

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 003**

51 Int. Cl.:

C07J 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2016 PCT/EP2016/079013**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093192**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2016 E 16802053 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.10.2021 EP 3383885**

54 Título: **Cristalización de 25-hidroxi-7-deshidrocolesterol**

30 Prioridad:

30.11.2015 EP 15197036

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

15.03.2022

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**SCHUETZ, JAN y
WAECHTER, RALPH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 900 003 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

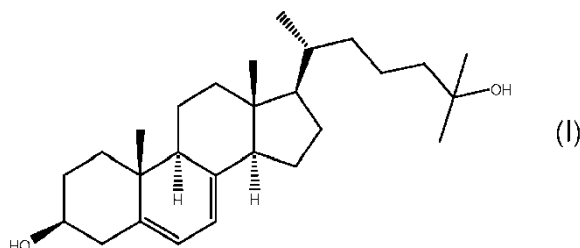
Cristalización de 25-hidroxi-7-deshidrocolesterol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo de la vitamina D, particularmente a 25-hidroxi-vitamina D3 (=HyD), o a su precursor de fórmula (I) (= 25-hidroxi-7-deshidrocolesterol) (=HyDHC).

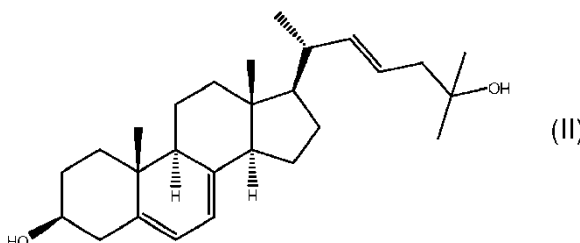
10 **Antecedentes de la invención**

El compuesto de fórmula (I) (=HyDHC) es un producto intermedio importante en la síntesis de 25-hidroxi-vitamina D3 (=HyD) (=calcidiol).



15 El compuesto de fórmula (I) puede sintetizarse en una síntesis de múltiples etapas a partir de desmosterol o a partir del colest-5,7,24-trien-3 β -ol correspondiente usando un aducto de Diels-Alder tal como se da a conocer en el documento WO 93/21204 A1.

20 Se ha observado que el compuesto de fórmula (I) comprende cantidades altas relativas de la impureza de fórmula (II) (= 3 β -colesta-5,7,22-trien-3,25-diol)



25 Como este compuesto de fórmula (II) difiere solo en un doble enlace C=C (en la posición de carbono 22) del compuesto de fórmula (I), los dos compuestos tienen propiedades físicas muy similares.

30 Cuando el compuesto (I) se transforma a 25-hidroxi-vitamina D3 (=HyD) usando una etapa de reacción fotoquímica, entonces la impureza, es decir el compuesto de fórmula (II), se transforma de manera análoga a una impureza en el producto final objetivo (HyD).

Por tanto, se desea evitar o reducir enormemente tales impurezas en el producto final.

35 Shul'man A.I. *et al.*, J.Org. Chem. USSR vol. 24(11), 2111-2115 (1988) dan a conocer que el colest-5,7-dien-3 β -25-diol puede obtenerse a partir de la oximercuración selectiva de colest-5,7,24-trien-3 β -25-ol seguida de reducción con borohidruro de sodio.

40 Shul'man A.I. *et al.*, J. Gen. Chem. USSR vol. 58(1), 191-198 (1988) dan a conocer que el colest-5,7-dien-3 β -25-diol puede obtenerse mediante la reducción del respectivo 24,25-epóxido de fórmula (X).

El documento CN 104 910 231 da a conocer un método de síntesis para 25-hidroxi-7-deshidrocolesterol a partir de 25-hidroxi-7-ceto-colesterol.

45 El documento US 4.116.985 da a conocer un proceso de síntesis que proporciona una mezcla 85:15 de colest-5,7-dien-3 β -25-diol y colest-5,7,22-trien-3 β -25-diol a partir de colest-5,7,22-trien-3 β -25-diol y Redal®, es decir un hidruro de litio-aluminio específico, y dicloruro de bispentadienilcirconio. Mediante la extracción con cloroformo y la entrega de los cristales obtenidos mediante evaporación a ciclos de reacción repetitivos que usan los compuestos reactivos anteriores se ha aislado colest-5,7-dien-3 β -25-diol. Este proceso usa el colest-5,7,22-trien-3 β -25-diol

como producto de partida e implica un complejo de circonio y un agente reductor muy específico. La repetición de la reacción de reducción es muy laboriosa y cara.

5 Moiseenkov A.M. *et al.*, J. Bioorg. Chem. USSR vol. 9(1), 72-75 (1983) dan a conocer que puede obtenerse 25-hidroxi-
 hidroxiprovitamina D3 a partir de colest-5,7,22-trien-3 β -25-diol y un aluminato de sodio específico, y dicloruro de
 bis(ciclopentadienil)circonio. Mediante la extracción con cloroformo y la entrega de los cristales obtenidos mediante
 evaporación a un segundo ciclo de reacción que usan los compuestos reactivos anteriores se ha aislado colest-5,7-
 10 dien-3 β -25-diol. Además, este proceso usa el colest-5,7,22-trien-3 β -25-diol como producto de partida e implica un
 complejo de circonio y un agente reductor muy específico. La repetición de la reacción de reducción es muy laboriosa
 y cara.

Sumario de la invención

15 Por tanto, el problema que debe solucionarse mediante la presente invención es proporcionar un método eficiente de
 purificación de HyDHC y reducir enormemente su cantidad de la impureza de fórmula (II).

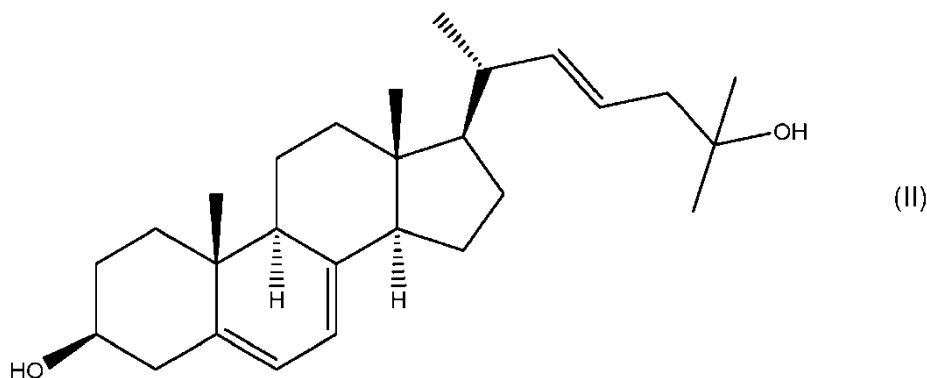
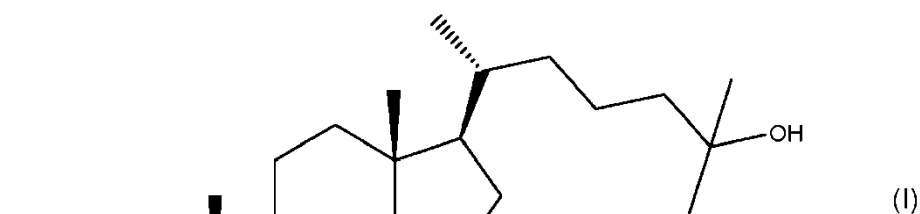
20 Sorprendentemente, se ha encontrado que puede purificarse el HyDHC mediante el método de purificación según la
 reivindicación 1. En particular, se ha encontrado que una cristalización que usa un sistema de disolvente único puede
 ofrecer una solución a dicho problema.

25 Aspectos adicionales de la invención son el objeto de reivindicaciones independientes adicionales. Realizaciones
 particularmente preferidas son el objeto de las reivindicaciones dependientes.

30 Es muy sorprendente que los compuestos de fórmula (I) y (II) pueden separarse uno de otro por medio de cristalización,
 ya que particularmente las dos moléculas son muy similares entre sí. Ambos compuestos tienen dos grupos alcohol
 que están separados por una entidad C₂₂ hidrófoba voluminosa, que difieren solo en la existencia de un único doble
 enlace carbono-carbono situado muy lejos de los dos grupos hidroxilo.

Descripción detallada de la invención

35 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método de purificación de compuesto de fórmula (I) que
 comprende la etapa de cristalización de compuesto de fórmula (I) a partir de una composición que comprende el
 compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II)



y un sistema de disolvente

40 caracterizado porque el sistema de disolvente es o bien

i) etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol;

o bien

ii) una mezcla binaria o terciaria o cuaternaria de etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol;

o bien

iii) una mezcla de al menos uno de los disolventes del grupo que consiste en etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol y 2-butanol con metanol y/o con un alcohol C₅ - C₆, con la condición de que la cantidad total de etanol y 1-propanol y 2-propanol y 2-metil-1-propanol y 1-butanol y 2-butanol sea igual al o más del 50% en peso del sistema de disolvente.

“HyDHC” se usa en el presente documento como una abreviatura para compuesto de fórmula (I).

“DDH-HyDHC” se usa en el presente documento como una abreviatura para compuesto de fórmula (II).

Toda indicación del % en este documento es % en peso a menos que se indique lo contrario.

Es muy sorprendente que los compuestos de fórmula (I) y (II) puedan separarse uno de otro por medio de cristalización.

El compuesto de fórmula (II) es una impureza que está presente en la producción de compuesto (I).

El presente proceso se refiere a una cristalización de compuesto a partir de un sistema de disolvente.

El término “sistema de disolvente” se refiere o bien a un único disolvente o bien a una mezcla de disolventes.

Hemos encontrado que las tres realizaciones diferentes de un sistema de disolvente de este tipo son efectivas en dicho proceso de purificación:

i) etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol;

o

ii) una mezcla binaria o terciaria o cuaternaria de etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol;

o

iii) una mezcla de al menos uno de los disolventes del grupo que consiste en etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol y 2-butanol con metanol y/o con un alcohol C₅ - C₆, con la condición de que la cantidad total de etanol y 1-propanol y 2-propanol y 2-metil-1-propanol y 1-butanol y 2-butanol sea igual al o más del 50% en peso del sistema de disolvente.

En todas estas tres realizaciones, el punto clave es la presencia obligatoria de al menos etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol.

Se ha encontrado que la separación ya no es posible o al menos es mucho menos efectiva si se usa un sistema de disolvente diferente.

Particularmente, se ha mostrado que ni el metanol ni alcoholes superiores (superiores a C₅) son adecuados para su uso como único disolvente en el sistema de disolvente.

En una realización preferida del sistema de disolvente i), el sistema de disolvente usado para la cristalización es etanol o 1-propanol o 2-propanol.

En una realización más preferida del sistema de disolvente i), el sistema de disolvente usado para la cristalización es 2-propanol.

En una realización preferida del sistema de disolvente ii), el sistema de disolvente usado para la cristalización una mezcla binaria o terciaria de etanol o 1-propanol o 2-propanol. Se prefiere que el 2-propanol forme parte de la mezcla binaria o terciaria y que particularmente la cantidad en peso de 2-propanol sea la parte en peso principal de un sistema de disolvente de este tipo.

En una realización muy preferida del sistema de disolvente ii), el sistema de disolvente usado para la cristalización es una mezcla binaria de etanol y 2-propanol. Se prefiere que la relación en peso de 2-propanol:etanol sea menor de 1.

5 En una realización preferida del sistema de disolvente iii), el sistema de disolvente usado para la cristalización es una mezcla o bien de

metanol y 2-propanol (=metanol/2-propanol)

de

10 metanol y 1-propanol (=metanol/1-propanol)

o bien de

15 metanol y 1-propanol y 2-propanol (= metanol/1-propanol/2-propanol)

o bien de

20 metanol y etanol y de 2-propanol (=metanol/etanol/2-propanol), particularmente una mezcla de metanol y 2-propanol.

Tal como ya se ha mencionado anteriormente, en cualquier sistema de disolvente iii) existe la condición de que la cantidad total de etanol y 1-propanol y 2-propanol sea igual al o más del 50% en peso del sistema de disolvente

25 En una realización preferida, el sistema de disolvente usado para la cristalización es una mezcla de al menos uno de los disolventes del grupo que consiste en etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol y 2-butanol con metanol y/o con un alcohol C₅- C₆, con la condición de que la cantidad total de etanol y 1-propanol y 2-propanol y 2-metil-1-propanol y 1-butanol y 2-butanol sea más del 60% en peso, particularmente más del 65% en peso, preferiblemente más del 70% en peso, más preferiblemente más del 75% en peso.

30 La cristalización es un proceso de purificación en sí conocido. Particularmente fáciles de separar son moléculas de diferentes estructuras. Sin embargo, se conoce que la separación de moléculas, particularmente moléculas de mayores pesos moleculares, que tienen los mismos grupos funcionales y estructura similar son muy difíciles de separar mediante cristalización.

35 Más específicamente, el método de purificación descrito anteriormente comprende las etapas de

40 a) disolver la composición que comprende compuesto de fórmula (I) y compuesto de fórmula (II) a una temperatura ($T_{disol.}$) por encima de 40°C en el sistema de disolvente usado para la cristalización para dar una disolución **A** que comprende compuesto de fórmula (I) y compuesto de fórmula (II)

45 b) enfriar la disolución **A** que comprende compuesto de fórmula (I) y compuesto de fórmula (II) obtenida mediante la etapa a) hasta una temperatura ($T_{enfr.}$) de 30°C o menor para dar cristales de compuesto de fórmula (I)

c) aislar los cristales de compuesto de fórmula (I).

50 Particularmente, la temperatura ($T_{disol.}$) en la etapa a) está por encima de 60°C, particularmente a la temperatura de ebullición del sistema de disolvente o a una temperatura que es como máximo 10°C, preferiblemente como máximo 5°C, menor que la temperatura de ebullición del disolvente, mientras que la temperatura de ebullición del disolvente se mide a 1013 mbar.

55 Se prefiere usar reflujo del disolvente o del disolvente que tiene el menor punto de ebullición en el caso de que se use una mezcla de disolventes como sistema de disolvente.

Para una cristalización lo más eficiente, se prefiere que la cantidad de la composición específica que comprende compuesto de fórmula (I) y compuesto (II) se seleccione en la etapa a) tan alta como sea posible dando como resultado una disolución todavía transparente a dicha temperatura.

60 Al enfriar la disolución **A** en la etapa b), la disolución se supersatura y finalmente se forman cristales de compuesto de fórmula (I) que se aíslan en la etapa c).

65 Como método de aislamiento para la etapa c) pueden usarse una variedad de métodos. Particularmente, los cristales de compuesto de fórmula (I) se aíslan mediante filtración o centrifugación. Lo más preferiblemente, los cristales de fórmula (I) se aíslan mediante filtración.

Además, se prefiere que durante la etapa b), particularmente en la primera fase del enfriamiento, se añadan cristales de siembra (inoculación) a la disolución **A**, para iniciar los crecimientos de cristales.

5 Se prefiere que la temperatura ($T_{enfr.}$) en la etapa b) esté en el intervalo de -10°C a 15°C, particularmente en el intervalo de 0°C a 10°C.

10 Se prefiere que la diferencia de temperatura entre la temperatura de disolución, es decir la temperatura $T_{disol.}$ en la etapa a) y la temperatura obtenida mediante la etapa de enfriamiento b), es decir la temperatura tras el enfriamiento $T_{enfr.}$, sea de al menos 20K, más preferiblemente al menos 40 K, incluso más preferiblemente al menos 50 K, lo más preferiblemente al menos 60 K.

15 La duración de mantener la composición y el sistema de disolvente a la temperatura de disolución $T_{disol.}$ en la etapa a) se selecciona preferiblemente de modo que se asegure que la cantidad máxima de composición se disuelva a dicha temperatura.

20 La tasa de enfriamiento en la etapa b) se selecciona preferiblemente para obtener un buen equilibrio entre un enfriamiento lento para permitir una buena calidad de purificación y un enfriamiento rápido para obtener un proceso barato (consideración económica). Normalmente, una tasa de enfriamiento si 1-20 K/hora, particularmente 5-10 K/hora, mostró dar una buena purificación así como un coste de manipulación (trabajo/equipamiento) aceptable para el proceso de cristalización.

25 Como en cualquier proceso de purificación, se empieza a partir de una composición de diferentes sustancias, en el presente caso a partir de una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II). Tras la purificación, el compuesto deseado, en el presente caso el compuesto de fórmula (I), está presente en una pureza mayor, es decir la cantidad de compuestos no deseados (=impurezas) en el compuesto deseado es reducida en comparación con la situación antes de la purificación. En el presente caso, la impureza es el compuesto de fórmula (II).

30 Por tanto, está claro para cualquier experto en la técnica, que los cristales de fórmula (I) todavía comprenden impurezas en forma de compuesto de fórmula (II). Sin embargo, la cantidad de esta impureza de fórmula (II) en los cristales de compuesto de fórmula (I) es significativamente menor en comparación con la situación en la composición original que comprende compuesto de fórmula (I) y compuesto de fórmula (II) antes de la purificación.

35 Mediante la cristalización, el compuesto de fórmula (II) se acumula en el licor madre, que se obtiene en la etapa c) tras el aislamiento de cristales de compuesto de fórmula (I).

Como medio para evaluar la eficiencia de purificación pueden tenerse en cuenta los siguientes parámetros $C_{II,crist.}$, $C_{II,crist.}$ y $r_{LM/crist.}$

40 $C_{II,crist.}$ = concentración de DDH-HyDHC en cristales de HyDHC

$C_{II,LM}$ = concentración de DDH-HyDHC en el licor madre

$$r_{LM/crist.} = \frac{C_{II,LM}}{C_{II,crist.}}$$

45 La cantidad de compuesto (II) puede determinarse mediante HPLC/MS de cualquiera de los cristales de HyDHC o el licor madre.

50 Cuanto menor sea $C_{II,crist.}$, más puros son los cristales de compuesto de fórmula (I). Cuanto mayor sea $C_{II,LM}$, más eficientemente se separa el compuesto de fórmula (II) por medio del sistema de disolvente.

55 Para un proceso industrial es preferible que el rendimiento de cristalización, es decir la relación en peso de cantidad de compuesto de fórmula (I) (=HyDHC) tras la cristalización con respecto a la cantidad de compuesto de fórmula (I) antes de la cristalización sea tan alta como sea posible.

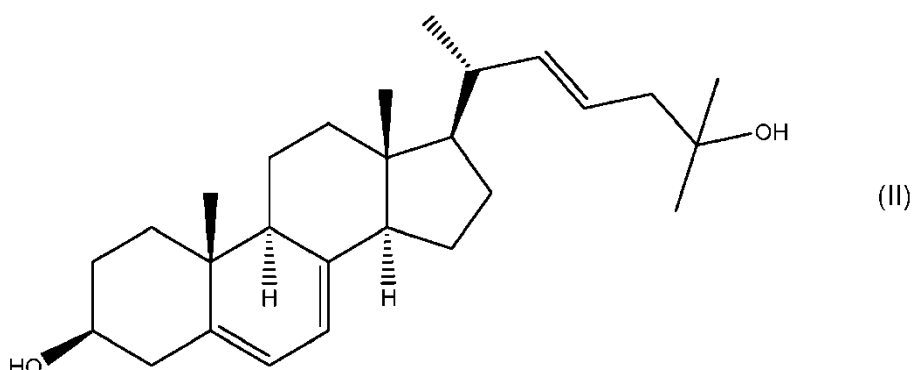
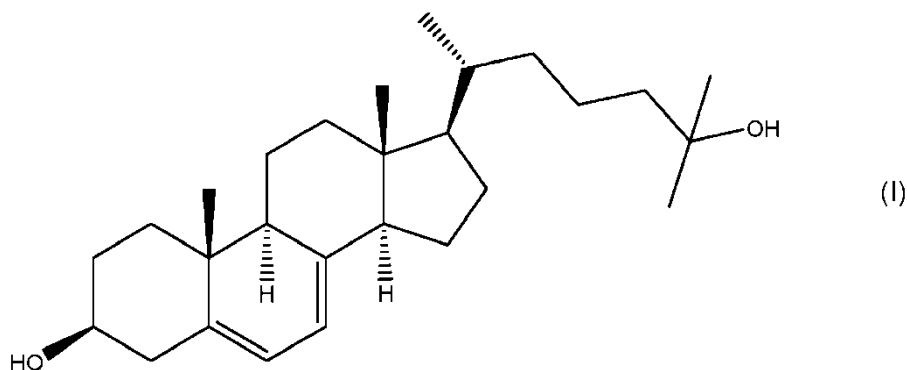
Por tanto, en una realización preferida, el método de purificación de no solo da como resultado cristales de compuesto de fórmula de fórmula (I) en alta pureza, sino que también en un alto rendimiento de cristalización, en el caso de 2 o más ciclos de cristalización en un rendimiento de cristalización global alto.

60 Mediante recristalizaciones puede mejorarse la purificación. Por tanto, usar un método de purificación que tiene 2 o más ciclos de cristalización puede aumentar adicionalmente el grado de purificación. En este caso, para cualquier recristalización adicional, los cristales de fórmula (I) aislados en la etapa c) se disuelven en el sistema de disolvente a la temperatura ($T_{disol.}$) de la etapa a), seguido de la etapa b) y c).

Sin embargo, como cualquier recristalización adicional aumenta significativamente el coste de purificación, se prefiere tener un proceso de purificación que tenga una purificación tan alta como sea posible usando una única cristalización.

5 Se prefiere que el método de purificación descrito anteriormente dé como resultado compuesto de fórmula (I) purificado que comprende compuesto de fórmula (II) como impureza en una cantidad de menos del 0,40% en peso, preferiblemente menos del 0,20% en peso, más preferiblemente menos del 0,15% en peso, incluso más preferiblemente menos del 0,10% en peso, lo más preferiblemente menos del 0,07% en peso, en relación con el peso de compuesto de fórmula (I).

10 Se da a conocer una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II), que no forma parte de las reivindicaciones de la invención, caracterizada porque la cantidad de compuesto de fórmula (II) es de como máximo el 0,40% en peso, preferiblemente como máximo el 0,20% en peso, más preferiblemente como máximo el 0,15% en peso, incluso más preferiblemente como máximo el 0,10% en peso, lo más preferiblemente menos de como máximo el 0,07% en peso, en relación con el peso de compuesto de fórmula (I).



20 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un sistema de disolvente que es o bien

i) etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol;

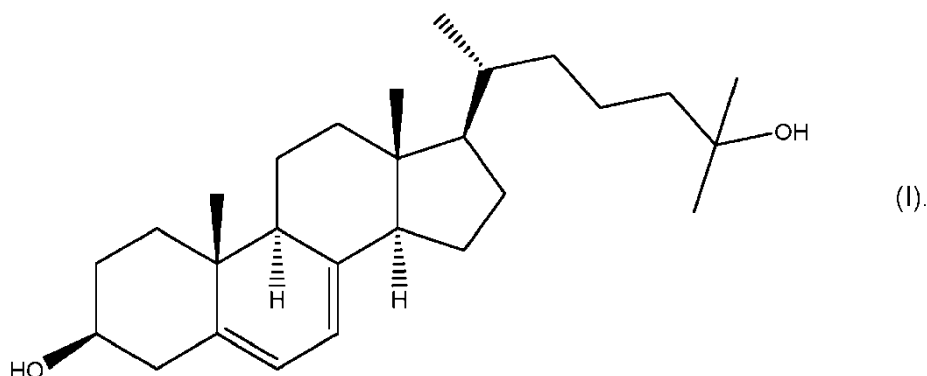
25 o bien

ii) una mezcla binaria o terciaria o cuaternaria de etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol;

30 o bien

iii) una mezcla de al menos uno de los disolventes del grupo que consiste en etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol y 2-butanol con metanol y/o con un alcohol C₅ - C₆, con la condición de que la cantidad total de etanol y 1-propanol y 2-propanol y 2-metil-1-propanol y 1-butanol y 2-butanol sea igual al o más del 50% en peso del sistema de disolvente.

35 para la cristalización de compuesto de fórmula (I) a partir de una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II)



Los compuestos de fórmula (I) y (II) ya se han descrito anteriormente en gran detalle.

5 Hemos mostrado anteriormente en gran detalle que dicho sistema de disolvente puede usarse muy eficientemente para la purificación de compuesto (I) que implica una cristalización.

Además, las realizaciones preferidas de un sistema de disolvente de este tipo ya se han mostrado en gran detalle.

10 Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes experimentos.

Métodos experimentales

15

Las cantidades de compuesto de fórmula (II) (=DDH-HyDHC) se determinan mediante HPLC/MS:

Columna: sílice modificada polar, vol. de inyección 50 μ l, eluyente: *tert*-butilmetil éter/metanol = 10/90, detección 284 nm + detector de MS.

20

Tiempos de retención: HyDHC: 19,5 min, DDH-HyDHC: 16,5 min.

Serie experimental 1: Cristalización a partir de diferentes disolventes

25 Se ha disuelto 1 g de cristales de HyDHC que tienen una impureza del 0,5% de DDH-HyDHC con agitación en la respectiva cantidad del sistema de disolvente tal como se indica en la tabla 1 en un matraz de vidrio a la temperatura de reflujo del sistema de disolvente para dar una disolución homogénea. La cantidad de sistema de disolvente se seleccionó para obtener una disolución transparente persiguiendo la concentración máxima de HyDHC.

30 La agitación se ha detenido y la disolución se ha enfriado a una tasa de enfriamiento de 10 K/h hasta 20°C ($=T_{enfr.}$). Durante el enfriamiento, la disolución se ha inoculado cada 30 minutos añadiendo semillas de cristales individuales de HyDHC.

Finalmente, los cristales formados se han separado mediante filtración sobre una frita de vidrio sinterizado D3 a presión reducida y se secaron hasta que el peso de los cristales permaneció constante.

35

La cantidad de DDH-HyDHC se ha determinado en los cristales de HyDHC aislados, o en el licor madre, y se indica como $C_{II,crist.}$ o como $C_{II,LM}$ como en la tabla 1.

40

Tabla 1 Cristalización usando una clase diferente de sistemas de disolvente.

Ejemplo	Sistema de disolvente (vol./vol.)	Volumen de sistema de disolvente [ml]	$C_{II,crist.}$	$C_{II,LM}$	$r_{LM/crist.}$
1	IPA	30	0,38%	0,94%	2,5
2	IPA/MeOH (30/5)	35	0,3%	1,06%	3,5
3	IPA/MeOH (20/20)	40	0,38%	1,16%	3,1
4	IPA/MeOH (40/4)	44	0,39%	0,93%	2,4
5	EtOH	30	0,36%	1,0%	2,8
Ref.1	MeOH	50	0,59%	1,02%	1,7
Ref.2	THF	15	0,56%	1,2%	2,1
Ref.3	tolueno	45	0,47%	1,18%	2,5

IPA = 2-propanol
 MeOH = metanol
 EtOH = etanol
 THF = tetrahidrofurano

$$r_{LM/crist.} = C_{II,LM} / C_{II,crist.}$$

Como puede verse a partir de los ejemplos en la tabla 1, la purificación depende enormemente del sistema de disolvente usado.

Serie experimental 2: Grado de purificación durante el enfriamiento

Se disolvió 1 g de cristales de HyDHC que tienen una impureza del 0,5% de DDH-HyDHC en 30 ml de 2-propanol a 83°C y se enfrió hasta 0°C (= $T_{enfr.}$) a una tasa de enfriamiento de 10 K/h. Durante el enfriamiento, la disolución se ha inoculado cada 30 minutos añadiendo semillas de cristales individuales de HyDHC. Durante el enfriamiento a la temperatura $T_{anál.}$, tal como se indica en la tabla 2, se ha tomado una muestra analítica de disolución y cristales de la que se ha determinado la cantidad de DDH-HyDHC en los cristales, o en el licor madre, tal como en la serie experimental 1. Los valores encontrados se indican como $C_{II,crist.}$ o como $C_{II,LM}$ como en la tabla 2.

Tabla 2 Cristalización: Grado de purificación durante el enfriamiento.

Ejemplo 6							
$T_{anál.}$	60°C	50°C	40°C	30°C	20°C	10°C	0°C
$C_{II,crist.}$	0,36%	0,39%	0,37%	0,39%	0,38%	0,37%	0,31%
$C_{II,LM}$	0,52%	0,60%	0,65%	0,78%	0,85%	0,99%	1,64%
$r_{LM/crist.}$	1,4	1,5	1,7	2	2,2	2,6	5,3

$$r_{LM/crist.} = C_{II,LM} / C_{II,crist.}$$

Como puede verse a partir de la tabla 2, la purificación se mejora particularmente cuando los cristales se forman a temperaturas muy bajas, particularmente por debajo de 10°C.

Serie experimental 3: Grado de purificación a diferente temperatura final de enfriamiento

Se disolvió 1 g de cristales de HyDHC que tienen una impureza del 0,5% de DDH-HyDHC en 30 ml de 2-propanol a 83°C y se enfrió hasta 20°C, o 0°C o -20°C a una tasa de enfriamiento de 10 K/h. A 70°C se ha inoculado la disolución añadiendo semillas de cristales individuales de HyDHC. Tras el aislamiento de los cristales formados mediante filtración sobre una frita de vidrio sinterizado D3 a presión reducida hasta que el peso de los cristales permaneció constante, se ha determinado la cantidad de DDH-HyDHC en los cristales de HyDHC aislados, o en el licor madre, y se indica como $C_{II,crist.}$ o como $C_{II,LM}$ como en la tabla 3. Además, se ha determinado el rendimiento. El rendimiento es la relación del peso de cristales obtenidos tras la separación con respecto al peso de cristales usados cuando se disuelve (es decir en este caso 1 g).

Tabla 3 Cristalización: Grado de purificación a diferente temperatura final de enfriamiento.

Ejemplo	$T_{enfr.}$ [°C]	$C_{II,crist.}$	$C_{II,LM}$	$r_{LM/crist.}$	Rendimiento [%]
1	20	0,38	0,94	2,5	
7	0	0,31	1,64	5,3	79
8	-20	0,35	2,64	7,6	86

$$r_{LM/crist.} = C_{II,LM} / C_{II,crist.}$$

Los resultados de la tabla 3 muestran que usar una temperatura final de enfriamiento ($T_{enfr.}$) muy baja es muy ventajoso en vista de optimizar la pureza y del rendimiento ya para una única cristalización.

Serie experimental 4: Grado de purificación a diferente temperatura final de enfriamiento

En otro experimento se ha disuelto 1 g de cristales de HyDHC que tienen una impureza del 0,5% de DDH-HyDHC con agitación en la respectiva cantidad del sistema de disolvente tal como se indica en la tabla 4 en un matraz de vidrio a

la temperatura de reflujo del sistema de disolvente para dar una disolución homogénea. La cantidad de sistema de disolvente se seleccionó para obtener una disolución transparente persiguiendo la concentración máxima de HyDHC.

5 La agitación se ha detenido y la disolución se ha enfriado a una tasa de enfriamiento de 10 K/h hasta 20°C o hasta 0°C ($=T_{enfr.}$). Durante el enfriamiento, la disolución se ha inoculado cada 30 minutos añadiendo semillas de cristales individuales de HyDHC.

10 Finalmente, los cristales formados se han separado mediante filtración sobre una frita de vidrio sinterizado D3 a presión reducida y se secaron hasta que el peso de los cristales permaneció constante.

La cantidad de DDH-HyDHC se ha determinado en los cristales de HyDHC aislados, o en el licor madre, y se indica como $C_{II,crist.}$ o como $C_{II,LM}$ como en la tabla 4.

15 Tabla 4 Cristalización: Grado de purificación a diferente temperatura final de enfriamiento.

	$T_{enfr.}$ [°C]	IPA	30	$C_{II,crist.}$	$C_{II,LM}$	$r_{LM/crist.}$
1	20	IPA	30	0,38	0,94	2,5
2	20	IPA/MeOH (30/5)	35	0,3	1,06	3,5
9	0	IPA	30	0,31	1,64	5,3
10	0	IPA/MeOH (30/5)	35	0,34	1,21	3,6

IPA = 2-propanol
MeOH = metanol

20
$$r_{LM/crist.} = C_{II,LM} / C_{II,crist.}$$

Los resultados de la tabla 4 muestran que a pesar de que a una temperatura final de enfriamiento ($=T_{enfr.}$) de 20°C, la purificación es mejor para una mezcla de disolventes de metanol y 2-propanol en comparación con 2-propanol puro, la situación cambia a una temperatura final de enfriamiento menor. A una temperatura final de enfriamiento ($=T_{enfr.}$) de 0°C, la purificación es significativamente mejor para 2-propanol puro en comparación con una mezcla de 2-propanol y metanol.

Serie experimental 5: Cristalización a partir de diferentes alcoholes

30 Se ha disuelto 1 g de cristales de HyDHC que tienen una impureza del 1,4% de DDH-HyDHC (obtenido del tratamiento final de líquidos madre de otros experimentos de cristalización) con agitación en la respectiva cantidad del sistema de disolvente tal como se indica en la tabla 5 en un matraz de vidrio a la temperatura de reflujo del sistema de disolvente para dar una disolución homogénea. La cantidad de sistema de disolvente se seleccionó para obtener una disolución transparente persiguiendo la concentración máxima de HyDHC.

35 La agitación se ha detenido y la disolución se ha enfriado a una tasa de enfriamiento de 10 K/h hasta 0°C ($=T_{enfr.}$). Durante el enfriamiento, la disolución se ha inoculado cada 30 minutos añadiendo semillas de cristales individuales de HyDHC.

40 Finalmente, los cristales formados se han separado mediante filtración sobre una frita de vidrio sinterizado D3 a presión reducida y se secaron hasta que el peso de los cristales permaneció constante.

La cantidad de DDH-HyDHC se ha determinado en los cristales de HyDHC aislados, o en el licor madre, y se indica como $C_{II,crist.}$ o como $C_{II,LM}$ como en la tabla 5.

45 Tabla 5 Cristalización a partir de diferentes alcoholes.

Ejemplo	Sistema de disolvente (vol./vol.)	Volumen de sistema de disolvente [ml]	$C_{II,crist.}$	$C_{II,LM}$	$r_{LM/crist.}$	Rendimiento [%]
Ref.4	MeOH	50	1,26%	1,70%	1,3	79
11	EtOH	30	1,12%	1,52%	1,4	74
12	IPA	30	1,04%	3,32%	3,2	89
13	2BuOH	25	0,98%	1,28%	1,3	73
Ref.5	1PeOH	6	1,32%	2,69%	2,0	n.d.

MeOH = metanol, EtOH = etanol, IPA = 2-propanol, 2BuOH = 2-butanol, 1PeOH = 1-pentanol
n.d. = no determinado

$$r_{LM/crist.} = C_{II,LM} / C_{II,crist.}$$

5 Los resultados de la tabla 5 muestran que, entre alcoholes alquílicos, las elecciones de alcoholes adecuados están muy limitadas para obtener una buena purificación. En este serie se ha usado una alta cantidad de impureza en el material de partida para poder discriminar mejor entre la misma clase de disolventes, es decir entre alcoholes. Como los experimentos de esta serie experimental se han hecho de la misma manera que la serie experimental 1, los resultados de la tabla 5 pueden relacionarse con los de la tabla 1.

10 Serie experimental 6: Grado de purificación con varios ciclos de cristalización

15 Se disolvieron 11 g de cristales de HyDHC que tienen una impureza del 1,23% de DDH-HyDHC en 330 ml de 2-propanol a 83°C y se enfrió hasta 0°C a una tasa de enfriamiento de 5 K/h. Durante el enfriamiento, la disolución se ha inoculado a 70°C añadiendo semillas de cristales individuales de HyDHC. Tras 30 minutos a 0°C, los cristales formados se han aislado mediante filtración y se han secado hasta que el peso de los cristales permaneció constante.

Los valores encontrados se indican como $C_{II,crist.}$ o como $C_{II,LM}$ o rendimiento en la tabla 6.

20 Los cristales aislados se han disuelto de nuevo en 2-propanol en una relación de 1 g de HyDHC por 30 ml de 2-propanol, se han enfriado y se han aislado de la misma manera/en las mismas condiciones que en la primera cristalización.

Los valores encontrados para la segunda cristalización se han indicado de manera análoga en la tabla 6.

25 Finalmente, los cristales aislados a partir de la segunda cristalización se han disuelto, enfriado y aislado de la misma manera/en las mismas condiciones que en la primera cristalización.

Los valores encontrados para la tercera cristalización se han indicado de manera análoga en la tabla 6.

30 Tabla 6. Grado de purificación con varios ciclos de cristalización.

	$C_{II,crist.}$	$C_{II,LM}$	$r_{LM/crist.}$	Rendimiento [%]	Rendimiento global [%]
Cristales de partida	1,23%				
Tras la 1ª crist.	0,50%	12,59%	25,2	93	93
Tras la 2ª crist.	0,17%	6,38%	37,5	95	88
Tras la 3ª crist.	0,05%	2,22%	44,4	93	82

$$r_{LM/crist.} = C_{II,LM} / C_{II,crist.}$$

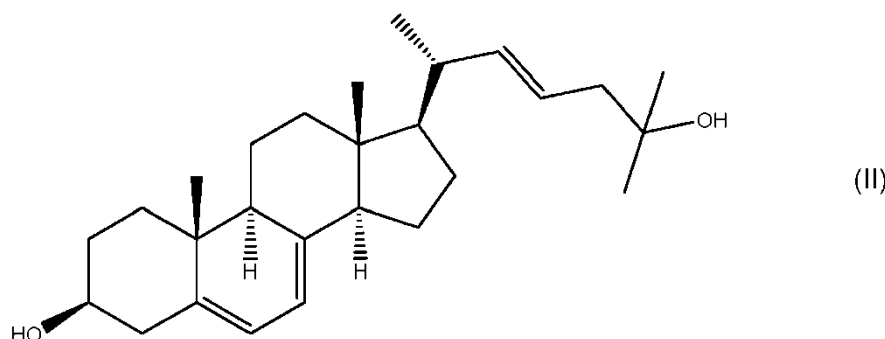
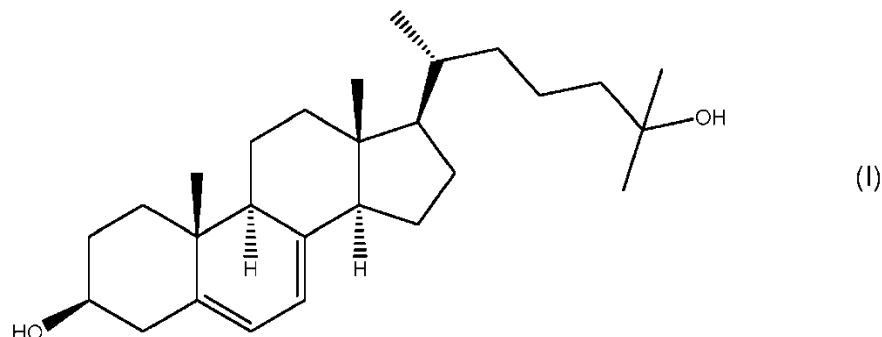
35 Los resultados de la tabla 6 muestran que ya una primera cristalización es muy efectiva en la purificación de cristales de HyDHC. Ciclos de cristalización adicionales potencian el grado de purificación y muy eficientemente a un alto rendimiento con solo un impacto menor sobre el rendimiento global. Ya tras 3 ciclos de cristalización se ha purificado una muestra altamente impura de HyDHC para comprender un 0,1% de la impureza DDH-HyDHC.

40

REIVINDICACIONES

1.- Método de purificación de compuesto de fórmula (I) que comprende la etapa de cristalización de compuesto de fórmula (I) a partir de una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II)

5



10 y un sistema de disolvente

caracterizado porque el sistema de disolvente es o bien

- 15 i) etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol;
o bien
- 20 ii) una mezcla binaria o terciaria o cuaternaria de etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol;
o bien
- 25 iii) una mezcla de al menos uno de los disolventes del grupo que consiste en etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol y 2-butanol con metanol y/o con un alcohol C₅ - C₆, con la condición de que la cantidad total de etanol y 1-propanol y 2-propanol y 2-metil-1-propanol y 1-butanol y 2-butanol sea igual al o más del 50% en peso del sistema de disolvente.

30 2.- Método según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el sistema de disolvente usado para la cristalización es etanol o 1-propanol o 2-propanol

3.- Método según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el sistema de disolvente usado para la cristalización es 2-propanol.

35 4.- Método según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el sistema de disolvente usado para la cristalización es una mezcla de disolventes seleccionada del grupo que consiste en metanol/2-propanol; metanol/1-propanol; metanol/1-propanol/2-propanol y metanol/etanol/2-propanol; particularmente una mezcla de metanol y 2-propanol.

40 5.- Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, **caracterizado porque** el sistema de disolvente usado para la cristalización es una mezcla de al menos uno de los disolventes del grupo que consiste en etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol y 2-butanol con metanol y/o con un alcohol C₅-C₆, con la condición de que la cantidad total de etanol y 1-propanol y 2-propanol y 2-metil-1-propanol y 1-butanol y 2-butanol sea más del 60% en peso, particularmente más del 65% en peso, preferiblemente más del 70% en peso, más preferiblemente más del 75% en peso.

6.- Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 5, **caracterizado porque** comprende las etapas de

a) disolver la composición que comprende compuesto de fórmula (I) y compuesto de fórmula (II) a una temperatura ($T_{disol.}$) por encima de 40°C en el sistema de disolvente usado para la cristalización para dar una disolución **A** que

b) enfriar la disolución **A** que comprende compuesto de fórmula (I) y compuesto de fórmula (II) obtenida mediante la etapa a) hasta una temperatura ($T_{enfr.}$) de 30°C o menor para dar cristales de compuesto de fórmula (I)

c) aislar los cristales de compuesto de fórmula (I).

7.- Método según la reivindicación 6, **caracterizado porque** la temperatura ($T_{disol.}$) en la etapa a) está por encima de 60°C, particularmente a la temperatura de ebullición del sistema de disolvente o a una temperatura que es como máximo 10°C, preferiblemente como máximo 5°C, menor que la temperatura de ebullición del disolvente, mientras que la temperatura de ebullición del disolvente se mide a 1013 mbar.

8.- Método según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, **caracterizado porque** la temperatura ($T_{enfr.}$) en la etapa b) está en el intervalo de -10°C a 15°C, particularmente en el intervalo de 0°C a 10°C.

9.- Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8, **caracterizado porque** comprende 2 o más ciclos de cristalización.

10.- Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 9, **caracterizado porque** el método de purificación da como resultado compuesto de fórmula (I) purificado que comprende compuesto de fórmula (II) como impureza en una cantidad de menos del 0,40% en peso, preferiblemente menos del 0,20% en peso, más preferiblemente menos del 0,15% en peso, incluso más preferiblemente menos del 0,10% en peso, lo más preferiblemente menos del 0,07 en peso, en relación con el peso de compuesto de fórmula (I).

11.- Uso de un sistema de disolvente que es o bien

i) etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol;

o bien

ii) una mezcla binaria o terciaria o cuaternaria de etanol o 1-propanol o 2-propanol o 2-metil-1-propanol o 1-butanol o 2-butanol;

o bien

iii) una mezcla de al menos uno de los disolventes del grupo que consiste en etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol y 2-butanol con metanol y/o con un alcohol C₅ - C₆, con la condición de que la cantidad total de etanol y 1-propanol y 2-propanol y 2-metil-1-propanol y 1-butanol y 2-butanol sea igual al o más del 50% en peso del sistema de disolvente.

para la cristalización de compuesto de fórmula (I) a partir de una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y (II)

