



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 327**

51 Int. Cl.:  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02080320 .1**  
86 Fecha de presentación : **19.04.2000**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1284268**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.02.2003**

54 Título: **Preparación de una forma polimórfica de un derivado de tiazolidinadiona.**

30 Prioridad: **23.04.1999 GB 9909472**  
**25.05.1999 GB 9912197**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2008**

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM plc.**  
**980 Great West Road**  
**Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es: **Blackler, Paul David James;**  
**Giles, Robert Gordon y**  
**Sasse, Michael John**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 298 327 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

Preparación de una forma polimórfica de un derivado de tiazolidinadiona.

5 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un fármaco.

La Solicitud de Patente Internacional, n° de publicación WO94/05659, describe ciertos derivados de tiazolidinadiona que tienen actividad hipoglucémica e hipolipidémica, incluyendo la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, en forma de sal con ácido maleico (aquí en lo sucesivo llamada también “Compuesto (I)” o “el Polimorfo Original”).

Las Solicitudes de patente internacional, núms. de publicación WO99/31093, WO99/31094 y WO99/31095, describen cada una distintos hidratos del Compuesto (I).

15 Ahora se ha descubierto que el Compuesto (I) existe en una nueva forma polimórfica que es particularmente adecuada para su preparación y manejo en masa.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar Compuesto (I) (el “Polimorfo Original”) a partir de una forma polimórfica de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, en forma de sal de ácido maleico (el Polimorfo) que:

- (i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos a 1360, 1326, 1241, 714 y 669  $\text{cm}^{-1}$ ; y/o
- (ii) proporciona un espectro Raman que contiene picos a 1581, 768, 670, 271 y 226  $\text{cm}^{-1}$ ; y/o
- (iii) proporciona un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido que contiene picos a desplazamientos químicos esencialmente como los expresados en la Tabla I; y/o
- (iv) proporciona un modelo de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) que contiene picos esencialmente como los indicados en la Tabla II, cuyo procedimiento comprende primero preparar una disolución del Polimorfo en una mezcla (100:1 v/v) de etanol absoluto y metanol, a una temperatura elevada y después dejar enfriar la disolución a la temperatura ambiente, dejando así que cristalice el Polimorfo Original.

En un aspecto adicional la presente invención también proporciona un procedimiento para preparar Compuesto (I) a partir del Polimorfo, cuyo procedimiento comprende primero preparar una disolución del Polimorfo en una mezcla (100:1 v/v) de etanol absoluto y metanol en el intervalo de 60°C a 75°C por ejemplo a 68°C, y después dejar que la disolución se enfríe a 20-25°C, dejando así que cristalice el Polimorfo Original.

En una forma preferida de dicho procedimiento para preparar el Polimorfo Original, la disolución del Polimorfo en la mezcla de etanol absoluto/metanol se filtra, habitualmente una vez que se obtiene la disolución completa del Polimorfo y la disolución resultante se calienta de nuevo a una temperatura elevada, por ejemplo a 65°C, cuya disolución se deja enfriar después a temperatura ambiente, por ejemplo 20 a 25°C.

En los procedimientos mencionados anteriormente para preparar el Polimorfo Original, la disolución se puede sembrar con el Polimorfo Original, aunque esto no es esencial.

El Compuesto (I) se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos, tales como los descritos en el documento WO94/05659. Las descripciones del documento WO94/05659 se incorporan en la presente memoria por referencia.

50 Para evitar dudas, el término “Compuesto (I)” como se emplea en esta memoria se refiere a la forma de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, en forma de sal de ácido maleico que está descrita y caracterizada en la Solicitud de Patente Internacional, número de publicación WO94/05659.

55 Cuando se usa en la presente memoria “etanol desnaturalizado” significa etanol que contiene pequeñas cantidades de metanol, habitualmente hasta 5% v/v de metanol, tal como de 0,9% v/v a 5% v/v de metanol, por ejemplo etanol que contiene 4%v/v de metanol.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención pero no la limitan en modo alguno.

## 60 Ejemplos

### Ejemplo 1

65 Una suspensión del Compuesto (I) (3,0 g, preparada como se indica en el documento WO94/05659 en etanol desnaturalizado (30,5 ml, contenido de agua 2,5% w/v)) se calentó a 45°C durante 65 horas. El producto se filtró a 45°C y se secó a vacío a 50°C para dar el Polimorfo (1,55 g).

## ES 2 298 327 T3

### Ejemplo 2

A una mezcla de etanol absoluto (30 ml, agua <0,1% w/v) y metanol (1,2 ml) se añadió Compuesto (I) (2,00 g). La suspensión resultante se calentó a 45-47°C y se mantuvo a esta temperatura durante 65 h. El sólido se aisló a 45°C y se secó *a vacío* a 50°C para dar 0,83 g (41%) del Polimorfo.

### Ejemplo 3

El Compuesto (I) (6,0 g, que contenía aproximadamente 25% w/w del hidrato descrito en el documento WO 99/31093) se calentó a 60°C en etanol desnaturalizado (60 ml, contenido de agua 0,8% w/v) hasta que se obtuvo disolución completa. La disolución resultante se enfrió a 55°C, se sembró con el compuesto del título (0,06 g), después se enfrió a 20-25°C. El producto se filtró, se lavó con etanol desnaturalizado (10 ml) y se secó a 50°C *a vacío* para dar el Polimorfo (4,8 g, 80%).

### Ejemplo 4

#### *Conversión del Polimorfo en el Compuesto (I) (el Polimorfo Original)*

El Polimorfo (4,0 g) se calentó a 68°C en una mezcla de etanol absoluto (40 ml) y metanol (0,4 ml) hasta que se obtuvo disolución completa. La disolución resultante se filtró, se calentó de nuevo a 65°C, y después se enfrió a 20-25°C. El producto se filtró, se lavó con etanol absoluto (8 ml) y se secó a 50°C *a vacío* para dar Compuesto (I) como se describe en el documento WO94/05659 (3,32 g, 83%).

*Datos caracterizadores:* Se generaron los datos caracterizadores para el Polimorfo:

#### A. *Contenido de agua*

Se determinó que era 0,08% w/w usando un aparato Karl Fischer.

#### B. *Infrarrojos*

El espectro de absorción de infrarrojo de una dispersión del Polimorfo en aceite mineral se obtuvo utilizando un espectrómetro de FT-IR Nicolet 710 con resolución de 2 cm<sup>-1</sup>. Los datos se digitalizaron a intervalos de 1 cm<sup>-1</sup>. El espectro obtenido se indica en la Figura I. Las posiciones de los picos son las siguientes: 2720, 1750, 1703, 1640, 1618, 1610, 1573, 1541, 1529, 1513, 1412, 1400, 1360, 1326, 1309, 1300, 1265, 1241, 1213, 1183, 1162, 1112, 1096, 1080, 1068, 1033, 1014, 989, 972, 933, 902, 866, 843, 832, 812, 774, 741, 734, 729, 669, 660, 636, 613, 605, 577, 558, 540, 527, 515, 508 y 473 cm<sup>-1</sup>.

#### C. *Raman*

El espectro Raman del Polimorfo se registró a través de un vial de vidrio usando un espectrómetro Perkin Elmer 2000R a 4 cm<sup>-1</sup> de resolución y se indica en la Figura II (el eje X indica la Intensidad, el eje Y indica el desplazamiento Raman cm<sup>-1</sup>, 1800-200 cm<sup>-1</sup>). La excitación se consiguió usando un láser Nd:YAG (1064 nm) con una potencia de salida de 400mW. Las posiciones de los picos son las siguientes: 1749, 1706, 1683, 1611, 1581, 1546, 1511, 1468, 1445, 1435, 1388, 1361, 1327, 1301, 1269, 1250, 1229, 1210, 1179, 1149, 1103, 1056, 1036, 1024, 1005, 989, 920, 843, 827, 800, 782, 768, 744, 722, 670, 637, 605, 560, 541, 512, 473, 429, 408, 397, 347, 322, 298, 271 y 226 cm<sup>-1</sup>.

#### D. *NMR*

El espectro NMR CP-MAS <sup>13</sup>C a 90,56 MHz para el Polimorfo se indica en la Figura III. Los desplazamientos químicos se tabulan en la Tabla 1. Los datos se registraron a temperatura ambiente y a una frecuencia de giro de 10 kHz en un espectrómetro Bruker AMX360 con una polarización cruzada de 1,6 ms y un tiempo de repetición de 15 s. Como referencia externa para los desplazamientos químicos se tomó la señal de carboxilato de una muestra de ensayo de glicina a 176,4 ppm con respecto a tetrametilsilano y se considera que tienen una precisión de +/- 0,5 ppm. Los picos no fueron asignados.

# ES 2 298 327 T3

TABLA I

<sup>13</sup>C Desplazamientos químicos del Polimorfo.

	Desplazamiento químico (ppm)				
5	42,2	112,3	131,5	146,5	172,4
10	50,7	113,9	134,1	151,4	177,4
	55,9	118,8	138,7	158,7	
	62,7	129,8	140,5	170,3	

15

## E. Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

20 El modelo de XRPD del Polimorfo se indica más adelante en la Figura IV y un resumen de los ángulos de XRPD y las distancias interplanares teóricas de la red cristalina, características del Polimorfo se da en la Tabla II.

Se usó un difractómetro de rayos X en polvo PW 1710 (fuente de rayos X de Cu) para generar el modelo en polvo usando las siguientes condiciones de adquisición:

25	Ánodo tubular:	Cu
	Tensión del generador:	40 kV
30	Corriente del generador:	30 mA
	Ángulo de inicio:	3,5° 2θ
	Ángulo final:	35,0° 2θ
35	Tamaño del incremento:	0,020° 2θ
	Duración del incremento:	2,3 s

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

# ES 2 298 327 T3

TABLA II

*Ángulos de difracción de rayos X en polvo y distancias interplanares teóricas de la red cristalina, características del Polimorfo*

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ángulo de difracción ( $^{\circ}2\theta$ )	Distancia interplanar de la red cristalina (angstroms)
8,9	9,90
12,0	7,35
14,0	6,32
15,4	5,73
15,9	5,55
16,8	5,26
17,4	5,08
18,1	4,89
19,2	4,60
19,6	4,52
20,0	4,44
20,3	4,37
20,8	4,27
21,2	4,18
22,3	3,97
23,7	3,80
24,3	3,75
25,1	3,54
25,8	3,44
26,7	3,33
27,2	3,27
28,7	3,10
29,6	3,01
30,6	2,92
31,6	2,83
32,2	2,78
33,3	2,69

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para preparar una forma polimórfica de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, en forma de sal de ácido maleico **caracterizada** en la Solicitud Internacional de Patente, número de publicación WO94/05659, (el Polimorfo Original de Compuesto (I)) a partir de una forma polimórfica de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, en forma de sal de ácido maleico (el Polimorfo) que:
- 10 (i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos a 1360, 1326, 1241, 714 y 669  $\text{cm}^{-1}$ ; y/o
- (ii) proporciona un espectro Raman que contiene picos a 1581, 768, 670, 271 y 226  $\text{cm}^{-1}$ ; y/o
- 15 (iii) proporciona un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido que contiene picos a desplazamientos químicos esencialmente como los expresados en la Tabla I; y/o
- (iv) proporciona un modelo de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) que contiene picos esencialmente como los indicados en la Tabla II de esta memoria, cuyo procedimiento comprende primero preparar una disolución del Polimorfo en una mezcla (100:1 v/v) de etanol absoluto y metanol, a una temperatura elevada y después dejar enfriar la disolución a la temperatura ambiente, dejando así que cristalice el Polimorfo Original.
- 20
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la temperatura elevada está en el intervalo de 60°C a 75°C, tal como 68°C.
- 25 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde la disolución del Polimorfo en la mezcla de etanol absoluto/metanol se filtra, normalmente una vez que se produce la disolución completa del Polimorfo y la disolución resultante se calienta de nuevo a una temperatura elevada, disolución que se deja enfriar después a temperatura ambiente.
- 30 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en donde la temperatura elevada a la que la disolución se vuelve a calentar es 65°C.
5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la temperatura ambiente es 20 a 25°C.
- 35 6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la disolución se siembra con Polimorfo original.

40

45

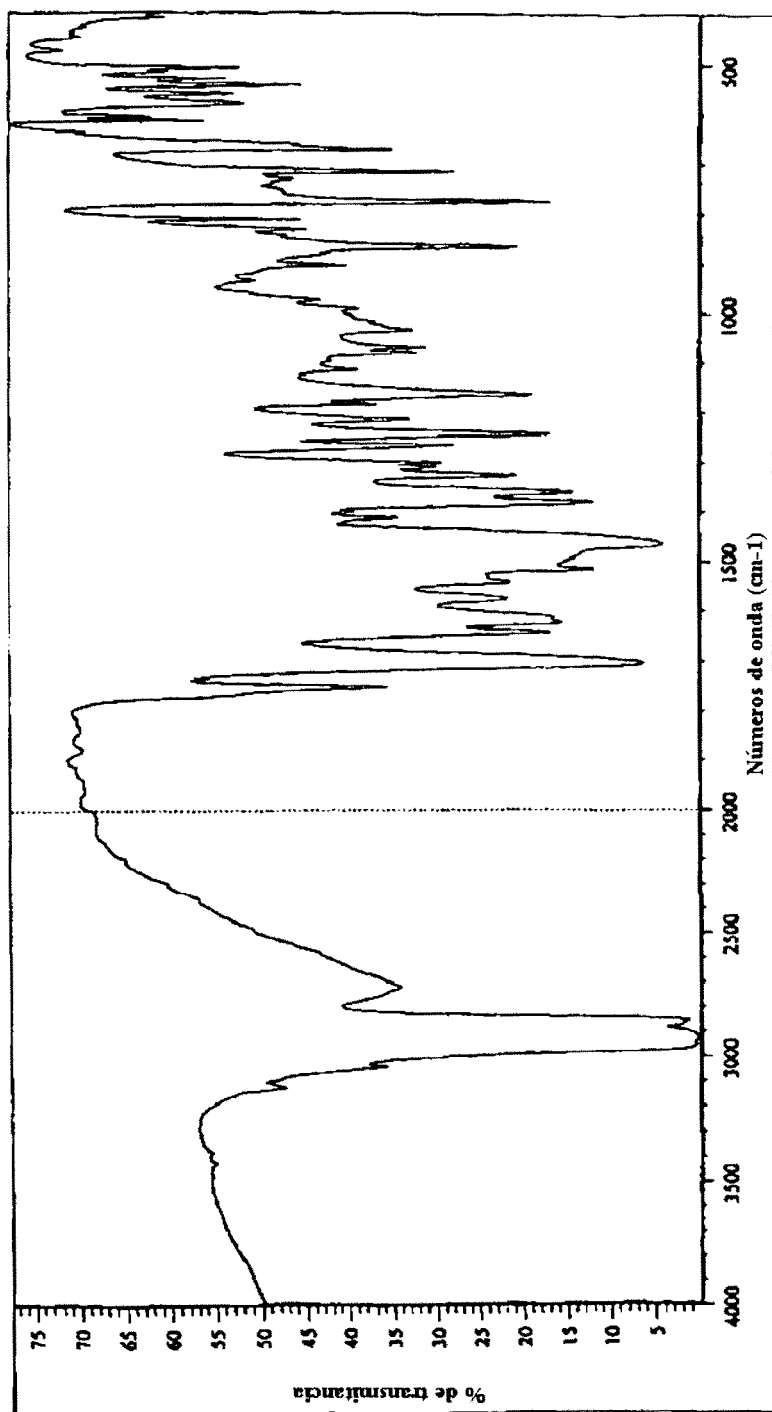
50

55

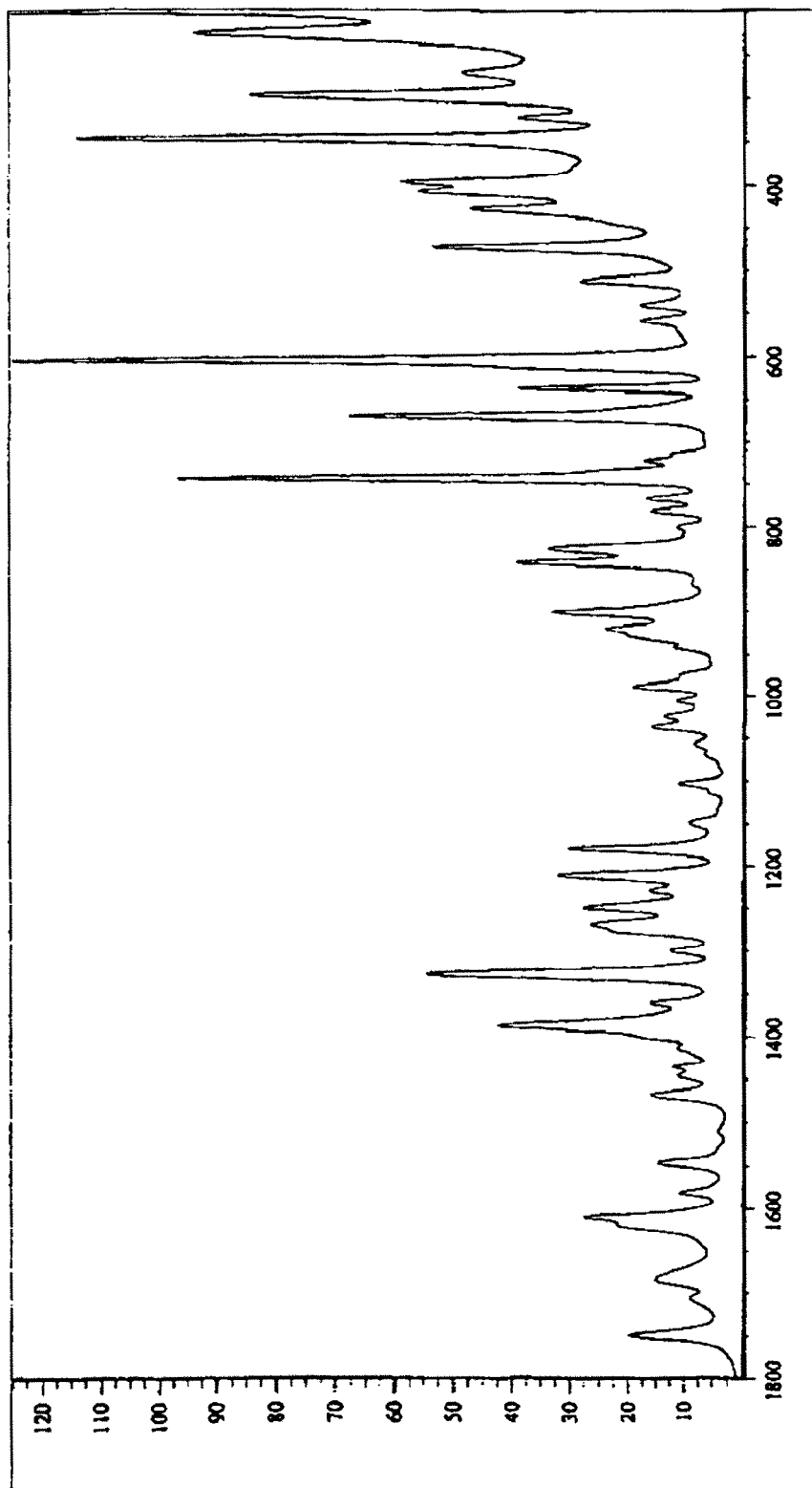
60

65

Figura I. Espectro infrarrojo del Polimorfo



**Figura II. Espectro Raman del Polimorfo**





**Figura IV. Modelo de difracción de rayos X  
a través de polvo del polimorfo**

