



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 353 458**

(51) Int. Cl.:
C07D 265/18 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
B01D 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **98904853 .3**
(96) Fecha de presentación : **02.02.1998**
(97) Número de publicación de la solicitud: **0975609**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2000**

(54) Título: **Procedimiento para la cristalización de un inhibidor de transcriptasa inversa usando un anti-solvente.**

(30) Prioridad: **05.02.1997 US 37385 P**
24.03.1997 GB 9706046
08.04.1997 US 42807 P
07.05.1997 GB 9709348

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2011

(73) Titular/es: **MERCK SHARP & DOHME Corp.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065, US

(72) Inventor/es: **Clarke, William;**
Crocker, Louis, S.;
Kukura, Joseph, L., II y
Thompson, Andrew, S.

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

DESCRIPCION

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La síntesis del inhibidor de transcriptasa inversa (RTI), (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, también conocido como DMP-266 se ha descrito en la Patente US 5.519.021, publicada en 21 de mayo de 1996 y la correspondiente Solicitud de Patente PCT International WO 95/20389, que se publicó el 3 de agosto de 1995. En forma adicional, la síntesis asimétrica de una benzoxazinona enantiomérica por una secuencia de adición de acetilida altamente enantioselectiva y ciclización ha sido descrita por Thompson, et al., Tetrahedron Letters 1995, 36, 937-940, así como la publicación PCT, WO 96/37457, que se publicó en 28 de noviembre de 1996.

La preparación de DMP-266 también se describe en EP-A-0582455 (Merck & Co., Inc.) y Thompson et al., Tet. Lett., 36(49), 8937-8940, 1995. Sin embargo, en ninguno de estas citas están los procedimientos de cristalización reproducibles de la presente invención desvelada, ni se describen las formas cristalinas de DMP-266.

El compuesto se cristalizó previamente a partir de un sistema disolvente de heptano-tetrahidrofurano (THF). El procedimiento de cristalización requirió el uso de altas temperaturas (aproximadamente 90 °C) para disolver el producto final. Los cristales se formaron por nucleación durante el procedimiento de enfriamiento. Los cristales que se produjeron fueron de la Forma II y se convierten en la Forma I deseada mientras que se secan al vacío a 90 °C. Esta cristalización proporcionó mínima purificación y produjo un material con propiedades físicas inestables. La suspensión del producto final fue extremadamente difícil de mezclar y manipular debido a su alta viscosidad y naturaleza heterogénea.

La presente invención describe un procedimiento para cristalizar (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona a partir de un sistema disolvente y anti- disolvente y producir el producto cristalino. La forma cristalina final deseada, Forma I, se puede producir cuando se usa metanol o etanol. La Forma II se aísla de 2-propanol y se puede convertir en la forma cristalina deseada a bajas temperaturas de secado, como mínimo 40 °C.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1.

Diagrama de flujo del procedimiento de cristalización por adición controlada de anti-disolvente.

Figura 2.

Diagrama de flujo del procedimiento de cristalización del talón.

Figura 3.

Patrón de difracción de polvo de rayos X para la Forma I de (-)- 6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,

Figura 4.

Patrón de difracción de polvo de rayos X para la Forma II de (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluoroinetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-one.

Figura 5.

Patrón de difracción de polvo de rayos X para la Forma III de (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona.

Figura 6.

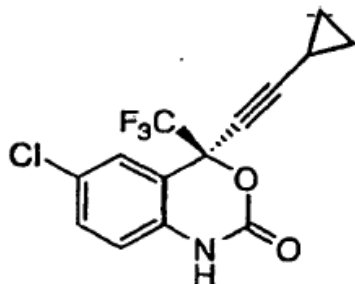
Curva de DSC para la Forma III de (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona.

Figura 7.

Análisis de TG para la Forma III de (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un procedimiento para la cristalización de un compuesto de la fórmula estructural



que comprende las etapas de:

(1) disolver el compuesto en un disolvente en una relación de aproximadamente 3,0 ml a aproximadamente 10,0 ml de disolvente para 1 gramo del compuesto;

(2) filtrar la solución del compuesto para extraer cualquier materia particulada;

(3) añadir el anti-disolvente a la solución agitada a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente una hora para alcanzar el punto de saturación de la solución que contiene el compuesto;

(4) añadir a la solución una carga de semilla sólida de la Forma I, Forma II o Forma III del compuesto en la cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 por ciento en peso para formar una suspensión;

(5) moler la suspensión para reducir el espesor de la suspensión;

(6) añadir el agua restante para alcanzar la composición de disolvente deseada de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % y moler la suspensión según sea

necesario durante la adición;

(7) enfriar lentamente la suspensión a aproximadamente 5 °C a aproximadamente 20 °C;

(8) envejecer durante aproximadamente 2 a aproximadamente 16 horas hasta que la concentración del sobrenadante alcanza el equilibrio;

(9) moler la suspensión, según sea necesario, para reducir el espesor de la suspensión;

(10) filtrar la suspensión molida para aislar una torta húmeda del compuesto cristalino;

(11) lavar la torta húmeda una vez con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 volúmenes de lecho de la composición del disolvente de cristalización final y posteriormente dos veces con agua usando aproximadamente 5-10 ml agua por gramo del compuesto; y

(12) secar la torta húmeda lavada a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C al vacío durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 días, o hasta que la pérdida de sequedad sea inferior al 0,5 por ciento en peso; para producir la Forma III cuando se usan la semilla de la Forma III y un disolvente diferente de 2-propanol, para producir de otro modo la Forma I.

El procedimiento de cristalización con anti-disolvente controlado mencionado anteriormente en el que el disolvente se define como alcohol, en el que alcohol es un alcanol-(C₁-C₆) de cadena lineal o ramificada. Una realización preferida de los solventes útiles del procedimiento de cristalización con anti-disolvente controlado es alcanol-(C₁-C₆), tal como, metanol, etanol, y 2-propanol. El alcohol preferido es 2-propanol.

El alcohol preferido es 2-propanol por razones relacionadas con la obtención de formas cristalinas estables. Si bien se ha mostrado que los sistemas de metanol y disolvente metanol son capaces de producir la estructura cristalina de la Forma I deseada, una ligera contaminación de los cristales de la Forma III en una suspensión de cristalización en estos sistemas pueden convertir la suspensión completa para que contenga exclusivamente los cristales de la Forma III, que son relativamente difíciles de convertir en la estructura de la Forma I deseada. Cualquier estructura cristalina conocida de este compuesto colocado en un sistema disolvente 2-propanol – agua de aproximadamente el 25 % al 35 % (v/v) ha mostrado convertirse rápidamente en la estructura cristalina de la Forma II, que se puede convertir fácilmente en la estructura cristalina de la Forma I deseada durante el secado.

El anti-disolvente mencionado anteriormente se define como un disolvente en el que el compuesto tiene solubilidad limitada. En el presente procedimiento, el anti-disolvente preferido es agua.

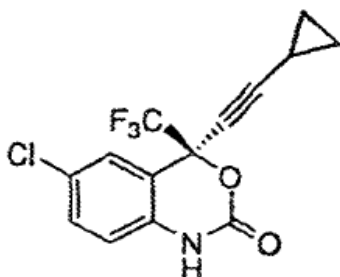
La temperatura de la solución durante la adición del anti-disolvente (Etapa 3) fue aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C. La temperatura de la suspensión es

aproximadamente 5 °C a aproximadamente 20 °C, y preferiblemente a aproximadamente 10 °C.

La temperatura usada durante el secado de la torta húmeda lavada (Etapa 12) es aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C, y preferiblemente aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C.

El sistema disolvente (disolvente más anti-disolvente) usado varió de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % de relación del volumen de disolvente al volumen de anti-disolvente (v/v). El volumen total del sistema disolvente que varía de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 ml del sistema disolvente por gramo del compuesto. La relación de volumen del volumen de disolvente al anti-disolvente para los sistemas disolventes seleccionados es la siguiente: 1) un sistema disolvente etanol-agua es aproximadamente una relación v/v del 30 % a aproximadamente el 40 % etanol a agua; 2) un sistema disolvente metanol-agua es una relación v/v de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 % metanol a agua; y 3) un sistema disolvente 2-propanol-agua es una relación v/v de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 % de 2-propanol a agua. El sistema disolvente preferido es 2-propanol-agua usado en aproximadamente una relación volumen en volumen del 30 % y un volumen del sistema disolvente total o aproximadamente 15 ml por gramo del compuesto.

Un procedimiento para la cristalización de un compuesto de la fórmula estructural



que comprende las etapas de:

- (1) mezclar aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % en peso de la Forma I, Forma II o Forma III de la cantidad final de (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona en la relación v/v deseada del disolvente al anti-disolvente a aproximadamente 20 °C para formar el talón o retener una suspensión final de un lote previo;
- (2) añadir la solución de disolvente y (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, y anti-disolvente al talón en forma simultánea a tasas constantes durante aproximadamente 6 horas manteniendo la relación v/v del disolvente al anti-disolvente;
- (3) moler la suspensión durante la adición para reducir el espesor de la suspensión;

(4) enfriar la suspensión a aproximadamente 10 °C durante aproximadamente 3 horas y envejecer la suspensión hasta que la concentración del sobrenadante alcanza el equilibrio;

(5) filtrar la suspensión molida para aislar una torta húmeda del compuesto cristalino;

5 (6) lavar la torta húmeda una vez con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 volúmenes de lecho de la composición del disolvente de cristalización final y posteriormente dos veces con agua usando aproximadamente 5 ml a aproximadamente 10 ml agua por gramo del compuesto; y

10 (7) secar la torta húmeda lavada a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C al vacío durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 días, o hasta que la pérdida en sequedad sea menos que 0,5 por ciento en peso; para producir la Forma III cuando la Forma III se mezcla y se usa un disolvente diferente de propan-2-ol, para obtener de otra manera la Forma I.

El procedimiento de cristalización del talón mencionado anteriormente con talón en el que el disolvente se define como acetonitrilo, dimetil acetamida, dimetil formamida o alcohol.
15 Una realización preferida de los solventes útiles en el procedimiento de cristalización con anti-disolvente controlado es alcohol, en el que alcohol se define como alcanol-(C₁-C₆), tal como, metanol, etanol, y 2-propanol. El alcohol preferido es 2-propanol.

El anti-disolvente mencionado anteriormente se define como un disolvente en que el compuesto tiene limitada solubilidad. En el procedimiento de cristalización del talón el anti-
20 disolvente preferido es agua.

El procedimiento mencionado anteriormente en el que la temperatura de la solución durante la adición del anti-disolvente es aproximadamente 5 °C a aproximadamente 20 °C.

La temperatura usada durante el secado de la torta húmeda lavada es aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C, y preferiblemente aproximadamente 40 °C
25 a aproximadamente 60 °C.

El sistema disolvente (disolvente más anti-disolvente) usado varía de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % de la relación (v/v) del volumen de disolvente al volumen de anti-disolvente. El volumen total del sistema disolvente varía de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 ml del sistema disolvente por gramo del compuesto. El volumen del
30 disolvente al de anti-disolvente en la relación de volumen para los sistemas disolventes seleccionados es el siguiente: 1) un sistema disolvente etanol-agua es una relación de volumen de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 % etanol al agua; 2) un sistema disolvente metanol a agua es una relación de volumen de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 % metanol al agua; y 3) un sistema disolvente 2-propanol-agua es una
35 relación de volumen de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 % de 2-propanol

al agua. El sistema disolvente preferido es 2-propanol-agua usado en la relación de volumen en volumen de aproximadamente el 30 % y un volumen del sistema disolvente total de aproximadamente 15 ml por gramo del compuesto.

Las Figuras 3, 4 y 5 son los patrones de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para las Formas I, II y III, respectivamente. Estos patrones de XRPD se registraron usando un difractómetro de rayos X automatizado APD 3720 con radiación K alfa de cobre. Las formas cristalinas I y II de (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona que se caracterizan por los patrones de difracción de polvo de rayos X indicados tienen los siguiente picos de difracción clave (2Φ) con intensidades ($I/I_{\max}$, %) de 10 o mayor:

Forma I	Forma II	Forma III
6,0800	3,6375	7,2150
6,3900	6,3325	10,9675
10,3950	11,0725	13,7275
10,9875	12,7750	14,5325
12,2850	13,3275	16,7275
13,1900	14,2925	19,0675
14,1700	16,1200	19,6550
15,1925	16,8975	20,8250
16,9000	18,5025	21,7450
18,4375	19,1975	22,2825
19,2275	19,6025	22,8475
20,0925	20,6650	23,1750
21,2100	21,3250	23,8850
22,3600	22,6150	24,4900
23,0725	23,1775	24,9075
24,8900	24,4075	25,8200
25,9500	24,9650	27,0325
26,3575	26,0100	27,6050
27,2550	26,8550	29,2975
28,1150	27,6400	30,2600
28,5850	28,3675	30,7300
29,1325	29,1725	31,3125
29,5625	29,6325	33,3975
30,6850	30,5650	38,4325

32,3725	31,8950	39,2100
38,3125	33,8225	

En forma adicional, estas formas cristalinas se caracterizan por picos con variados espacios D. La Forma I se caracteriza por picos con espacios D de: 14,5, 8,5, 8,0, 7,2, 6,7, 6,2, 5,2, 4,6, 4,4, 4,2, y 3,6 angstroms. La Forma II se caracteriza por picos con espacios D de: 24,3, 13,9, 8,0, 6,9, 6,6, 5,5, 4,6, 4,5, 4,3, 4,2, 3,9, 3,6, 3,4, 3,3, y 3,2 angstroms. La Forma III se caracteriza por picos con espacios D de: 12,2, 8,1, 6,4, 6,1, 4,7, 4,3, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,3, 3,2, y 3,0 angstrom.

Los resultados del análisis termogravimétrico de la Forma III (Figura 7) indicaron que no hubo pérdida de peso significativa desde 43 °C a aproximadamente 137 °C. Este resultado es indicativo de una forma cristalina anhidra o no solvatada.

Los resultados de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) obtenidos para la Forma III muestran una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada de 117 °C, una temperatura de pico de 118 °C, y una entalpía de 34 J/g, que es seguida por una exotermia con una temperatura pico de 120 °C y una entalpía de 23 J/g. También se observa una segunda endotermia con una temperatura de inicio extrapolada de 138 °C, una temperatura pico de 139 °C, y una entalpía de 55 J/g. La primera endotermia se asocia con la fusión de la Forma III, que posteriormente cristaliza a la Forma I durante el evento exotérmico. El segundo evento endotérmico se asocia con la fusión de la Forma I.

Se ha desarrollado un procedimiento para aislar (–)6-cloro–4–ciclopropiletinil–4–trifluorometil–1,4–dihidro–2H–3,1–benzoxazin–2–ona, el producto final de las soluciones que contienen un disolvente orgánico y agua. En este procedimiento el agua sirve como un anti-disolvente para producir un producto sólido del material disuelto en disolvente orgánico. La composición del disolvente final se elige para el equilibrio de la pérdida de rendimiento, purificación, y propiedades de manipulación de la suspensión.

En los sistemas del disolvente metanol aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 % de volumen en volumen (v/v) del disolvente a anti-disolvente (agua) ha estado presente en la suspensión final. Los sistemas disolventes de etanol han contenido aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 % v/v de disolvente a anti-disolvente, y los sistemas disolventes de 2–propanol han usado aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 % (v/v) de disolvente al anti-disolvente. La cantidad total de líquido (alcohol y agua) varía de 12 – 20 ml/ (g de sólido). Las cristalizaciones se realizan normalmente entre 20 – 25 °C, y algunas suspensiones se han enfriado a 5 – 10 °C antes de filtrarse. Después de la filtración, la torta húmeda se lava con aproximadamente un volumen de lecho (el volumen aproximado de la

torta húmeda) de la composición del disolvente de cristalización final. La torta húmeda posteriormente se lava con al menos 2 volúmenes de lecho de agua desionizada (DI).

La tasa a la que precipita el producto se controla por la adición lenta de agua a un sistema saturado después de una carga de semilla (adición del anti-disolvente) o la adición simultánea del producto en alcohol y agua a tasas controladas a una suspensión del producto existente (cristalización de talón).

En el procedimiento del anti-disolvente (Figura 1), se añade primero agua suficiente a la solución del disolvente orgánico que contiene el producto durante 0,5 – 2 horas para saturar el sistema en un producto final. Una carga sólida del producto final se añade posteriormente al sistema como semilla (2 – 10 % de la cantidad inicial del producto). La semilla debe estar en la Forma I (la forma cristalina asociada con el producto final seco) para los sistemas de etanol y metanol, y la semilla de la Forma II (la forma cristalina generada de una cristalización en THF/heptano) se usa en los sistemas de 2-propanol. La suspensión resultante envejece durante 0,5 – 2 horas para establecer un lecho de semilla. El agua restante se añade posteriormente durante 2 – 4 horas de una manera controlada. La suspensión posteriormente envejece durante 2 – 20 horas y se enfría a la temperatura final deseada durante el envejecimiento, lo que permite que el sobrenadante alcance el equilibrio.

Para los fines del talón (Figura 2), una suspensión en la composición del disolvente final deseada se mezcla mientras que se añade el producto disuelto en alcohol y agua a tasas relativas controladas para mantener una relación de disolvente constante. La suspensión (el compuesto cristalino en el sistema disolvente deseado final) es a menudo el 10–20 % del producto de una corrida previa. La carga total se realiza normalmente durante 4 – 6 horas a 20 – 25 °C. La suspensión posteriormente se envejece durante varias horas a la temperatura final deseada antes de filtrar lo que permite que el sobrenadante alcance el equilibrio. Después de la filtración, la torta húmeda se lava con aproximadamente un volumen de lecho de una mezcla limpia de alcohol/agua que corresponde a las condiciones de cristalización finales. La torta húmeda posteriormente se lava con al menos de 2 volúmenes de lecho de agua DI.

El control adicional del tamaño del cristal y la viscosidad de la suspensión se logra por medio de molienda húmeda de las suspensiones con partículas excesivamente grandes y/o consistencias extremadamente espesas. El producto normalmente forma cristales de forma de barra que crecen muchos más rápido en la dirección axial que en la dirección radial. Se considera que la referencia a 'espesor' denominará el taño del cristal y la consistencia de la suspensión. Se ha demostrado que la molienda reduce la longitud de los cristales largos y produce una suspensión fina a partir de una suspensión espesa que contiene muchos aglomerados de cristales. En escala de laboratorio, la suspensión completa se puede moler por

lotes, según sea deseado. A mayor escala, se puede usar la molienda húmeda en un circuito de reciclado que circula alrededor del recipiente de cristalización. Una medición del tamaño de partícula en línea y las mediciones de viscosidad se pueden coordinar para controlar la molienda. Se ha demostrado que la variación de la temperatura de la suspensión mediante ciclos con un intervalo de 5 °C a 50 °C es una manera útil de modificar el tamaño y la forma del cristal.

Los solventes útiles en este procedimiento incluyen alcohol, acetonitrilo (solo procedimiento del talón), dimetil formamida (solo procedimiento del talón), y dimetil acetamida (solo procedimiento del talón). El disolvente preferido es un alcohol seleccionado de metanol, etanol o 2-propanol.

Este procedimiento de cristalización es ventajoso respecto del procedimiento previo. El presente procedimiento permite aislar un producto cristalino con propiedades físicas estables, a saber la capacidad de producir la forma cristalina deseada del producto o convertir en la Forma I con condiciones de secado moderadas (calentamiento a aproximadamente 40 a 60 °C). Se ha mostrado que las cristalizaciones en alcohol-agua rechazan algunas impurezas transferidas desde la síntesis química. La suspensión del producto final es menos viscosa y más homogénea con el presente procedimiento y en consecuencia es más fácil de mezclar y manipular.

Los siguientes ejemplos se consideran ilustrativos de la presente invención. Estos ejemplos se presentan para servir de ejemplo de la invención y no se interpretan como una limitación del ámbito de la invención.

EJEMPLO 1

Procedimiento de cristalización por adición controlada del anti-disolvente

Se disuelven 400 g de material de partida de DMP-266 en 2,400 litros de etanol. Véase Figura 1. La solución se filtra para extraer material extraño. Se añaden 2,088 litros de agua desionizada (DI) a la solución durante 30 a 60 minutos. Se añaden 20 g de semilla de DMP-266 a la solución. El lecho de semilla envejece durante 1 hora. Se prefiere el uso de agitadores Intermig para mezclar la suspensión. Si se requiere (por la presencia de cristales extremadamente largos o una suspensión espesa), la suspensión se somete a molienda húmeda durante 15 – 60 segundos. Se añaden 1,512 litros de agua DI a la suspensión durante 4 a 6 horas. Si se requiere (por la presencia de cristales extremadamente largos o una suspensión espesa), la suspensión se somete a molienda húmeda durante 15 a aproximadamente 60 segundos durante la adición. La suspensión envejece durante 1 a 3 antes de enfriarse a 10 °C durante 3 horas. La suspensión envejece durante 2 a 16 horas hasta que la concentración del producto del sobrenadante permanezca constante. La suspensión se filtra

para aislar una torta húmeda cristalina. La torta húmeda se lava con 1 a 2 volúmenes de lecho de 40 % de etanol en agua y posteriormente dos veces con 2 l de agua DI cada vez. La torta húmeda lavada se seca al vacío a 50 °C.

EJEMPLO 2

5 Procedimiento de cristalización de talón semicontinuo

Se disuelven 400 g de material inicial de DMP-266 en 2,400 l de etanol. Véase Figura 2. Se produce una suspensión del talón por la mezcla de 20 g de DMP-266 en 0,3 l de 40 % (v/v) de etanol en agua. El lote disuelto y 3,6 l de agua DI se cargan simultáneamente con la suspensión del talón a tasas constantes durante 6 horas para mantener una composición de disolvente constante en el cristizador. Se prefiere el uso de agitadores Intermig durante la cristalización. Durante esta adición la suspensión se somete a molienda húmeda cuando las longitudes del cristal son excesivamente largas o la suspensión se torna demasiado espesa. La suspensión se enfría a aproximadamente 10 °C durante 3 horas. La suspensión envejece durante 2 a 16 horas hasta que la concentración del producto del sobrenadante permanezca constante. La suspensión se filtra para aislar una torta húmeda cristalina. La torta húmeda se lava con 1 a 2 volúmenes de lecho de 40 % de etanol en agua y posteriormente dos veces con 2 l de agua DI cada uno. La torta húmeda lavada se seca al vacío a 50 °C.

EJEMPLOS 3-8

20 Siguiendo los procedimientos de cristalización descritos en los Ejemplos 1 y 2 anteriores usando los solventes indicados en la siguiente tabla en las cantidades mencionadas se puede cristalizar DMP-266.

Ej #:1 Disolvente	ml disolvente por g de DMP-266*	ml H ₂ O por g de DMP-266*	Procedimiento anti-disolvente	Procedimiento de talón
EJ. 3: Acetonitrilo	3,6 – 8,0	7,2 – 14	–	X
EJ. 4: Dimetil acetamida	3,6 – 8,0	7,2 – 14	–	X
EJ. 5: Dimetil formamida	3,6 – 8,0	7,2 – 14	–	X
EJ. 6: Etanol	3,6 – 8,0	7,2 – 14	X	X
EJ. 7: Metanol	4,8 – 10	5,4 – 12	X	X
EJ. 8: 2-Propanol	3,0 – 7,0	7,8 – 15	X	X
* La suma de las cantidades de disolvente y agua deben ser al menos 12 ml/g. La concentración actualmente preferida es 15 ml/g.				

– el procedimiento no funcionó.

X el procedimiento funcionó

EJEMPLO 9

Cristalización del DMP–266 a partir del 30 % de 2–propanol en agua usando una relación de 15 ml disolvente por gramo de DMP–266 usando adición controlada del anti–disolvente en una escala de 400 g

Se disuelven 400 g de material de partida DMP–266 en 1,8 litros de 2–propanol. La solución se filtra para extraer material extraño. Se añaden 1,95 l de agua desionizada (DI) a la solución durante 30 a 60 minutos. Se añaden 10 g a 20 g de semilla de DMP–266 (torta húmeda de la Forma II) a la solución. El lecho de semilla envejece durante 1 hora. Se prefiere el uso de agitadores Intermig para mezclar la suspensión. Si se requiere (por la presencia de cristales extremadamente largos o una suspensión espesa), la suspensión se somete a molienda húmeda durante 15–60 segundos. Se añaden 2,25 l de agua DI a la suspensión durante 4 a 6 horas. Si se requiere (por la presencia de cristales extremadamente largos o una suspensión espesa), la suspensión se somete a molienda húmeda durante 15 – 60 segundos durante la adición. La suspensión envejece durante 2 a 16 horas hasta que la concentración del producto del sobrenadante permanezca constante. La suspensión se filtra para aislar una torta húmeda cristalina. La torta húmeda se lava con 1 a 2 volúmenes de lecho de 30 % de 2–propanol en agua y posteriormente dos veces con 1 volumen de lecho de agua DI cada vez. La torta húmeda lavada se seca al vacío a 50 °C.

EJEMPLO 10

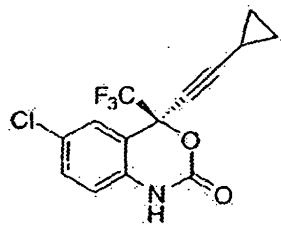
Cristalización de DMP–266 a partir de 30 % de 2–propanol en agua usando una relación de 15 ml disolvente por gramo de DMP–266 usando un procedimiento semicontinuo en una escala de 400 g

Se disuelven 400 g de material de partida de DMP–266 en 1,8 l de 2–propanol. Se produce una suspensión de talón por la mezcla de 20 g de la Forma II de DMP–266 en 0,3 l del 30 % (v/v) de 2–propanol en agua o parte de retención de una suspensión a partir de la cristalización previa en el cristalizador. El lote disuelto y 4,2 l de agua DI se cargan simultáneamente en la suspensión de talón a tasas constantes durante 6 horas para mantener una composición de disolvente constante en el cristalizador. Se prefiere el uso de agitadores Intermig durante la cristalización. Durante la adición la suspensión se somete a molienda húmeda cuando las longitudes del cristal son excesivamente largas o la suspensión se torna demasiado espesa. La suspensión envejece durante 2 a 16 horas hasta que la concentración del producto del sobrenadante permanezca constante. La suspensión se filtra para aislar una

torta húmeda cristalina. La torta húmeda se lava con 1 a 2 volúmenes de lecho del 30 % de 2-propanol en agua y posteriormente dos veces con 1 volumen de lecho de agua DI cada vez. La torta húmeda lavada se seca al vacío a 50 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la cristalización de un compuesto de la fórmula estructural:



que comprende las etapas de:

- 5 (1) disolver el compuesto en un disolvente en una relación de aproximadamente 3,0 ml a aproximadamente 10,0 ml de disolvente a 1 gramo del compuesto;
- (2) filtrar la solución del compuesto para eliminar cualquier material particulado;
- (3) añadir un anti-disolvente a la solución agitada a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente una hora para alcanzar el punto
- 10 de saturación de la solución que contiene el compuesto;
- (4) añadir a la solución una carga de semilla sólida de la Forma I, Forma II o Forma III del compuesto en la cantidad de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 10 por ciento en peso para formar una suspensión, en la que la Forma I
- se caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene espacios D
- 15 cristalográficos de 14,5, 8,5, 8,0, 7,2, 6,7, 6,2, 5,2, 4,6, 4,4, 4,2 y 3,6 Angstroms, la Forma II
- se caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene espacios D cristalográficos de 24,3, 13,9, 8,0, 6,9, 6,6, 5,5, 4,6, 4,5, 4,3, 4,2, 3,9, 3,6, 3,4, 3,3 y 3,2 Angstroms, y la Forma III
- se caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene espacios D
- 20 cristalográficos de 12,2, 8,1, 6,4, 6,1, 4,7, 4,3, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,3, 3,2 y 3,0 Angstroms;
- (5) moler la suspensión para reducir el espesor de la suspensión;
- (6) añadir el anti-disolvente restante para alcanzar la composición de disolvente deseada de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % y moler la suspensión
- 25 según sea necesario durante la adición;
- (7) enfriar lentamente la suspensión a aproximadamente 5 °C a aproximadamente 20 °C;
- (8) envejecer durante aproximadamente 2 a aproximadamente 16 horas hasta que la concentración del sobrenadante alcanza el equilibrio;
- 30 (9) moler la suspensión, según sea necesario, para reducir el espesor de la suspensión;
- (10) filtrar la suspensión molida para aislar una torta húmeda del compuesto cristalino;

(11) lavar la torta húmeda una vez con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 volúmenes de lecho de la composición del disolvente de la cristalización final y posteriormente dos veces con agua usando aproximadamente 5–10 ml agua por gramo de compuesto; y

5 (12) secar la torta húmeda lavada a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C al vacío durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 días, o hasta que la pérdida de sequedad es inferior al 0,5 por ciento en peso; para producir la Forma III cuando se usan la semilla de la Forma III y un disolvente diferente del 2–propanol, de lo contrario para producir la Forma I.

10 2. El procedimiento mencionado en la reivindicación 1 en el que el disolvente se define como alcohol (C_1 – C_6).

3. El procedimiento mencionado en la reivindicación 2 en el que el anti–disolvente se define como agua.

4. El procedimiento mencionado en la reivindicación 1 en el que la temperatura durante la adición del anti–disolvente (Etapa 3) es aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C.

15 5. El procedimiento mencionado en la reivindicación 2 en el que la temperatura usada durante el secado de la torta húmeda lavada (Etapa 12) es aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C.

20 6. El procedimiento mencionado en la reivindicación 3 en el que la relación del volumen del disolvente al anti–disolvente usada es aproximadamente del 30 % a aproximadamente el 50 %.

7. El procedimiento mencionado en la reivindicación 6 en el que el alcohol (C_1 – C_6) se selecciona de metanol, etanol y 2–propanol.

8. El procedimiento mencionado en la reivindicación 7 en el que el alcohol (C_1 – C_6) es 2–propanol.

25 9. El procedimiento mencionado en la reivindicación 7 en el que el volumen total del sistema disolvente por gramo del compuesto es aproximadamente 12 ml/g a aproximadamente 20 ml/g de relación de volumen a volumen de disolvente a anti–disolvente etanol a agua de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 %.

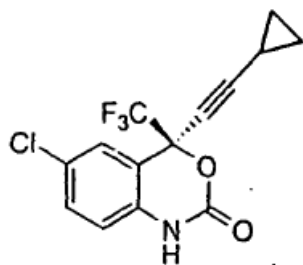
30 10. El procedimiento mencionado en la reivindicación 6 en el que el volumen total del sistema disolvente por gramo del compuesto es aproximadamente 12 ml/g a aproximadamente 20 ml/g de relación de volumen a volumen de disolvente a anti–disolvente metanol a agua de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 %.

35 11. El procedimiento mencionado en la reivindicación 3 en el que el volumen total del sistema disolvente por gramo del compuesto es aproximadamente 12 ml/g a aproximadamente 20 ml/g de relación de volumen a volumen de disolvente a anti–disolvente 2–propanol a agua

de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 %.

12. El procedimiento mencionado en la reivindicación 8 en el que el volumen total del sistema disolvente por gramo del compuesto es aproximadamente 15 ml/g de relación de volumen a volumen de disolvente a anti-disolvente 2-propanol a agua de aproximadamente el 30 %.

13. Un procedimiento para la cristalización de un compuesto de la fórmula estructural:



que comprende las etapas:

(1) mezclar aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % en peso de la Forma I, Forma II o Forma III de la cantidad final de (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona en la relación v/v deseada del disolvente al anti-disolvente a aproximadamente 20 °C para formar un talón;

(2) añadir la solución del disolvente y (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, y anti-disolvente al talón simultáneamente a tasas constantes durante aproximadamente 6 horas manteniendo la relación v/v del disolvente al anti-disolvente;

(3) moler la suspensión durante la adición para reducir el espesor de la suspensión;

(4) enfriar la suspensión a aproximadamente 10 °C durante aproximadamente 3 horas y envejecer la suspensión hasta que la concentración del sobrenadante alcanza el equilibrio;

(5) filtrar la suspensión molida para aislar una torta húmeda del compuesto cristalino;

(6) lavar la torta húmeda una vez con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 volúmenes de lecho de la composición del disolvente de cristalización final y posteriormente dos veces con agua usando aproximadamente 5 ml a aproximadamente 10 ml de agua por gramo del compuesto; y

(7) secar la torta húmeda lavada a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C al vacío durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 días, o hasta que la pérdida por sequedad es inferior al 0,5 por ciento en peso; para producir la Forma III cuando la Forma III se mezcla y se usa un disolvente diferente de propan-2-ol, de lo contrario para obtener la Forma I.

14. El procedimiento mencionado en la reivindicación 13 en el que disolvente se define

como acetonitrilo, dimetil acetamida, dimetil formamida o alcohol.

15. El procedimiento mencionado en la reivindicación 14 en el que el anti-disolvente se define como agua.

5 16. El procedimiento mencionado en la reivindicación 15 en el que el disolvente alcohol se define como alcohol (C_1-C_6).

17. El procedimiento mencionado en la reivindicación 14 en el que la temperatura de la solución durante la adición de la solución del compuesto-disolvente/anti-disolvente (Etapa 2) es aproximadamente 5 °C a aproximadamente 20 °C.

10 18. El procedimiento mencionado en la reivindicación 14 en el que la temperatura usada durante el secado de la torta húmeda lavada (Etapa 7) es aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C.

19. El procedimiento mencionado en la reivindicación 16 en el que la relación de volumen a volumen del alcohol a anti-disolvente usada es aproximadamente del 30 % a aproximadamente el 50 %.

15 20. El procedimiento mencionado en la reivindicación 19 en el que el disolvente alcohol se selecciona de metanol, metanol y 2-propanol.

21. El procedimiento mencionado en la reivindicación 20 en el que el disolvente es 2-propanol.

20 22. El procedimiento mencionado en la reivindicación 20 en el que el volumen total del sistema disolvente por gramo del compuesto es aproximadamente 12 ml/g a aproximadamente 20 ml/g de relación de volumen a volumen de disolvente a anti-disolvente etanol a agua de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 %.

25 23. El procedimiento mencionado en la reivindicación 20 en el que el volumen total del sistema disolvente por gramo del compuesto es aproximadamente 12 ml/g a aproximadamente 20 ml/g de relación de volumen a volumen de disolvente a anti-disolvente metanol a agua de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 %.

30 24. El procedimiento mencionado en la reivindicación 21 en el que el volumen total del sistema disolvente por gramo del compuesto es aproximadamente 12 ml/g a aproximadamente 20 ml/g de relación de volumen a volumen de disolvente a anti-disolvente 2-propanol a agua de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 %.

25. El procedimiento mencionado en la reivindicación 21 en el que el volumen total del sistema disolvente por gramo del compuesto es aproximadamente 15 ml/g de relación de volumen a volumen de disolvente a anti-disolvente 2-propanol a agua de aproximadamente el 30 %.

35 26. Un procedimiento para la cristalización de la Forma II de (-)-6-cloro-4-

ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, que comprende:
disolver (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona
en 2-propanol;

5 añadir agua para obtener un 25 % a 35 % de relación de volumen a volumen de
disolvente a anti-disolvente 2-propanol a agua para iniciar la cristalización; y
aislar la Forma II cristalina.

27. Un procedimiento para obtener la Forma I cristalina de (-)-6-cloro-4-
ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, que comprende:
disolver (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona
10 en 2-propanol;

añadir agua para obtener un 25 % a 35 % de relación de volumen a volumen de
disolvente a anti-disolvente 2-propanol a agua para iniciar la cristalización;

aislar la Forma II cristalina; y

convertir la Forma II en la Forma I por secado.

15

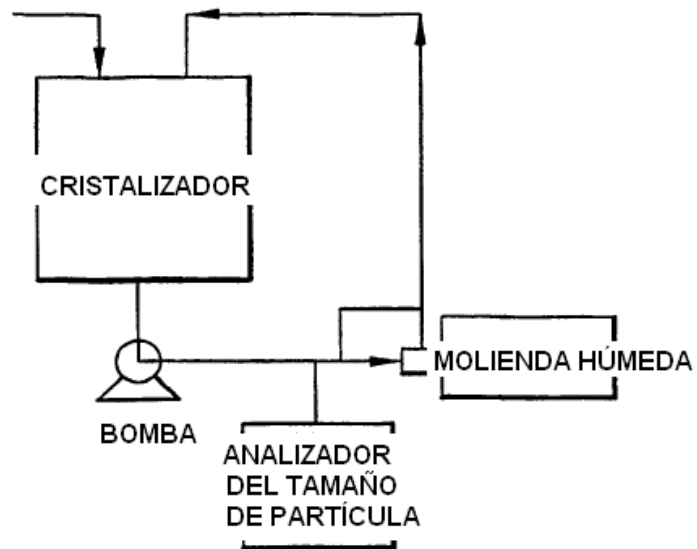


FIG.1

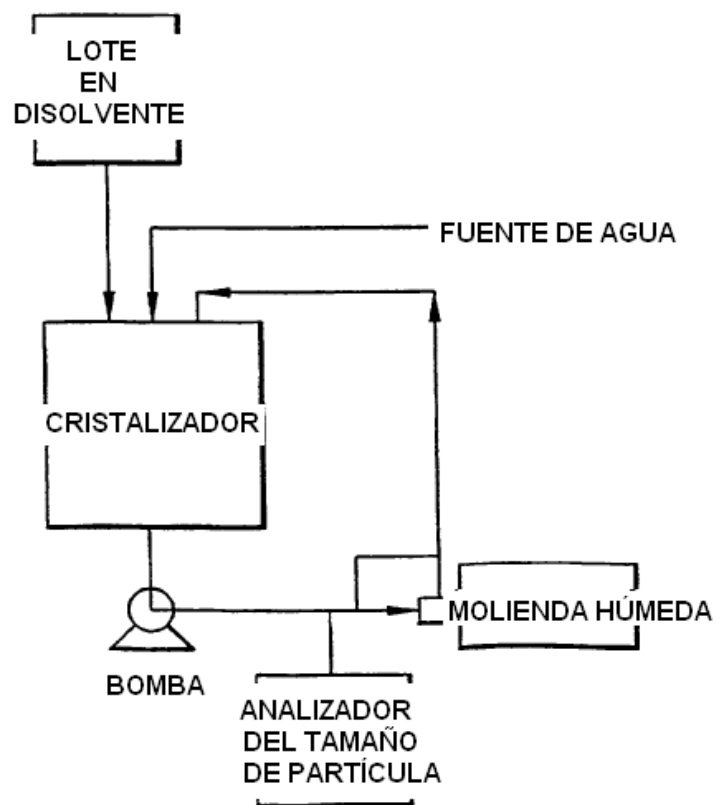


FIG.2

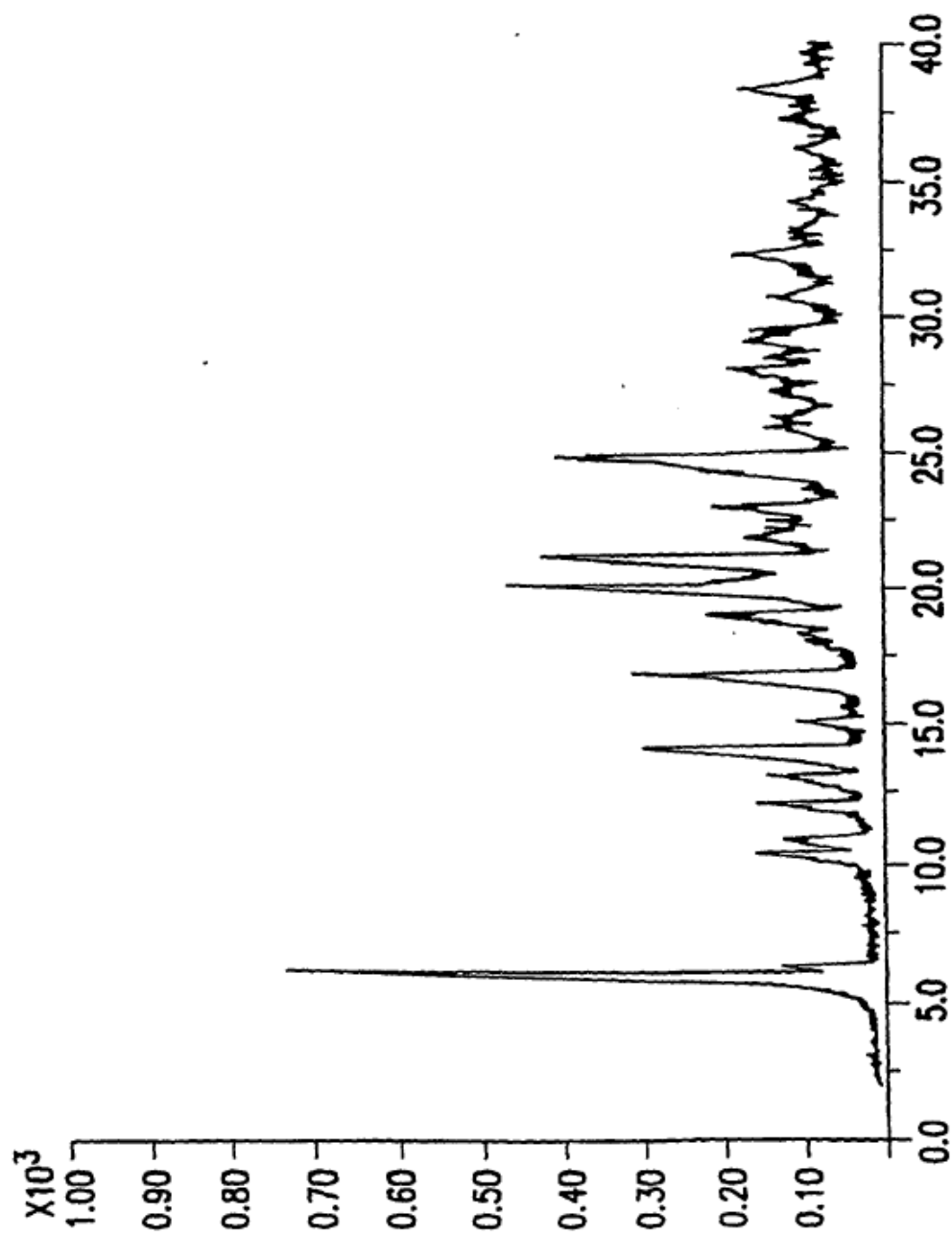


FIG.3

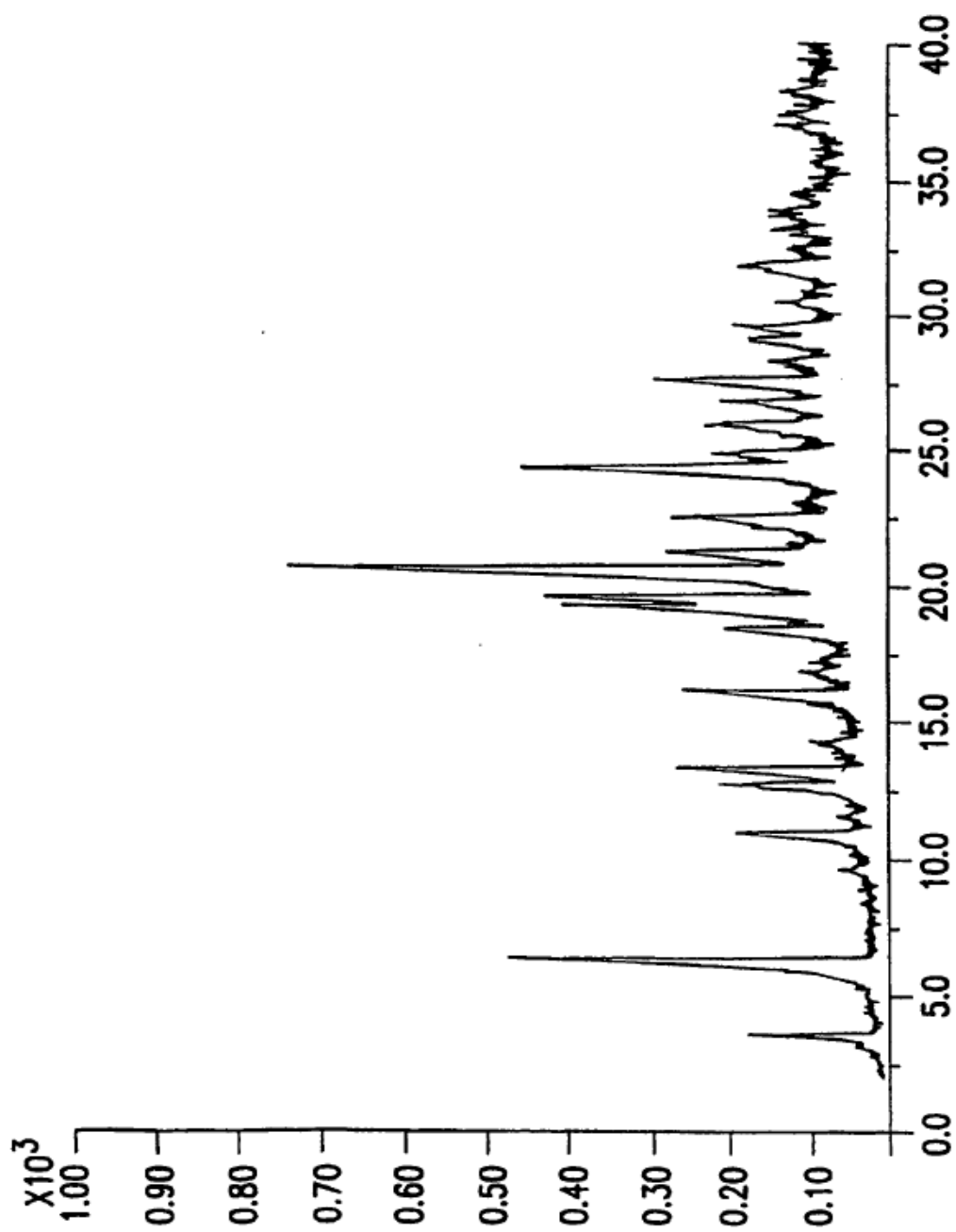


FIG.4

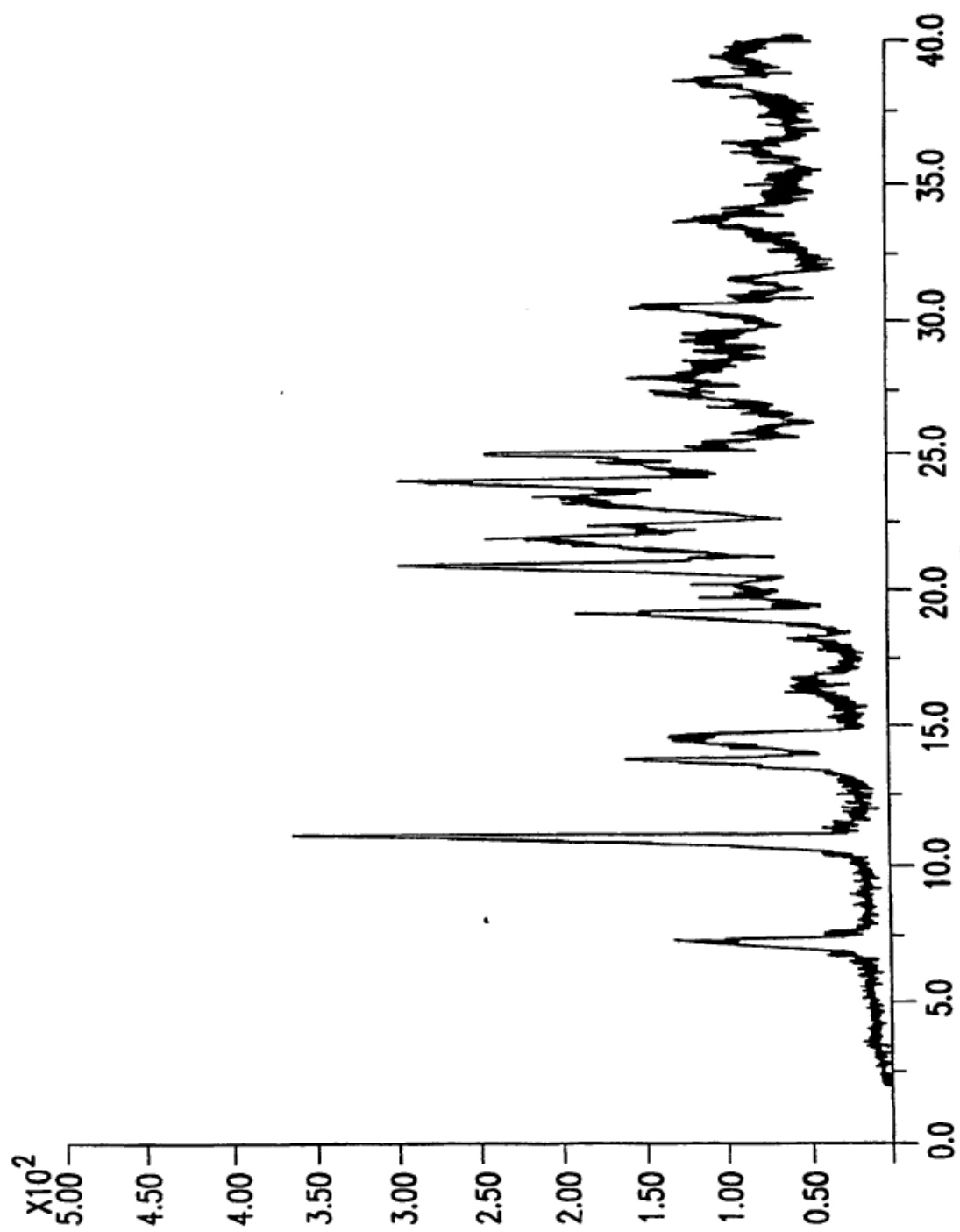


FIG.5

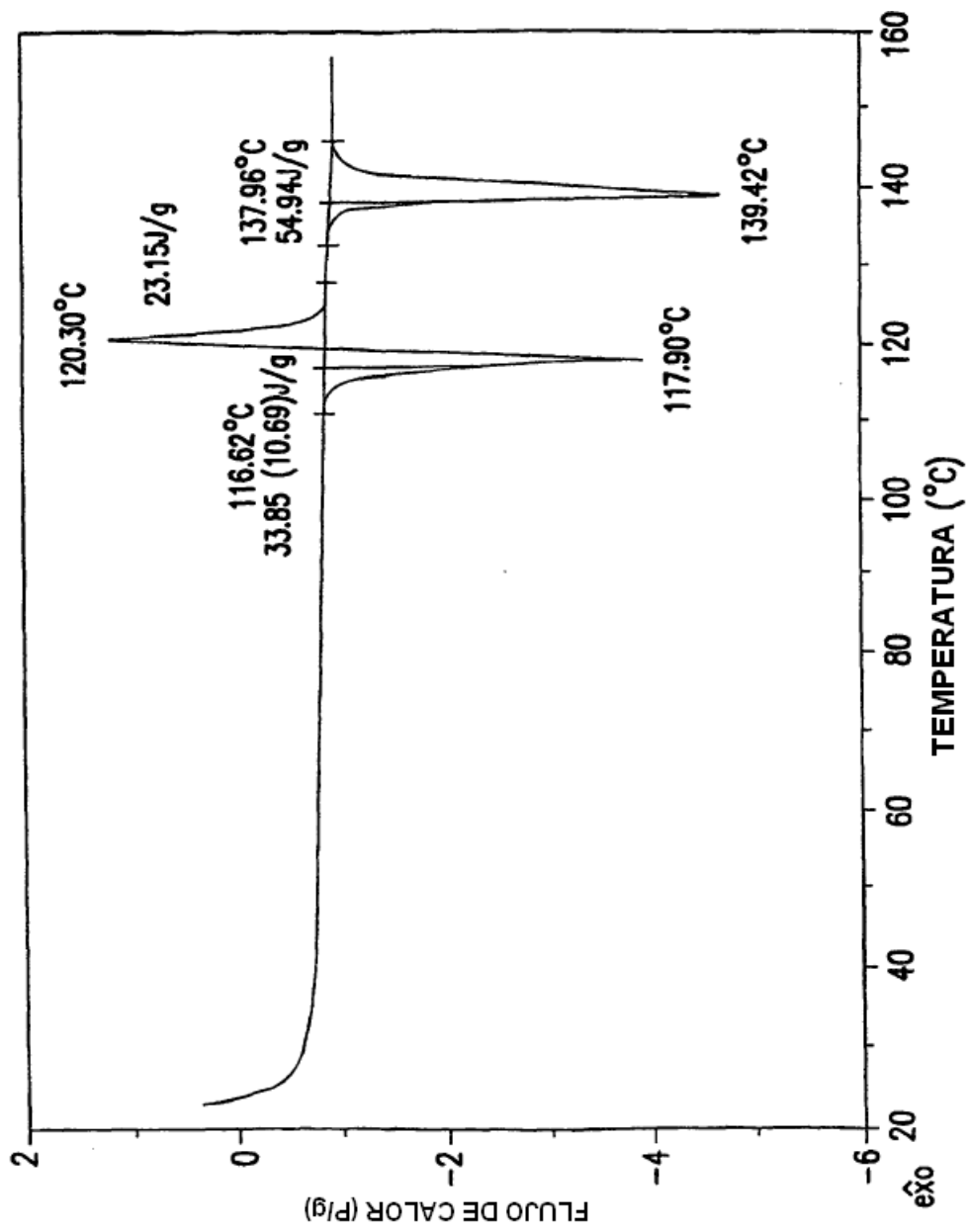


FIG.6

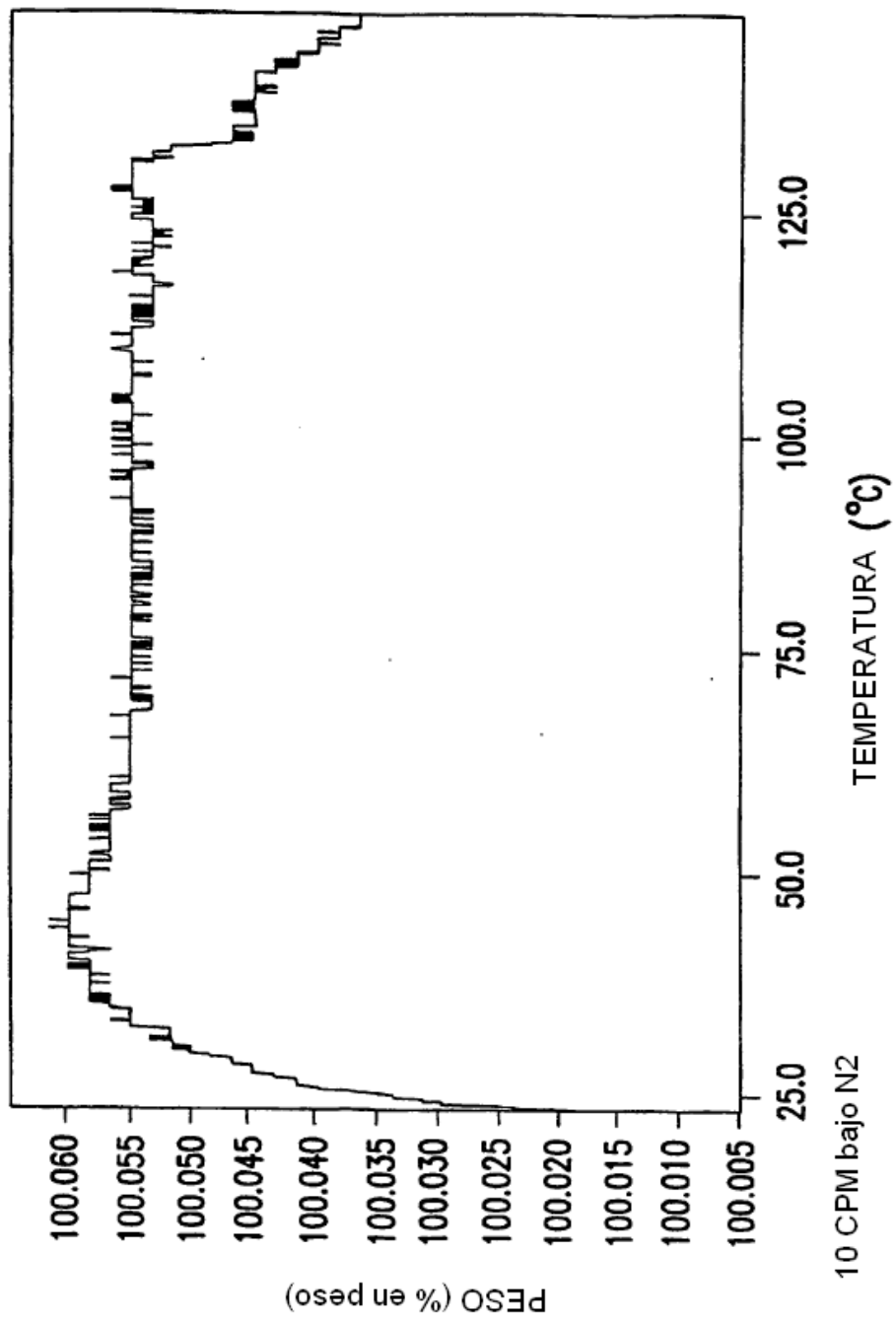


FIG.7