



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 921**

51 Int. Cl.:  
**C07C 231/22** (2006.01)  
**C07C 231/24** (2006.01)  
**C07C 233/63** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03027114 .2**  
86 Fecha de presentación : **26.11.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1535900**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de nateglinida preferentemente en forma B.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.09.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.09.2007**

73 Titular/es: **A.M.S.A. ANONIMA MATERIE  
SINTETICHE E AFFINI S.p.A.  
Via A. Algardi 4  
20148 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Vigano', Enrico;  
Pizzatti, Enrica;  
Lanfranconi, Simona;  
Molteni, Renato y  
Landonio, Ernesto**

74 Agente: **Álvarez López, Fernando**

ES 2 279 921 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de nateglinida preferentemente en forma B.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nateglinida, útil como agente antidiabético, con rendimientos elevados, y preferentemente para la preparación de nateglinida en forma B sustancialmente exenta de nateglinida en forma H.

10 **Estado de la técnica**

La nateglinida, es decir, la N-(*trans*-4-isopropilciclohexilcarbonil)-D-fenilalanina, es conocida por tener una actividad hipoglucémica, y por tanto se usa para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la diabetes.

Es sabido que, cuando la nateglinida se prepara a escala industrial, puede existir el riesgo de que el producto cristalino obtenido contenga más cristales polimórficos coexistiendo, los cristales en forma B y los cristales en forma H.

Dado que el uso farmacéutico requiere tener nateglinida disponible en una sola forma cristalina, no contaminada por otras formas de cristales polimórficos, se han realizado muchos esfuerzos para tener disponible un procedimiento que se pueda incrementar su escala, adecuado para la preparación de una única forma cristalina de la nateglinida.

La patente europea N° 196.222 describe por primera vez ciertos derivados de D-fenilalanina que tienen actividad hipoglucémica, incluyendo la nateglinida. En ese documento se describe un procedimiento para la preparación de nateglinida, que comprende una condensación con dicitlohexilcarbodiimida para obtener el éster de N-hidroxisuccinimida del ácido *trans*-4-isopropilciclohexancarboxílico, que a continuación se hace reaccionar con el clorhidrato del éster metílico de D-fenilalanina para obtener el éster metílico de nateglinida. Partiendo del éster metílico, se forma la sal sódica de nateglinida en hidróxido sódico acuoso y metanol, a continuación la nateglinida se precipita por acidificación con ácido clorhídrico y se lleva a cabo una recrystalización en metanol-agua para dar la nateglinida. Aparte de tener un bajo rendimiento, este procedimiento es inadecuado a una escala mayor, particularmente debido al uso de un agente de condensación caro. Además, en lo que respecta al problema del polimorfismo de la nateglinida cristalina, en el documento EP N° 196.222 no se hace referencia a la forma cristalina de la nateglinida así obtenida, pero, según se ha indicado posteriormente en el documento EP N° 526.171, el uso de la mezcla metanol/agua da una nateglinida en la forma B. No obstante, posteriormente se descubrió (véase el documento EP N° 1.334.964) que a menudo, en particularmente durante el desarrollo a escala industrial, la forma B así obtenida estaba contaminada por la forma H. Además, en la síntesis según el documento EP N° 196.222, la última etapa de recrystalización alberga el riesgo de reesterificación del producto ya obtenido, de manera que la nateglinida resultante del procedimiento global a menudo está contaminada por una cantidad no despreciable del éster metílico de nateglinida.

La solicitud de patente europea N° 1.334.962 en su lugar se refiere a un procedimiento para la producción de nateglinida mediante la reacción de Schotten-Baumann, que comprende la reacción de cloruro de isopropilciclohexilcarbonilo con fenilalanina e hidróxido de potasio en agua y un disolvente orgánico miscible en agua para dar una sal de potasio de la nateglinida. Según el documento EP-A N° 1.334.962 se obtiene nateglinida exenta de las impurezas que normalmente se forman en esta reacción, es decir, a partir del producto dimérico isopropilciclohexilfenilalanina-fenilalanina (IPP), con la condición de que se lleve a cabo un control muy cuidadoso de las condiciones de reacción, pero los autores del documento EP-A N° 1.334.962 no dicen nada sobre el rendimiento y el grado de pureza más general del producto final. La nateglinida así obtenida de hecho está contaminada con casi el 10% en peso del ácido isopropilciclohexilcarboxílico, y esta impureza, aparte de ser laboriosa de eliminar, también representa un precursor de la nateglinida con una estructura isomérica específica, es decir, un compuesto valioso que no se debe desperdiciar. Además, en el documento EP-A N° 1.334.962, no se hace referencia a la forma cristalina de la nateglinida realmente obtenida.

La solicitud de patente europea N° 1.334.964 describe un procedimiento para la producción de cristales de nateglinida en forma B exentos de cristales de la forma H, que comprende el secado de cristales húmedos solvatados de nateglinida a una temperatura inferior a 50°C hasta que quede una cantidad de disolvente inferior al 5%, calentando a continuación los cristales húmedos solvatados de 60 a 110°C para realizar la conversión de la forma H en la forma B. El rendimiento de este procedimiento es, no obstante, muy bajo: en el único ejemplo presentado en el documento EP 1.334.964 el rendimiento es del 54,3%.

La patente japonesa N° 2.969.397 describe un procedimiento para la preparación de compuestos de N-acil beta-alanina de cadena larga que comprende la reacción de la beta-alanina con el haluro de ácido graso e hidróxido de potasio para obtener la sal de potasio de una N-acil beta-alanina de cadena larga, que a continuación se trata con un ácido fuerte a una temperatura comprendida entre los 60 y 90°C, para obtener la N-beta-alanina de cadena larga. Según la patente japonesa N° 2.969.397, las temperaturas elevadas durante el tratamiento con el ácido fuerte son esenciales para controlar el tamaño de los cristales de manera que se formen de un tamaño uniforme y se pueda mejorar su filtración. No se hace referencia a la forma de los cristales así obtenidos.

En vista de lo anterior, aún se es sumamente consciente de la necesidad de un procedimiento para la preparación de nateglinida con rendimientos elevados y de gran pureza, preferentemente en la forma B exenta de nateglinida en la forma H, que no posea los inconvenientes anteriormente mencionados de los procedimientos de la técnica anterior. En particular, existe la necesidad de un procedimiento que dé directamente, y con buenos rendimientos, una nateglinida de calidad farmacéutica, que no requiera una purificación química adicional.

### Resumen de la invención

El solicitante ahora ha encontrado un procedimiento, que es ampliable a escala y permite el suministro de nateglinida exenta de los subproductos formados mediante los procedimientos de la técnica anterior con rendimientos elevados, y preferentemente en la forma B, no contaminada por nateglinida en la forma H.

De manera importante, las preparaciones de nateglinida que resultan directamente del procedimiento inventado por el solicitante son de calidad farmacéutica y por tanto no requieren ninguna etapa de recrystalización. Esto último es un aspecto importante, puesto que, como se ha explicado a grandes rasgos anteriormente, las recrystalizaciones conocidas de nateglinida con mezclas de agua/metanol pueden ocasionar una contaminación que se puede medir con el éster metílico correspondiente. De hecho el solicitante ha encontrado que la tendencia de la nateglinida a esterificar (una muestra de nateglinida a temperatura de reflujo durante 8 horas en una mezcla 1:1 de agua y metanol experimenta una esterificación del 9%) no es despreciable incluso a temperaturas notablemente inferiores. Además, el tratamiento de la nateglinida con diversos disolventes y con diversas mezclas de agua/disolvente adaptado para la recrystalización a menudo da lugar a la formación de un gel que hace extremadamente difícil y laborioso el manejo de la preparación de nateglinida durante la etapa de recrystalización, especialmente a escala industrial en la que esa tendencia pronunciada a la formación de un gel puede incluso dificultar la recuperación cuantitativa del producto del reactor. Esto es debido a que la adición a una preparación de nateglinida de un disolvente adecuado a menudo provoca su dilatación/gelificación de manera que son necesarios mayores volúmenes de disolvente para conseguir una disolución de nateglinida de viscosidad razonable. En cambio, cuanto mayor es la dilución de las disoluciones de nateglinida así obtenidas, la tarea de re-recrystalización del producto consiguiendo rendimientos aceptables se vuelve más difícil o laboriosa. Por tanto es muy deseable proporcionar una síntesis que dé lugar directamente a una nateglinida de calidad farmacéutica, sin ninguna necesidad de una recrystalización final del producto final.

Otro problema que surge con la recrystalización de la nateglinida en disolventes orgánicos o en mezclas de disolventes orgánicos con agua es el control riguroso de las condiciones, lo cual es imperativo para obtener la formación cuantitativa de la forma cristalina deseada. De hecho parece que los cristales húmedos solvatados de nateglinida obtenidos según el documento EP 1.334.964, es decir, disolviendo la nateglinida en un disolvente orgánico o con diluciones acuosas de disolventes orgánicos requieren al menos dos medidas para llegar al resultado deseado, a saber, el enfriamiento hasta 10°C para obtener los cristales húmedos solvatados apropiados, que a continuación se someten a un perfil de secado definido. Según lo que se indica en el documento EP 1.334.964, esto se aplica tanto a los solvatos con etanol obtenidos en etanol acuoso al 60% que contienen el 5% en peso de nateglinida, como a los denominados hidratos que a su vez se obtienen mediante la adición de agua a una disolución etanólica de nateglinida.

Por tanto, había una necesidad acuciante en la técnica de proporcionar un procedimiento que superase los problemas surgidos con los procedimientos de recrystalización conocidos.

El objeto de la presente invención es, por tanto, un procedimiento para la preparación de nateglinida, que comprende las siguientes etapas:

i) la reacción en un primer disolvente orgánico entre el éster metílico de D-fenilalanina o una de sus sales, el ácido *trans*-4-isopropilciclohexancarboxílico y un cloruro de acilo o carbonildiimidazol, para obtener el éster metílico de nateglinida;

ia) opcionalmente el aislamiento del éster metílico de nateglinida así obtenido y la redisolución del éster metílico de nateglinida en un segundo disolvente orgánico, para dar una disolución,

ii) la adición de agua y un hidróxido alcalino a la mezcla de reacción procedente de la etapa i) sin el aislamiento del éster metílico de nateglinida, o, si fuese aplicable, a la disolución de la etapa ia) y la separación de la fase acuosa que contiene la sal alcalina de nateglinida;

iii) la adición de ácido clorhídrico a la fase acuosa procedente de la etapa ii), para obtener nateglinida,

en la que el disolvente orgánico empleado realmente en la etapa ii) es un disolvente no miscible en agua.

Con el procedimiento de la presente invención, es posible obtener nateglinida en forma B, sustancialmente exenta de la forma H, con la condición de que la precipitación según la etapa iii) se lleve a cabo a temperatura ambiente, más preferentemente a una temperatura entre 5°C y 20°C.

Un objeto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de nateglinida en forma B sustancialmente exenta de la forma H, partiendo de nateglinida que no está en forma B pura, por ejemplo, que está en forma B contaminada con nateglinida en forma H en diversas proporciones.

Las características y ventajas de la presente invención se ilustrarán con detalle en la siguiente descripción.

### Descripción de las figuras

La invención según como se describe dentro del marco de la presente solicitud se puede entender mejor con referencia a las Figuras adjuntas, en las que:

la Fig. 1 es un cromatograma por HPLC del éster metílico de la nateglinida;

la Fig. 2 es un cromatograma por HPLC del clorhidrato del éster metílico de la fenilalanina;

la Fig. 3 es un cromatograma por HPLC de la fenilalanina, la nateglinida, el éster metílico de la fenilalanina y el éster metílico de la nateglinida;

las Fig. 4, 5 y 6 son respectivamente cromatogramas por HPLC de preparaciones de nateglinida obtenidas mediante el procedimiento de la presente invención;

las Fig. 7, 8, 9 y 10 son respectivamente curvas de DSC que muestran diferentes cosechas de la forma B de la nateglinida precipitadas a diferentes temperaturas y a diferentes diluciones a partir del líquido madre;

la Fig. 11 es un difractograma de polvo por rayos X registrado con una preparación pura de la forma B de la nateglinida según la presente invención, mientras que

las Fig. 12 y 13 son difractogramas de polvo por rayos X de una muestra de la forma H de la nateglinida y de una mezcla de la forma B y la forma H, respectivamente.

### Descripción detallada de la invención

Como se mostrará en el presente documento posteriormente, las preparaciones de nateglinida obtenidas según la presente invención, y en particular según la reivindicación 1, se caracterizan por un rendimiento químico elevado y una pureza química elevada. Preferentemente, también se puede conseguir una pureza polimórfica elevada.

Según la presente invención, la temperatura durante la adición de agua y el hidróxido alcalino y la separación de la fase acuosa que contiene la sal alcalina de nateglinida en la etapa ii), preferentemente abarca entre 45 y 55°C.

Por otra parte, durante la precipitación en la etapa iii) posterior, se obtienen mezclas polimórficas de la forma H y la forma B, si la etapa iii) se lleva a cabo a una temperatura superior a temperatura ambiente. La mezcla polimórfica así obtenida (que ya se beneficia del rendimiento químico elevado y la pureza química elevada) se puede transformar posteriormente en la forma B pura con el procedimiento descrito en el presente documento o, si se desea, en cualquier otra forma polimórfica de la nateglinida descrita en la técnica mediante la adopción de las medidas adecuadas igualmente descritas en la técnica. No obstante, si se prefiere, también se puede proporcionar directamente una preparación de la forma B pura, sustancialmente exenta de la forma H de nateglinida mediante el procedimiento de la presente invención, a saber, si la temperatura durante la precipitación de la nateglinida con ácido clorhídrico en la etapa iii) se mantiene a temperatura ambiente o inferior, por ejemplo, en el intervalo entre 5°C y 20°C, preferentemente entre 10°C y 20°C y más preferentemente entre 15°C y 20°C.

El primer disolvente orgánico empleado en la etapa i) puede ser un disolvente orgánico miscible en agua o un disolvente orgánico no miscible en agua. En cualquier caso, el primer disolvente orgánico debe ser compatible con la reacción química de la etapa i), es decir, debe ser inerte. Según la presente invención, un disolvente orgánico miscible en agua es un disolvente en el que 100 ml, a una temperatura de 20°C, pueden disolver al menos 0,5 g, preferentemente al menos 0,1 g y más preferentemente al menos 0,05 g de agua o viceversa (es decir, 100 ml de agua pueden disolver al menos 0,5 g, preferentemente al menos 0,1 g y más preferentemente al menos 0,05 g de agua). Por tanto, según la presente invención, un disolvente orgánico miscible en agua es aquel que es total o parcialmente miscible en agua hasta el grado definido anteriormente, mientras que un disolvente orgánico inmiscible en agua es aquel cuya miscibilidad parcial a 20°C es inferior a 0,5 g, preferentemente inferior a 0,1 g y más preferentemente inferior a 0,05 g de agua en 100 ml de disolvente e inferior a 0,5 g, preferentemente inferior a 0,1 g y más preferentemente inferior a 0,05 g de disolvente en 100 ml de agua. Los ejemplos de disolventes miscibles en agua de la invención se escogen del grupo constituido por acetona, DMF, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, glime, diglime, THF y dioxano. Los ejemplos de disolventes orgánicos de la invención no miscibles en agua son disolventes aromáticos o alifáticos, que pueden estar halogenados o no, por ejemplo, escogidos del grupo constituido por tolueno, xilenos (es decir, los isómeros *orto*-, *meta*-, y *para*-), benceno, clorobenceno, cloruro de metileno, hexano, heptano, y ciclohexano.

Si, según una primera forma de realización de la invención, el primer disolvente orgánico según la etapa i) es un disolvente orgánico no miscible en agua, entonces se omitirá la etapa ia) posterior opcional, y la mezcla de reacción de la etapa i) se someterá directamente a la etapa ii) en la que se formará una fase acuosa que contiene una sal alcalina de la nateglinida, sin el aislamiento previo del éster metílico de nateglinida obtenido en la etapa i). En particular, según la primera forma de realización, el primer disolvente orgánico que se va a usar en la etapa i) se puede seleccionar del grupo constituido por disolventes aromáticos y alifáticos, que pueden estar sustituidos con halógeno o no, pero que

siempre son no miscibles en agua. Por ejemplo, los primeros disolventes orgánicos preferidos que son no miscibles en agua se escogen del grupo constituido por tolueno, xilenos, benceno, clorobenceno, cloruro de metileno, hexano, heptano y ciclohexano. El primer disolvente orgánico no miscible en agua más preferido es el tolueno. La cantidad del primer disolvente orgánico no miscible en agua en la etapa i) está comprendida preferentemente entre 3 y 20 volúmenes, en relación con el peso del ácido *trans*-4-isopropilciclohexancarboxílico (es decir, ml de disolvente por g de ácido).

Por otra parte, según una segunda forma de realización de la invención, el primer disolvente orgánico que se va a usar en la etapa i) se puede seleccionar del grupo de disolventes orgánicos miscibles en agua, en particular del grupo constituido por acetona, DMF, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, glime, diglime, THF y dioxano.

El disolvente orgánico miscible en agua preferido a emplear en la etapa i) como primer disolvente de la segunda forma de realización de la invención es la acetona. La cantidad del primer disolvente orgánico miscible en agua empleado en la etapa i) está comprendida preferentemente entre 5 y 15 volúmenes, en relación con el peso del ácido *trans*-4-isopropilciclohexancarboxílico (es decir, ml de disolvente por g de ácido). Preferentemente, en relación con la segunda forma de realización de la presente invención, en la etapa i) se emplean 10 ml de disolvente miscible en agua por g de ácido *trans*-4-isopropilciclohexancarboxílico. Siempre según la segunda forma de realización de la invención, después del uso de un primer disolvente orgánico miscible en agua en la etapa i), la etapa ia) se lleva a cabo añadiendo agua a la mezcla de reacción de la etapa i), precipitado así el éster metílico de nateglinida formado en la etapa i). El precipitado se lava con agua y se seca, y después de eso se disuelve en un segundo disolvente orgánico que no es miscible en agua. Los segundos disolventes orgánicos no miscibles en agua adecuados a emplear en la etapa ia) son idénticos a aquellos empleados en etapa i) según la primera forma de realización del procedimiento de la presente invención, es decir, se pueden seleccionar del grupo constituido por disolventes aromáticos y alifáticos, que pueden estar sustituidos con halógeno o no, pero que siempre son no miscibles en agua. Por ejemplo, los segundos disolventes orgánicos preferidos a emplear en la etapa ia) se escogen del grupo constituido por tolueno, xilenos, benceno, clorobenceno, cloruro de metileno, hexano, heptano y ciclohexano. El segundo disolvente orgánico no miscible en agua más preferido es el tolueno. La cantidad del segundo disolvente orgánico no miscible en agua en la etapa ia) está comprendida preferentemente entre 2 y 10 volúmenes, en relación con el peso del éster metílico de nateglinida (es decir, ml de disolvente por g de éster metílico). Preferentemente, en relación con la segunda forma de realización de la presente invención, en la etapa ia) se emplean 5 ml de disolvente orgánico no miscible en agua por g de éster metílico de nateglinida.

Como cloruro de acilo en la etapa i) del presente procedimiento, se prefiere un cloruro de acilo seleccionado, por ejemplo, del grupo constituido por cloruro de pivaloilo y cloroformatos de alquilo o arilo. El cloruro de pivaloilo y el cloroformiato de etilo son particularmente preferidos. El cloruro de pivaloilo es más particularmente preferido.

En la etapa i), también se puede emplear carbonildiimidazol, aunque es menos preferido.

Cuando se usa una sal del éster metílico de D-fenilalanina en la etapa i) del presente procedimiento, ésta es preferentemente el clorhidrato del éster metílico de D-fenilalanina.

Según una forma de realización particular de la presente invención, la adición de agua y el hidróxido alcalino en la etapa ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase, preferentemente en presencia de cloruro de tricaprilmetilamonio.

Los hidróxidos alcalinos en la etapa ii) se seleccionan entre hidróxido de litio, hidróxido de potasio e hidróxido sódico. Se prefiere el hidróxido de potasio.

Opcionalmente, en relación con la primera forma de realización de la invención, la mezcla de reacción obtenida en la etapa i) se puede lavar con agua desionizada, o con una disolución de carbonato alcalino al 5%, antes de que se lleve a cabo la etapa ii).

El ácido clorhídrico en la etapa iii) normalmente se añade a la fase acuosa procedente de la etapa ii) hasta que se alcanza un pH comprendido entre 2,0 y 3,0.

La presente invención también permite el suministro de un procedimiento para la preparación de nateglinida en forma B sustancialmente exenta de la forma H, partiendo de nateglinida que no está en forma B pura, por ejemplo, que está en forma B contaminada con nateglinida en forma H en diferentes cantidades (o partiendo de cualquier otra forma polimórfica conocida de la nateglinida o de sus mezclas), dicho procedimiento que comprende la disolución de nateglinida en agua con hidróxido alcalino para obtener una disolución acuosa de una sal alcalina de nateglinida, y añadiéndole ácido clorhídrico a temperatura ambiente, preferentemente en el intervalo de temperaturas entre 5°C y 20°C, más preferentemente entre 10°C y 20°C y aún más preferentemente entre 15°C y 20°C, de manera que la nateglinida en forma B pura precipite a partir de ella. Según el presente procedimiento, el ácido clorhídrico se añade a la disolución acuosa de la sal alcalina de nateglinida hasta que se obtiene un pH comprendido entre 2,0 y 3,0.

El presente procedimiento satisface los requerimientos de escalabilidad industrial, y presenta las siguientes ventajas extraordinarias sobre los procedimientos de la técnica anterior: los rendimientos son muy elevados (superiores al 90% en las formas de realización preferidas), los reactivos preferidos que provocan la etapa de condensación entre los dos

precusores son baratos, y el producto final obtenido está completamente exento de subproductos, tales como la forma dimérica IPP o el éster metílico de nateglinida anteriormente mencionados. Preferentemente, a saber, si la precipitación en la etapa iii) se lleva a cabo a temperatura ambiente, preferentemente en el intervalo de temperaturas entre 5°C y 20°C, más preferentemente entre 10°C y 20°C y aún más preferentemente entre 15°C y 20°C, la nateglinida final obtenida está en la forma B pura, sustancialmente exenta de cristales de nateglinida de la forma H. Por consiguiente, a diferencia de la técnica anterior en la que era imperativo un tratamiento final que reducía el rendimiento, mediante el procedimiento de la presente invención no es necesaria la recrystalización del producto obtenido para conferir la misma calidad farmacéuticamente aceptable. De hecho, el producto proporcionado mediante la presente invención se caracteriza por una pureza elevada, tanto en el aspecto químico como posiblemente en el aspecto polimórfico. La pureza química del producto se ha establecido a través de procedimientos por HPLC. Por otra parte, la calidad de la pureza polimórfica del producto obtenido mediante el presente procedimiento se ha evaluado mediante análisis por DSC, obteniendo curvas que presentan un sólo máximo específico para la forma B de la nateglinida. Estos resultados se han confirmado espectrométricamente por IR y a través del análisis de difracción de polvo por rayos X.

Los siguientes ejemplos se presentan para dar una ilustración no limitativa de la presente invención.

#### Ejemplo 1

##### *Preparación del clorhidrato del éster metílico de D-fenilalanina*

Se suspendieron 66,0 g (0,40 mol) de D-fenilalanina a temperatura ambiente en 400 ml de metanol en un matraz seco. La suspensión blanca así obtenida se enfrió hasta una temperatura de  $0 \pm 5^\circ\text{C}$ , y a continuación se añadieron gota a gota 56,0 ml de cloruro de tionilo en 2 horas aproximadamente, manteniendo la temperatura en el intervalo de  $0 \pm 5^\circ\text{C}$ . La temperatura de la suspensión así obtenida se llevó hasta  $40 \pm 5^\circ\text{C}$ , y se mantuvo durante 6 horas, y a continuación se devolvió a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a vacío para así retirar la mayoría del disolvente; el residuo se disolvió en 200 ml de tolueno, y la disolución así obtenida se concentró a vacío una vez más, hasta que se obtuvo un residuo que se podía agitar.

A este residuo se le añadieron 400 ml de acetona, y la suspensión así obtenida se enfrió hasta una temperatura de  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 2 horas.

Se formó un producto sólido, que se filtró y se lavó con acetona (2 x 50 ml), obteniendo así 83,34 g de producto blanco húmedo, que corresponden a 81,09 g del clorhidrato del éster metílico de D-fenilalanina seco (rendimiento = 94,1%).

#### Ejemplo 2

*Preparación de nateglinida según la primera forma de realización de la invención (es decir, llevando a cabo la etapa i) en un disolvente orgánico no miscible en agua y omitiendo la etapa opcional ia))*

Se pusieron 15,0 g (0,0881 mol) del ácido *trans* 4-isopropilciclohexancarboxílico en un matraz seco en atmósfera de nitrógeno junto con 225 ml de tolueno. A continuación se añadieron 10,9 g (0,108 mol) de trietilamina con agitación, obteniendo así una suspensión densa, que se enfrió a  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  mientras se mantenía en agitación. A esta suspensión se le añadieron gota a gota 11,7 g (0,0969 mol) de cloruro de pivaloilo, manteniendo la temperatura en el intervalo de  $0 \pm 5^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 30 minutos a  $0 \pm 5^\circ\text{C}$ , y a continuación la temperatura se llevó hasta  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  y se mantuvo durante 2 horas.

10,9 g (0,108 mol) de trietilamina, y a continuación 19,05 g (0,0881 mol) de clorhidrato del éster metílico de D-fenilalanina preparados como se ha descrito en el Ejemplo 1 se añadieron a la mezcla de reacción de forma fraccionada en 30 minutos, que a continuación se hizo reaccionar a  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 18 horas.

La temperatura se llevó hasta  $75 \pm 5^\circ\text{C}$  y, manteniendo la temperatura en este intervalo, se llevaron a cabo 2 lavados con una disolución acuosa de carbonato sódico al 5% (2 x 175 ml). Las fases orgánicas se juntaron y se añadieron 225 ml de agua desionizada, 13,5 g de una disolución de hidróxido sódico al 30% y una gota de Aliquat. La mezcla de reacción se agitó a  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 5 horas.

Una vez completada la reacción, la fase acuosa se separó, se añadió 0,1 g de carbono de LSM y se filtró sobre un panel dicalite. El filtrado así obtenido se puso en un matraz y a una temperatura de 35/40°C se añadió HCl al 10% hasta pH  $2,5 \pm 0,5$ .

La suspensión se enfrió a 25-30°C, se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora, y a continuación se filtró y se lavó con agua desionizada hasta la completa desaparición de los cloruros. Se obtuvieron 62,1 g de producto húmedo y 25,45 g de producto seco (rendimiento = 91,0%). Se llevó a cabo un análisis por DSC sobre el producto seco, poniendo de manifiesto que se había obtenido una mezcla de la forma B y la forma H. El producto era, no obstante, de una pureza química elevada según el análisis por HPLC. El producto se pudo convertir así en la forma polimórfica pura deseada mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.

## Ejemplo 3

*Preparación de nateglinida según la primera forma de realización de la invención (es decir, llevando a cabo la etapa i) en un disolvente orgánico no miscible en agua y omitiendo la etapa opcional ia))*

El procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 1 se repitió con los mismos reactivos y en las mismas condiciones de operación, pero reduciendo la cantidad de tolueno, de 225 a 150 ml, obteniendo así 24,2 g de producto final seco (rendimiento = 86,6%). Se llevó a cabo un análisis por DSC sobre el producto seco, poniendo de manifiesto que se había obtenido una mezcla de la forma B y la forma H. El producto era, no obstante, de una pureza química elevada según el análisis por HPLC. El producto se pudo convertir así en la forma polimórfica pura deseada mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.

## Ejemplo 4

*Preparación de nateglinida según la primera forma de realización de la invención (es decir, llevando a cabo la etapa i) en un disolvente orgánico no miscible en agua y omitiendo la etapa opcional ia))*

El procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 1 se repitió en las mismas condiciones de operación y con los mismos reactivos, excepto por el cloruro de pivaloilo, que se sustituyó por cloroformiato de etilo, obteniendo así 20,8 g de producto final seco (rendimiento = 74,4%). Se llevó a cabo un análisis por DSC sobre el producto seco, poniendo de manifiesto que se había obtenido una mezcla de la forma B y la forma H. El producto era, no obstante, de una pureza química elevada según el análisis por HPLC. El producto se pudo convertir así en la forma polimórfica pura deseada mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.

## Ejemplo 5

*Preparación de nateglinida en forma B según la segunda forma de realización de la invención (es decir, llevando a cabo la etapa i) en un primer disolvente orgánico miscible en agua y llevando a cabo la etapa ia) en disolución en un segundo disolvente orgánico no miscible en agua)*

Un matraz de 1 L, a temperatura ambiente, en nitrógeno y equipado con un termómetro interno, un agitador y un embudo de adición, se cargó con ácido *trans*-4-isopropilciclohexilcarboxílico (30 g, 0,1762 mol) y 300 ml acetona. Tras la disolución total del ácido, se añadió trietilamina (21,8 g, 0,2152 mol) (no se observó cambio en la temperatura). La disolución así obtenida a continuación se enfrió a  $5 \pm 5^\circ\text{C}$  y se añadió cloruro de pivaloilo (23,4 g, 0,1938 mol) gota a gota en 30 minutos y sin sobrepasar el intervalo de temperatura. Debido a la precipitación del clorhidrato de trietilamina, se obtuvo una suspensión. Una vez completada la adición, la temperatura se mantuvo a  $5 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, tras los cuales se dejó en reposo hasta que se alcanzó temperatura ambiente ( $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ) (3 horas aproximadamente). En este punto, se realizó una segunda carga con trietilamina (21,8 g, 0,2152 mol) y se añadió el clorhidrato del éster metílico de D-fenilalanina (38,1 g, 0,1762 mol) en pequeñas cantidades, evitando el calentamiento exotérmico excesivo de la mezcla de reacción (parte del calentamiento exotérmico inicial se debió al ajuste en ausencia de una base). La mezcla así obtenida espesó considerablemente debido a la formación de otro equivalente del clorhidrato de trietilamina. La mezcla de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente ( $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ) durante toda la noche.

A la mañana siguiente, se llevó a cabo una TLC cuantitativa de manera que se eliminasen las eventuales trazas de residuo, el éster metílico de fenilalanina sin reaccionar (no detectable). La suspensión era espesa pero todavía se podía agitar. El producto así obtenido a continuación se precipitó mediante la adición de 300 ml de agua desionizada a la suspensión. A continuación la suspensión se enfrió durante al menos 2 horas hasta  $0 \pm 5^\circ\text{C}$ , se filtró y se lavó tres veces con 50 ml de agua desionizada, se obtuvieron 73,0 g de producto húmedo, que corresponden a 52,6 g del intermedio blanco seco (éster metílico de nateglinida) (rendimiento teórico: 58,4 g, rendimiento efectivo: 90,07%).

A continuación, un matraz de 2 l se cargó a temperatura ambiente con 52,0 g del éster metílico de nateglinida, 260 ml tolueno, 520 ml de agua desionizada, una gota de Aliquat<sup>®</sup> 336 (cloruro de tricaprilmetilamonio) y 35,2 g de hidróxido de potasio acuoso (disolución al 50% en peso). Con agitación vigorosa, el contenido del matraz se calentó hasta  $45\text{--}50^\circ\text{C}$  (las dos fases aún eran transparentes); después de 5 horas, se completó la hidrólisis del éster metílico. Las dos fases se separaron de esta forma a  $50^\circ\text{C}$  y el tolueno (encima) se desechó, mientras que se añadió 1,0 g de carbono de LSM a la fase acuosa que a continuación se filtró a través de un panel de dicalite. La disolución transparente e incolora así obtenida a continuación se enfrió a  $15\text{--}20^\circ\text{C}$ . A continuación se precipitó nateglinida en la disolución mediante la adición de 120 ml de HCl acuoso (10%), de manera que se impartió un pH de  $2,5 \pm 0,5$  controlando cuidadosamente el intervalo de temperatura de  $15^\circ\text{C}$  a  $20^\circ\text{C}$  y sin sobrepasar el mismo. Después de la precipitación, el producto se filtró y se lavó hasta la desaparición de los cloruros. Se obtuvieron 94,0 g de producto húmedo equivalentes a 48,3 g de producto seco, nateglinida en forma B (rendimiento teórico: 49,8 g; rendimiento efectivo 97%). Se llevó a cabo un análisis por DSC sobre el producto seco obteniendo el pico específico de la nateglinida en forma B ( $128,97^\circ\text{C}$ ).

## Ejemplo 6

*Preparación de nateglinida según la primera forma de realización de la invención (es decir, llevando a cabo la etapa i) en un disolvente orgánico no miscible en agua y omitiendo la etapa opcional ia))*

Un matraz de 500 ml se cargó, en nitrógeno, a temperatura ambiente con 150 ml tolueno, 15,7 g de 1,1-carbonil-diimidazol, y 15,0 g de ácido *trans*-4-isopropilciclohexilcarboxílico. La mezcla así obtenida se calentó a  $45 \pm 5^\circ\text{C}$ , y después de eso se dejó enfriar a temperatura ambiente ( $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ) y se cargaron 15 ml de trietilamina. A continuación se añadieron 19,05 g de clorhidrato del éster metílico de D-fenilalanina en pequeñas cantidades. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a temperatura de reflujo ( $108^\circ\text{C}$ ) y se mantuvo a temperatura de reflujo durante 16 horas. Un control por TLC puso de manifiesto que el éster metílico de D-fenilalanina aún sin reaccionar era inferior al 2%. Después de eso, la mezcla de reacción se enfrió a  $70 \pm 5^\circ\text{C}$  y se lavó tres veces con 100 ml de agua desionizada. A la disolución orgánica lavada, se le añadieron 150 ml de agua desionizada, 23,5 g de NaOH al 30% y 1 gota de catalizador de transferencia de fase Aliquat®. La mezcla bifásica así obtenida se calentó durante 4 horas hasta  $45 \pm 5^\circ\text{C}$ . Después de eso, las fases se separaron a  $70 \pm 5^\circ\text{C}$  y la fase acuosa se diluyó con 75 ml de agua desionizada, se añadió 0,3 g de carbono de LSM y se llevó a cabo la filtración sobre un panel dicalite. A continuación la nateglinida se precipitó a  $45^\circ\text{C}$  mediante la adición de una disolución acuosa al 10% hasta que se alcanzó un pH de  $2,5 \pm 5$ . El precipitado se lavó a temperatura ambiente ( $20^\circ\text{C}$ ) y se lavó con agua hasta la desaparición de los cloruros. Se obtuvieron 22,7 g de producto seco, que corresponden (en relación con los 27,96 g de rendimiento teórico) a un rendimiento efectivo del 81,2%. El producto así obtenido se probó por análisis por DSC, poniendo de manifiesto que se había obtenido una mezcla de la forma B y la forma H. El producto era, no obstante, de pureza elevada según el análisis por HPLC. El producto se pudo convertir así en la forma polimórfica pura deseada mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.

## Ejemplo 7

*Preparación de nateglinida según la primera forma de realización de la invención (es decir, llevando a cabo la etapa i) en un disolvente orgánico no miscible en agua y omitiendo la etapa opcional ia))*

El Ejemplo se llevó a cabo exactamente como el Ejemplo 6 anterior, excepto por el hecho de que la condensación del imidazol procedente del ácido con el clorhidrato del éster metílico de D-fenilalanina se llevó a cabo a  $40\text{--}45^\circ\text{C}$  durante 36 horas (Cf. anteriormente donde se aplican 16 horas a temperatura de reflujo). Asimismo, con estas condiciones modificadas, se alcanzó una cantidad residual del 2% de éster metílico de D-fenilalanina sin reaccionar (comprobado por TLC). Después de trabajar como anteriormente, se alcanzó un rendimiento efectivo del 85,83%. El producto así obtenido se probó por análisis por DSC, poniendo de manifiesto que se había obtenido una mezcla de la forma B y la forma H. El producto era, no obstante, de pureza elevada según el análisis por HPLC. El producto se pudo convertir así en la forma polimórfica pura deseada mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.

## Ejemplo 8

*Preparación de nateglinida en forma B según la segunda forma de realización de la invención (es decir, llevando a cabo la etapa i) en un primer disolvente orgánico miscible en agua y llevando a cabo la etapa ia) en disolución en un segundo disolvente orgánico no miscible en agua)*

Un matraz de 1 L, a temperatura ambiente, en nitrógeno y equipado con un termómetro interno, un agitador y un embudo de adición, se cargó con ácido *trans*-4-isopropilciclohexilcarboxílico (30 g, 0,1762 mol) y 300 ml acetona. Tras la disolución total del ácido, se añadió trietilamina (21,8 g, 0,2152 mol) (no se observó cambio en la temperatura). A continuación la disolución así obtenida se enfrió a  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  y se añadió cloroformiato de etilo (18,6 ml, 0,1938 mol) gota a gota en 30 minutos y sin sobrepasar el intervalo de temperatura. Una vez completada la adición, la mezcla se dejó en reposo hasta que se alcanzó temperatura ambiente ( $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ) y se agitó durante 3 horas aproximadamente. En este punto, se realizó una segunda carga con trietilamina (21,8 g, 0,2152 mol) y se añadió el clorhidrato del éster metílico de D-fenilalanina (38,1 g, 0,1762 mol) en pequeñas cantidades, evitando el calentamiento exotérmico excesivo de la mezcla de reacción (parte del calentamiento exotérmico inicial se debió al ajuste en ausencia de una base). La mezcla así obtenida espesó considerablemente debido a la formación de otro equivalente del clorhidrato de trietilamina. La mezcla de reacción se dejó en agitación a  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  durante toda la noche.

A la mañana siguiente, se llevó a cabo una TLC cuantitativa de manera que se eliminasen las eventuales trazas de residuo, el éster metílico de fenilalanina sin reaccionar (menos del 2% -nótese que este valor, a diferencia del caso del uso de cloruro de pivaloilo presentado en el Ejemplo 5 anterior- permanece igual incluso, si el tiempo de reacción se extiende mucho más allá del valor presentado aquí). La suspensión era espesa pero todavía se podía agitar. A continuación el producto así obtenido se precipitó mediante la adición de 300 ml de agua desionizada a la suspensión. A continuación la suspensión se enfrió durante al menos 2 horas hasta  $0 \pm 5^\circ\text{C}$ , se filtró y se lavó tres veces con 50 ml de agua desionizada, se obtuvieron 66,0 g de producto húmedo, que corresponden a 45,8 g del intermedio blanco seco (éster metílico de nateglinida) (rendimiento teórico: 58,4 g, rendimiento efectivo: 78,42%).

A continuación, un matraz de 2 l se cargó a temperatura ambiente con 45,8 g del éster metílico de nateglinida, 230 ml tolueno, 520 ml de agua desionizada, una gota de Aliquat® 336 (cloruro de tricaprilmetilamonio) y 35,2 g de

## ES 2 279 921 T3

hidróxido de potasio acuoso (disolución al 50% en peso). Con agitación vigorosa, el contenido del matraz se calentó hasta 45-50°C (las dos fases aún eran transparentes); después de 5 horas, se completó la hidrólisis del éster metílico. Las dos fases se separaron de esta forma a 50°C y se desechó el tolueno (encima), mientras que se añadió 1,0 g de carbono de LSM a la fase acuosa que a continuación se filtró a través de un panel de dicalite. A continuación la disolución transparente e incolora así obtenida se enfrió a 15-20°C. A continuación se precipitó la nateglinida en la disolución mediante la adición de 120 ml de HCl acuoso (10%), de manera que se impartió un pH de  $2,5 \pm 0,5$  controlando cuidadosamente el intervalo de temperatura de 15°C a 20°C y sin sobrepasar el mismo. Después de la precipitación, el producto se filtró y se lavó hasta la desaparición de los cloruros. Después de secar el producto húmedo equivalente a 43,25 g de producto seco, se obtuvo nateglinida en forma B que corresponden a un rendimiento efectivo del 98,6% para la única etapa de hidrólisis. Se llevó a cabo un análisis por DSC sobre el producto seco obteniendo el pico específico de la nateglinida en forma B (130,44°C)

### Ejemplo 9

#### 15 Prueba de pureza por HPLC

La pureza química de la nateglinida obtenida según el Ejemplo 5 se evaluó en un HPLC equipado con una columna spherisorb ODS - 1250 x 4,6 mm y un detector UV con acetonitrilo - ácido fosfórico 1 g/L como fase líquida. Previamente, se registraron cromatogramas comparativos del éster metílico de nateglinida (Fig. 1), del clorhidrato del éster metílico de fenilalanina (Fig. 2), y de fenilalanina, nateglinida, éster metílico de fenilalanina, éster metílico de nateglinida juntos (Fig. 3) para establecer los respectivos tiempos de retención. Por tanto parece que las tres muestras de nateglinida obtenidas con el procedimiento según la presente invención (Fig. 4, 5 y 6 respectivamente) presentan una pureza por HPLC  $\geq 99\%$ .

### 25 Ejemplo 10

#### *Precipitación de la forma B pura a diversas temperaturas y diversas concentraciones*

Se obtuvieron diferentes cosechas de la forma B pura de la nateglinida, después de repetir la síntesis expuesta en el Ejemplo 5, de diferentes fracciones del líquido madre aplicando diferentes condiciones térmicas tanto en condiciones estándar como después de diluir la fase acuosa de la etapa ii) dos veces con agua antes de llevar a cabo la precipitación según la etapa iii).

- En particular, la Figura 7 muestra el análisis por DSC de dos muestras del mismo lote, en la que la curva superior (denominada Naty 66/03A) muestra la DSC de una muestra precipitada a 20°C en el líquido madre (siendo la dilución empleada la del Ejemplo 5 anterior), registrada en un equipo DSC822 Mettler Toledo que funciona a una tasa de calentamiento de 10°C/min entre 100°C y 200°C (habiéndose empleado 1,25 mg para el registro de la curva y los datos de la curva representada por el equipo que son como sigue: Integral: -92,89 mJ; normalizada: -74,31 J/g; inicio: 128,73°C; Pico 130,05°C). Siempre en la Figura 7, la curva inferior (denominada Naty 62/03B) muestra la DSC de una muestra precipitada a 20°C en el líquido madre (siendo la dilución empleada el doble de la del Ejemplo 5 anterior), registrada en un equipo DSC822 Mettler Toledo que funciona a una tasa de calentamiento de 10°C/min entre 100°C y 200°C (habiéndose empleado 1,12 mg para el registro de la curva y los datos de la curva representada por el equipo que son como sigue: Integral: -81,40 mJ; normalizada: -72,68 J/g; inicio: 128,78°C; Pico 130,03°C).

- Además, la Figura 8 muestra el análisis por DSC de dos muestras del mismo lote, en la que la curva superior (denominada Naty 62/03C) muestra la DSC de una muestra precipitada a 5-10°C en el líquido madre (siendo la dilución empleada la del Ejemplo 5 anterior), registrada en un equipo DSC822 Mettler Toledo que funciona a una tasa de calentamiento de 10°C/min entre 100°C y 200°C (habiéndose empleado 1,18 mg para el registro de la curva y los datos de la curva representada por el equipo que son como sigue: Integral: -93,28 mJ; normalizada: -79,05 J/g; inicio: 128,56°C; Pico 129,85°C). Siempre en la Figura 8, la curva inferior (denominada Naty 62/03D) muestra la DSC de una muestra precipitada a 5-10°C en el líquido madre (siendo la dilución empleada el doble de la del Ejemplo 5 anterior), registrada en un equipo DSC822 Mettler Toledo que funciona a una tasa de calentamiento de 10°C/min entre 100°C y 200°C (habiéndose empleado 0,92 mg para el registro de la curva y los datos de la curva representada por el equipo que son como sigue: Integral: -74,17 mJ; normalizada: -80,62 J/g; inicio: 128,92°C; Pico 130,25°C).

- Además, la Figura 9 muestra el análisis por DSC de dos muestras del mismo lote, en la que la curva superior (denominada Naty 63/03E) muestra la DSC de una muestra precipitada a 15°C en el líquido madre (siendo la dilución empleada la del Ejemplo 5 anterior), registrada en un equipo DSC822 Mettler Toledo que funciona a una tasa de calentamiento de 10°C/min entre 100°C y 200°C (habiéndose empleado 0,97 mg para el registro de la curva y los datos de la curva representada por el equipo que son como sigue: Integral: -78,47 mJ; normalizada: -80,89 J/g; inicio: 128,59°C; Pico 130,03°C). Siempre en la Figura 9, la curva inferior (denominada Naty 62/03F) muestra la DSC de una muestra precipitada a 15°C en el líquido madre (siendo la dilución empleada el doble de la del Ejemplo 5 anterior), registrada en un equipo DSC822 Mettler Toledo que funciona a una tasa de calentamiento de 10°C/min entre 100°C y 200°C (habiéndose empleado 1,57 mg para el registro de la curva y los datos de la curva representada por el equipo que son como sigue: Integral: -119,63 mJ; normalizada: -76,20 J/g; inicio: 129,01°C; Pico 130,56°C).

- Finalmente, a fin de confirmación, una segunda muestra, denominada Naty 62/03/G, se trató exactamente igual que la muestra Naty 62/03/A (dilución como en el Ejemplo 5, precipitación a 20°C), y la respectiva curva de DSC,

mostrada en la Figura 10, se registró en un equipo DSC822 Mettler Toledo que funciona a una tasa de calentamiento de 10°C/min entre 100°C y 200°C (habiéndose empleado 1,5100 mg para el registro de la curva y los datos de la curva representada por el equipo que son como sigue: Integral: -118,51 mJ; normalizada: -78,48 J/g; inicio: 127,94°C; Pico 130,74°C).

Las curvas de DSC según se presentan en el presente documento se comprobaron dos veces mediante análisis IR, confirmando totalmente la elevada pureza polimórfica de las preparaciones de la forma B obtenidas mediante los procedimientos de la presente invención.

#### Ejemplo 11

*Registro de los datos de difracción de polvo por rayos X de la forma B pura obtenida con el procedimiento de la presente invención*

La Figura 11 muestra el difractograma de polvo por rayos X de la muestra 62/03A registrada en un difractómetro Phillips PW 1710. Como aparece en la Figura 11, el difractograma de polvo por rayos X se corresponde totalmente con aquel conocido de la forma B presentado en los documentos EP 526.171 y US 5.488.150, respectivamente (véase Figura 1 en ellos). Nótese que no sólo las posiciones del pico (dos theta), sino también las intensidades relativas del pico se corresponden sustancialmente con los datos dados en la técnica anterior. En particular, en la Figura 11, no hay picos de difracción, cuya aparición sería característica para la forma H sola de la nateglinida, según aparece en su difractograma de polvo en la Figura 3 de los documentos EP 526.171 y US 5.488.150, respectivamente. Por tanto, se puede concluir que la forma B de la nateglinida que se puede obtener mediante los procedimientos proporcionados por la presente invención, está sustancialmente exenta de la forma H.

En particular, la forma B pura obtenida mediante los procedimientos de la presente invención está caracterizada mediante un difractograma de polvo por rayos X que comprende los picos de reflexión a  $4,8 \pm 1^\circ$  dos theta,  $5,1 \pm 1^\circ$  dos theta,  $13,8 \pm 1^\circ$  dos theta,  $14,0 \pm 1^\circ$  dos theta, y  $17,7 \pm 1^\circ$  dos theta. En el Apéndice 1 siguiente, se exponen los datos analíticos registrados por el difractómetro Phillips PW 1710 para la muestra 62/03A y debajo de la Figura 11.

La Figura 12 muestra, con fines comparativos, un difractograma de polvo por rayos X de la forma H pura de la nateglinida (muestra 71/03) usada para la validación y la comprobación doble de los datos analíticos descritos en el presente documento, de los cuales se puede observar que las posiciones del pico (dos theta) se corresponden con aquellas del difractograma según la Figura 3 de los documentos EP 526.171 y US 5.488.150, respectivamente. Aunque hay algunas diferencias en las intensidades relativas, éstas se pueden atribuir a efectos provocados por orientaciones preferidas de los cristales.

En el Apéndice 2 siguiente, se exponen los datos analíticos registrados por el difractómetro Phillips PW 1710 para la muestra 71/03 y bajo la Figura 12.

La Figura 13 muestra, con fines comparativos, un difractograma de polvo por rayos X de una mezcla de la forma B y la forma H de la nateglinida (muestra 70/03B), de la que se puede observar que las posiciones del pico (dos theta) se corresponden con ambas del difractograma según las Figuras 1 y 3 de los documentos EP 526.171 y US 5.488.150, respectivamente.

En el Apéndice 3 siguiente, se exponen los datos analíticos registrados por el difractómetro Phillips PW 1710 para la muestra 70/03B y bajo la Figura 13.

(Apéndice pasa a página siguiente)

## APÉNDICE 1

5

Archivo: NATY-B.DI

18-nov-2003 12:10

PHILIPS ANALYTICAL

PC-APD, Software de Difracción

10

Identificación de la muestra: NATY B 62/03 A  
 Datos medidos a: 12-nov-2003 11:44:00  
 Tipo de difractómetro: Basado en el PW1710  
 Ánodo del tubo: Cu  
 Tensión del generador [kV]: 40  
 Corriente del generador [mA]: 30  
 Longitud de onda Alfa 1 [Å]: 1,54060  
 Longitud de onda Alfa 2 [Å]: 1,54439  
 Relación de intensidad  
 (alfa 2/alfa 1): 0,500  
 Ranura de divergencia: 1/2'  
 Ranura de recepción: 0,1  
 Monocromador usado: NO  
 Ángulo inicial [ $^{\circ}2\theta$ ]: 2,010  
 Ángulo final [ $^{\circ}2\theta$ ]: 39,990  
 Tamaño del paso [ $^{\circ}2\theta$ ]: 0,020  
 Intensidad máxima: 1998,090  
 Tiempo por paso [s]: 1,250  
 Tipo de barrido: CONTINUO  
 Anchura mínima de la  
 cresta del pico: 0,05  
 Anchura máxima de la  
 cresta del pico: 1,00  
 Anchura de la base del pico: 2,00  
 Significación mínima: 0,75  
 Número de picos: 33

60

65

## ES 2 279 921 T3

|    | Ángulo | Valor d α1 | Valor d | Anchura del | Int. del pico | Int. Basal | Int.Rel. | Signif. |
|----|--------|------------|---------|-------------|---------------|------------|----------|---------|
|    | [°2θ]  | [Å]        | α2 [Å]  | pico [°2θ]  | [cuentas]     | [cuentas]  | [%]      |         |
| 5  | 3,830  | 23,0513    | 23,1080 | 0,140       | 708           | 151        | 35,4     | 6,32    |
|    | 4,835  | 18,2619    | 18,3068 | 0,140       | 1998          | 137        | 100,0    | 9,33    |
|    | 5,120  | 17,2459    | 17,2884 | 0,120       | 1170          | 137        | 58,5     | 5,99    |
| 10 | 5,500  | 16,0552    | 16,0947 | 0,100       | 253           | 130        | 12,7     | 1,07    |
|    | 6,100  | 14,4773    | 14,5129 | 0,080       | 437           | 123        | 21,9     | 1,01    |
|    | 6,515  | 13,5560    | 13,5894 | 0,120       | 279           | 117        | 14,0     | 2,27    |
| 15 | 7,065  | 12,5019    | 12,5326 | 0,080       | 114           | 108        | 5,7      | 0,85    |
|    | 9,155  | 9,6520     | 9,6757  | 0,060       | 110           | 86         | 5,5      | 0,85    |
|    | 10,210 | 8,6569     | 8,6782  | 0,280       | 119           | 85         | 5,9      | 6,45    |
| 20 | 11,390 | 7,7625     | 7,7816  | 0,120       | 50            | 83         | 2,5      | 1,09    |
|    | 11,850 | 7,4622     | 7,4806  | 0,120       | 41            | 81         | 2,0      | 0,82    |
|    | 12,595 | 7,0225     | 7,0397  | 0,200       | 114           | 81         | 5,7      | 1,83    |
| 25 | 13,790 | 6,4165     | 6,4323  | 0,120       | 829           | 79         | 41,5     | 1,10    |
|    | 14,040 | 6,3028     | 6,3183  | 0,120       | 756           | 79         | 37,8     | 3,40    |
|    | 14,495 | 6,1059     | 6,1210  | 0,160       | 106           | 79         | 5,3      | 1,36    |
| 30 | 16,460 | 5,3812     | 5,3944  | 0,560       | 250           | 77         | 12,5     | 9,96    |
|    | 17,695 | 5,0083     | 5,0206  | 0,440       | 475           | 77         | 23,8     | 12,06   |
|    | 18,960 | 4,6769     | 4,6884  | 0,240       | 388           | 76         | 19,4     | 4,33    |
| 35 | 20,155 | 4,4022     | 4,4130  | 0,160       | 600           | 74         | 30,0     | 1,86    |
|    | 21,075 | 4,2121     | 4,2224  | 0,200       | 313           | 74         | 15,7     | 1,51    |
|    | 21,735 | 4,0856     | 4,0957  | 0,200       | 196           | 74         | 9,8      | 1,13    |
| 40 | 22,285 | 3,9860     | 3,9958  | 0,160       | 174           | 72         | 8,7      | 1,30    |
|    | 23,070 | 3,8521     | 3,8616  | 0,640       | 125           | 72         | 6,3      | 4,63    |
|    | 23,850 | 3,7279     | 3,7371  | 0,480       | 137           | 71         | 6,9      | 2,40    |
| 45 | 25,470 | 3,4943     | 3,5029  | 0,240       | 66            | 69         | 3,3      | 1,42    |
|    | 26,920 | 3,3093     | 3,3175  | 0,280       | 61            | 69         | 3,0      | 1,76    |
|    | 27,570 | 3,2328     | 3,2407  | 0,280       | 79            | 67         | 4,0      | 2,05    |
| 50 | 29,175 | 3,0585     | 3,0660  | 0,320       | 41            | 67         | 2,0      | 1,29    |
|    | 30,980 | 2,8843     | 2,8914  | 0,200       | 50            | 64         | 2,5      | 0,93    |
|    | 33,185 | 2,6975     | 2,7041  | 0,480       | 29            | 62         | 1,5      | 1,48    |
| 55 | 34,485 | 2,5987     | 2,6051  | 0,560       | 36            | 62         | 1,8      | 3,17    |
|    | 35,325 | 2,5388     | 2,5451  | 0,240       | 29            | 61         | 1,5      | 1,26    |
|    | 37,110 | 2,4207     | 2,4266  | 0,400       | 21            | 59         | 1,1      | 0,81    |
| 60 |        |            |         |             |               |            |          |         |
| 65 |        |            |         |             |               |            |          |         |

## APÉNDICE 2

Archivo: NATY-H.DI

18-nov-2003 12:07

PHILIPS ANALYTICAL PC-APD, Software de Difracción

Identificación de la muestra: NATY H 71/03  
 Datos medidos a: 12-nov-2003 10:50:00  
 Tipo de difractómetro: Basado en el PW1710  
 Ánodo del tubo: Cu  
 Tensión del generador [kV]: 40  
 Corriente del generador [mA]: 30  
 Longitud de onda Alfa 1 [Å]: 1,54060  
 Longitud de onda Alfa 2 [Å]: 1,54439  
 Relación de intensidad  
 (alfa 2/alfa 1): 0,500  
 Ranura de divergencia:  $1/2^\circ$   
 Ranura de recepción: 0,1  
 Monocromador usado: NO  
 Ángulo inicial [ $^\circ 2\theta$ ]: 2,010  
 - Ángulo final [ $^\circ 2\theta$ ]: 39,990  
 Tamaño del paso [ $^\circ 2\theta$ ]: 0,020  
 Intensidad máxima: 1656,490  
 Tiempo por paso [s]: 1,250  
 Tipo de barrido: CONTINUO  
 Anchura mínima de la  
 cresta del pico: 0,05  
 Anchura máxima de la  
 cresta del pico: 1,00  
 Anchura de la base del pico: 2,00  
 Significación mínima: 0,75  
 Número de picos: 38

## ES 2 279 921 T3

|    | Ángulo | Valor d | Valor d | Anchura del | Int. del       | Int. Basal | Int.Rel. | Signif. |
|----|--------|---------|---------|-------------|----------------|------------|----------|---------|
|    | [°2θ]  | α1 [Å]  | α2 [Å]  | pico [°2θ]  | pico [cuentas] | [cuentas]  | [%]      |         |
| 5  | 2,815  | 31,3601 | 31,4373 | 0,240       | 69             | 106        | 4,2      | 1,06    |
|    | 3,815  | 23,1419 | 23,1988 | 0,080       | 276            | 106        | 16,6     | 0,83    |
|    | 4,840  | 18,2430 | 18,2879 | 0,060       | 306            | 106        | 18,5     | 1,39    |
| 10 | 5,440  | 16,2322 | 16,2721 | 0,120       | 918            | 106        | 55,4     | 5,29    |
|    | 6,490  | 13,6082 | 13,6417 | 0,240       | 90             | 106        | 5,4      | 1,20    |
|    | 8,090  | 10,9201 | 10,9469 | 0,080       | 454            | 106        | 27,4     | 0,83    |
| 15 | 8,985  | 9,8342  | 9,8584  | 0,200       | 151            | 106        | 9,1      | 2,66    |
|    | 10,370 | 8,5237  | 8,5446  | 0,240       | 100            | 106        | 6,0      | 1,34    |
|    | 11,040 | 8,0078  | 8,0275  | 0,280       | 299            | 106        | 18,1     | 4,43    |
| 20 | 11,495 | 7,6919  | 7,7108  | 0,120       | 317            | 106        | 19,1     | 3,11    |
|    | 11,905 | 7,4279  | 7,4461  | 0,200       | 125            | 106        | 7,6      | 2,82    |
|    | 13,105 | 6,7503  | 6,7669  | 0,200       | 396            | 106        | 23,9     | 8,76    |
| 25 | 13,915 | 6,3591  | 6,3748  | 0,240       | 81             | 106        | 4,9      | 2,03    |
|    | 15,120 | 5,8549  | 5,8693  | 0,140       | 562            | 106        | 33,9     | 2,79    |
|    | 15,955 | 5,5503  | 5,5640  | 0,180       | 740            | 106        | 44,7     | 7,32    |
| 30 | 16,340 | 5,4204  | 5,4338  | 0,160       | 357            | 106        | 21,6     | 1,86    |
|    | 17,235 | 5,1409  | 5,1536  | 0,120       | 121            | 106        | 7,3      | 1,20    |
|    | 18,170 | 4,8784  | 4,8904  | 0,160       | 467            | 106        | 28,2     | 0,81    |
| 35 | 18,855 | 4,7027  | 4,7143  | 0,140       | 790            | 106        | 47,7     | 3,61    |
|    | 19,395 | 4,5730  | 4,5842  | 0,140       | 1568           | 106        | 94,7     | 2,75    |
|    | 19,625 | 4,5199  | 4,5310  | 0,240       | 1656           | 106        | 100,0    | 4,76    |
| 40 | 20,125 | 4,4087  | 4,4196  | 0,120       | 630            | 106        | 38,0     | 2,18    |
|    | 20,990 | 4,2289  | 4,2393  | 0,100       | 702            | 106        | 42,4     | 1,23    |
|    | 22,265 | 3,9896  | 3,9994  | 0,240       | 121            | 106        | 7,3      | 1,09    |
| 45 | 23,075 | 3,8513  | 3,8608  | 0,320       | 269            | 106        | 16,2     | 5,73    |
|    | 23,495 | 3,7834  | 3,7927  | 0,200       | 266            | 106        | 16,0     | 2,34    |
|    | 24,305 | 3,6591  | 3,6681  | 0,200       | 231            | 106        | 13,9     | 2,60    |
| 50 | 25,950 | 3,4308  | 3,4392  | 0,200       | 180            | 106        | 10,8     | 1,43    |
|    | 26,935 | 3,3075  | 3,3157  | 0,240       | 56             | 106        | 3,4      | 1,28    |
|    | 28,365 | 3,1439  | 3,1517  | 0,200       | 69             | 106        | 4,2      | 0,96    |
| 55 | 29,700 | 3,0056  | 3,0130  | 0,320       | 81             | 106        | 4,9      | 1,96    |
|    | 30,860 | 2,8952  | 2,9023  | 0,320       | 37             | 106        | 2,2      | 0,85    |
|    | 31,980 | 2,7963  | 2,8032  | 0,320       | 29             | 106        | 1,8      | 1,00    |
| 60 | 32,680 | 2,7380  | 2,7447  | 0,240       | 34             | 106        | 2,0      | 2,47    |
|    | 33,455 | 2,6763  | 2,6829  | 0,320       | 16             | 106        | 1,0      | 0,77    |
|    | 34,765 | 2,5784  | 2,5848  | 0,800       | 24             | 106        | 1,4      | 1,58    |
| 65 | 36,295 | 2,4732  | 2,4792  | 0,640       | 28             | 106        | 1,7      | 1,30    |
|    | 38,195 | 2,3544  | 2,3602  | 0,560       | 45             | 106        | 2,7      | 3,42    |

## APÉNDICE 3

Archivo: NATY-HB.DI

18-nov-2003 12:13

PHILIPS ANALYTICAL PC-APD, Software de Difracción

Identificación de la muestra: NATY MIX H+B 70/03B  
 Datos medidos a: 12-nov-2003 12:50:00  
 Tipo de difractómetro: Basado en el PW1710  
 Ánodo del tubo: Cu  
 Tensión del generador [kV]: 40  
 Corriente del generador [mA]: 30  
 Longitud de onda Alfa 1 [Å]: 1,54060  
 Longitud de onda Alfa 2 [Å]: 1,54439  
 Relación de intensidad  
 (alfa 2/alfa 1): 0,500  
 Ranura de divergencia: 1/2  
 Ranura de recepción: 0,1  
 Monocromador usado: NO  
 Ángulo inicial [ $^{\circ}2\theta$ ]: 2,010  
 Ángulo final [ $^{\circ}2\theta$ ]: 39,990  
 Tamaño del paso [ $^{\circ}2\theta$ ]: 0,020  
 Intensidad máxima: 936,3600  
 Tiempo por paso [s]: 1,250  
 Tipo de barrido: CONTINUO  
 Anchura mínima de la  
 cresta del pico: 0,05  
 Anchura máxima de la  
 cresta del pico: 1,00  
 Anchura de la base del pico: 2,00  
 Significación mínima: 0,75  
 Número de picos: 38

## ES 2 279 921 T3

|    | Ángulo         | Valor d $\alpha_1$ | Valor d        | Anchura del         | Int. del       | Int. Basal | Int. Rel. | Signif. |
|----|----------------|--------------------|----------------|---------------------|----------------|------------|-----------|---------|
|    | [°2 $\theta$ ] | [Å]                | $\alpha_2$ [Å] | pico [°2 $\theta$ ] | pico [cuentas] | [cuentas]  | [%]       |         |
| 5  | 3,860          | 22,8722            | 22,9284        | 0,120               | 454            | 166        | 48,5      | 4,26    |
|    | 4,820          | 18,3187            | 18,3637        | 0,180               | 936            | 154        | 100,0     | 9,45    |
|    | 5,115          | 17,2628            | 17,3053        | 0,100               | 692            | 154        | 73,9      | 2,34    |
| 10 | 5,485          | 16,0991            | 16,1387        | 0,140               | 762            | 146        | 81,4      | 7,72    |
|    | 6,065          | 14,5608            | 14,5966        | 0,120               | 250            | 139        | 26,7      | 2,28    |
|    | 6,505          | 13,5768            | 13,6102        | 0,100               | 154            | 132        | 16,4      | 1,59    |
| 15 | 7,025          | 12,5730            | 12,6039        | 0,120               | 64             | 128        | 6,8       | 1,11    |
|    | 8,175          | 10,8067            | 10,8333        | 0,160               | 182            | 114        | 19,5      | 3,73    |
|    | 9,010          | 9,8070             | 9,8311         | 0,280               | 83             | 100        | 8,8       | 3,39    |
| 20 | 10,225         | 8,6442             | 8,6655         | 0,120               | 90             | 94         | 9,6       | 1,11    |
|    | 10,965         | 8,0624             | 8,0823         | 0,240               | 216            | 94         | 23,1      | 2,24    |
|    | 11,515         | 7,6786             | 7,6974         | 0,080               | 228            | 94         | 24,4      | 0,95    |
| 25 | 11,990         | 7,3754             | 7,3936         | 0,120               | 85             | 94         | 9,0       | 1,72    |
|    | 12,935         | 6,8386             | 6,8554         | 0,320               | 169            | 92         | 18,0      | 1,36    |
|    | 13,165         | 6,7197             | 6,7362         | 0,080               | 282            | 92         | 30,1      | 1,31    |
| 30 | 13,790         | 6,4165             | 6,4323         | 0,100               | 350            | 92         | 37,3      | 0,77    |
|    | 14,010         | 6,3162             | 6,3318         | 0,100               | 369            | 92         | 39,4      | 1,07    |
|    | 14,415         | 6,1397             | 6,1548         | 0,120               | 119            | 92         | 12,7      | 1,05    |
| 35 | 15,215         | 5,8186             | 5,8329         | 0,080               | 388            | 92         | 41,4      | 1,04    |
|    | 16,025         | 5,5263             | 5,5399         | 0,140               | 524            | 90         | 56,0      | 3,11    |
|    | 16,390         | 5,4040             | 5,4173         | 0,200               | 296            | 90         | 31,6      | 1,87    |
| 40 | 17,785         | 4,9831             | 4,9954         | 0,240               | 234            | 90         | 25,0      | 1,35    |
|    | 18,285         | 4,8480             | 4,8599         | 0,240               | 313            | 90         | 33,5      | 1,08    |
|    | 18,795         | 4,7176             | 4,7292         | 0,160               | 400            | 88         | 42,7      | 2,29    |
| 45 | 19,435         | 4,5636             | 4,5749         | 0,240               | 790            | 88         | 84,3      | 2,94    |
|    | 19,680         | 4,5074             | 4,5185         | 0,160               | 778            | 88         | 83,1      | 1,03    |
|    | 21,010         | 4,2250             | 4,2354         | 0,200               | 384            | 88         | 41,0      | 2,33    |
| 50 | 22,360         | 3,9728             | 3,9826         | 0,200               | 102            | 86         | 10,9      | 0,78    |
|    | 23,040         | 3,8571             | 3,8666         | 0,200               | 154            | 86         | 16,4      | 1,25    |
|    | 23,600         | 3,7668             | 3,7761         | 0,120               | 166            | 86         | 17,8      | 0,79    |
| 55 | 24,250         | 3,6673             | 3,6763         | 0,160               | 123            | 86         | 13,2      | 0,96    |
|    | 25,970         | 3,4282             | 3,4366         | 0,480               | 69             | 85         | 7,4       | 1,85    |
|    | 26,905         | 3,3111             | 3,3193         | 0,240               | 36             | 85         | 3,8       | 0,96    |
| 60 | 27,690         | 3,2190             | 3,2269         | 0,320               | 46             | 85         | 4,9       | 1,01    |
|    | 29,730         | 3,0026             | 3,0100         | 0,200               | 38             | 83         | 4,1       | 0,80    |
|    | 30,995         | 2,8829             | 2,8900         | 0,320               | 35             | 81         | 3,7       | 1,18    |
| 65 | 34,540         | 2,5947             | 2,6011         | 0,480               | 20             | 83         | 2,2       | 2,11    |
|    | 38,060         | 2,3624             | 2,3682         | 0,480               | 12             | 77         | 1,2       | 0,99    |

# REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nateglinida que comprende las siguientes etapas:

i) la reacción en un primer disolvente orgánico entre el éster metílico de D-fenilalanina o una de sus sales, el ácido *trans*-4-isopropilciclohexancarboxílico y un cloruro de acilo o carbonildiimidazol, para obtener el éster metílico de nateglinida;

ia) opcionalmente el aislamiento del éster metílico de nateglinida así obtenido y la redisolución del éster metílico de nateglinida en un segundo disolvente orgánico, para dar una disolución,

ii) la adición de agua y un hidróxido alcalino a la mezcla de reacción procedente de la etapa i) sin el aislamiento del éster metílico de nateglinida, o, si fuese aplicable, a la disolución de la etapa ia) y la separación de la fase acuosa que contiene la sal alcalina de nateglinida;

iii) la adición de ácido clorhídrico a la fase acuosa procedente de la etapa ii), para obtener nateglinida,

en la que el disolvente orgánico empleado realmente en la etapa ii) es un disolvente no miscible en agua.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el primer disolvente orgánico empleado en la etapa i) es un disolvente orgánico miscible en agua, y en el que el aislamiento del éster metílico de la nateglinida según la etapa ia) se lleva a cabo mediante la adición de agua a la mezcla de reacción que resulta de la etapa i), y en el que además el segundo disolvente orgánico empleado en la etapa ia) para la redisolución del éster metílico de nateglinida no es miscible en agua.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el primer disolvente orgánico empleado en la etapa i) es no miscible en agua y en el que se omite la etapa ia).

4. El procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 en el que el disolvente orgánico miscible en agua se selecciona del grupo constituido por acetona, DMF, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, glime, diglime, THF y dioxano.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico miscible en agua es acetona.

6. El procedimiento según las reivindicaciones 1-3 en el que el disolvente orgánico no miscible en agua se selecciona del grupo constituido por tolueno, xilenos, benceno, clorobenceno, cloruro de metileno, hexano, heptano y ciclohexano.

7. El procedimiento según la reivindicación 6 en el que el disolvente orgánico no miscible en agua es tolueno.

8. El procedimiento según las reivindicaciones 1-7, para la preparación de nateglinida en forma B sustancialmente exenta de nateglinida en forma H, en el que la adición de ácido clorhídrico en la etapa iii) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 5°C a 20°C.

9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la adición de ácido clorhídrico en la etapa iii) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 10°C a 20°C, preferentemente de 15°C-20°C.

10. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el cloruro de acilo en la etapa i) se selecciona del grupo constituido por cloruro de pivaloilo y cloroformiato de etilo.

11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el cloruro de acilo en la etapa i) es cloruro de pivaloilo.

12. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la adición de agua y el hidróxido alcalino en la etapa ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternaria, preferentemente cloruro de tricaprilmetilamonio.

14. El procedimiento según las reivindicaciones 1-13, en el que la adición de agua y el hidróxido alcalino y la separación de la fase acuosa que contiene la sal alcalina de la nateglinida en la etapa ii), se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 45 a 55°C.

15. El procedimiento según las reivindicaciones 1-14, en el que el ácido clorhídrico en la etapa iii) se añade a la fase acuosa procedente de la etapa ii) hasta que se obtiene un pH comprendido entre 2,0 y 3,0.

16. El procedimiento según las reivindicaciones 1-15, en el que la sal del éster metílico de D-fenilalanina en la etapa i) es el clorhidrato del éster metílico de D-fenilalanina.

## ES 2 279 921 T3

17. Un procedimiento para la preparación de nateglinida en forma B sustancialmente exenta de la forma H, partiendo de nateglinida que no está en forma B pura, que comprende la disolución de nateglinida en agua con un hidróxido alcalino para obtener una disolución acuosa, y la adición a ésta de ácido clorhídrico a una temperatura en el intervalo de 5°C a 20°C.

5

18. El procedimiento según la reivindicación 17, en el que la adición de ácido clorhídrico se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 10°C a 20°C, preferentemente de 15°C a 20°C.

10

19. El procedimiento según la reivindicación 17 ó 18, en el que el ácido clorhídrico se añade a la disolución acuosa de la sal alcalina de nateglinida hasta que se obtiene un pH comprendido entre 2,0 y 3,0.

20. Un procedimiento según una o más de las reivindicaciones precedentes en el que el hidróxido alcalino se selecciona del grupo constituido por hidróxido de litio, hidróxido de potasio e hidróxido sódico.

15

21. El procedimiento según la reivindicación 20 en el que el hidróxido alcalino es hidróxido de potasio.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Éster metílico de nateglinida

Sperisorb ODS - 1 250 x 4,6 mm  
acetónitrilo - ácido fosfórico 1 g/L

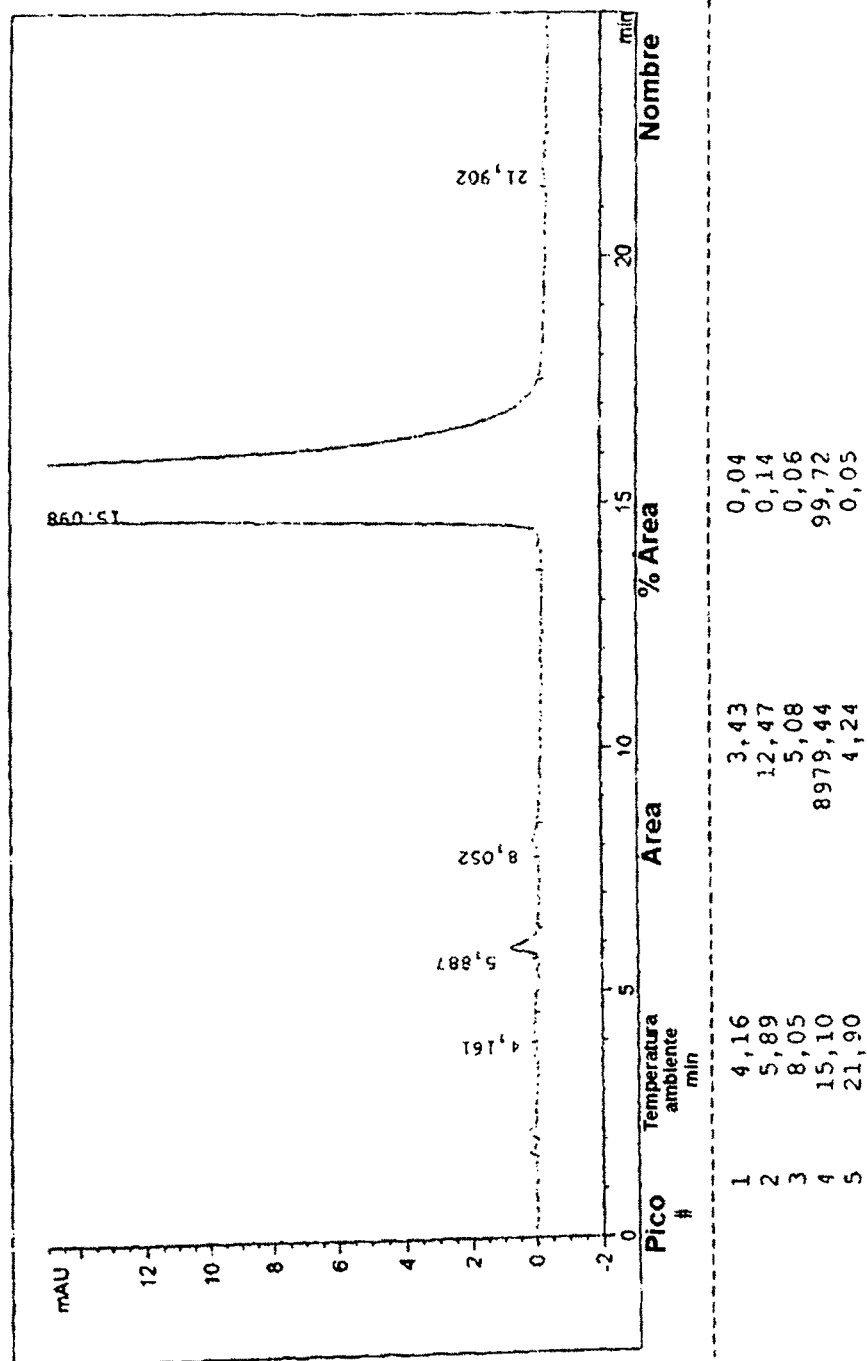


FIGURA 1

HCl del éster metílico de fenilalanina

Sperisorb ODS - 1 250 x 4,6 mm  
acetonitrilo - ácido fosfórico 1 g/L

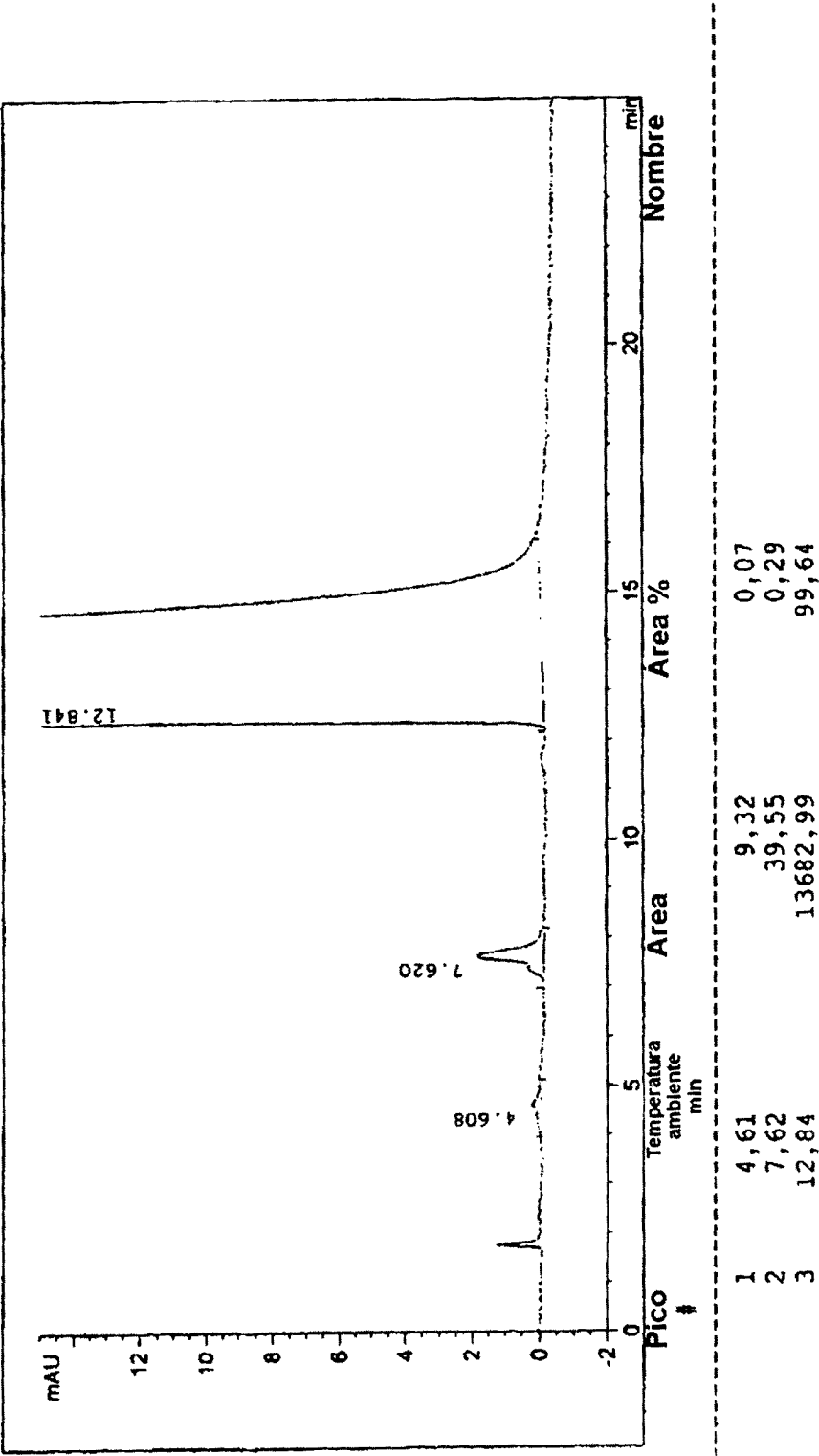


FIGURA 2

MIX de 0,005 mg/ml

Sperisorb ODS -1 250 x 4,6 mm  
acetónitrilo - ácido fosfórico 1 g/L

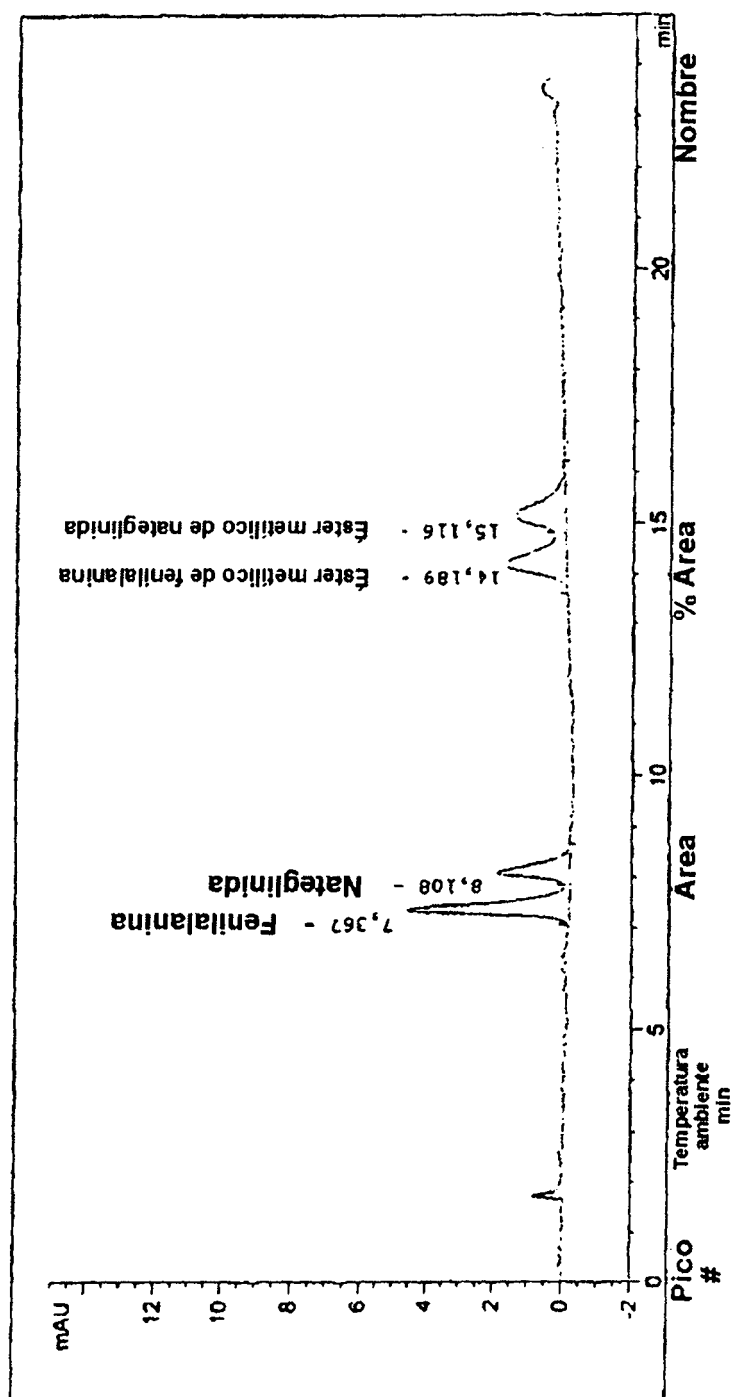


FIGURA 3

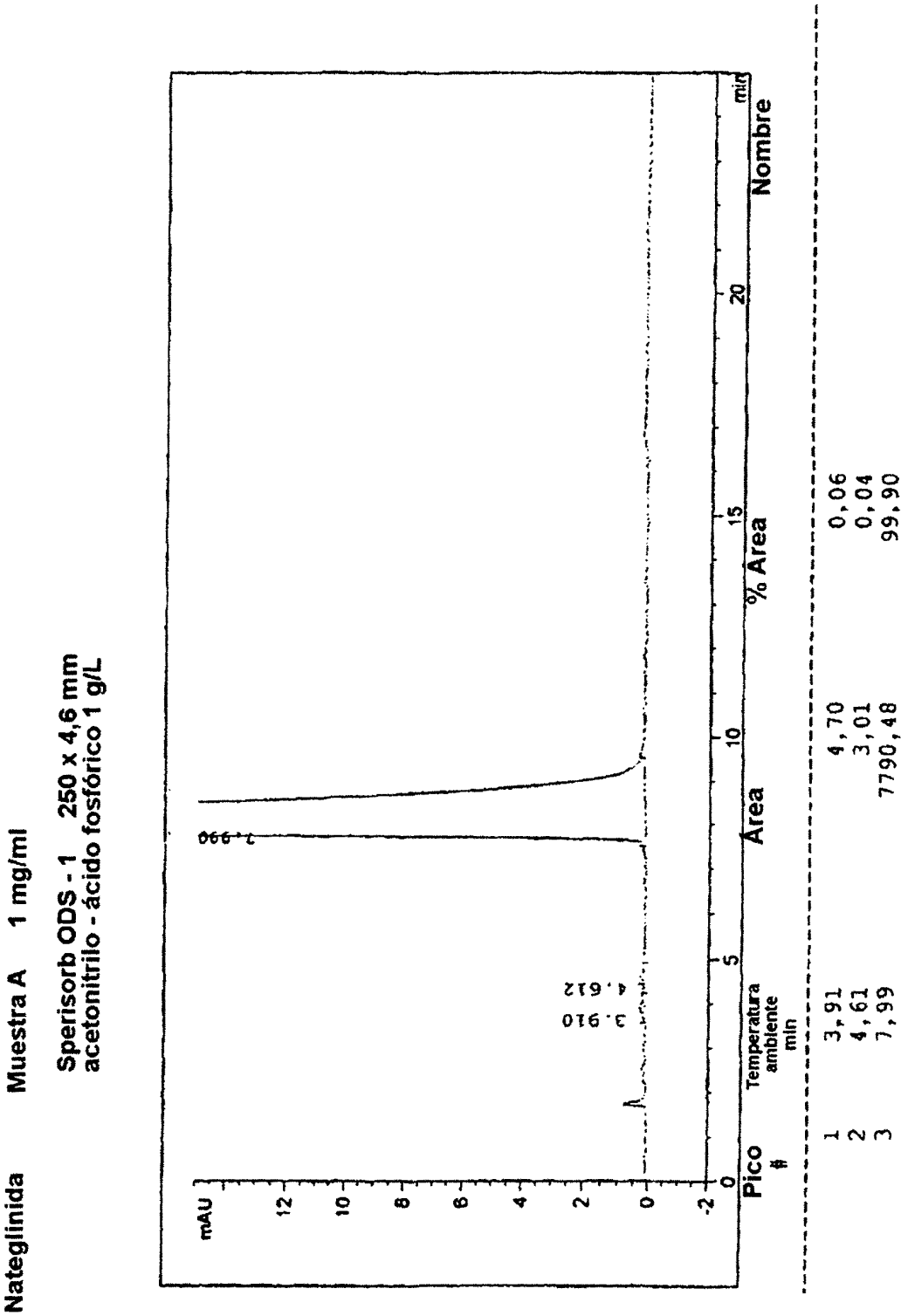


FIGURA 4

Nateglinida      Muestra B      1 mg/ml  
 Sperisorb ODS - 1    250 x 4,6 mm  
 acetonitrilo - ácido fosfórico 1 g/L

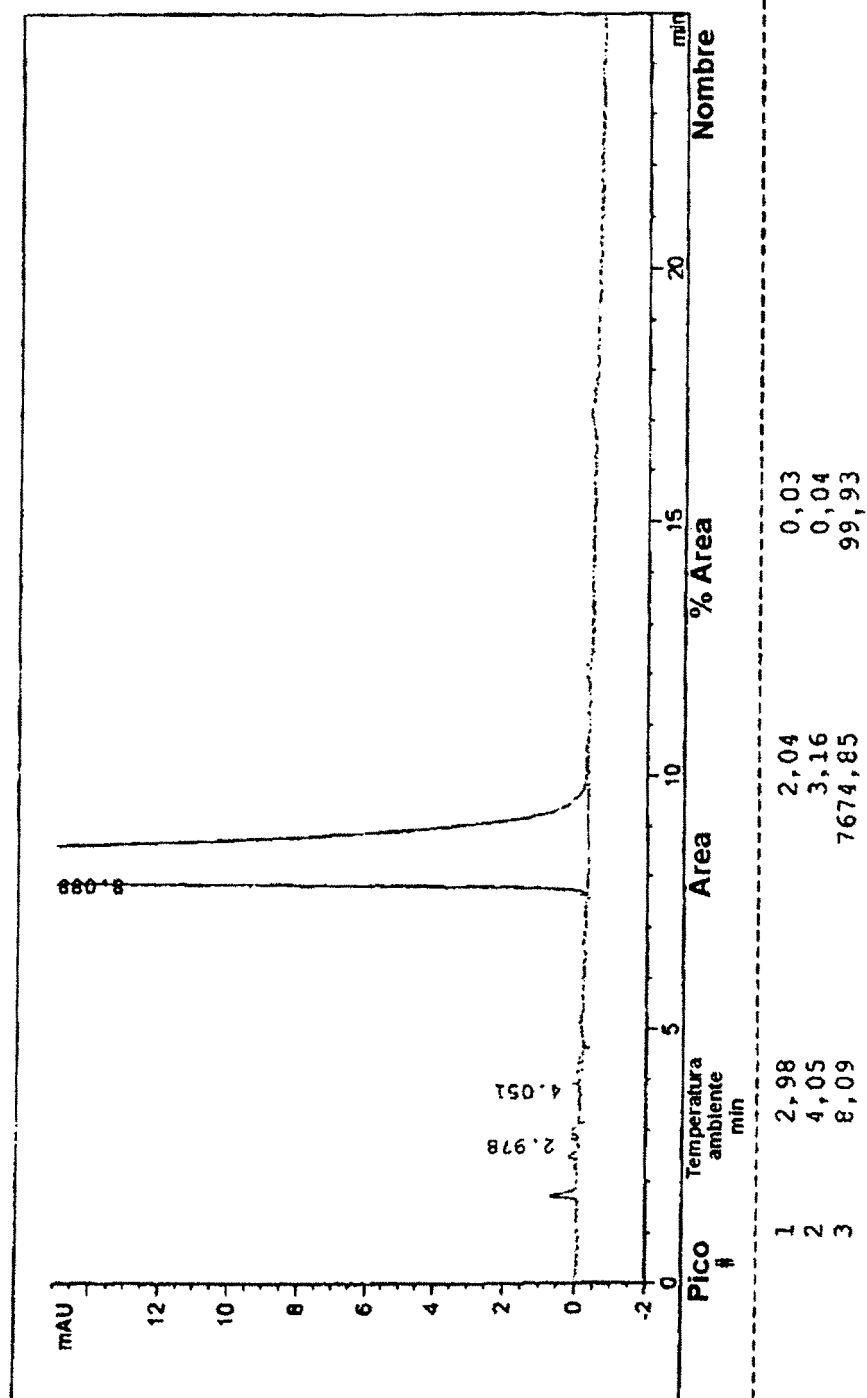


FIGURA 5

Nateglinida      Muestra C    1 mg/ml  
Sperisorb ODS - 1    250 x 4,6 mm  
acetonitrilo - ácido fosfórico 1 g/L

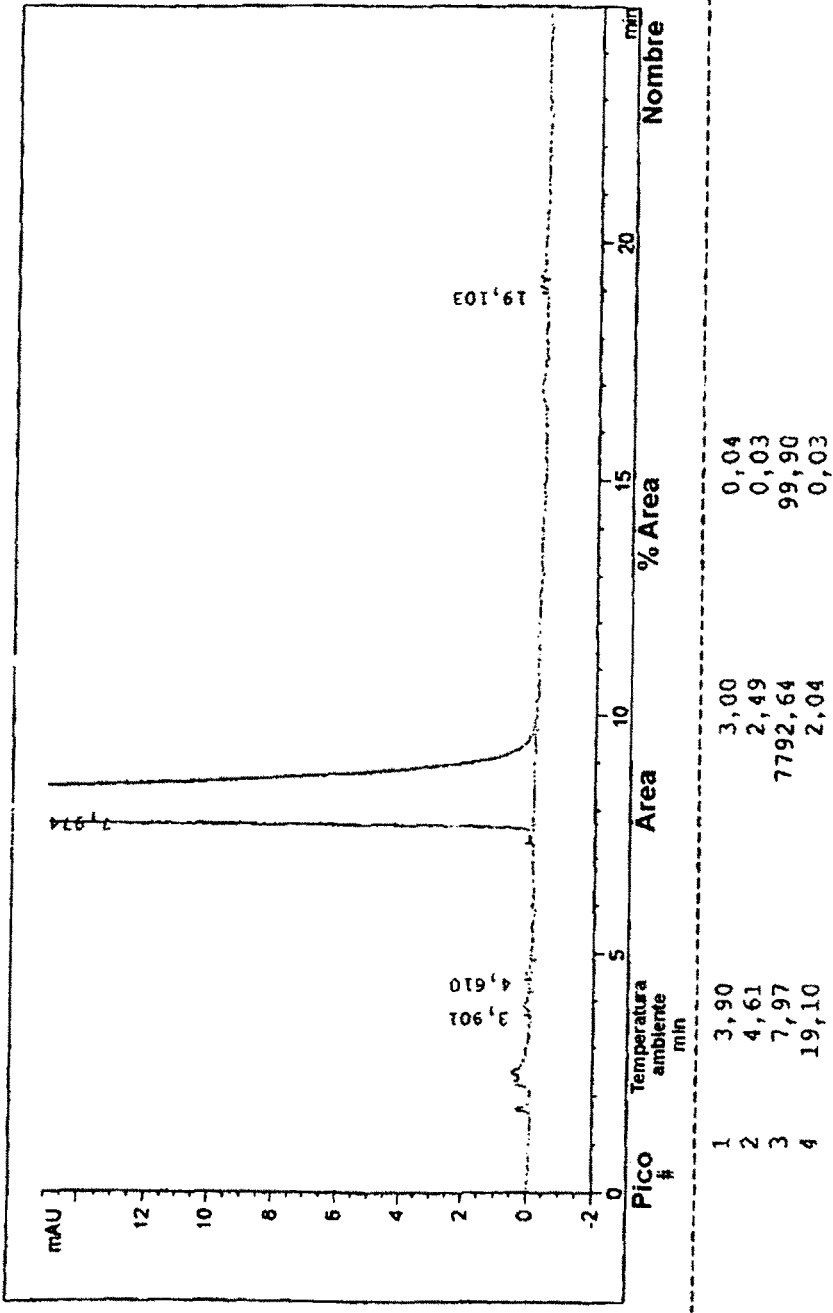


FIGURA 6

FIGURA 7

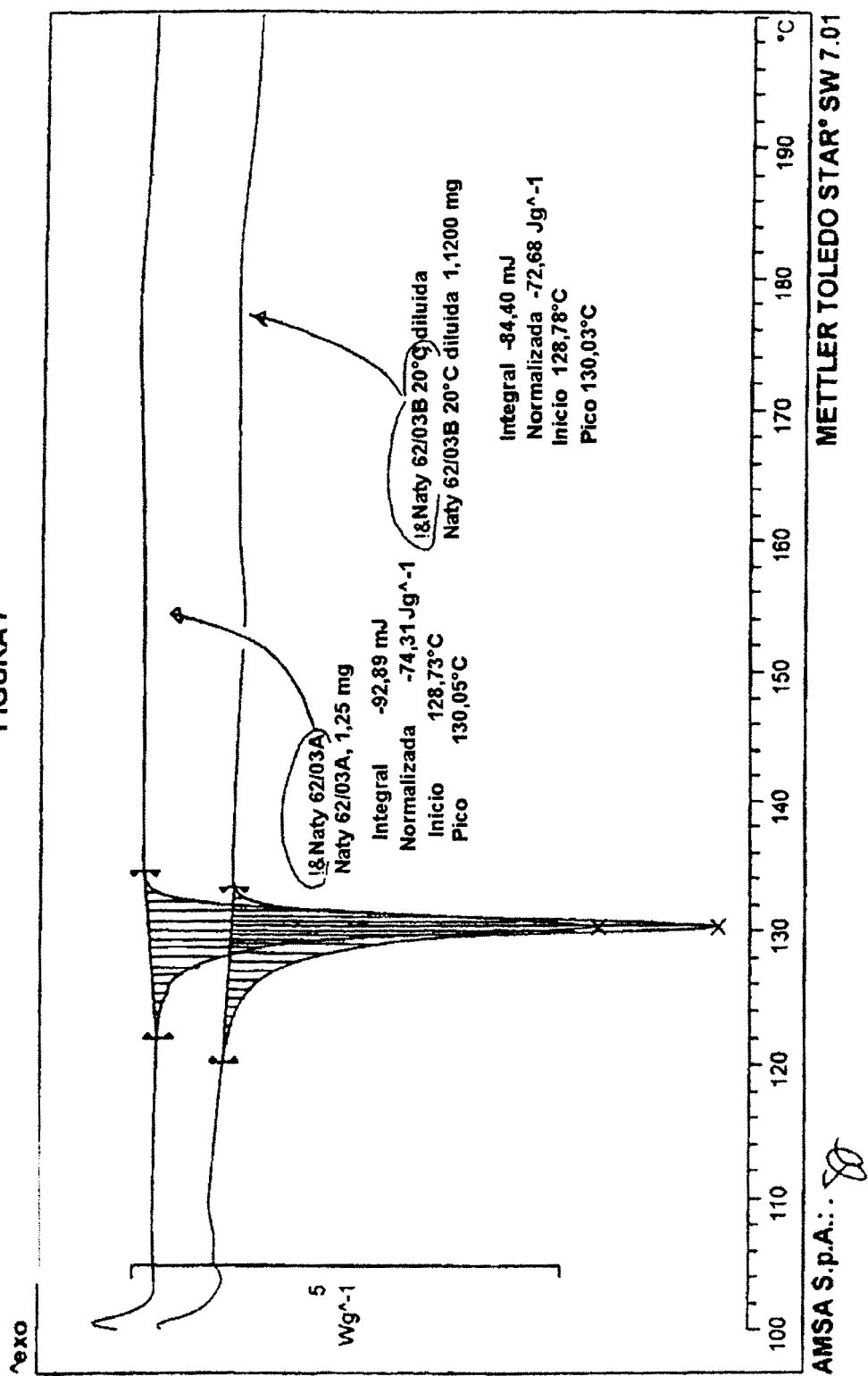


FIGURA 8

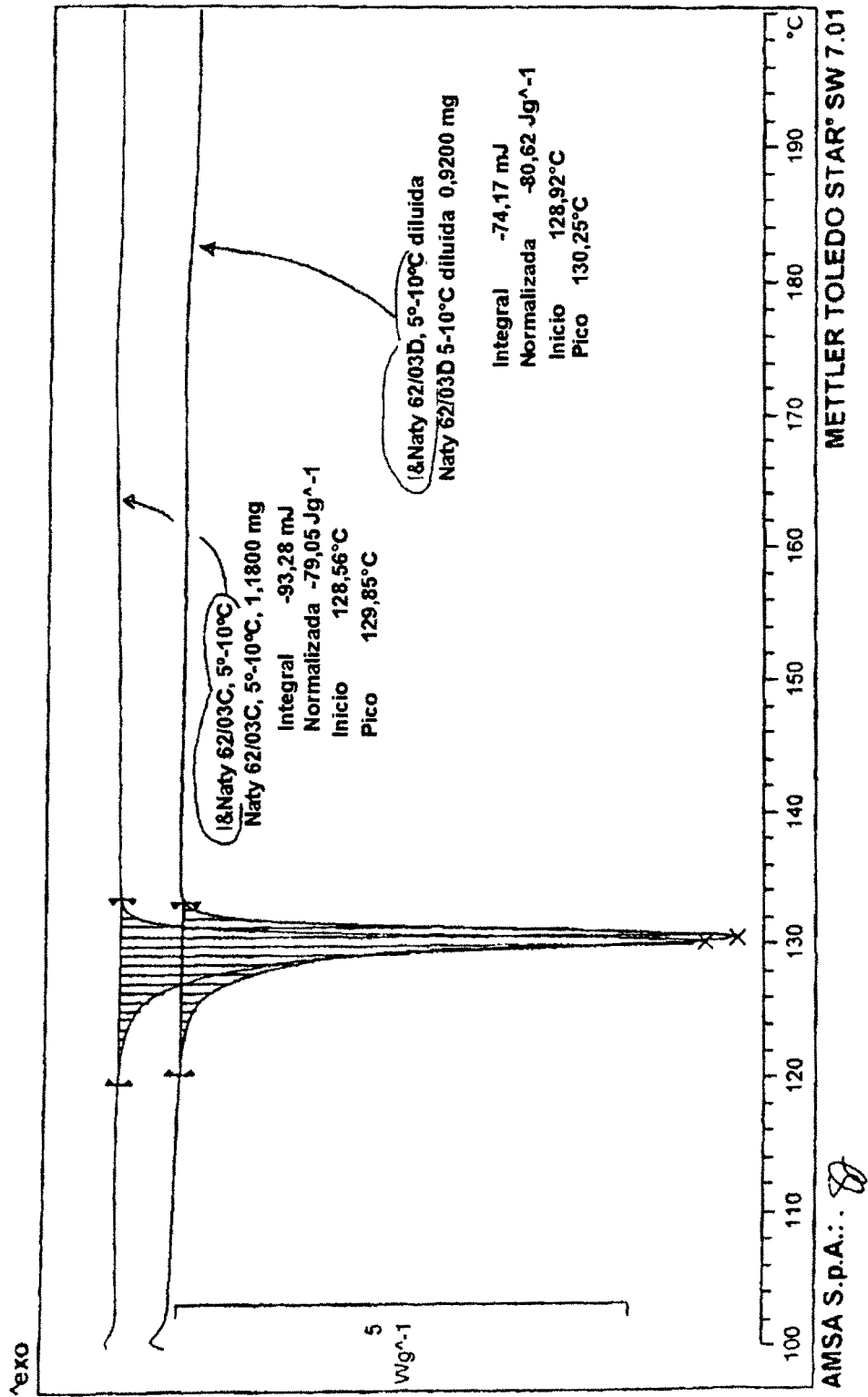


FIGURA 9

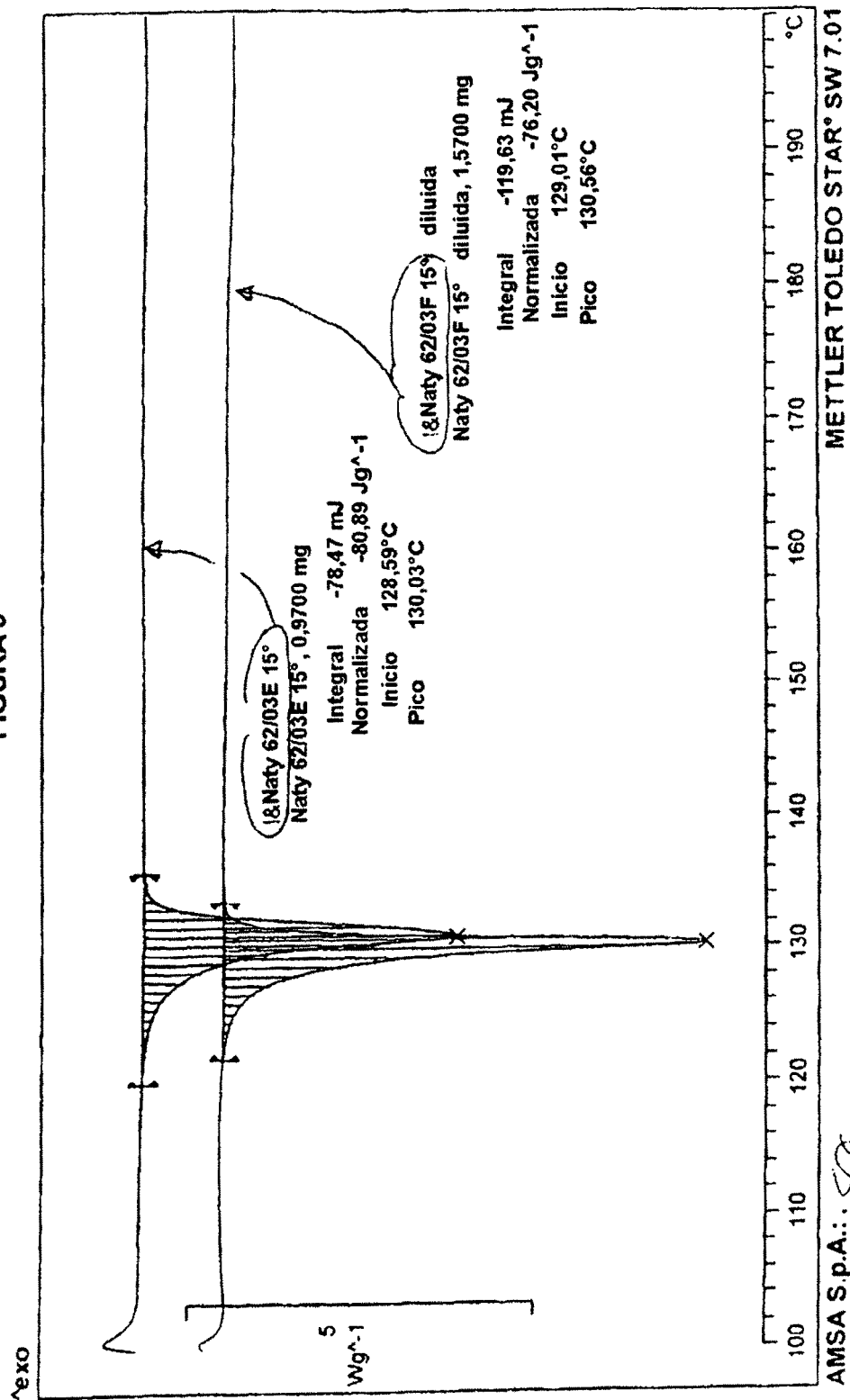
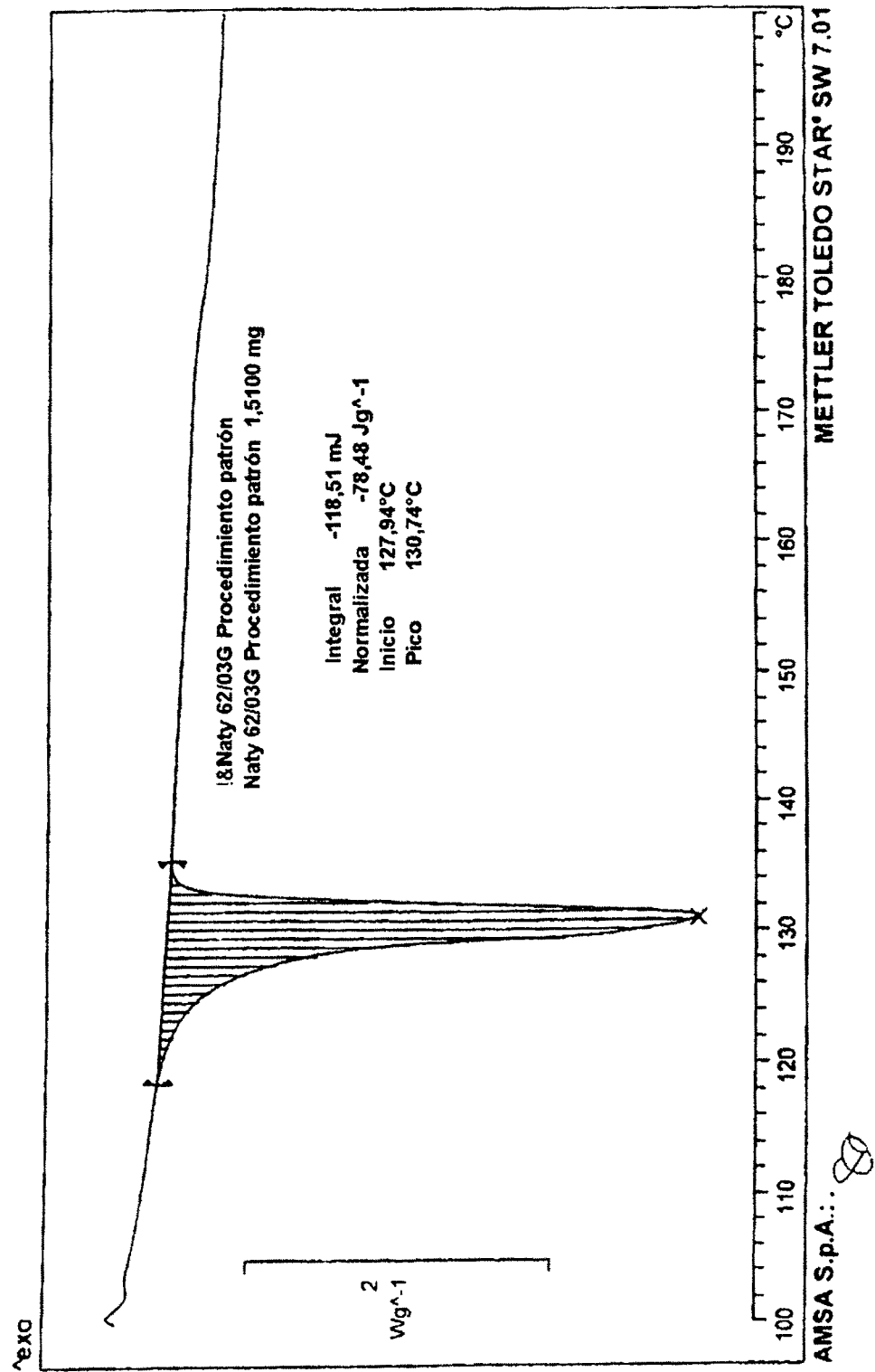
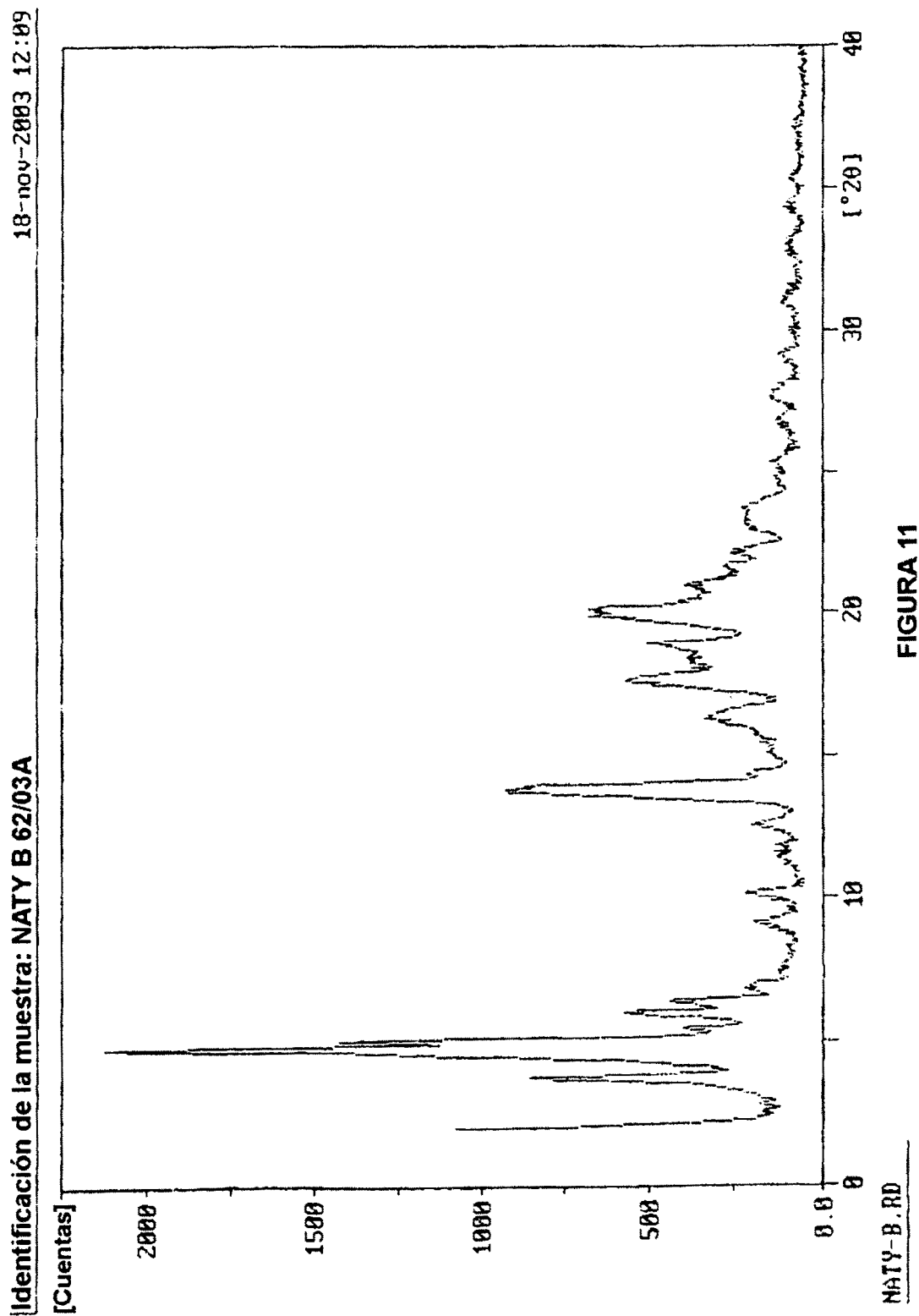


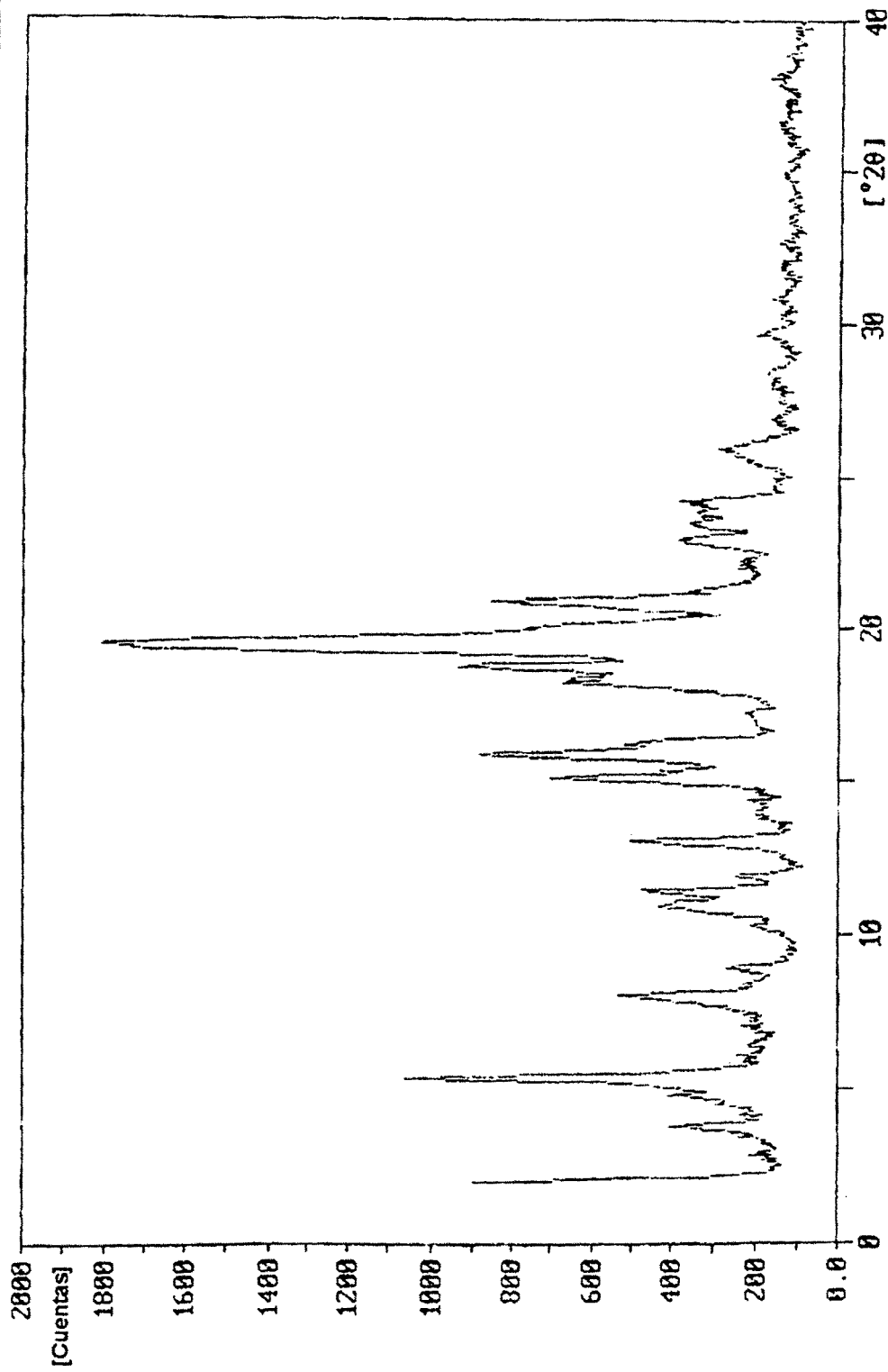
FIGURA 10





18-nov-2003 12:06

Identificación de la muestra: NATY H 71/03



NATY-H.RD

FIGURA 12

18-nov-2003 12:12

Identificación de la muestra: NATY MIX H + B 70/03B

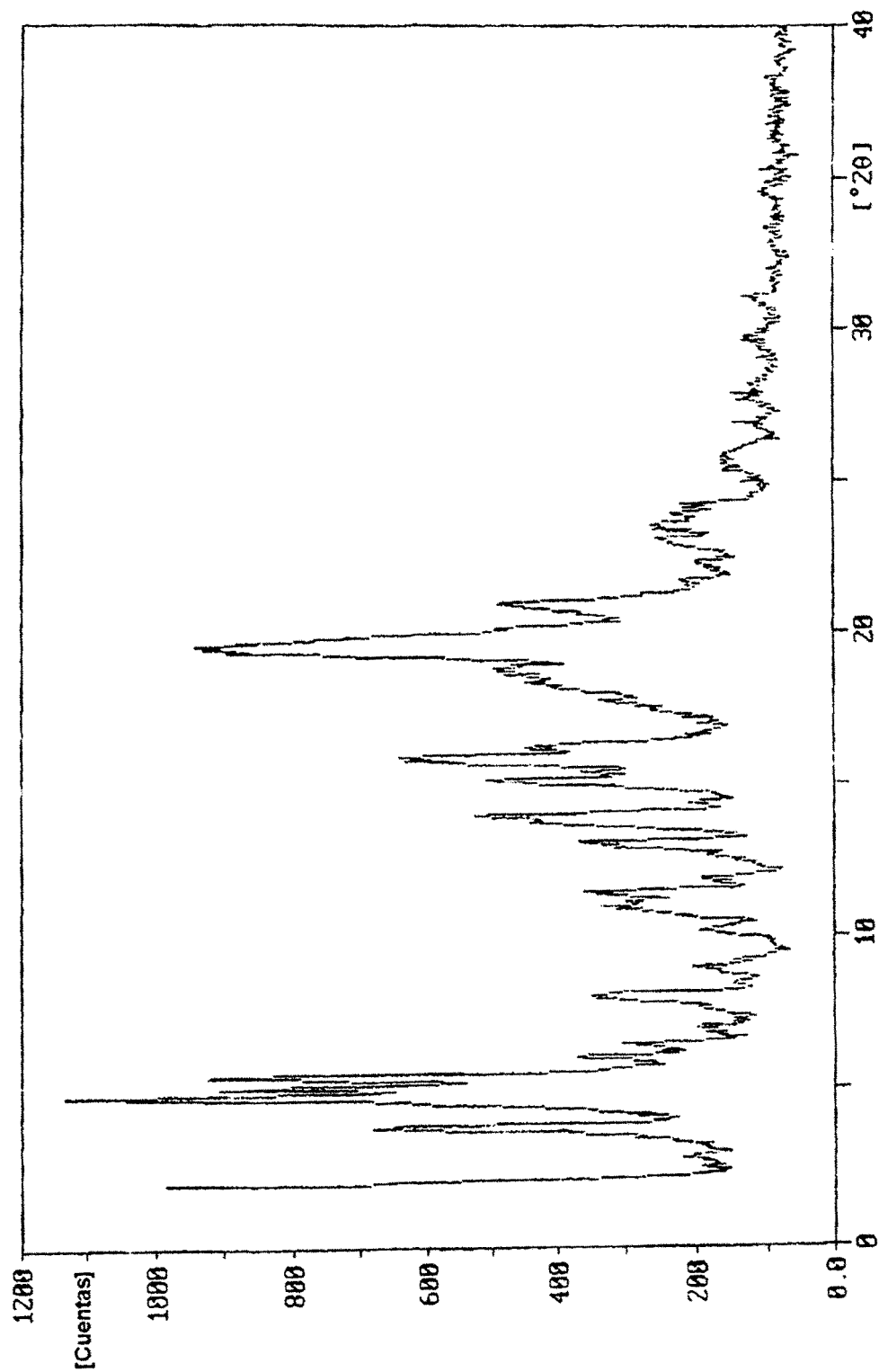


FIGURA 13

NATY-HB.RD