:**

	Impureza (% en p/p)
Etapas 2 / Lote 21	0,05
Etapas 2 / Lote 22	0,08
Etapas 2 / Lote 23	0,09
Etapas 2 / Lote 24	0,1

Tabla 4: Niveles de la impureza (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiatzolidin-4-ona determinados mediante HPLC, obtenidos cuando se usa un proceso según el ejemplo 4 más adelante.

- 30 Aparte de un nuevo proceso para la preparación del COMPUESTO usando un nuevo proceso para la preparación de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído, la presente invención también se refiere adicionalmente a (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído como tal.

Descripción de la Figura

- 35 La Fig. 1 muestra el diagrama de difracción en polvo de rayos X de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído en la forma cristalina A, mostrándose el diagrama de difracción en polvo de rayos X frente a radiación Cu K α 1. En el diagrama, el ángulo de refracción 2 θ se representa gráficamente en el eje horizontal y los recuentos en el eje vertical. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, de los siguientes porcentajes (intensidades de pico relativas proporcionadas entre paréntesis) a los ángulos de refracción 2 θ indicados (se notifican picos del intervalo 5-30° 2 θ con una intensidad relativa mayor del 10%): 7,3° (14%), 9,7° (34%), 12,7° (100%), 12,8° (46%), 13,3° (37%), 14,5° (29%), 14,7° (43%), 16,8° (17%), 19,4° (51%), 19,6° (64%), 20,5° (15%), 21,3° (11%), 21,5° (12%), 22,1° (50%), 22,7° (58%), 23,0° (42%), 23,3° (52%), 23,5° (18%), 24,1° (17%), 24,4° (38%), 25,9° (20%), 26,3° (46%), 26,5° (15%),
- 45 26,9° (13%), 27,7° (11%), 27,9° (44%), 28,5° (54%) y 29,7° (12%).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a las siguientes realizaciones (1)-(3):

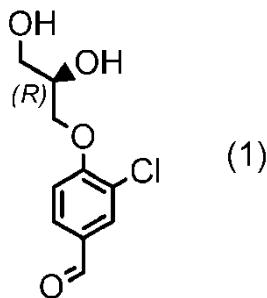
(1) Un proceso para la preparación de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído, proceso que comprende hacer reaccionar 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído con (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol y aislar el (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído obtenido mediante cristalización, en el que la reacción de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído con (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol se realiza en presencia de la base *terc*-butóxido de potasio y el disolvente *n*-propanol, a una temperatura mayor de 50°C, y en el que el (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído obtenido se cristaliza en agua más el codisolvente *n*-propanol.

(2) El compuesto (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído en forma cristalina.

(3) Uso de la forma cristalina de la realización (2) para la preparación de (2*Z*,5*Z*)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiatzolidin-4-ona.

La divulgación también describe la siguiente información técnica:

En un primer aspecto (aspecto i)), la divulgación se refiere a un proceso para la preparación de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído (1):



proceso que comprende hacer reaccionar 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído con (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol, caracterizado porque el (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído obtenido se aísla mediante cristalización.

La reacción de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído con (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol puede realizarse usando métodos estándar para la alquilación de fenoles, tal como se describe por ejemplo, en March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure*; 3ª edición; John Wiley & Sons: Nueva York, 1985, 342-343. La reacción de alquilación del aspecto i) tiene lugar preferiblemente en el disolvente etanol o *n*-propanol, tal como especialmente *n*-propanol.

ii) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere al proceso según el aspecto i), en el que la reacción de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído con (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol se realiza en presencia de la base *terc*-butóxido de potasio y el disolvente *n*-propanol, a temperaturas elevadas.

Preferiblemente se usan entre 1,0 y 1,3 equivalentes, tal como especialmente 1,2 equivalentes de *terc*-butóxido de potasio y 1,0 equivalentes de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído. Lo más preferiblemente se usan 1,0 equivalentes de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído, 1,2 equivalentes de *terc*-butóxido de potasio y 1,3 equivalentes de (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol. Temperaturas elevadas significa mayores de 50°C, especialmente mayores de 70°C, preferiblemente entre 50 y 100°C, tal como especialmente entre 70 y 100°C, y de manera especialmente preferida aproximadamente 95°C.

En un aspecto preferido se usa el siguiente orden de adición: en primer lugar *n*-propanol, en segundo lugar *terc*-butóxido de potasio, en tercer lugar 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído y un último (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol.

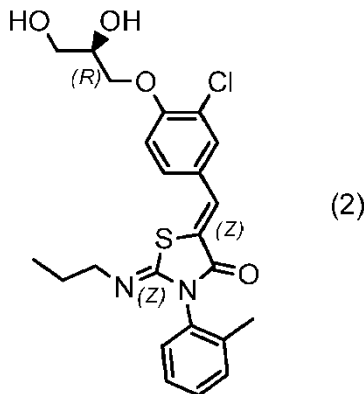
iii) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere al proceso según el aspecto i) o ii), en el que el (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído obtenido (1) se cristaliza en agua más un codisolvente.

Preferiblemente el codisolvente es el disolvente usado para la reacción de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído con (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol.

Codisolventes apropiados son, por ejemplo, etanol o *n*-propanol. Preferiblemente el codisolvente es *n*-propanol. En un aspecto muy preferido, la relación entre agua y *n*-propanol es de 14:1 [v/v] y la concentración de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído en la mezcla de cristalización es de aproximadamente el 18% en peso.

iv) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere por tanto también al proceso según el aspecto iii), en el que el codisolvente es *n*-propanol, especialmente en el que la relación entre agua y *n*-propanol es de 14:1 [v/v] y la concentración de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído en la mezcla de cristalización es de aproximadamente el 18% en peso.

v) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere al proceso según uno cualquiera de los aspectos i) a iv), que comprende además hacer reaccionar el (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído obtenido (1) con 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona para formar (2*Z*,5*Z*)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)encilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiazolidin-4-ona (2):



La reacción de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído (1) con 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona puede realizarse en condiciones que son típicas para una condensación de Knoevenagel. Tales condiciones se describen en la bibliografía, por ejemplo, en Jones, G., Knoevenagel Condensation in Organic Reaction, Wiley: Nueva York, 1967, vol. 15, pág. 204; o Prout, F. S., Abdel-Latif, A. A., Kamal, M. R., J. Chem. Eng. Data, 2012, 57, 1881-1886.

La 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona puede prepararse tal como se describe en el documento WO 2008/062376, preferiblemente sin el aislamiento y/o la purificación de productos intermedios tal como el producto intermedio de tiourea que se produce tras hacer reaccionar iso-tiocianato de *o*-tolilo con *n*-propilamina. Preferiblemente, la 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona obtenida según el documento WO 2008/062376 tampoco se aísla y/o purifica antes de realizar la condensación de Knoevenagel, es decir antes de hacer reaccionar 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona con (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído (1), es decir en un aspecto preferido el compuesto (2) se prepara en un procedimiento en un solo recipiente análogo al descrito en el documento WO 2008/062376.

vi) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere por tanto también al proceso según el aspecto v), en el que se prepara 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona haciendo reaccionar iso-tiocianato de *o*-tolilo con *n*-propilamina seguido de la reacción con bromuro de bromoacetilo y la base piridina, en el que no se produce el aislamiento y/o la purificación de productos intermedios y en el que la 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona obtenida no se aísla y/o purifica antes de la reacción con (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído (1), es decir por ejemplo, sin ningún tratamiento final acuoso extractivo y concentración hasta sequedad.

Preferiblemente se usan los siguientes equivalentes de iso-tiocianato de *o*-tolilo, *n*-propilamina, bromuro de bromoacetilo y piridina en el proceso según el aspecto vi): 1, 1-1,4, aproximadamente 1 y aproximadamente 2, respectivamente. De manera muy preferiblemente se usan los siguientes equivalentes de iso-tiocianato de *o*-tolilo, *n*-propilamina, bromuro de bromoacetilo y piridina: 1,00, 1,02, 1,02 y 2,05, respectivamente. En otro aspecto preferido se usan los siguientes equivalentes de iso-tiocianato de *o*-tolilo, *n*-propilamina, bromuro de bromoacetilo y piridina: 1,00, 1,32, 1,10 y 2,05, respectivamente. Preferiblemente, la preparación de 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona según el aspecto vi) tiene lugar en el disolvente diclorometano.

En un proceso según el aspecto vi), la condensación de Knoevenagel se realiza preferiblemente en el disolvente etanol, acetonitrilo o ácido acético, preferiblemente etanol, y con acetato de sodio, acetato de potasio o piridina como base, tal como especialmente acetato de sodio o acetato de potasio, preferiblemente acetato de sodio, especialmente entre 1 y 3 equivalentes, tal como de manera preferible aproximadamente 2,3 equivalentes, de acetato de sodio. Preferiblemente, la condensación de Knoevenagel se realiza a temperaturas elevadas tales como mayores de 50°C, especialmente mayores de 60°C, preferiblemente entre 50 y 85°C, tal como especialmente entre 60 y 85°C, y de manera especialmente preferida a aproximadamente 78°C.

En un proceso preferido según el aspecto vi), la preparación de 2-[(Z)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona tiene lugar en el disolvente diclorometano, con lo que el diclorometano solo se elimina parcialmente antes de iniciar la condensación de Knoevenagel.

5 vii) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere por tanto también al proceso según el aspecto vi), en el que se hace reaccionar (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído (1) con 2-[(Z)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona en presencia del disolvente etanol y la base acetato de sodio, a temperaturas elevadas.

10 viii) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere al proceso según uno cualquiera de los aspectos v) a vii), caracterizado porque se aísla (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído (1) mediante una única cristalización antes de la reacción con 2-[(Z)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona.

15 ix) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere al proceso según uno cualquiera de los aspectos v) a viii), en el que en una primera etapa de aislamiento se aísla mediante cristalización el compuesto obtenido (2).

La cristalización de la primera etapa de aislamiento puede realizarse en una mezcla de acetonitrilo y agua o una mezcla de etanol y agua, preferiblemente en una mezcla de etanol y agua.

20 x) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere al proceso según el aspecto ix), en el que el compuesto (2) obtenido tras la primera etapa de aislamiento está en la forma cristalina caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción en polvo de rayos X a los siguientes ángulos de refracción 2θ : 10,5°, 11,1°, 11,4°, 13,6°, 13,9°, 16,3°, 20,8°, 22,2°, 23,4°, 24,1°, 25,7°, 27,7°, 27,9°, 28,7° y 29,3°, obteniéndose el diagrama de difracción en polvo de rayos X usando radiación Cu K α 1 ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) y separando el componente K α 2 y estando la precisión de los valores 2θ en el intervalo de $\pm 0,1-0,2^\circ$.

25 La forma cristalina caracterizada por la presencia de los picos en el diagrama de XRPD según el aspecto x) es la forma cristalina C del compuesto (2) tal como se describe en el documento WO 2010/046835. El método usado para determinar la presencia de los picos a los ángulos de refracción 2θ indicados es el descrito en la página 11, último párrafo, del documento WO 2010/046835.

30 xi) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere al proceso según el aspecto ix) o x), en el que el compuesto cristalino obtenido (2) se purifica adicionalmente mediante una o más etapas de recrystalización, preferiblemente mediante una única etapa de recrystalización.

35 Tales etapas de recrystalización pueden realizarse, por ejemplo, en etanol.

xii) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere al compuesto (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído.

40 xiii) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere al compuesto del aspecto xii) en forma cristalina, tal como especialmente una forma cristalina esencialmente pura del compuesto (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído.

45 xiv) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a la forma cristalina según el aspecto xiii), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción en polvo de rayos X a los siguientes ángulos de refracción 2θ : 7,3°, 9,7°, 12,7°, 13,3°, 19,6°, 22,1°, 27,9° y 28,5°, obteniéndose el diagrama de difracción en polvo de rayos X usando radiación Cu K α 1 ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) y separando el componente K α 2 y estando la precisión de los valores 2θ en el intervalo de $\pm 0,1-0,2^\circ$.

50 xv) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a la forma cristalina según el aspecto xiii) o xiv), que muestra esencialmente el patrón de difracción en polvo de rayos X representado en la figura 1.

xvi) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a una forma cristalina según uno cualquiera de los aspectos xiii) a xv), que tiene un punto de fusión de aproximadamente 94°C determinado mediante calorimetría diferencial de barrido usando el método descrito en el presente documento.

55 xvii) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a una forma cristalina del compuesto (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído que puede obtenerse:

60 i) añadiendo *tert*-butóxido de potasio (118 g, 1,20 eq.) a *n*-propanol (963 ml) seguido de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (137 g, 1,00 eq.);

ii) añadiendo a la mezcla (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol (126 g, 1,30 eq.), calentando la suspensión hasta 90°C y agitándola a esta temperatura durante 17 h;

65 iii) eliminando mediante destilación el disolvente (500 ml) a una temperatura externa de 120°C y presión reducida;

- iv) añadiendo agua (1,1 l) y eliminando disolvente (500 ml) mediante destilación;

v) enfriando la disolución turbia hasta 20°C y agitando durante una hora para obtener una suspensión blanca;

vi) añadiendo agua (500 ml) y enfriando la suspensión hasta 10°C;

vii) filtrando la suspensión y lavando la torta de filtrado resultante con agua (500 ml); y

viii) secando el producto a 50°C y presión reducida.

xviii) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a una forma cristalina del compuesto (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído que puede obtenerse:

i) disolviendo 10 mg de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído de al menos el 99,5% de pureza mediante un ensayo de ¹H-RMN en un vial de 4 ml añadiendo 1 ml de etanol puro (puriss p.a.); y

ii) permitiendo que el disolvente se evapore a través de un pequeño agujero en el tapón (2 mm de diámetro) del vial hasta sequedad completa.

xix) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a la forma cristalina según el aspecto xvii) o xviii), que tiene un punto de fusión de aproximadamente 94°C determinado mediante calorimetría diferencial de barrido usando el método descrito en el presente documento.

xx) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a la forma cristalina según uno cualquiera de los aspectos xiii) a xvi), que puede obtenerse mediante el proceso del aspecto xvii) o xviii).

xxi) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un proceso para la preparación de (2*Z*,5*Z*)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi)encilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiiazolidin-4-ona que comprende el proceso según uno cualquiera de los aspectos i) a xi).

xxii) En un aspecto adicional, la divulgación se refiere al uso del compuesto de uno cualquiera de los aspectos xii) a xx) para la preparación de (2*Z*,5*Z*)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi)encilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiiazolidin-4-ona.

Basándose en las dependencias de los diferentes aspectos i) a xix) dados a conocer anteriormente en el presente documento, los siguientes aspectos de la divulgación son por tanto posibles y están previstos y por la presente se dan a conocer específicamente en forma individualizada:

i), ii)+i), iii)+i), iii)+ii)+i), iv)+iii)+i), iv)+iii)+ii)+i), v)+i), v)+ii)+i), v)+iii)+i), v)+iii)+ii)+i), v)+iv)+iii)+i), v)+iv)+iii)+ii)+i), vi)+v)+i), vi)+v)+ii)+i), vi)+v)+iii)+i), vi)+v)+iii)+ii)+i), vi)+v)+iv)+iii)+i), vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), vii)+vi)+v)+i), vii)+vi)+v)+ii)+i), vii)+vi)+v)+iii)+i), vii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), vii)+vi)+v)+iv)+iii)+i), vii)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), viii)+v)+i), viii)+v)+ii)+i), viii)+v)+iii)+i), viii)+v)+iii)+ii)+i), viii)+v)+iv)+iii)+i), viii)+v)+iv)+iii)+ii)+i), viii)+vi)+v)+i), viii)+vi)+v)+ii)+i), viii)+vi)+v)+iii)+i), viii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), viii)+vi)+v)+iv)+iii)+i), viii)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), viii)+vii)+vi)+v)+i), viii)+vii)+vi)+v)+ii)+i), viii)+vii)+vi)+v)+iii)+i), viii)+vii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), viii)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+i), viii)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), ix)+v)+i), ix)+v)+ii)+i), ix)+v)+iii)+i), ix)+v)+iii)+ii)+i), ix)+v)+iv)+iii)+i), ix)+v)+iv)+iii)+ii)+i), ix)+vi)+v)+i), ix)+vi)+v)+ii)+i), ix)+vi)+v)+iii)+i), ix)+vi)+v)+iii)+ii)+i), ix)+vi)+v)+iv)+iii)+i), ix)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), ix)+vii)+vi)+v)+i), ix)+vii)+vi)+v)+ii)+i), ix)+vii)+vi)+v)+iii)+i), ix)+vii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), ix)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+i), ix)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), ix)+viii)+v)+i), ix)+viii)+v)+ii)+i), ix)+viii)+v)+iii)+i), ix)+viii)+v)+iii)+ii)+i), ix)+viii)+v)+iv)+iii)+i), ix)+viii)+v)+iv)+iii)+ii)+i), ix)+viii)+vi)+v)+i), ix)+viii)+vi)+v)+ii)+i), ix)+viii)+vi)+v)+iii)+i), ix)+viii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), ix)+viii)+vi)+v)+iv)+iii)+i), ix)+viii)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), ix)+viii)+vii)+vi)+v)+i), ix)+viii)+vii)+vi)+v)+ii)+i), ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iii)+i), ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+i), ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), x)+ix)+v)+i), x)+ix)+v)+ii)+i), x)+ix)+v)+iii)+i), x)+ix)+v)+iii)+ii)+i), x)+ix)+v)+iv)+iii)+i), x)+ix)+v)+iv)+iii)+ii)+i), x)+ix)+vi)+v)+i), x)+ix)+vi)+v)+ii)+i), x)+ix)+vi)+v)+iii)+i), x)+ix)+vi)+v)+iii)+ii)+i), x)+ix)+vi)+v)+iv)+iii)+i), x)+ix)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), x)+ix)+vii)+vi)+v)+i), x)+ix)+vii)+vi)+v)+ii)+i), x)+ix)+vii)+vi)+v)+iii)+i), x)+ix)+vii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), x)+ix)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+i), x)+ix)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), x)+ix)+viii)+v)+i), x)+ix)+viii)+v)+ii)+i), x)+ix)+viii)+v)+iii)+i), x)+ix)+viii)+v)+iii)+ii)+i), x)+ix)+viii)+v)+iv)+iii)+i), x)+ix)+viii)+v)+iv)+iii)+ii)+i), x)+ix)+viii)+vi)+v)+i), x)+ix)+viii)+vi)+v)+ii)+i), x)+ix)+viii)+vi)+v)+iii)+i), x)+ix)+viii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), x)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+i), x)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+ii)+i), x)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iii)+i), x)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), x)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+i), x)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+v)+i), xi)+ix)+v)+ii)+i), xi)+ix)+v)+iii)+i), xi)+ix)+v)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+v)+iv)+iii)+i), xi)+ix)+v)+iv)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+vi)+v)+i), xi)+ix)+vi)+v)+ii)+i), xi)+ix)+vi)+v)+iii)+i), xi)+ix)+vi)+v)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+vi)+v)+iv)+iii)+i), xi)+ix)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+vii)+vi)+v)+i), xi)+ix)+vii)+vi)+v)+ii)+i), xi)+ix)+vii)+vi)+v)+iii)+i), xi)+ix)+vii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+i), xi)+ix)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+viii)+v)+i), xi)+ix)+viii)+v)+ii)+i), xi)+ix)+viii)+v)+iii)+i), xi)+ix)+viii)+v)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+viii)+v)+iv)+iii)+i), xi)+ix)+viii)+v)+iv)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+viii)+vi)+v)+i), xi)+ix)+viii)+vi)+v)+ii)+i), xi)+ix)+viii)+vi)+v)+iii)+i), xi)+ix)+viii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+i), xi)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+ii)+i), xi)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iii)+i), xi)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iii)+ii)+i), xi)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+i), xi)+ix)+viii)+vii)+vi)+v)+iv)+iii)+ii)+i),

[illegible]

Se entiende que el término “esencialmente puro” en el contexto de la presente invención significa especialmente que al menos el 90, preferiblemente al menos el 95 y lo más preferiblemente al menos el 99 por ciento en peso de los cristales de (R)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído están presentes en una única forma cristalina, tal como especialmente la forma cristalina A de (R)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído descrita en el presente documento.

60 Cuando se define la presencia de un pico en, por ejemplo, un diagrama de difracción en polvo de rayos X, un enfoque común es hacerlo en términos de la relación S/N (S = señal, N = ruido). Según esta definición, cuando se expone que un pico tiene que estar presente en un diagrama de difracción en polvo de rayos X, se entiende que el pico en el diagrama de difracción en polvo de rayos X está definido por tener una relación S/N (S = señal, N = ruido) de más de x (siendo x un valor numérico mayor de 1), habitualmente mayor de 2, especialmente mayor de 3.

65 En el contexto de exponer que la forma cristalina muestra esencialmente un patrón de difracción en polvo de rayos X tal como se representa en la Fig. 1, el término “esencialmente” significa que al menos los picos principales del

diagrama representado en dicha figura, es decir aquellos que tienen una intensidad relativa de más del 10%, especialmente más del 20%, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, tienen que estar presentes. Sin embargo, el experto en la técnica de la difracción en polvo de rayos X reconocerá que intensidades relativas en los diagramas de difracción en polvo de rayos X pueden estar sujetas a fuertes variaciones de intensidad debido a efectos de orientación preferidos.

A menos que se use en relación con temperaturas, el término “aproximadamente” situado antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10% de X hasta X más el 10% de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5% de X hasta X más el 5% de X. En el caso particular de temperaturas, el término “aproximadamente” situado antes de una temperatura “Y” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 5°C hasta Y más 5°C, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 3°C hasta Y más 3°C.

Cuando se especifica un ángulo de difracción 2θ para un pico en la presente solicitud, debe entenderse que el valor facilitado debe entenderse como un intervalo desde dicho valor menos 0,2° hasta dicho valor más 0,2°, y preferiblemente desde dicho valor menos 0,1° hasta dicho valor más 0,1°.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Métodos usados:

Análisis de difracción en polvo de rayos X:

Se recogieron patrones de difracción en polvo de rayos X para la forma cristalina A de (R)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído en un difractómetro de rayos X en polvo Bruker D8 Advance equipado con un detector LynxEye usando radiación $\text{CuK}\alpha$ en geometría de reflexión (Bragg-Brentano). El tubo de rayos X se hizo funcionar a 40 kV/40 mA. La ranura de divergencia y ranura antidifusora se fijaron ambas a 0,3. El tamaño de escalón era de 0,02° 2θ con un tiempo de escalón de 0,9 segundos y se aplicó un intervalo de barrido de 2 - 50° en 2θ . El polvo se prensó ligeramente en un portamuestras monocristalino de silicio con una profundidad de 0,5 mm y un diámetro de cavidad de 20 mm. Las muestras se hicieron rotar en su propio plano durante la medición. Los datos de difracción se notificaron usando Cu $\text{K}\alpha 1$ (longitud de onda $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$), tras haberse separado el componente $\text{K}\alpha 2$ (longitud de onda $\lambda = 1,5444 \text{ \AA}$) usando el software de evaluación del instrumento (Diffrac.EVA v1.3).

La precisión de los valores 2θ proporcionados en el presente documento está en el intervalo de +/- 0,1-0,2° como es generalmente el caso para patrones de difracción en polvo de rayos X registrados convencionalmente.

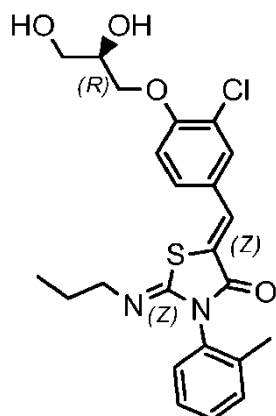
Calorimetría diferencial de barrido:

Se recogieron datos de DSC para la forma cristalina A de (R)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)-benzaldehído en un módulo Mettler Toledo STAR System DSC822e y se evaluaron con el software STAR versión 9.2. El instrumento se calibró para la energía y la temperatura usando indio certificado. Normalmente se ponen 2-3 mg de una muestra en una bandeja de aluminio de 40 microlitros estándar que se perfora automáticamente antes de la medición. Las condiciones de medición son 10°C min⁻¹ en el intervalo de menos 20 a 320°C. Se notifican temperaturas pico.

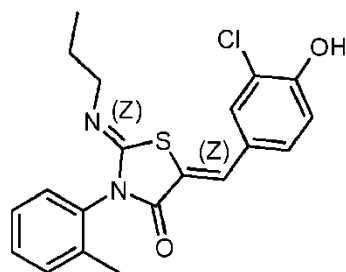
Abreviaturas (tal como se usan en el presente documento):

aprox.	aproximadamente
DSC	calorimetría diferencial de barrido
eq.	equivalente(s)
Fig.	figura
h	hora(s)
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
IPC	control en proceso
min	minuto(s)
RMN	resonancia magnética nuclear
v/v	volumen por volumen
% en peso	porcentaje en peso
p/p	peso por peso
XRPD	difracción en polvo de rayos X

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia): (2Z,5Z)-5-(3-Cloro-4-((R)-2,3-dihidroxipropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)tiazolidin-4-ona



a) Preparación de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-hidroxi-bencilideno)-2-propilimino-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona:



Disolución de ácido acético: A ácido acético (149,2 ml) se le añaden acetato de sodio (11,11 g, 2,00 eq.) y 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (10,60 g, 1,00 eq.) a 20°C. Se agita la mezcla a 20°C hasta la disolución completa (de 2 a 3 h).

- 10 Se añade *n*-propilamina (4,04 g, 1,00 eq.) a una disolución de iso-tiocianato de *o*-tolilo (10 g, 1,00 eq.) en diclorometano (100 ml) a 20°C. La disolución amarilla pálida resultante se agita durante 40 min a 20°C antes del IPC (especificación de conversión $\geq 99,0\%$). Se enfría la reacción hasta -2°C. Se añade bromuro de bromoacetilo (13,53 g, 1,00 eq.) y se agita la disolución resultante durante 15 min a -2°C. Entonces se añade lentamente piridina (10,92 g, 2,05 eq.) a -2°C. La mezcla de reacción amarilla intensa se agita durante 15 min a -2°C antes del IPC (especificación de conversión $\geq 93,0\%$). Se eliminan mediante destilación 70 ml de diclorometano a presión atmosférica y temperatura de camisa de 60°C. Se ajusta la temperatura a 42°C y se añade la disolución de ácido acético a la mezcla de reacción. La disolución resultante se calienta hasta 58°C y se agita a esta temperatura durante 15 h antes del IPC (especificación de conversión $\geq 95\%$). Se eliminan mediante destilación 25 ml de disolventes a vacío 900 - 500 mbar y temperatura de camisa de 80°C. Se ajusta la temperatura a 60°C y se añade agua (80,1 ml) a la mezcla de reacción a lo largo de 1 h. La suspensión amarilla resultante se agita a 60°C durante 30 min. La suspensión se enfría hasta 20°C a lo largo de 1 h y se agita a esta temperatura durante 30 min.

El producto se filtra y se lava con una mezcla de ácido acético (30 ml) y agua (16 ml) y con agua (50 ml) a 20°C. El producto se seca a vacío a 50°C durante 40 h para proporcionar un sólido amarillo pálido; rendimiento 25,93 g (78%).

b) Preparación de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiazolidin-4-ona bruta:

- 30 A una suspensión de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-hidroxi-bencilideno)-2-propilimino-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona (10,00 g, 1,00 eq.) en etanol (47,2 ml) se le añade (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol (3,37 g, 1,18 eq.) a 20°C. Se añade *tert*-butoxido de potasio (3,39 g, 1,13 eq.) en porciones a 20°C. La suspensión fina resultante se agita a 20°C durante 25 min antes de calentarse a reflujo (88°C). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 24 h antes del IPC (especificación de conversión $\geq 96,0\%$). Tras enfriar hasta 60°C, se añaden acetonitrilo (28,6 ml) y agua (74,9 ml). La disolución transparente resultante se enfría desde 60°C hasta 0°C a lo largo de 2 h. Durante la rampa de enfriamiento, se añaden semillas de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiazolidin-4-ona de la forma cristalina C (0,010 g, 0,001 eq.; la forma cristalina C puede prepararse tal como se describe en el documento WO 2010/046835) a 50°C. La suspensión se calienta desde 0°C hasta 50°C, se enfría hasta 0°C a lo largo de 6 h y se agita a esta temperatura durante 12 h.

El producto se filtra y se lava con una mezcla de acetonitrilo (23,4 ml) y agua (23,4 ml) a 0°C. El producto se seca a vacío a 45°C durante 24 h para proporcionar un sólido amarillo pálido; rendimiento 11,91 g (84%).

c) Purificación de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)thiazolidin-4-ona:

Recristalización I: Se disuelve la (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)thiazolidin-4-ona bruta (10 g) en acetonitrilo (30 ml) a 70°C. La mezcla de reacción se enfría desde 70°C hasta 0°C a lo largo de 2 h. Durante la rampa de enfriamiento, se añaden simientes de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)thiazolidin-4-ona de la forma cristalina C (0,0075 g, 0,00075 eq.) a 50°C. La suspensión se calienta hasta 52°C, se enfría hasta 0°C a lo largo de 6 h y se agita a esta temperatura durante 2 h. El producto se filtra y se lava con acetonitrilo a -10°C (2 x 12,8 ml).

Recristalización II: Se disuelve el producto húmedo en acetonitrilo (27,0 ml) a 70°C. La mezcla de reacción se enfría desde 70°C hasta 0°C a lo largo de 2 h. Durante la rampa de enfriamiento, se añaden simientes de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)thiazolidin-4-ona de la forma cristalina C (0,0075 g, 0,00075 eq.) a 50°C. La suspensión se calienta hasta 52°C, se enfría hasta 0°C a lo largo de 6 h y se agita a esta temperatura durante 2 h. El producto se filtra y se lava con acetonitrilo a -10°C (2 x 11,3 ml).

Recristalización III: Se disuelve el producto húmedo en acetonitrilo (24,3 ml) a 70°C. La mezcla de reacción se enfría desde 70°C hasta 0°C a lo largo de 2 h. Durante la rampa de enfriamiento, se añaden simientes de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)thiazolidin-4-ona de la forma cristalina C (0,0075 g, 0,00075 eq.) a 50°C. La suspensión se calienta hasta 52°C, se enfría hasta 0°C a lo largo de 6 h y se agita a esta temperatura durante 2 h. El producto se filtra y se lava con acetonitrilo a -10°C (2 x 10,1 ml).

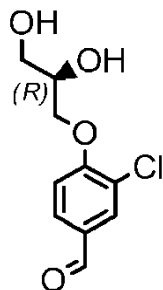
Recristalización IV: Se disuelve el producto húmedo en acetonitrilo (21,9 ml) a 70°C. La mezcla de reacción se enfría desde 70°C hasta 0°C a lo largo de 2 h. Durante la rampa de enfriamiento, se añaden simientes de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)thiazolidin-4-ona de la forma cristalina C (0,0075 g, 0,00075 eq.) a 50°C. La suspensión se calienta hasta 52°C, se enfría hasta 0°C a lo largo de 6 h y se agita a esta temperatura durante 2 h. El producto se filtra y se lava con acetonitrilo a -10°C (2 x 9,1 ml).

Recristalización V: Se disuelve el producto húmedo en acetonitrilo (19,7 ml) a 70°C. La mezcla de reacción se enfría desde 70°C hasta 0°C a lo largo de 2 h. Durante la rampa de enfriamiento, se añaden simientes de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)thiazolidin-4-ona de la forma cristalina C (0,0075 g, 0,00075 eq.) a 50°C. La suspensión se calienta hasta 52°C, se enfría hasta 0°C a lo largo de 6 h y se agita a esta temperatura durante 2 h. El producto se filtra y se lava con acetonitrilo a -10°C (2 x 8,2 ml).

Recristalización VI: Se disuelve el producto húmedo en acetonitrilo (23,9 ml) a 70°C. Se añade agua (20 ml) a 70°C. La mezcla de reacción se enfría desde 70°C hasta 0°C a lo largo de 2 h. Durante la rampa de enfriamiento, se añaden simientes de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(o-tolil)thiazolidin-4-ona de la forma cristalina C (0,0075 g, 0,00075 eq.) a 50°C. La suspensión se calienta hasta 52°C, se enfría hasta 0°C a lo largo de 6 h y se agita a esta temperatura durante 2 h. El producto se filtra y se lava dos veces con una mezcla de acetonitrilo (4,5 ml) y agua (4,5 ml) a -10°C.

El producto se seca a vacío a 45°C durante 24 h para proporcionar un sólido amarillo pálido; rendimiento: 7,0 g (70%).

Ejemplo 2: (R)-3-Cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído



Se añade *tert*-butoxido de potasio (118 g, 1,20 eq.) a *n*-propanol (963 ml) seguido de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (137 g, 1,00 eq.). A la mezcla se le añade (R)-3-cloro-1,2-propanodiol (126 g, 1,30 eq.). La suspensión se calienta hasta 90°C y se agita a esta temperatura durante 17 h. Se elimina mediante destilación el disolvente (500 ml) a una temperatura externa de 120°C y presión reducida. Se añade agua (1,1 l) y se elimina mediante destilación el disolvente (500 ml). La disolución turbia se enfría hasta 20°C. Tras agitar durante una hora se obtiene una suspensión blanca. Se añade agua (500 ml) y se enfría la suspensión hasta 10°C. Se filtra la suspensión y se lava la torta de filtrado resultante con agua (500 ml). El producto se seca a 50°C y presión reducida para dar 149 g de un sólido blanco (73%), que es (R)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído en la forma cristalina A.

Ejemplo 3: (*R*)-3-Cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído

Se añade *tert*-butoxido de potasio (8,60 g, 1,20 eq.) a *n*-propanol (70 ml) por debajo de 15°C, se permite que la temperatura aumente. Tras la adición se corrige de nuevo la temperatura hasta por debajo de 15°C antes de la adición de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (10 g, 1,00 eq.). La suspensión se calienta hasta 40°C y se agita durante 30 min. Se añade (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol (9,18 g, 1,30 eq.) a 40°C. La suspensión resultante se calienta hasta 60°C y se agita a esta temperatura durante 15 h, entonces se calienta hasta 94°C hasta alcanzar la especificación de IPC (conversión de especificación $\geq 90,0\%$). Se enfría la mezcla hasta 30°C y se elimina parcialmente mediante destilación el *n*-propanol (se eliminan mediante destilación ~50 ml) a presión reducida y una temperatura máxima de 50°C, no se permite que la temperatura de camisa aumente por encima de 60°C.

Se añade agua (81 ml) y se realiza una segunda destilación en las mismas condiciones (se eliminan mediante destilación 24 ml). La mezcla se calienta hasta que sea homogénea (máximo 54°C) y entonces se enfría hasta 24°C. A 24°C se siembra la mezcla con (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído cristalino de la forma A (0,013 g, 0,00085 eq.). Cómo obtener las simientes cristalinas se describe en los ejemplos 2 y 5. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C a lo largo de 7,5 h.

El producto se filtra y se lava con agua (2 x 35 ml) y una vez con metil *tert*-butil éter (20 ml) a 5°C. El producto se seca a vacío a 40°C durante 20 h para proporcionar un sólido blanquecino; rendimiento: 10,6 g (72%), que es (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído en la forma cristalina A.

Ejemplo 4: (2*Z*,5*Z*)-5-(3-Cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiiazolidin-4-ona

a) Preparación de (2*Z*,5*Z*)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiiazolidin-4-ona bruta:

Se añade *n*-propilamina (5,23 g, 1,32 eq.) a una disolución de iso-tiocianato de *o*-tolilo (10 g, 1,00 eq.) en diclorometano (100 ml) a 20°C. La disolución amarilla pálida resultante se agita durante 15 min a 20°C antes del IPC (especificación de conversión $\geq 99,0\%$). Se enfría la reacción hasta -2°C. Se añade bromuro de bromoacetilo (14,88 g, 1,10 eq.) y se agita la disolución resultante durante 15 min a -2°C. Entonces se añade lentamente piridina (10,92 g, 2,05 eq.) a -2°C. La mezcla de reacción amarilla intensa se agita durante 15 min a -2°C antes del IPC (especificación de conversión $\geq 93,0\%$). Se elimina parcialmente mediante destilación el diclorometano (se eliminan mediante destilación 66 ml) a presión atmosférica y temperatura de camisa de 60°C. Se añaden etanol (111,4 ml), acetato de sodio (12,75 g, 2,30 eq.) y (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído del ejemplo 3 (14,38 g, 0,93 eq.). Se eliminan mediante destilación el diclorometano restante y una parte del etanol (se eliminan mediante destilación 49,50 ml) a presión atmosférica y temperatura de camisa de hasta 85°C. La mezcla de reacción (suspensión naranja) se agita durante 3 - 5 h a reflujo (78°C) antes del IPC (especificación de conversión $\geq 97,0\%$).

Se añade agua (88,83 ml) y se ajusta la temperatura a 40°C antes de la siembra con (2*Z*,5*Z*)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiiazolidin-4-ona micronizada en la forma cristalina C (0,075 g, 0,0024 eq.). La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C a lo largo de 5 h, se calienta hasta 40°C, se enfría hasta 0°C a lo largo de 6 h y se agita a esta temperatura durante 2 h.

El producto se filtra y se lava con una mezcla de etanol:agua 1:1 (2 x 48 ml) a 0°C. El producto se seca a vacío a 45°C durante 10 h para proporcionar un sólido amarillo pálido; rendimiento: 24,71 g (86%).

b) Purificación de (2*Z*,5*Z*)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiiazolidin-4-ona:

Se disuelve la (2*Z*,5*Z*)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiiazolidin-4-ona bruta (10 g) en etanol (40 ml) a 70°C. Se ajusta la temperatura a 50°C para la siembra con (2*Z*,5*Z*)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiiazolidin-4-ona micronizada en la forma cristalina C (0,016 g, 0,0016 eq.). La mezcla de reacción se enfría desde 50°C hasta 0°C a lo largo de 4 h, se calienta hasta 50°C, se enfría hasta 0°C a lo largo de 6 h y se agita a esta temperatura durante 2 h.

El producto se filtra y se lava con etanol a 0°C (2 x 12,8 ml). El producto se seca a vacío a 45°C durante 10 h para proporcionar un sólido amarillo pálido; rendimiento: 9,2 g (92%).

Ejemplo 5: Preparación de simientes cristalinas de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído

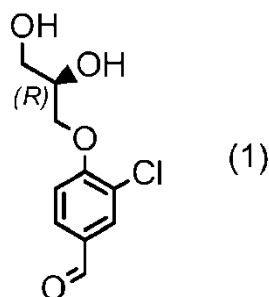
Se disuelven 10 mg de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído de al menos el 99,5% de pureza mediante ensayo de ¹H-RMN en un vial de 4 ml añadiendo 1 ml de etanol puro (puriss p.a.). Se permite que el disolvente se evapore a través de un pequeño agujero en el tapón (aprox. 2 mm de diámetro) del vial hasta sequedad completa. El residuo sólido blanco es (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído cristalino en la forma cristalina A. Alternativamente se usa metanol o metilisobutilcetona (ambas en calidad puriss p.a.). Este procedimiento se repite hasta que se pongan a disposición suficientes simientes.

Tabla 5 Datos de caracterización para la forma cristalina A de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-benzaldehído

Técnica	Resumen de datos	Comentarios
XRPD	Cristalino	véase la Fig. 1
DSC	Endoterma (masa fundida): Punto de fusión de aproximadamente 94°C notificado como temperatura pico	

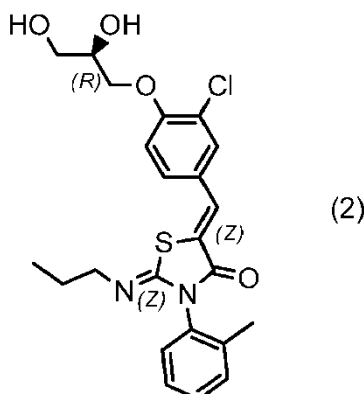
REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para la preparación de (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiropoxi)-benzaldehído (1):



proceso que comprende hacer reaccionar 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído con (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol y aislar el (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiropoxi)-benzaldehído obtenido mediante cristalización, en el que la reacción de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído con (*R*)-3-cloro-1,2-propanodiol se realiza en presencia de la base *tert*-butóxido de potasio y el disolvente *n*-propanol, a una temperatura mayor de 50°C, y en el que el (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiropoxi)-benzaldehído obtenido se cristaliza en agua más el codisolvente *n*-propanol.

2.- El proceso según la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar el (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiropoxi)-benzaldehído obtenido (1) con 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona para formar (2*Z*,5*Z*)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxiropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiazolidin-4-ona (2):



3.- El proceso según la reivindicación 2, en el que se prepara 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona haciendo reaccionar iso-tiocianato de *o*-tolilo con *n*-propilamina seguido de la reacción con bromuro de bromoacetilo y la base piridina, en el que no se produce ningún aislamiento y/o purificación de productos intermedios y en el que la 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona obtenida no se aísla y/o purifica antes de la reacción con (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiropoxi)-benzaldehído (1).

4.- El proceso según la reivindicación 3, en el que se hace reaccionar (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiropoxi)-benzaldehído (1) con 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona en presencia del disolvente etanol y la base acetato de sodio, a una temperatura mayor de 50°C.

5.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque se aísla (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiropoxi)-benzaldehído (1) mediante una única cristalización antes de la reacción con 2-[(*Z*)-propilimino]-3-*o*-tolil-tiazolidin-4-ona.

6.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que en una primera etapa de aislamiento se aísla mediante cristalización el compuesto obtenido (2).

7.- El proceso según la reivindicación 6, en el que el compuesto cristalino obtenido (2) se purifica adicionalmente mediante una o más etapas de recristalización.

8.- El compuesto (*R*)-3-cloro-4-(2,3-dihidroxiropoxi)-benzaldehído en forma cristalina.

9.- La forma cristalina según la reivindicación 8, caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción en polvo de rayos X a los siguientes ángulos de refracción 2θ: 7,3°, 9,7°, 12,7°, 13,3°, 19,6°, 22,1°, 27,9° y 28,5°, en

la que el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene usando radiación Cu K α 1 (λ = 1,5406 Å) y separando el componente K α 2 y en la que la precisión de los valores 2 θ está en el intervalo de +/- 0,1-0,2°.

5 10.- La forma cristalina según la reivindicación 8 o 9, que tiene un punto de fusión de 94 $\pm$ 5°C determinado mediante calorimetría diferencial de barrido.

11.- Uso de la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 para la preparación de (2Z,5Z)-5-(3-cloro-4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)bencilideno)-2-(propilimino)-3-(*o*-tolil)tiazolidin-4-ona.

Fig. 1

