



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 369**

51 Int. Cl.:
C07C 209/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07785845 .4**

96 Fecha de presentación : **25.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2032521**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54 Título: **Nuevo método para la preparación de sales.**

30 Prioridad: **27.06.2006 EP 06116134**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.03.2010

73 Titular/es: **Sandoz AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Wieser, Josef;**
Lengauer, Hannes;
Klingler, Elfriede;
Pichler, Arthur y
Sturm, Hubert

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 335 369 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

Nuevo método para la preparación de sales.

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona un nuevo método para la preparación y cristalización de hidroháluros de compuestos farmacéuticos o sus intermediarios. De acuerdo con el presente proceso, se pueden obtener hidroháluros en una forma confiable con buen rendimiento y en forma pura que consisten de una estructura cristalina definida. El proceso de la presente invención es especialmente adecuado para uso industrial.

Antecedentes de la invención

Usualmente se preparan clorhidratos de compuestos farmacéuticos o sus intermediarios por acidificación de una solución de una base o una sal de la misma con cloruro de hidrógeno, por lo cual se utiliza cloruro de hidrógeno acuoso o cloruro de hidrógeno gaseoso o una solución de HCl en un solvente orgánico. La preparación de clorhidratos por medio de la adición de ácido clorhídrico acuoso es un proceso sencillo y se utiliza convenientemente ácido clorhídrico como una solución al 36% (p/p) en agua. Un procedimiento típico es disolver la base orgánica en un solvente y añadir el volumen calculado o un exceso de HCl concentrado, y si no ocurre la cristalización, se la puede inducir por medio de adiciones progresivas de un solvente orgánico como éter dietílico. Sin embargo, la formación de la sal por medio de ácido clorhídrico acuoso se caracteriza a menudo por rendimiento menores debido a la solubilidad de la sal del clorhidrato en agua. Además, si se desean formas de sal anhidras, no es factible en muchos casos el uso de ácido clorhídrico acuoso. Si el agua interfiere con la formación y el aislamiento de un producto sólido cristalino, es posible utilizar el gas anhidro proveniente de cilindros o gas HCl en un solvente aprótico anhidro como éter dietílico. Pero el uso alternativo de cloruro de hidrógeno gaseoso a gran escala conlleva el uso de equipos de alto costo y los riesgos típicos de la manipulación de un gas.

Muy a menudo es importante producir un clorhidrato en forma pura que consta de una estructura cristalina única. Esto es de particular importancia para una composición farmacéutica ya que las variaciones en la estructura cristalina pueden afectar la disolución, la fabricación y la estabilidad de un producto farmacéutico, específicamente en una formulación en forma de una dosificación oral sólida. Pero la formación preferencial de una forma deseada de un clorhidrato depende de la cinética de la cristalización y no es fácil de controlar. A veces es necesario un flujo constante de cloruro de hidrógeno gaseoso durante un cierto tiempo y se debe mantener la temperatura sustancialmente constante durante el flujo de gas e incluso durante la filtración del producto, haciendo muy difícil controlar al proceso.

Un propósito de la presente invención es la de proporcionar un método adecuado para preparar clorhidratos, bromhidratos o yodhidratos de compuestos farmacéuticos o sus intermediarios en una forma reproducible y en una forma pura que consiste de una estructura cristalina definida.

40 Resumen de la invención

La presente invención proporciona un nuevo método para la preparación y cristalización de hidroháluros de compuestos farmacéuticos o sus intermediarios. De acuerdo con el presente proceso, se pueden obtener los hidroháluros en una forma confiable con buen rendimiento y en forma pura que consiste de una estructura cristalina definida. El proceso de la presente invención es especialmente adecuado para uso industrial.

En particular, la presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de un hidroháluro cristalino de una amina orgánica en donde se añade un haluro de trialquilililo a la amina orgánica en un solvente, donde la amina orgánica está en la forma de la base libre o de una sal de adición ácida, en donde el ácido conjugado de la sal de adición ácida es más débil que el ácido hidrohalogénico.

Se relaciona además con un solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacina, una nueva forma anhidra IV del clorhidrato de Moxifloxacina, un solvato en nitrometano del clorhidrato de Moxifloxacina, un solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacina, composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad efectiva de la forma anhidra IV del HCl de Moxifloxacina o del solvato en ácido acético del HCl de Moxifloxacina, una nueva forma cristalina del clorhidrato de Linezolid, un solvato en acetonitrilo del clorhidrato de Prasugrel y un solvato en tetrahidrofurano del clorhidrato de Raloxifene, todos solvatos nuevos o sales que pueden obtenerse por medio del proceso de la invención. La invención se relaciona además con el uso de haluro de trialquilililo en un proceso para la preparación de un hidroháluros cristalino de una amina orgánica.

60 Breve descripción de los dibujos

Figura 1A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del clorhidrato de Micofenolato de Mofetilo anhidro.

65 Figura 1B: Espectro infrarrojo del clorhidrato de Micofenolato de Mofetilo anhidro.

Figura 1C: Curva DSC del clorhidrato de Micofenolato de Mofetilo anhidro.

ES 2 335 369 T3

Figura 2A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma I del clorhidrato de Venlafaxine.

Figura 2B: Espectro infrarrojo de la forma I del clorhidrato de Venlafaxine.

5 Figura 3A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma II del clorhidrato de Venlafaxine.

Figura 3B: Espectro infrarrojo de la forma II del clorhidrato de Venlafaxine.

Figura 4A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma II del clorhidrato de Sertraline.

10 Figura 4B: Espectro infrarrojo de la forma II del clorhidrato de Sertraline.

Figura 5A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma I del clorhidrato de Sertraline.

15 Figura 5B: Espectro infrarrojo de la forma I del clorhidrato de Sertraline.

Figura 6A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma II del clorhidrato de Donepezilo.

Figura 6B: Espectro infrarrojo de la forma II del clorhidrato de Donepezilo.

20 Figura 7A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma III del clorhidrato de Donepezilo.

Figura 7B: Espectro infrarrojo de la forma III del clorhidrato de Donepezilo.

25 Figura 8A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del clorhidrato de Terbinafine.

Figura 8B: Espectro infrarrojo de la forma del clorhidrato de Terbinafine.

Figura 9A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del clorhidrato de Cinacalcet.

30 Figura 9B: Espectro infrarrojo del clorhidrato de Cinacalcet.

Figura 10A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del bromhidrato de Citalopram.

35 Figura 10B: Espectro infrarrojo del bromhidrato de Citalopram.

Figura 11A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A del clorhidrato de Aripiprazol.

Figura 11B: Espectro infrarrojo de la forma A del clorhidrato de Aripiprazol.

40 Figura 12A: Patrón de difracción de rayos X en del Monoclorhidrato de Pramipexol.

Figura 12B: Espectro infrarrojo del Monoclorhidrato de Pramipexol.

45 Figura 13A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacin.

Figura 13B: Espectro infrarrojo del solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacin.

50 Figura 13C: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , TMS) del solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacin.

Figura 14A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma IV del clorhidrato de Moxifloxacin anhidra.

Figura 14B: Espectro infrarrojo de la forma IV del clorhidrato de Moxifloxacin anhidra.

55 Figura 15A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin.

Figura 15B: Espectro infrarrojo del solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin.

60 Figura 15C: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , TMS) del solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin.

Figura 16A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del solvato en nitrometano del clorhidrato de Moxifloxacin.

65 Figura 16B: Espectro infrarrojo del solvato en nitrometano del clorhidrato de Moxifloxacin.

Figura 16C: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , TMS) del solvato en nitrometano del clorhidrato de Moxifloxacin.

ES 2 335 369 T3

Figura 17A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del clorhidrato de Duloxetina.

Figura 17B: Espectro infrarrojo del clorhidrato de Duloxetina.

5 Figura 18A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del clorhidrato de Linezolida.

Figura 18B: Espectro infrarrojo del clorhidrato de Linezolida.

Figura 19A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del clorhidrato de Memantina.

10

Figura 19B: Espectro infrarrojo del clorhidrato de Memantina.

Figura 20A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma I del Clorhidrato de Rimonabant.

15

Figura 20B: Espectro infrarrojo de la forma I del Clorhidrato de Rimonabant.

Figura 21A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma I del Clorhidrato de Clopidogrel.

Figura 21B: Espectro infrarrojo de la forma I del Clorhidrato de Clopidogrel.

20

Figura 22A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A del Bromhidrato de Clopidogrel.

Figura 22B: Espectro infrarrojo de la forma A del Bromhidrato de Clopidogrel.

25 Figura 23A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B del Clorhidrato de Prasugrel.

Figura 23B: Espectro infrarrojo de la forma B del Clorhidrato de Prasugrel.

Figura 24A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel.

30

Figura 24B: Espectro infrarrojo solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel.

Figura 25A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A del Clorhidrato de Raloxifen.

35

Figura 25B: Espectro infrarrojo de la forma A del Clorhidrato de Raloxifen.

Figura 26A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del solvato en tetrahidrofurano del Clorhidrato de Raloxifen.

Figura 26B: Espectro infrarrojo del solvato en tetrahidrofurano del Clorhidrato de Raloxifen.

40

Figura 27A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma I del Diclorhidrato de Olanzapina.

Figura 27B: Espectro infrarrojo de la forma I del Diclorhidrato de Olanzapina.

45 Figura 28A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del Bromhidrato de Darifenacina.

Figura 28B: Espectro infrarrojo del Bromhidrato de Darifenacina.

Figura 29A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del Clorhidrato de Sitagliptina en forma amorfa.

50

Figura 29B: Espectro infrarrojo del Clorhidrato de Sitagliptina en forma amorfa.

Figura 30A: Patrón de difracción de rayos X en polvo del Diclorhidrato de Vardenafil.

55

Figura 30B: Espectro infrarrojo del Diclorhidrato de Vardenafil.

Figura 31A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A del Clorhidrato de Erlotinib.

Figura 31B: Espectro infrarrojo de la forma A del Clorhidrato de Erlotinib.

60

Descripción detallada de la invención

65 La presente invención se relaciona con el descubrimiento de que los halogenuros de trialkilsililo son muy adecuados para la preparación de las sales de hidroháluro de sustancias medicamentosas básicas o de sales de hidroháluro de intermediarios básicos, especialmente en casos en donde se requieren condiciones anhidras y/o en los casos donde se tiene que preparar una estructura cristalina bien definida de la sal en forma pura.

ES 2 335 369 T3

La invención se relaciona en consecuencia con un proceso para la preparación de un halogenuro cristalino de una amina orgánica en donde se añade un halogenuro de trialquilsililo a la amina orgánica en un solvente, cuya amina orgánica está en la forma de la base libre o de una sal de adición ácida, en donde el ácido conjugado de la sal de adición ácida es más débil que el ácido hidrohalogénico.

5

Los solventes adecuados para el proceso de la presente invención son solventes próticos o solventes apróticos en combinación con al menos un equivalente de un solvente prótico comparable con la amina orgánica.

Los solventes próticos son solventes que son sililables, es decir, que tienen la habilidad de generar *in situ* un hidroháluro cuando se los añade a un halogenuro de trialquilsililo. Los solventes próticos adecuados son, por ejemplo, alcoholes alifáticos o alcoholes aromáticos, silanoles, cetonas capaces de enolización, o ácidos carbónicos alifáticos o aromáticos. Los solventes apróticos son solventes que son inertes a la sililación, capaces de disolver o de suspender la amina o de dirigir la estructura definida del cristal del hidroháluro formado.

Los solventes apróticos adecuados son, por ejemplo, ésteres, especialmente acetato de etilo; nitrilos, especialmente acetonitrilo; cetonas, especialmente acetona; éteres, especialmente tertiobutilmetiléter; solventes halogenados, especialmente diclorometano; solventes aromáticos, especialmente tolueno; alcanos, especialmente hexano; y nitroalquenos, especialmente nitrometano.

Una amina orgánica dentro del significado de la presente invención es un compuesto orgánico que contiene un grupo amino primario, secundario, terciario o cuaternario y más de tres enlaces carbono-carbono y que tiene un peso molecular de más de 80 Da, preferiblemente que tiene un peso molecular entre 100 Da y 5000 Da.

En una modalidad el proceso de la invención comprende las etapas de:

25

(a) disolver la base libre de la amina orgánica o suspender, preferiblemente con agitación, de la base libre de la amina orgánica en un solvente prótico,

30

(b) añadir el halogenuro de trialquilsililo,

(c) permitir que se formen los cristales (hidroháluro de la amina orgánica) y,

(d) recolectar los cristales formados.

35

En modalidades preferidas de la invención, se utiliza este proceso para la producción del solvato en ácido acético del clorhidrato de moxifloxacina, del bromhidrato de citalopram, del bromhidrato de clopidrogel, de la forma A del clorhidrato de raloxifen o de la forma A del clorhidrato de erlotinib, por ejemplo como se detalla adicionalmente más adelante.

40

Durante la etapa (b) el halogenosilano reacciona inmediatamente como agente de sililación, presumiblemente con el solvente prótico, generando así ácido hidrohalogénico *in situ*, y el HCl, HBr o HI generados convierten la base libre en el haluro de hidrógeno.

45

La etapa (d) se puede llevar a cabo por medio de cualquier método adecuado en el arte, por ejemplo, por medio de filtración.

50

Los halogenuros de trialquilsililo preferidos son aquellos donde los tres residuos alquilo son idénticos, en particular donde son metilo, etilo, propilo, butilo o isopropilo. Los halogenuros de trialquilo más preferidos son trimetilclorosilano, trimetilbromosilano y trimetilyodosilano.

55

El término "solvente prótico" como se lo utiliza en la presente invención incluye sistemas de solventes que son mezclas de solventes donde la cantidad total de solventes próticos es mayor a un equivalente molar comparado con la amina orgánica que es añadida, en particular en donde la cantidad total de solventes próticos es aproximadamente de un equivalente molar de la amina orgánica que es añadida.

60

Los solventes próticos preferidos utilizados en la etapa (a) son solventes que contienen un grupo hidroxilo o un grupo carbonilo. Los solventes próticos particularmente preferidos son alcoholes aromáticos o alifáticos, silanoles, cetonas capaces de enolización, o ácidos carbónicos aromáticos o alifáticos, o sistemas de solventes que son mezclas de los mismos. Los solventes próticos más preferidos son alquil alcoholes C1-C6, como metanol, etanol, 2-propanol (isopropanol), butanol (tal como n-butanol e isobutanol); o ácido aquilcarboxílico C1-C6, en particular ácido fórmico o ácido acético.

65

La elaboración y el aislamiento de los hidroháluros, incluido el secado, se pueden llevar a cabo utilizando métodos conocidos en el arte.

ES 2 335 369 T3

En una modalidad adicional, el proceso para la preparación de una sal de hidrohalaro de un compuesto orgánico comprende las etapas de:

- a) disolver la base libre de la amina orgánica en un solvente aprótico para formar una solución o agitar una suspensión de la base libre en un solvente aprótico,
- b) añadir al menos un equivalente, en particular añadir aproximadamente un equivalente, de un solvente prótico a la solución o suspensión formada en la etapa a), en particular en donde el solvente prótico preferido es como se definió anteriormente,
- c) tratar la solución o suspensión de la etapa b) con al menos un equivalente, en particular con aproximadamente un equivalente, de un halogenuro de trialquilsililo, en particular con un halogenuro de trialquilo como se definió anteriormente, para formar la correspondiente sal de hidrohalaro,
- d) permitir que se formen los cristales de la sal de hidrohalaro de la amina orgánica y,
- e) recolectar los cristales formados.

La etapa e) se puede llevar a cabo por medio de cualquier método adecuado en el arte, por ejemplo, por medio de filtración.

En modalidades preferidas de la invención se utiliza este proceso, por ejemplo, para la producción de la forma II del clorhidrato de sertralina, el clorhidrato de aripirazol, el monoclórhidrato de pramipexol, el clorhidrato de memantina, la forma I del clorhidrato de rimonabant, la forma I del clorhidrato de clopidrogel, la forma A del bromhidrato de clopidrogel, la forma A del clorhidrato de prasugrel, el solvato en acetonitrilo del clorhidrato de prasugrel, el hemisolvato en tetrahidrofurano del clorhidrato de raloxifen, la forma I del diclorhidrato de olanzapina, el bromhidrato de darifenacina, el clorhidrato de sitagliptina o el diclorhidrato de vardenafil, por ejemplo como se detalla adicionalmente más adelante.

Cuando se utilizan solventes apróticos, la base libre de la amina orgánica en si misma puede reaccionar con el halogenuro de trialquilo para formar un haluro de hidrógeno sigilado, y el producto sigilado puede ser hidrolizado después de eso por medio de adición de uno o más equivalentes de una etapa aprótica como un alcohol. De este modo, se puede invertir el orden de las etapas b) y c). También, se puede mezclar primero el halogenuro de trialquilo con el solvente prótico para generar el ácido hidrohalogénico y se puede añadir luego esta mezcla a la amina orgánica disuelta o suspendida.

En una modalidad adicional, el proceso para la preparación de una sal de hidrohalaro de un compuesto orgánico comprende de las etapas de:

- (a) disolver, suspender o generar la sal de adición ácida de la amina orgánica en un solvente,
- (b) añadir el halogenuro de trialquilsililo,
- (c) permitir que se formen los cristales de la sal del hidrohalaro de la amina orgánica y,
- (d) recolectar los cristales formados.

La etapa d) se puede llevar a cabo por medio de cualquier método adecuado en el arte, por ejemplo, por medio de filtración.

En modalidades preferidas de la invención, este proceso se utiliza, por ejemplo, para la producción de la forma II del clorhidrato de sertralina, la forma A del clorhidrato de raloxifen o el hemisolvato en tetrahidrofurano del clorhidrato de raloxifen, por ejemplo como se detalla adicionalmente más adelante.

En la etapa (a), se puede generar la sal de adición ácida de la amina orgánica *in situ* por medio de la adición del ácido orgánico a la solución o a la suspensión de la base en el solvente.

El ácido orgánico utilizado para la generación de la sal del ácido orgánico de la amina debe ser más débil que el ácido clorhídrico y preferiblemente se lo selecciona del grupo que consiste de ácidos alcanóicos sustituidos o no sustituidos, ácidos carboxílicos aromáticos, ácidos dicarboxílicos o ácido cítrico, siendo particularmente preferido el ácido acético.

Preferiblemente en la etapa (a), se genera la sal de adición ácida de la amina orgánica *in situ* por medio de la adición de un ácido, cuyo ácido conjugado es más débil que el ácido clorhídrico y es preferiblemente un ácido orgánico, a una solución o suspensión de la amina orgánica.

ES 2 335 369 T3

En modalidades preferidas de la invención, se utiliza este proceso, por ejemplo, para la producción de clorhidrato de micofenolato de mofetilo en su forma anhidra cristalina, la forma I del clorhidrato de venlafaxine, la forma II del clorhidrato de venlafaxine, la forma II del clorhidrato de sertralina, la forma III del clorhidrato de Donepezilo, clorhidrato de terbinafina, clorhidrato de cinacalcet, el solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de moxifloxacina, el solvato en nitrometano del clorhidrato de moxifloxacina, el solvato en ácido acético del clorhidrato de moxifloxacina el bromhidrato de citalopram, el clorhidrato de duloxetina o el clorhidrato de linezolid, por ejemplo como se detalla adicionalmente más adelante.

Los clorhidratos han sido de lejos la escogencia más frecuente para las sales de fármacos básicos debido a su fácil disponibilidad y por su tolerabilidad fisiológica, y aproximadamente la mitad de las sales de todos los fármacos son clorhidratos y sirven como ejemplo para todos los hidroháluros en el siguiente párrafo.

La formación de clorhidratos requiere a veces condiciones estrictamente anhidras y especialmente en este caso es conveniente utilizar cloruro de trialkilsililo para la generación de ácido clorhídrico *in situ* y para inducir la formación de sales como se describió anteriormente. En otras ocasiones, la formación de clorhidratos requiere de una estequiometría definida del HCl en relación con la amina orgánica, que es muy fácil de lograr por medio del uso de cloruro de trialkilsililo como se describió anteriormente. Incluso si se requiere únicamente una cantidad exactamente calculada de un ácido hidrohalogénico en un solvente, el uso de un halogenuro de trialkilsililo es más fácil y es un mejor método que la preparación de la solución a través de gas anhidro de cilindros.

En otras palabras, el uso de halogenuros de trialkilsililo para la generación *in situ* de ácido hidrohalogénico en el proceso de la invención permite un muy buen control de la relación estequiométrica del ácido hidrohalogénico y de la amina orgánica durante la formación de la sal. Es particularmente conveniente cuando existen dos o más hidroháluros de una amina orgánica, por ejemplo un monohidroháluro y un dihidroháluro, como en este caso escogiendo la cantidad de ácido hidrohalogénico que se va a generar, puede dirigir el proceso hacia la obtención del hidroháluro deseado. Por ejemplo, si uno desea obtener un monohidroháluro, pero existe también un dihidroháluro competidor, entonces se puede limitar la cantidad de halogenuro de trialkilsililo añadida de tal manera que únicamente se genera un equivalente molar del ácido hidrohalogénico *in situ* y por lo tanto dirigir la cristalización hacia a generación del monohidroháluro.

Una ventaja adicional del proceso de la invención es que puede operar también en ausencia virtual de agua de tal manera que la forma anhidra de las sales de hidroháluro de las aminas orgánicas se hacen accesibles. Además, ya que la adición del halogenuro de trialkilsililo es una etapa muy robusta y puede ser efectuada dentro de un rango amplio de temperatura y es compatible con una gran diversidad de sistemas solventes, la adición del halogenuro de trialkilsililo se puede efectuar la mayor parte de las veces en esas condiciones que se sabe que son óptimas para obtener la forma cristalina deseada. Por ejemplo, se sabe que se puede obtener la forma polimórfica A de un monoclorhidrato del fármaco X a bajas temperaturas en solvente Y, mientras que se puede obtener la forma polimórfica B del mismo monoclorhidrato a temperatura ambiente en el solvente Z, entonces uno puede simplemente escoger las condiciones para que se forme la forma deseada, ya sea la forma A o la forma B, por la única razón de que la naturaleza robusta de la etapa de adición del halogenuro de trialkilsililo permite hacer esta escogencia de las condiciones de cristalización.

En una modalidad adicional, se emplea el proceso de la invención para la generación de hidroháluros de fármacos con un grupo amino primario, secundario, terciario o cuaternario, en particular en donde se selecciona el medicamento a partir de un antidepresivo, como los inhibidores de la recaptación de serotonina Sertraline, Duloxetina, Venlafaxine y Citalopram, un agente nootrópico, en particular como Donepezilo, un agente antipsicótico, en particular como el neuroleptico Aripiprazol y el antagonista de serotonina/dopamina Olanzapina, un relajante muscular, en particular como el agente antiespasmódico Memantina, un inmunosupresor, en particular como Micofenolato de Mofetilo, un agente antifúngico, en particular como Terbinafina, un antibacteriano, en particular como una Quinolona, como por ejemplo Moxifloxacina o la oxazolidinona Linezolid, un agente calcimimético, en particular como Cinacalcet, un agonista de Dopamina, en particular como el agonista del receptor de D2 Pramipexol, un agente antiobesidad, como Rimonabant, un agente antitrombótico como Clopidogrel y Prasugrel, un antiosteoroporótico, en particular como Raloxifen, un antiespasmódico como Darifenacina, un agente para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina como Vardenafil, un anti diabético, en particular como el inhibidor de DPP-IV Sitagliptina, un antineoplásico como Erlotinib.

En una modalidad adicional, la invención se relaciona con la preparación de clorhidrato de Micofenolato de Mofetilo anhidro cristalino por medio de un proceso de la invención, en particular un proceso que comprende:

- a) disolver la base del Micofenolato de Mofetilo en acetato de etilo, acetonitrilo o acetona, en particular en acetato de etilo, b) añadir ácido acético, en particular añadir una cantidad equivalente de 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes de ácido acético, y c) tratar la solución con un trisililalkilclorosilano, en particular aproximadamente con 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes de Trimetilclorosilano.

Con este proceso, precipita el clorhidrato de Micofenolato de Mofetilo y se lo puede aislar con un rendimiento superior al 97%. Los datos de FT-IR, DSC y XRDP del producto cristalino corresponden a los datos de IR, DSC y cristalografía de rayos X como se muestra en WO 95/07902. WO 95/07902 describe que el clorhidrato de Micofe-

ES 2 335 369 T3

nolato de Mofetilo anhidro posee aproximadamente el doble de solubilidad sobre la forma de la sal monohidratada, mientras que posee las características de estabilidad de la forma de la sal monohidratada. El presente método evita la formación del clorhidrato monohidratado evitando así la necesidad de calentar al clorhidrato de Micofenolato de Mofetilo Monohidratado con el propósito de preparar la forma anhidra.

5 En una modalidad adicional, la invención se relaciona con la invención de clorhidrato de Venlafaxine por medio de un proceso de la invención, en particular con un proceso para la preparación de la Forma I o la Forma II del clorhidrato de Venlafaxine en forma pura en donde no se utiliza cloruro de hidrógeno gaseoso durante el proceso. En una modalidad preferida, la invención se relaciona con un proceso para la preparación de la Forma I del clorhidrato de Venlafaxine, cuyo proceso comprende las etapas de a) disolver la base de Venlafaxine en acetato de etilo, b) añadir ácido acético, en particular añadir desde 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes de ácido acético, y c) tratar la solución aproximadamente con 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes de Trimetilclorosilano. Por medio de este proceso precipita la Forma I del clorhidrato de Venlafaxine anhidro y se lo puede aislar con un rendimiento superior al 89%. Los datos de XRPD del producto cristalino corresponden con los datos de cristalografía de rayos X de la Forma I como se muestra en WO 02/45658 (Teva) y de la Forma B como se muestra en WO 02/36542 (Ciba).

10 En otra modalidad preferida, la invención se relaciona con un proceso para la preparación de la Forma II del clorhidrato de Venlafaxine cuyo proceso comprende las etapas de a) disolver la base de Venlafaxine en acetona o acetonitrilo como solvente, b) añadir ácido acético, en particular añadir una cantidad equivalente de 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes de ácido acético, y c) tratar la solución aproximadamente con 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes de Trimetilclorosilano. Por medio de este proceso se obtiene la Forma II del clorhidrato de Venlafaxine anhidro. Los datos de XRPD del producto cristalino corresponden con los datos de cristalografía de rayos X de la Forma II como se muestra en WO 02/45658 (Teva) y de la Forma C como se muestra en WO 02/36542 (Ciba).

25 En una modalidad adicional, la invención se relaciona con la preparación de la Forma II del clorhidrato de Sertraline por medio de un proceso de la invención. La Forma II del clorhidrato de Sertraline es una forma metaestable y es usualmente producida por cristalización rápida del clorhidrato de Sertraline a partir de un solvente orgánico. Sin embargo, la formación preferencial de la forma II depende de la rapidez de la cristalización que no es fácilmente controlable. Por lo tanto existe la necesidad de la preparación de la forma II del clorhidrato de Sertraline. El proceso de la presente invención permite la preparación industrial de esta forma II metaestable en forma pura y en una forma sencilla. La presente invención se relaciona también por lo tanto con la forma II del clorhidrato de Sertraline sin niveles detectables de la forma I de sertraline, que es menor al 1,0% de la forma I, en particular menos al 0,5% de la forma I, como se determinó por medio de la ausencia de un pico adecuado de XRPD característico solo para la forma I, por ejemplo en 14,9 y 26,3 grados 2 teta.

30 Por lo tanto, en una modalidad, la invención se relaciona con un proceso para la preparación de la Forma II del clorhidrato de Sertraline que comprende:

- 40 a) disolver la base libre de Sertraline en un solvente aprótico, por ejemplo acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona o acetonitrilo,
- b) añadir desde 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes de un solvente aprótico, como n-butanol o ácido acético, a la solución de la etapa a),
- 45 c) tratar la solución de la etapa b) con un cloruro de trialquilsililo, por ejemplo Trimetilclorosilano. Se puede añadir Trimetilclorosilano todo de una vez o se lo puede añadir en dos o más porciones, o se lo puede añadir en forma incremental. La reacción con Trimetilclorosilano se puede llevar a cabo a cualquier temperatura a la cual sea soluble el Sertraline. En acetonitrilo como solvente, típicamente se lleva a cabo la reacción a una temperatura en el rango aproximadamente entre 20 y 80°C, y más típicamente a una temperatura en el rango aproximadamente entre 20 y 50°C. En metil isobutil cetona como solvente, se lleva a cabo la reacción a una temperatura en el rango aproximadamente entre 50 y 100°C, y más típicamente a una temperatura aproximadamente de 80°C. Se añade típicamente Trimetilclorosilano en una cantidad aproximadamente de 1 hasta aproximadamente 2 equivalentes de Trimetilclorosilano por equivalente de Sertraline. Se añade típicamente el solvente aprótico en la etapa b) en una cantidad equivalente a la cantidad de Trimetilclorosilano utilizada. Después de la adición del Trimetilclorosilano, se puede envejecer la mezcla de reacción durante un período de tiempo para permitir una mezcla completa.

60 En otra modalidad preferida, la invención se relaciona con un proceso para la preparación de la Forma II del clorhidrato de Sertraline utilizando una sal orgánica de Sertraline, que comprende:

- a) agitar una suspensión de una sal orgánica de Sertraline, por ejemplo la sal de mandelato o de oxalato, en un solvente aprótico, por ejemplo metil etil cetona, metil isobutil cetona o acetonitrilo,
- 65 b) tratar la suspensión con un cloruro de trialquilsililo, por ejemplo trimetilclorosilano.

ES 2 335 369 T3

En metil etil cetona como solvente, se lleva a cabo típicamente la reacción con Trimetilclorosilano a una temperatura en el rango aproximadamente entre 50 y 80°C, y en metil isobutil cetona como solvente, se lleva a cabo la reacción a una temperatura en el rango aproximadamente entre 50 y 100°C y más típicamente a una temperatura de aproximadamente 80°C. En acetonitrilo como solvente, se puede llevar a cabo la reacción con Trimetilclorosilano incluso a temperatura ambiente.

Se añade típicamente Trimetilclorosilano en una cantidad aproximadamente desde 1 hasta aproximadamente 2 equivalentes de Trimetilclorosilano por equivalente de la sal orgánica y más típicamente en una cantidad de 1,1 equivalentes por equivalente de la sal orgánica.

La presente invención se relaciona además con un proceso para la preparación de la Forma I del clorhidrato de Sertraline que comprende a) disolver una base libre de Sertraline en isopropanol a temperatura ambiente y b) tratar la solución con Trimetilclorosilano.

La presente invención se relaciona además con un proceso de la invención para preparar clorhidrato de Donepezilo anhidro. Dependiendo de la escogencia del solvente, se pueden elaborar la Forma II o la Forma III del clorhidrato de Donepezilo. En una primera modalidad este es un proceso para la preparación de la Forma II del clorhidrato de Donepezilo que comprende:

- a) disolver la base libre de Donepezilo en acetato de etilo, dimetoxietano o metil isobutil cetona,
- b) añadir al menos un equivalente de un solvente prótico, por ejemplo n-butanol o ácido acético,
- c) tratar la solución al menos con un equivalente de Trimetilclorosilano.
- d) aislar la Forma II del clorhidrato de Donepezilo.

En una segunda modalidad, este es un proceso para preparar la Forma III del clorhidrato de Donepezilo anhidro, en donde se utiliza acetona o acetonitrilo como solvente. Los datos de XRPD del producto cristalino de la Forma II del clorhidrato de Donepezilo y la Forma III del clorhidrato de Donepezilo corresponden a los datos de la cristalografía por rayos X de la Forma II y la Forma III como se muestra en WO 97/46527 (Eisai).

La presente invención se relaciona además con un proceso para la preparación del clorhidrato de Terbinafina, del clorhidrato de Cinacalcet, del clorhidrato de Duloxentina, del clorhidrato de Memantina y del Monoclorhidrato de Pramipexol de acuerdo con un proceso de la invención, cuyo proceso preferiblemente comprende:

- a) disolver la base libre de Terbinafina, Cinacalcet, Duloxentina, Memantina o Pramipexol en un solvente aprótico,
- b) añadir al menos un equivalente de un solvente prótico, por ejemplo ácido acético o un alcohol como metanol o n-butanol,
- c) tratar la solución al menos con un equivalente de Trimetilclorosilano.

En el proceso anterior, se puede disolver Terbinafina por ejemplo en un solvente aprótico como acetona, acetonitrilo o tert-butil metil éter, Cinacalcet se puede disolver por ejemplo en un solvente aprótico como acetonitrilo o acetato de etilo, y Pramipexol se puede disolver por ejemplo en un solvente aprótico como acetonitrilo. Los datos de XRPD del producto cristalino clorhidrato de Terbinafina corresponden a los datos de la cristalografía por rayos X publicados por E. Tedesco y colaboradores, en CrystEngComm, 2002, 4 (67), 393-400. Un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la sal del clorhidrato cristalino de Cinacalcet es mostrado en la Figura 9A y un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la sal del clorhidrato cristalino de Pramipexol es mostrado en la Figura 12A. Además, la sal del clorhidrato cristalino de Cinacalcet se caracteriza también por un espectro infrarrojo típico como se muestra en la Figura 9B y el Monoclorhidrato cristalino de Pramipexol se caracteriza por un espectro infrarrojo típico como se muestra en la Figura 12B.

Un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la sal del clorhidrato cristalino de Duloxentina es mostrado en la Figura 18A y un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la sal del clorhidrato cristalino de Memantina es mostrado en la Figura 20A. Además, la sal del clorhidrato cristalino de Duloxentina se caracteriza también por un espectro infrarrojo típico como se muestra en la Figura 18B y el Monoclorhidrato cristalino de Memantina se caracteriza por un espectro infrarrojo típico como se muestra en la Figura 19B.

La presente invención también se relaciona con un proceso de la invención para la preparación del bromhidrato de Citalopram por medio del proceso general definido anteriormente. En una modalidad la invención se relaciona con un proceso para la preparación del bromhidrato de Citalopram que comprende la disolución de la base libre de Citalopram en un solvente prótico como un alcohol, en decir metanol o isopropanol y la adición equivalente de 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes de Trimetilbromosilano.

ES 2 335 369 T3

En otra modalidad la invención se relaciona con un proceso para la preparación del bromhidrato de Citalopram que comprende:

- a) disolver la base libre de Citalopram en un solvente aprótico como acetato de etilo, acetona o acetonitrilo,
- b) añadir al menos un, y en particular aproximadamente un equivalente de un solvente prótico, como n-butanol o ácido acético,
- c) tratar la solución al menos con un, y en particular aproximadamente un equivalente de Trimetilbromosilano.
- d) aislar el bromhidrato de Citalopram. Se obtiene el bromhidrato cristalino de Citalopram. Un patrón característico de difracción de rayos X en polvo del bromhidrato cristalino de Citalopram es mostrado en la Figura 10A y un espectro infrarrojo típico es mostrado en la Figura 10B.

La presente invención también se relaciona con un proceso de la invención para la preparación de la Forma A del clorhidrato de Aripiprazol, cuyo proceso comprende preferiblemente:

- a) disolver la base libre de Aripiprazol en un solvente aprótico, por ejemplo dicloruro de metileno,
- b) añadir al menos un, y en particular añadir aproximadamente un equivalente de un solvente prótico, como n-butanol o ácido acético,
- c) tratar la solución al menos con un equivalente, y en particular añadir aproximadamente un equivalente de Trimetilclorosilano,
- d) aislar la Forma A del clorhidrato de Aripiprazol.

Los datos de XRPD del producto cristalino clorhidrato de Aripiprazol corresponden con los datos de la cristalografía por rayos X de la Forma A como se muestra en WO 2004/083183 (Hetero Drugs Ltd.).

Se puede suspender Rimonabant por ejemplo en acetonitrilo o disolverlo en acetato de etilo y después la adición de al menos un equivalente de metanol y Trimetilclorosilano, se obtiene el Clorhidrato de Rimonabant en la forma I cristalina. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma I del Clorhidrato de Rimonabant es mostrada en la Figura 20A. La Figura muestra los picos principales en 10,4; 14,4; 17,8; 19,2; 20,8; 21,9; 22,2; 26,4; 26,9; 28,7 y 28,5 grados 2 teta. En la Figura 20B se muestra el espectro infrarrojo de la forma I del Clorhidrato de Rimonabant. La Forma I del Clorhidrato de Rimonabant corresponde al producto preparado de acuerdo con el ejemplo 3 de EP 0656354 (Sanofi), en el cual se disuelve Rimonabant en éter y se añade en porciones una solución saturada de HCl gaseoso en éter.

Se puede obtener el Clorhidrato de Clopidogrel en la forma I por ejemplo por medio de la adición de al menos un equivalente de ácido acético y trimetilclorosilano a una solución de una base de Clopidogrel en acetato de etilo. Si se utiliza acetona o acetonitrilo como solventes, se añade un antisolvente como éter diisopropílico con el propósito de precipitar la forma I del Clorhidrato de Clopidogrel. En una modalidad preferida, se disuelve una base de Clopidogrel en tolueno, se añade un equivalente de metanol y se trata la solución con Trimetilclorosilano. Después de la adición del Trimetilclorosilano, se agita el precipitado esponjoso durante un período de tiempo a temperatura ambiente para permitir la conversión a la forma I del Clorhidrato de Clopidogrel.

Se puede obtener la forma B del Clorhidrato de Prasugrel por ejemplo por medio de la adición de al menos un equivalente de ácido acético y trimetilclorosilano a una solución de una base de Prasugrel en acetona. El patrón de XRPD de la forma B del Clorhidrato de Prasugrel es mostrado en la Figura 23A y se muestra el espectro infrarrojo en la Figura 23B. Las bandas características de absorción infrarroja están presentes en 1758 y 1690 cm^{-1} como se reporta en US 6693115 en el ejemplo 3, 4 y 6.

La invención se relaciona además con un nuevo solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel, que se puede caracterizar por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los picos en 8,3; 13,8; 16,2; 18,8; 23,8; 25,4 y 26,8 grados 2 teta. Un ejemplo de un patrón de difracción de rayos X en polvo del solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel es mostrado en la figura 24A. Se puede caracterizar también el solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel por medio de un espectro infrarrojo típico como el mostrado en la figura 24B. Las bandas características están presentes en 1760, 1720, 1499, 1210 y 775 cm^{-1} . El solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel permite una eficiente etapa de purificación.

Se puede preparar preferiblemente el solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel por medio del proceso de la presente invención que comprende las etapas de:

- a) disolver Prasugrel en acetonitrilo,
- b) añadir al menos un equivalente de un solvente prótico como ácido acético,

ES 2 335 369 T3

- c) tratar la solución al menos con al menos un equivalente de Trimetilclorosilano,
- d) aislar el solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel.

5

Bajo condiciones de secado al aire, el solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel es estable y no se desolvata. Tiene un espectro de RMN de ^1H que es sustancialmente idéntico al espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , TMS). Específicamente tiene un pico característico en 2 ppm (s, 3H) que corresponde aproximadamente a un mol de acetonitrilo por mol de sustancia.

10

Se puede obtener Clorhidrato de Sitagliptina en forma amorfa por ejemplo por medio de la adición de al menos un equivalente de metanol y trimetilclorosilano a una solución de una sal de Sitagliptina en una mezcla de cloruro de metileno y éter dietílico. El patrón de XRPD del Clorhidrato de Sitagliptina amorfo es mostrado en la Figura 29A y el espectro infrarrojo es mostrado en la Figura 29B. Las bandas características de absorción infrarroja están presentes y en cm^{-1} .

15

La presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de la forma A del Bromhidrato de Clopidogrel por medio del proceso general definido anteriormente que comprende la disolución de una base libre de Clopidogrel en un solvente prótico como un alcohol, es decir metanol o isopropanol y la adición equivalente de 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes de Trimetilbromosilano. Alternativamente, el proceso para la preparación de la forma A del Bromhidrato de Clopidogrel es un proceso de la invención que comprende:

20

- a) disolver la base libre de Clopidogrel en un solvente no prótico como acetato de etilo,
- b) añadir al menos un equivalente de un solvente prótico como ácido acético,
- c) tratar la solución al menos con al menos un equivalente de Trimetilbromosilano,
- d) aislar la forma A del Bromhidrato de Clopidogrel.

30

Un patrón característico de difracción de rayos X en polvo del Bromhidrato de Clopidogrel cristalino es mostrado en la Figura 22A y un espectro infrarrojo típico es mostrado en la Figura 22B.

35

La presente invención se relaciona además con un proceso de la presente invención para la preparación de la Forma A del Clorhidrato de Raloxifen. En una modalidad preferida, el proceso para la preparación de la Forma A del Clorhidrato de Raloxifen comprende:

40

- a) la agitación de una suspensión de una base libre de Raloxifen en un solvente prótico como etanol
- b) el tratamiento de la suspensión con Trimetilclorosilano.

45

Alternativamente el proceso para la preparación de la Forma A del Clorhidrato de Raloxifen comprende:

50

- a) la agitación de una suspensión de una sal orgánica de Raloxifen como el lactato en un solvente prótico como etanol o en un solvente no prótico como metil isopropilo cetona o acetonitrilo,
- b) el tratamiento de la suspensión con Trimetilclorosilano.

En metil isobutil cetona como solvente, se lleva a cabo típicamente la reacción con Trimetilclorosilano a una temperatura de aproximadamente 100°C , mientras que en acetonitrilo como solvente, se lleva a cabo típicamente con Trimetilclorosilano a temperatura ambiente.

55

Un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Clorhidrato de Raloxifen es mostrado en la Figura 25A y un espectro infrarrojo típico es mostrado en la Figura 25B.

60

La presente invención se relaciona también con un nuevo Hemisolvato del Clorhidrato de Raloxifen con tetrahidrofurano, que se puede caracterizar por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los picos en 13,6; 16,6; 17,7; 18,9; 19,2; 19,5; 21,2 y 23,6 grados 2θ . Un ejemplo de un patrón de difracción de rayos X en polvo del Hemisolvato del Clorhidrato de Raloxifen con tetrahidrofurano es mostrado en la figura 26A. Se puede caracterizar también el Hemisolvato del Clorhidrato de Raloxifen con tetrahidrofurano por medio de un espectro infrarrojo típico como el mostrado en la figura 26B. Las bandas características están presentes en 1651, 1595, 1226, 1165, 838 y 815 cm^{-1} . El Hemisolvato del Clorhidrato de Raloxifen con tetrahidrofurano permite una eficiente etapa de purificación más eficiente y/o efectiva para la producción de raloxifen.

65

ES 2 335 369 T3

La invención también se relaciona con un proceso de la presente invención para la preparación del Hemisolvato del Clorhidrato de Raloxifen con tetrahidrofurano que comprende las etapas de:

- a) agitar una suspensión de una base libre de Raloxifen en tetrahidrofurano,
- b) añadir el equivalente de 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes de un solvente prótico, como metanol a la suspensión de la etapa a),
- c) tratar la suspensión de la etapa b) con Trimetilclorosilano.
- d) aislamiento del Hemisolvato en tetrahidrofurano del Clorhidrato de Raloxifen.

Una modalidad alternativa del proceso para la preparación del Hemisolvato del Clorhidrato de Raloxifen con tetrahidrofurano es un proceso que utiliza una sal orgánica de Raloxifen que comprende:

- a) agitar una suspensión de una sal orgánica de Raloxifen como el lactato en tetrahidrofurano,
- b) tratar la suspensión con Trimetilclorosilano.
- c) aislamiento del Hemisolvato del Clorhidrato de Raloxifen con tetrahidrofurano.

Bajo condiciones de secado al aire, el Hemisolvato en THF del Clorhidrato de Raloxifen es estable y no se disolvata. Tiene un espectro de RMN de ^1H que es sustancialmente idéntico al espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , TMS).

La presente invención se relaciona además con un proceso de la invención para la preparación de Diclorhidrato de Vardenafil anhidro, cuyo proceso comprende:

- a) disolver la base libre de Vardenafil en un solvente aprótico o por ejemplo en una mezcla de solventes como éter dietílico y dicloruro de metileno como se describe en el ejemplo 10 de EP 1049695,
- b) añadir al menos dos equivalente de un solvente prótico como metanol,
- c) tratar la solución al menos con al menos dos equivalente de Trimetilclorosilano,
- d) aislamiento del Diclorhidrato de Vardenafil.

Un patrón característico de difracción de rayos X en polvo del Diclorhidrato de Vardenafil anhidro es mostrado en la Figura 30A y un espectro infrarrojo típico es mostrado en la Figura 30B.

La presente invención se relaciona además con un proceso de la presente invención para la preparación de la Forma A del Clorhidrato de Erlotinib, cuyo proceso comprende la suspensión de una base de Erlotinib en isopropanol y el tratamiento de la suspensión con al menos un equivalente de Trimetilclorosilano a temperatura ambiente. Un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Clorhidrato de Erlotinib es mostrado en la Figura 31A y un espectro infrarrojo típico es mostrado en la Figura 31B. Los datos de XRPD del producto cristalino de la Forma A del Clorhidrato de Erlotinib corresponde a los datos de cristalografía de rayos X en polvo de la Forma B como se muestra en la US 2004/0162300 (Hofmann-La Roche).

Por medio del empleo del proceso de la invención, hemos descubierto adicionalmente un solvato en dicloruro de metileno de clorhidrato de Moxifloxacin caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos de aproximadamente 14,6; 18,7; 21,9; 23,5 y 25,3 grados 2 teta. La invención también se relaciona por lo tanto con un solvato en dicloruro de metileno de clorhidrato, en particular en donde la proporción molar de clorhidrato de Moxifloxacin con relación al dicloruro de metileno es aproximadamente de 1:1, en particular este solvato demuestra picos en un patrón de difracción de rayos X en polvo de aproximadamente 14,6; 18,7; 21,9; 23,5 y 25,3 grados 2 teta. Un patrón característico de difracción de rayos X en polvo del solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacin es mostrado en la figura 13A. El solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacin por primera vez permite la preparación de la forma IV del clorhidrato de Moxifloxacin descrito más abajo.

El solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacin se puede caracterizar también por medio de bandas características en un espectro infrarrojo aproximadamente en 2704, 1720, 1434, 1311, 1272, 730 y 702 cm^{-1} , en particular por medio del espectro infrarrojo típico como se muestra en la figura 13B.

ES 2 335 369 T3

El solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacina se puede preparar por medio del proceso de la invención que comprende las etapas de:

- a) disolver Moxifloxacina en dicloruro de metileno,
- b) añadir al menos un equivalente, y en particular añadir aproximadamente un equivalente, de un solvente prótico, por ejemplo n-butanol o ácido acético,
- c) tratar la solución con al menos un equivalente, y en particular añadir aproximadamente un equivalente, de trialquilclorosilano, por ejemplo Trimetilclorosilano,
- d) aislamiento del solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacina.

Bajo condiciones de secado al aire, el solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacina es estable y no se desolvata. El TGA del solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacina muestra una pérdida de masa del 16% entre 80 y 180°C, que corresponde a un mol de diclorometano por mol de sustancia. La invención se relaciona por lo tanto con el solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacina que muestra una pérdida de masa entre 10% y 20%, y en particular aproximadamente 16%, entre 80 y 180°C, que corresponde aproximadamente a una mol de diclorometano por mol de sustancia.

El solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacina tiene un espectro de RMN de ^1H que es sustancialmente idéntico al espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , TMS) mostrado en la Figura 13C. Específicamente, tiene un pico característico en 5,77 ppm (s, 2H) que corresponde aproximadamente a un mol de dicloruro de metileno por mol de sustancia.

Por medio del empleo del proceso de la invención, hemos descubierto adicionalmente un solvato en nitrometano de clorhidrato de Moxifloxacina. La invención también se relaciona con tal solvato, en particular en donde la proporción molar de clorhidrato de Moxifloxacina con relación al nitrometano es aproximadamente de 1:1. El solvato puede ser caracterizado adicionalmente por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos aproximadamente en 11,2; 14,7; 16,9; 20,4; 22,0; 22,6 y 23,4 grados 2 teta, en particular por medio del patrón característico de difracción de rayos X en polvo del solvato en nitrometano del clorhidrato de Moxifloxacina como se muestra en la figura 16A. El solvato en nitrometano del clorhidrato de Moxifloxacina se puede caracterizar también por medio de bandas características en un espectro infrarrojo aproximadamente en 2879, 1715, 1550, 1310 y 1032 cm^{-1} , en particular por medio del espectro infrarrojo típico como se muestra en la figura 16B. El solvato en nitrometano del clorhidrato de Moxifloxacina permite una etapa de purificación más eficiente y/o efectiva para la producción de moxifloxacina.

Se puede preparar el solvato en nitrometano del clorhidrato de Moxifloxacina por medio del proceso de la invención, en particular que comprende las etapas de:

- a) disolver Moxifloxacina en nitrometano,
- b) añadir al menos un equivalente, y en particular añadir aproximadamente un equivalente, de un solvente prótico, como n-butanol o ácido acético,
- c) tratar la solución con al menos un equivalente, y en particular añadir aproximadamente un equivalente, de Trimetilclorosilano,
- d) aislamiento del solvato en nitrometano del clorhidrato de Moxifloxacina.

El solvato en nitrometano del clorhidrato de Moxifloxacina tiene un espectro de RMN de ^1H que es sustancialmente idéntico al espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , TMS) mostrado en la Figura 16D. Específicamente, tiene un pico característico en 4,4 ppm (s, 3H) que corresponde aproximadamente a un mol de nitrometano por mol de sustancia.

La presente invención también se relaciona con una nueva sal de clorhidrato anhidro de Moxifloxacina, llamada aquí forma IV. En particular, la forma IV no se convierte en una forma hidratada de clorhidrato de Moxifloxacina, cuando se la coloca en un desecador con un nivel de humedad del 33% durante 48 horas. Más particularmente, la invención se relaciona con la forma IV caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos aproximadamente en 10,0; 13,2; 15,3; 17,2 y 24,4 grados 2 teta. Un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma anhidra IV del clorhidrato de Moxifloxacina es mostrado en la figura 14A. La invención también se relaciona con la forma IV caracterizada por bandas de absorción infrarroja aproximadamente en 2704, 1720, 1434, 1312 y 1273 cm^{-1} . La forma IV del clorhidrato de Moxifloxacina se puede caracterizar adicionalmente mostrando un espectro infrarrojo típico como se muestra en la figura 14B.

ES 2 335 369 T3

La nueva forma anhidra IV puede ser preparada preferiblemente por desolvatación del solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacin por medio de secado al vacío aproximadamente a 100°C. La forma anhidra IV muestra una menor higroscopicidad que la forma anhidra II descrita en US 5849752 (Bayer) y una menor higroscopicidad que la forma anhidra B descrita en la solicitud de patente de Chemi Spa WO 2005/054240, que facilita su manejo y/o su almacenamiento. Después de colocar la forma IV anhidra del clorhidrato de Moxifloxacin en un desecador con un nivel de humedad del 33% durante 48 horas, la forma anhidra IV no se convierte en una forma hidratada del clorhidrato de Moxifloxacin. Esto se demuestra por medio del patrón de XRPD que no muestra alteración y por el contenido de humedad que aumenta únicamente de 0,5% a 0,6%. La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen la forma IV.

Por medio del empleo del proceso de la invención, hemos descubierto además un solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin. La invención se relaciona por lo tanto también con tal solvato, en particular en donde la proporción molar del clorhidrato de Moxifloxacin con relación al ácido acético es aproximadamente de 1:1. Este solvato puede ser caracterizado adicionalmente por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos aproximadamente en 5,3; 7,6; 9,3; 15,2; 16,2; 18,8; 20,8; 26,6 y 27,7 grados 2 teta. En una modalidad preferida el solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con aquel mostrado en la figura 15A. El solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin se puede caracterizar también por medio de un espectro infrarrojo típico como se muestra en la figura 15B. Un ejemplo de bandas de absorción infrarroja del solvato en ácido acético de clorhidrato de Moxifloxacin se puede observar en 2707, 2289, 1736, 1421, 1308, 1246, 917 y 757 cm^{-1} . El solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin muestra buena solubilidad y/o estabilidad. Se puede preparar el solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin por medio del proceso como se definió y describió anteriormente, que comprende:

- a) disolver Moxifloxacin en ácido acético o en una mezcla de ácido acético y un solvente orgánico como acetona o acetonitrilo,
- b) añadir Trimetilclorosilano,
- c) aislamiento del solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin.

El solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin tiene un espectro de RMN de ^1H que es sustancialmente idéntico al espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , TMS) mostrado en la Figura 15C. Específicamente, tiene un pico característico en 1,9 ppm (s, 3H) que corresponde aproximadamente a un mol de ácido acético por mol de sustancia. La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen al solvato en ácido acético del clorhidrato de Moxifloxacin de la invención.

La presente invención también se relaciona con un proceso de la invención para la preparación de clorhidrato de Linezolida, que comprende preferiblemente añadir un solvente prótico como n-butanol o ácido acético a una solución de Linezolida en un solvente orgánico como acetona o acetonitrilo y tratar la mezcla con Trimetilclorosilano.

La presente invención también se relaciona con clorhidrato de Linezolida cristalina. El clorhidrato de Linezolida se puede caracterizar, por ejemplo, por medio de picos característicos en el patrón de XRPD con valores aproximadamente en 13,9; 18,2; 19,1; 23,0 y 27,2 grados dos teta. Un patrón característico de difracción de rayos X en polvo del clorhidrato de Linezolida cristalina es mostrado en la Figura 19A y un espectro infrarrojo típico es mostrado en la Figura 19B. Como se muestra en la Figura 19A el clorhidrato de Linezolida muestra picos característicos en el patrón de XRPD con valores aproximadamente en 13,9; 18,2; 19,1; 23,0 y 27,2 grados dos teta. Sorprendentemente, se ha encontrado que este clorhidrato es estable, algo que no se habría podido predecir con base en la estructura química de la Linezolida. El clorhidrato de Linezolida permitirá la producción de composiciones farmacéuticas.

Como se explicó anteriormente, la invención permite la afinación de la cantidad de ácido hidrohlogénico generada en la solución de cristalización, de la velocidad con la cual se genera dicho ácido hidrohlogénico, por ejemplo, controlando la velocidad de adición del halogenuro de trialquilililo, y de las condiciones bajo las cuales se genera el ácido hidrohlogénico, por ejemplo ajustando la temperatura, la composición del solvente o parámetros adicionales como los necesarios para obtener una sal deseada (por ejemplo la sal mono o dihidrohhaluro) de la amina orgánica o una forma polimórfica deseada de la sal de hidrohhaluro de la amina orgánica. De este modo, la presente invención se relaciona con el uso de un halogenuro de trialquilililo para la preparación de un hidrohhaluro cristalino de una amina orgánica. Este uso es particularmente conveniente si el hidrohhaluro cristalino de la amina orgánica es un hidrohhaluro deseado entre varios hidrohhaluros conocidos de dicha amina orgánica, por ejemplo en casos tales donde se desea un monoclhidrato cristalino de un fármaco, aunque exista o existan también di o triclorhidratos de dicho fármaco. Utilizando la técnica convencional de añadir HCl gaseoso a la mezcla de cristalización no sería difícil controlar la cantidad añadida de HCl, no se permitiría la misma flexibilidad con relación a la escogencia de condiciones de cristalización y sería simplemente más difícil de manejar.

Una ventaja adicional es que el ácido hidrohlogénico puede ser generado esencialmente en ausencia de agua o al menos en presencia únicamente de pequeñas cantidades de agua. De este modo, se hacen accesibles formas anhidras de hidrohhaluros cristalinos de aminas orgánicas. Por lo tanto, la invención también se relaciona con el uso de un trialquilhalogenuro en la preparación de una sal cristalina anhidra de hidrohhaluro de una amina orgánica. Además, la

ES 2 335 369 T3

generación de cantidades controladas de ácido hidrohalogénico esencialmente en ausencia de agua hace accesible los solvatos de aminas orgánicas que no se formarían en presencia de agua, por ejemplo solvatos que son termodinámicamente menos estables que los correspondientes hidratos. De este modo, la presente invención se relaciona también con el uso de un trialquilhalogenuro en la preparación de solvatos de hidrohaluros cristalinos de una amina orgánica, en particular la preparación de solvatos anhidros. Será claro para una persona capacitada que los trialquilhalogenuros preferidos, aminas orgánicas preferidas y condiciones preferidas para estos usos son como se definió anteriormente en la descripción del proceso de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustraran, pero no limitarán el alcance de la presente invención. Siempre que se utilice, temperatura ambiente denota una temperatura en el rango de 20-30°C.

Ejemplos

Se registró el espectro infrarrojo utilizando un espectro fotómetro de FTIR BRUKER Tensor 27 con celda ATR de diamante.

Se registró el XRPD en un difractor de rayos X en polvo AXS-BRUKER D-8 utilizando las siguientes condiciones: ánodo de tubo: Cu; tensión del generador: 40 kV; corriente del generador: 40 mA; ángulo de partida: 2.0°C; ángulo final: 40.0°C; tamaño de la etapa: 0.01°C; tiempo o etapa: 2 segundos.

Se llevó a cabo una calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un DSC 7 (Perkin-Elmer, Norwalk, Ct., EUA) utilizando el software Pyris 2.0. Se pesaron las muestras en platillos de Al de 25 μ . Se utiliza nitrógeno seco como gas de purga (purga: 20 ml min⁻¹). Se registró el espectro de RMN de ¹H en un espectrofotómetro Bruker AM-300.

Ejemplo 1

Preparación del Clorhidrato de Micofenolato de Mofetilo en su forma cristalina anhidra

Se disolvieron 2 g (4,61 mmoles) de base de micofenolato de mofetilo en 50 ml acetato de etilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,3 ml (1,2 equiv.) de ácido acético y 0,7 ml (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de 2 minutos a temperatura ambiente, se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 1 hora y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con acetato de etilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 2,11 g (97,6%) del clorhidrato de micofenolato de mofetilo.

p. f. = 157,2°C.

El patrón de XRD del clorhidrato de micofenolato de mofetilo es mostrado en la Figura 1A y corresponde a la forma cristalina anhidra con datos de cristalografía de rayos X como se muestra en WO 95/07902. El espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 1B.

La DSC del clorhidrato de micofenolato de mofetilo muestra un pico endotérmico aproximadamente en 159°C (temperatura de inicio aproximadamente en 155°C, ver Figura 1C).

Ejemplo 2

Preparación del clorhidrato de Venlafaxine

Ejemplo 2.a

Preparación de la forma I del clorhidrato de Venlafaxine

Se disolvieron 0,4 g (1,44 mmoles) de base de Venlafaxine en 10 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,1 ml (1,1 equiv.) de ácido acético y 0,2 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de 2 minutos a temperatura ambiente se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 30 minutos y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con acetato de etilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,41 g (89,1%) del clorhidrato de Venlafaxine.

p. f. = 208°C.

El patrón de XRD de la forma I del clorhidrato de Venlafaxine es mostrado en la Figura 2A y corresponde a la forma I con los datos de cristalografía de rayos X como se muestra en US 03/0114536.

El espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 2B.

ES 2 335 369 T3

Ejemplo 2.b

Preparación la forma II del clorhidrato de Venlafaxine

5 Se disolvieron 0,4 g (1,44 mmoles) de base de Venlafaxine en 10 ml de acetona a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,1 ml (1,1 equiv.) de ácido acético y 0,2 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de 2 minutos a temperatura ambiente se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 30 minutos y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con acetato de etilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,38 g (82,6%) de la forma II del clorhidrato de Venlafaxine.

10 El patrón de XRD de la forma II del clorhidrato de Venlafaxine es mostrado en la Figura 3A y corresponde a la forma II con los datos de cristalografía de rayos X como se muestra en WO 02/45658.

15 El espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 3B.

Ejemplo 2.c

Preparación de la forma II del clorhidrato Venlafaxine

20 Se disolvieron 0,4 g (1,44 mmoles) de base de Venlafaxine en 10 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,1 ml (1,1 equiv.) de ácido acético y 0,2 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de 2 minutos a temperatura ambiente se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 30 minutos y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con acetato de etilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,23 g (51,1%) de la forma II del clorhidrato de Venlafaxine.

Ejemplo 3

30 *Preparación de la forma II del clorhidrato de Sertraline utilizando base de Sertraline*

Ejemplo 3.a

35 Se disolvieron 3 g (9,8 mmoles) de base de Sertraline en 60 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,6 ml (1 equiv.) de ácido acético y 1,4 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Mientras se hacía la adición precipitó muy bien el clorhidrato de Sertraline en la Forma II cristalina. Después de agitar la suspensión durante una hora, se filtró el producto y se secó a 50°C durante 3 horas para producir 3,2 g (95,3%) de la Forma II del clorhidrato de Sertraline.

40 p. f.: 252°C.

El patrón de XRD obtenido es mostrado en la Figura 4A y corresponde a la forma II pura.

45 El espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 4B.

Ejemplo 3.b

50 Se disolvieron 3 g (9,8 mmoles) de base de Sertraline en una mezcla de 60 ml acetonitrilo y 1 ml de n-butanol. Se calentó la solución a 50°C y se añadieron 1,4 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Inmediatamente durante la adición, precipitó el clorhidrato de Sertraline en la Forma cristalina II. Después de agitación durante 30 min a 50°C, se enfrió la suspensión a temperatura ambiente y se agitó aproximadamente durante una hora. Se filtró el producto y se secó a 50°C durante 3 horas para producir 3,1 g (94%) de la forma II del clorhidrato de Sertraline.

55 Ejemplo 3.c

60 Se calentaron 10 g (32,7 mmoles) de base de Sertraline en 200 ml de metil isobutil cetona (MIBK) aproximadamente hasta 80°C. Se le añadieron a la solución 2,4 ml (1,1 equiv.) de ácido acético y luego 4,5 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Se obtuvo primero una masa gelatinosa que se tornó cristalina después de agitación a 80°C durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó nuevamente aproximadamente durante una y media horas. Se filtró el producto y se secó a 50°C durante 4 horas para producir 10,93 g (97,7%) de la forma II del clorhidrato de Sertraline.

65

ES 2 335 369 T3

Ejemplo 4

Preparación de la forma II del clorhidrato de Sertraline utilizando Mandelato de Sertraline

5 Ejemplo 4.a

Se agitó una suspensión de 3 g (6,5 mmoles) de la sal de Mandelato de Sertraline en 60 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente y se añadieron 1,4 ml (1,7 equiv.) de trimetilclorosilano. La suspensión viscosa cambió primero hasta una suspensión fina y después se obtuvo una suspensión gruesa de cristales de la Forma II de clorhidrato de Sertraline en el lapso de 15 minutos. Después de agitar aproximadamente durante una hora, se filtró el producto y se secó a 50°C al vacío para producir 2,09 g (96,3%) de la forma II del clorhidrato de Sertraline.

15 Ejemplo 4.b

Se calentó una suspensión de 3 g (6,5 mmoles) de la sal de Mandelato de Sertraline en 60 ml de metil etil cetona aproximadamente a 80°C y se añadieron 0,9 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano. Se obtuvo una solución clara he inmediatamente después comenzó a precipitar la forma II del clorhidrato de Sertraline en forma cristalina. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente con agitación en el lapso de una hora y luego se filtró el producto y se secó a 50°C al vacío para producir 1,97 g (87,8%) de la forma II del clorhidrato de Sertraline.

Ejemplo 4.c

25 Se calentó una suspensión de 3 g (6,5 mmoles) de la sal de Mandelato de Sertraline en 60 ml de metil etil cetona aproximadamente a 80°C y se añadieron 0,9 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano. Se cambió la suspensión hasta una masa gelatinosa. Aproximadamente después de 5 minutos empezó a formarse clorhidrato de Sertraline en la forma cristalina II. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C aproximadamente durante 20 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente con agitación en el lapso de una hora. Se filtró el producto y se secó a 50°C al vacío durante 3 horas para producir 2,11 g (94,0%) de la forma II del clorhidrato de Sertraline.

Ejemplo 4.d

35 Se calentó una suspensión de 15 g (32,7 mmoles) de la sal de Mandelato de Sertraline en 300 ml de metil etil cetona aproximadamente a 100°C y se añadieron 4,6 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano. Se cambió la suspensión hasta una masa gelatinosa. Aproximadamente después de 5 minutos empezó a formarse clorhidrato de Sertraline en la forma cristalina II. La suspensión cambió hasta una masa gelatinosa. Aproximadamente después de 5 minutos empezó se agitó la mezcla de reacción a 100°C aproximadamente durante 15 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente con agitación en el lapso de una y media horas. Se filtró el producto y se lo lavó dos veces con 10 ml de acetona y se secó a 50°C al vacío durante 4 horas para producir 10,64 g (94,9%) de la forma II del clorhidrato de Sertraline.

Ejemplo 5

45 *Preparación de la forma II del clorhidrato de Sertraline utilizando Oxalato de Sertraline*

Ejemplo 5.a

50 *Preparación de Oxalato de Sertraline*

Se añadió a una solución de 3 g (9,8 mmoles) de base libre de Sertraline en 50 ml acetato de etilo una solución de 0,97 g (1,1 equiv.) de ácido oxálico en 50 ml de metanol. Después de agitar durante 15 minutos se filtró el precipitado cristalino y se secó a 50°C al vacío para producir 3,37 g (86,8%) de Oxalato de Sertraline.

55

Ejemplo 5.b

Preparación de la forma II del clorhidrato de Sertraline a partir de oxalato de Sertraline

60

Se agitó una suspensión de 0,7 g (1,77 mmoles) de Oxalato de Sertraline en 15 ml acetonitrilo a temperatura ambiente y se añadieron 250 µl (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano. Después de la adición se convirtió la suspensión casi en una solución pero al mismo tiempo comenzó a precipitar clorhidrato de Sertraline en la forma cristalina II. Después de agitar aproximadamente durante una hora, se filtró el producto y se secó a 50°C al vacío para producir 0,47 g (77,8%) de la forma II del clorhidrato de Sertraline.

65

ES 2 335 369 T3

Ejemplo 6

Preparación de la forma I del clorhidrato de Sertraline

5 Se agitó una solución de 3 g (9,8 mmoles) de base de Sertraline en 60 ml de 2-propanol a temperatura ambiente y se añadieron 0,6 ml de ácido acético y 1,4 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de 2 minutos a temperatura ambiente se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 60 minutos y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con 2-propanol y se secó al vacío a 50°C durante 3 horas para producir 2,95 g (87,8%) de la forma I del clorhidrato de Sertraline.

10 El patrón de XRD obtenido es mostrado en la Figura 5A y corresponde a la forma I.

El espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 5B.

15 Ejemplo 7

Preparación del clorhidrato de Donepezilo

20 Ejemplo 7.a

Preparación de la forma II del clorhidrato de Donepezilo

25 Se disolvieron 0,5 g (1,32 mmoles) de base de Donepezilo en 30 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,1 ml (1,1 equiv.) de ácido acético y 0,2 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de 2 minutos a temperatura ambiente se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 2 horas y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con acetato de etilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,55 g (100%) de la forma II del clorhidrato de Donepezilo.

30 El patrón de XRD obtenido es mostrado en la Figura 6A y corresponde a la forma II.

El espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 6B.

35 Ejemplo 7.b

Preparación de la forma III del clorhidrato de Donepezilo

40 Se disolvieron 0,5 g (1,32 mmoles) de base de Donepezilo en 10 ml de acetona a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,1 ml (1,1 equiv.) de ácido acético y 0,2 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de 2 minutos a temperatura ambiente se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 30 minutos y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con acetato de etilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,54 g (98,5%) de clorhidrato de Donepezilo.

p. f.=211°C.

45 El patrón de XRD obtenido es mostrado en la Figura 7A y corresponde a la forma III.

El espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 7B.

50 Ejemplo 7.c

Preparación de la forma III del clorhidrato de Donepezilo

Se repitió el Ejemplo 7.b por medio del uso de acetonitrilo en vez de acetona.

55 Rendimiento: 0,47 g (85,6%) de la forma III del clorhidrato de Donepezilo.

Ejemplo 8

60 *Preparación de clorhidrato de Terbinafina Ejemplo 8.a*

65 Se disolvieron 0,4 g (1,37 mmoles) de base de Terbinafina en 5 ml de acetona a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 86 μ l (1,1 equiv.) de ácido acético y 191 μ l (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de 2 minutos a temperatura ambiente se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 1 h y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con acetona y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,3 g (66,7%) de clorhidrato de Terbinafina.

ES 2 335 369 T3

p. f.= 185°C.

El patrón de XRD del clorhidrato de Terbinafina es mostrado en Figura 8A y corresponde a los datos de la literatura (Cryst. Eng. Comm., 2002, 4(67), 393-400). El espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 8B.

5

Ejemplo 8.b

Se repitió el Ejemplo 8.a utilizando acetonitrilo en vez de acetona.

10

Rendimiento: 0,19 g (42,2%) de clorhidrato de Terbinafina

Ejemplo 8.c

15

Se repitió el Ejemplo 8.a utilizando tert-butil metil éter en vez de acetona.

Rendimiento: 0,41g (91,1%) de clorhidrato de Terbinafina

20 Ejemplo 9

Preparación de clorhidrato de Cinacalcet

Ejemplo 9.a

25

Se disolvió 1 g (2,80 mmoles) de base de Cinacalcet en 10 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,19 ml (1,2 equiv.) de ácido acético y 0,42 ml (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de 2 minutos a temperatura ambiente se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 2 h y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con acetonitrilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,45 g (40,8%) de clorhidrato de Cinacalcet.

30

p. f. = 173°C.

El patrón de XRD obtenido es mostrado en la Figura 9A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 9B.

35

Ejemplo 9.b

Se repitió Ejemplo 9.a utilizando acetato de etilo en vez de acetonitrilo.

40

Rendimiento: 0,41 g (37,2%) del clorhidrato de Cinacalcet.

Ejemplo 10

45

Preparación de bromhidrato de Citalopram

Ejemplo 10.a

50

Se disolvieron 0,72 g (22,2 mmoles) de base de Citalopram en 10 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,14 ml (1,1 equiv.) de ácido acético y 0,32 ml (1,1 equiv.) de trimetilbromosilano con agitación. Después de 30 minutos a temperatura ambiente se añadieron 15 ml de éter dietílico y se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 1 h y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con acetonitrilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,67 g (74,5%) de bromhidrato de Citalopram.

55

p. f.= 182°C.

El patrón de XRD obtenido es mostrado en la Figura 10A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 10B.

60

Ejemplo 10.b

Se repitió el Ejemplo 10.a con 0,5 g (15,4 mmoles) de base de Citalopram utilizando acetato de etilo en vez de acetonitrilo como solvente.

65

Rendimiento: 0,53 g (84,8%) de bromhidrato de Citalopram.

ES 2 335 369 T3

Ejemplo 10.c

Se repitió el Ejemplo 10.a con 0,59 g (18,2 mmoles) de base de Citalopram utilizando acetona en vez de acetonitrilo como solvente.

Rendimiento: 0,67 g (90,9%) de bromhidrato de Citalopram.

Ejemplo 10.d

Se disolvieron 0,27 g (0,8 mmoles) de base de Citalopram en 3 ml de isopropanol a temperatura ambiente y 145 μ l (1,1 equiv.) de trimetilbromosilano a la solución. Después de permanecer en un refrigerador durante la noche se filtró el precipitado cristalino y se secó al vacío para producir 0,25 g (74,1%) de bromhidrato de Citalopram.

Ejemplo 11

Preparación de la Forma A del clorhidrato de Aripiprazol

Se disolvieron 2,0 g (4,46 mmoles) de aripiprazol en 20 ml de 1,2-diclorometano a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,45 ml (1,1 equiv.) de n-butanol y 0,63 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de 2 minutos a temperatura ambiente se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 15 minutos y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con 1,2-diclorometano y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 2,05 g (94,0%) de clorhidrato de aripiprazol.

p. f.= 210°C.

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 11A y corresponde a los datos de XRPD de la Forma A del clorhidrato de Aripiprazol como se muestra en WO 2004/083183 (Hetero Drugs Ltd.). El espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 11B.

Ejemplo 12

Preparación de Monoclorhidrato de Pramipexol

Se disolvieron 0,5 g (2,37 mmoles) de base de Pramipexol en 20 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,24 ml de n-butanol (2,6 mmoles, 1,1 equiv.) y 0,33 ml de trimetilclorosilano (2,6 mmoles, 1,1 equiv.) con agitación. Después de 1 minuto a temperatura ambiente se inició la cristalización. Se agitó la suspensión durante 1 hora y se filtró el precipitado. Se lavó el sólido con acetonitrilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,56 g (95,5%) de Monoclorhidrato de Pramipexol.

p. f.= 264°C.

El patrón de XRD obtenido es mostrado en la Figura 12A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 12B.

Ejemplo 13

Preparación de la forma IV del clorhidrato de Moxifloxacina anhidra

Ejemplo 13.a

Solvato en dicloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacina

Se prepararon 5 g (12,5 mmoles) de Moxifloxacina de acuerdo con EP 550903 y se disolvieron en 50 ml de dicloruro de metileno a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,9 ml (1,2 equiv.) de ácido acético y 2 ml (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Inmediatamente después de la adición del clorosilano se inició la cristalización. Se agitó la suspensión aproximadamente durante 30 min y se filtró el precipitado y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 6,3 g (94,2%) de la relación 1:1 de solvato del clorhidrato de Moxifloxacina con respecto al dicloruro de metileno.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): 0.8-0.95 (m, 1H), 0.95-1.3 (m, 3H), 1.6-1.9 (m, 4 H), 2.55-2.75 (m, 1H), 2.8-3.0(m, 1H), 3.5-3.7 (m con Singlete en 3.6 ppm, 4H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.0-4.2 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 7.65 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.95 (s, ancho, 1H), 10.2 (s, ancho, 1H), 15.1 (s, ancho, 1H).

El singlete en 5,77 ppm corresponde aproximadamente a una mol de dicloruro de metileno por mol de sustancia (ver Figura 13C).

ES 2 335 369 T3

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 13A y espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 13B.

5 El solvato de clorhidrato de Moxifloxacin con dicloruro de metileno no es higroscópico (no capta agua después de 1 día con una humedad relativa del 33%).

Ejemplo 13.b

10 *Forma IV anhidra del clorhidrato de Moxifloxacin*

Se secaron 2 g del solvato en cloruro de metileno del clorhidrato de Moxifloxacin al vacío a 100°C aproximadamente durante 6 horas produciendo 1,75 g de la forma IV anhidra del clorhidrato de Moxifloxacin.

15 El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 14A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 14B.

Ejemplo 14

20 *Preparación del solvato de clorhidrato de Moxifloxacin con ácido acético*

Ejemplo 14.a

25 Se prepararon 3,0 g (7,47 mmoles) de Moxifloxacin de acuerdo con EP 550903 y se disolvieron en 30 ml de ácido acético a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 2,0 ml (2,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. 30 minutos después de la adición del clorosilano se inició la cristalización. Se agitó la suspensión aproximadamente durante 3,5 horas y se filtró el precipitado lavado con acetonitrilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 3,21 g (86,3%) de la relación 1:1 de solvato del clorhidrato de Moxifloxacin con respecto al ácido acético.

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,8-0,95 (m, 1H), 0,95-1,3 (m, 3H), 1,6-1,9 (m, 4 H), 1,9 (s, 3H), 2,55-2,75 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 1H), 3,1-3,25 (m, 1H), 3,5-3,7 (m con Singlete en 3,6 ppm, 4H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 2H), 4,0-4,2 (m, 2H), 7,63 (d, J = 14 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,1 (s, ancho, 1H), 10,4 (s, ancho, 1H), 12,7 (s, ancho, 1H).

35 El singlete en 1.9 ppm corresponde aproximadamente a un mol de ácido acético por mol de sustancia (ver Figura 15C).

40 El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 15A y espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 15B.

Ejemplo 14.b

45 Se preparó 1,0 g (2,49 mmoles) de Moxifloxacin de acuerdo con EP 550903 y se disolvieron en 5ml de ácido acético y 5 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,38 ml (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación.

50 2 horas después de la adición del clorosilano no se inició la cristalización. A esta solución se le añadieron una vez más 0,38 ml de trimetilclorosilano con agitación. Se almacenó la suspensión aproximadamente durante 17 horas a 4°C y se filtró el precipitado lavado con acetonitrilo y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,93 g (75,7%) de la relación 1:1 de clorhidrato de Moxifloxacin con respecto al ácido acético.

Ejemplo 15

55 *Preparación del solvato de clorhidrato de Moxifloxacin con nitrometano*

60 Se prepararon 0,5 g (1,25 mmoles) de Moxifloxacin de acuerdo con EP 550903 y se disolvieron en 15 ml de nitrometano aproximadamente a 60°C. A esta solución se le añadieron 0,14 ml (2 equiv.) de ácido acético y (2 equiv.) ml de trimetilclorosilano con agitación. Se a30 minutos después de la adición del clorosilano se inició la cristalización. Se almacenó la suspensión aproximadamente durante 17 horas y se filtró el precipitado, lavado con acetona y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,55 g (88,2%) de la relación 1:1 del solvato de clorhidrato de Moxifloxacin con respecto al nitrometano.

65 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,8-0,95 (m, 1H), 0,95-1,3 (m, 3H), 1,6-1,9 (m, 4 H), 2,55-2,75 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 1H), 3,1-3,25 (m, 1H), 3,5-3,7 (m con Singlete en 3,6 ppm, 4H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,8- 3,95 (m, 2H), 4,0-4,2 (m, 2H), 4,44 (s, 3H), 7,63 (d, J = 14 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,0 (s, ancho, 1H), 10,3 (s, ancho, 1H), 15,1 (s, ancho, 1H).

ES 2 335 369 T3

El singlete en 4,44 ppm corresponde aproximadamente a una mol de nitrometano por mol de sustancia (ver Figura 16C).

5 El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 16A y espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 16B.

Ejemplo 16

10 *Preparación del clorhidrato de Duloxetina*

Ejemplo 16.a

15 Se disolvieron 0,3 g (1,0 mmoles) de base de Duloxetina en 5 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 65 μ l de ácido acético y 0,14 ml de trimetilclorosilano con agitación. Después de la adición del clorosilano se formó un precipitado y se agitó la suspensión aproximadamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido blanco cristalino y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,21 g (62,9%) de clorhidrato de Duloxetina.

20 p. f.= 161°C.

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 17A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 17B.

25 Ejemplo 16.b

Se repitió el Ejemplo 16.a utilizando acetona en vez de acetato de etilo.

30 Rendimiento: 0,26 g (77,9%) de clorhidrato de Duloxetina.

Ejemplo 17

35 *Preparación del clorhidrato de Linezolida*

Ejemplo 17.a

40 Se disolvieron 5 g (14,8 mmoles) de Linezofida en 200 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 1,0 ml (1,1 equiv.) de ácido acético y 2,1 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de la adición del clorosilano y agitación durante 1 hora se formó un precipitado y se agitó la suspensión aproximadamente durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido blanco cristalino y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 1,43 g (25,8%) de clorhidrato de Linezolida.

45 p. f.= 163°C.

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 18A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 18B.

50 Ejemplo 17.b

Se repitió el Ejemplo 17.a con 0,5 g (1,5 mmoles) de Linezolida utilizando acetona en vez de acetonitrilo como solvente.

55 Rendimiento: 0,20 g (36.4%) de clorhidrato de Linezolida.

Ejemplo 18

60 *Preparación de clorhidrato de Memantina*

65 Se disolvieron 0,5 g (2,8 mmoles) de base de Memantina en 10 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,1 ml (1,1 equiv.) de metanol y 0,4 ml (1,1 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de la adición del clorosilano se formó un precipitado y se agitó la suspensión aproximadamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido blanco cristalino y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,59 g (98,0%) de clorhidrato de Memantina.

ES 2 335 369 T3

p. f.= 293 - 296°C.

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 19A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 19B.

5

Ejemplo 19

Preparación de la forma I de clorhidrato Rimonabant

10

Ejemplo 19a

Se suspendió 1 g (2,16 mmoles) de Rimonabant en 20 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadieron 0,105 ml (1,2 equiv.) de metanol y 0,33 ml (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Se obtuvo una solución clara y poco después comenzó a precipitar clorhidrato de Rimonabant en la forma I cristalina. Se filtró el producto y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,9 g (83,4%) de la forma I del clorhidrato de Rimonabant.

15

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 20A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 20B.

20

Ejemplo 19b

Se disolvió 1 g (2,16 mmoles) de Rimonabant en 10 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron 0,105 ml (1,2 equiv.) de metanol y 0,33 ml (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de la adición del clorosilano se formó un precipitado y se filtró el sólido blanco cristalino y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0,95 g (88,1%) de la forma I del clorhidrato de Rimonabant.

25

Ejemplo 19c

Se repitió el Ejemplo 19.b con utilizando acetona en vez de acetato de etilo como solvente. Rendimiento: 0,89 g (82,5%) de la forma I de clorhidrato de Rimonabant.

30

Ejemplo 20

Preparación de la forma I del clorhidrato de Clopidogrel

35

Ejemplo 20a

Se disolvieron 1,2 g (3,73 mmoles) de Clopidogrel en 10 ml de acetona a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron 255 μ l (1,2 equiv.) de ácido acético y 565 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de la adición de 6 ml de diisopropiléter comenzó la precipitación del clorhidrato de Clopidogrel. Después de agitar durante una hora se filtró el precipitado cristalino y se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche para producir 0,85 g (63,8%) de la forma I del clorhidrato de Clopidogrel.

40

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 21A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 21B.

45

Ejemplo 20b

Se disolvió 1 g (3,11 mmoles) de Clopidogrel en 10 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron 213 μ l (1,2 equiv.) de ácido acético y 475 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Se enfrió la mezcla hasta aproximadamente 5°C y se añadieron 40 ml de diisopropiléter con agitación. Después de agitar durante una hora se filtró el precipitado cristalino y se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche para producir 0,50 g (45,0%) de la forma I del clorhidrato de Clopidogrel.

50

Ejemplo 20c

Se disolvió 1 g (3,11 mmoles) de Clopidogrel en 10 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron 213 μ l (1,2 equiv.) de ácido acético y 475 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de la adición del clorosilano se precipitó un sólido viscoso que se convirtió en un producto cristalino en un lapso de aproximadamente de 5 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se filtró luego el producto y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,88 g (79,3%) de la forma I del clorhidrato de Clopidogrel.

55

60

65

ES 2 335 369 T3

Ejemplo 20d

Se disolvieron 30 g (93,22 mmoles) de base libre de Clopidogrel en 1000 ml de tolueno en un balón de reacción de 1 Litro equipado con un agitador mecánico y un embudo de goteo. A la solución se le añadieron 4,5 ml (1,2 equiv.) de metanol y después de la mezcla por medio de agitación se añadieron gota a gota 14,1 ml (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano a temperatura ambiente bajo agitación lenta durante 45 min. Después de la adición se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente aproximadamente durante tres horas en las cuales el precipitado completo se convirtió en un sólido cristalino de color blanco. Se filtró la sal y se lavó con 20 ml tolueno. Se secó el producto al vacío a temperatura ambiente durante la noche para producir 29,1 g (87,1%) de la forma I del clorhidrato de Clopidogrel.

Ejemplo 21

15 *Preparación de la forma A del bromhidrato de Clopidogrel*

Ejemplo 21a

Se disolvió 1 g (3,11 mmoles) de Clopidogrel en 10 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron 213 μ l (1,2 equiv.) de ácido acético y 482 μ l (1,2 equiv.) de trimetilbormosilano con agitación. Después de la adición del bromosilano se precipitó un sólido viscoso que se convirtió en un producto cristalino en un lapso de aproximadamente de 30 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se filtró luego el producto y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 1,03 g (82,3%) de la forma A del bromhidrato de Clopidogrel.

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 22A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 22B.

30 Ejemplo 21b

Se disolvió 1 g (3,11 mmoles) de Clopidogrel en 10 ml de isopropanol. A la solución se le añadieron 482 μ l (1,2 equiv.) de trimetilbromosilano. Después de agitar durante 90 min cristalizó el producto después de raspar con una varilla de vidrio. Se filtró la sal del bromhidrato y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,86 g (68,7%) de la forma A del bromhidrato de Clopidogrel.

Ejemplo 22

40 *Preparación de la Forma B del Clorhidrato Prasugrel*

Se disolvieron 5,0 g (13,4 mmoles) de base de Prasugrel en 75 ml de acetona a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron 919 μ l (1,2 equiv.) de ácido acético y 2053 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Inmediatamente después de la adición se obtuvo un precipitado de color blanco. Se filtró la sal del clorhidrato y se secó a temperatura ambiente al vacío durante 6 horas para producir 4,41 g (80,4%) de la forma B del clorhidrato de Prasugrel.

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 23A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 23B

50

Ejemplo 23

55 *Preparación del solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel*

Se disolvieron 0,5 g (1,34 mmoles) de base de Prasugrel en 7,5 ml de acetonitrilo. Se filtró la parte no disuelta. A la solución se le añadieron 82 μ l (1,2 equiv.) de ácido acético y 205 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante diecisiete horas. Se filtró la suspensión y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,43 g (78%) del solvato en acetonitrilo del Clorhidrato de Prasugrel.

60

RMN de ^1H (DMSO- d_6): 0,84-0,97 (m, 2H), 0,98-1,16 (m, 2H), 1,87-2,0 (m, 1H), 2,08 (s, 2H), 2,29 (s, 3 H), 2,96-3,15 (m, 2H), 3,34-3,6 (m, 1H), 3,7-4,2 (m, 3H), 6,14 (s, ancho, 1H), 6,58 (s, 1 H), 7,3-7,55 (m, 2H), 7,55-7,8 (m, 2H).

El singlete en 2.08 ppm corresponde aproximadamente a una mol de acetonitrilo por una y media moles de sustancia. El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 24A y el espectro infrarrojo es mostrado en la Figura 24B.

65

ES 2 335 369 T3

Ejemplo 24

Preparación de la forma A del Clorhidrato de Raloxifen

5 Ejemplo 24a

Se suspendió 1,0 g (1,77 mmoles) de lactato de Raloxifen en 10 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadieron 272 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de agitar durante una hora se filtró el precipitado cristalino y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,80 g (82,5%) de la forma A de Clorhidrato de Raloxifen.

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 25A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 25B.

15 Ejemplo 24b

Se suspendieron 1,5 g (2,66 mmoles) de lactato de Raloxifen en 30 ml metil isobutil cetona (MIBK) a temperatura ambiente. Se calentó la suspensión a 100°C. A la suspensión se le añadieron 408 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Se enfrió la suspensión a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora se filtró el precipitado cristalino y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 1,42 g (97,6%) de la forma A de Clorhidrato de Raloxifen.

25 Ejemplo 24c

Se suspendieron 0,51 g (0,90 mmoles) de base de Raloxifene en 5 ml de etanol a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadieron 162 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Se obtuvo la solución deseada y poco después comenzó a precipitar clorhidrato de Raloxifen en la forma cristalina. Después de agitar durante tres horas se filtró el precipitado cristalino y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,41 g (74,6%) de la forma A de Clorhidrato de Raloxifen.

Ejemplo 25

35 *Preparación del hemisolvato en THF del clorhidrato de Raloxifen*

Ejemplo 25a

40 Se suspendieron 0,50 g (0,88 mmoles) de base de Raloxifene en 5 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadieron 51 μ l (1,2 equiv.) de metanol y 162 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de agitar durante tres horas a temperatura ambiente se filtró el precipitado cristalino y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,45 g (97,6%) del hemisolvato en THF del Clorhidrato de Raloxifen.

45 RMN de ^1H (DMSO- d_6): 1,25-1,4 (m, 1H), 1,6-1,9 (m, 7H), 2,8-3,1 (m, 2H), 3,3-3,55 (m, 4H), 3,55-3,65 (m, 2,6H), 4,4 (t, ancho, 2H), 6,7-6,8 (m, 2H), 6,9 (dd, J = 2,26 y 8,8 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,3 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,4 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9 Hz, 1H), 9,95 (d, J = 9 Hz, 1H), 10,8 (s. ancho, 1H).

50 La cantidad presente de tetrahidrofurano en el material cristalino era aproximadamente de 0,6 equivalentes molares como se determinó por medio de espectroscopía de RMN protónica.

El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 26A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 26B.

55 Ejemplo 25b

60 Se suspendieron 0,30 g (0,53 mmoles) de lactato de Raloxifen en 3 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadieron 82 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente se filtró el precipitado cristalino y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,28 g (102,6%) del hemisolvato en THF del Clorhidrato de Raloxifen.

65

ES 2 335 369 T3

Ejemplo 26

Preparación de Diclorhidrato de Olanzapina

5 Ejemplo 26a

Se suspendió 1,0 g (3,20 mmoles) de base de Olanzapina en 10 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadieron 312 μ l (2,4 equiv.) de metanol, 980 μ l (2,4 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de agitar durante una hora se filtró el precipitado cristalino y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 1,24 g (100,54%) de la forma I del Diclorhidrato de Olanzapina. El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 27A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 27B.

15 Ejemplo 26b

Se suspendió 1,0 g (3,20 mmoles) de base de Olanzapina en 10 ml de acetona a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadieron 312 μ l (2,4 equiv.) de metanol, 980 μ l (2,4 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Después de agitar durante una hora se filtró el precipitado cristalino y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 1,35 g (107,31%) de la forma I de diclorhidrato de Olanzapina.

Ejemplo 27

Preparación del Bromhidrato de Darifenacina

25 Se disolvieron 0,9 g (2,11 mmoles) de base de Darifenacina en 9 ml de metil etil cetona a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron 103 μ l (1,2 equiv.) de metanol, 329 μ l (1,2 equiv.) de trimetilbromosilano con agitación. Después de agitar durante una hora se filtró el precipitado cristalino y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,88 g (82,13%) del Bromhidrato de Darifenacina.

30 El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 28A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 28B.

35 Ejemplo 28

Preparación del Clorhidrato de Sitagliptina anhidra en forma amorfa

40 Se disolvieron 0,085 g (0,21 mmoles) de base de Sitagliptina en 2 ml de éter dietílico y 3 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron 10 μ l (1,2 equiv.) de metanol y 32 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano con agitación. Inmediatamente después de la adición se obtuvo un precipitado. Se agitó la suspensión durante 1 hora, se filtró y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,089 g (96,8%) de Clorhidrato de Sitagliptina en forma amorfa.

45 El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 29A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 29B.

Ejemplo 29

Preparación de Diclorhidrato de Vardenafil anhidro

50 Se suspendieron 0,2 g (0,359 mmoles) de base de Vardenafil en 4 ml de éter dietílico a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadieron 5 ml de dicloruro de metileno y se obtuvo una solución. Se añadieron 35 μ l (2,4 equiv.) de metanol y 110 μ l (2,4 equiv.) de trimetilclorosilano a la solución e inmediatamente después de la adición se obtuvo un precipitado de color blanco. Se agitó la suspensión durante veinte minutos, se filtró y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,2 g (95,4%) de Diclorhidrato de Vardenafil.

60 El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 30A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 30B.

Ejemplo 30

Preparación de la Forma A del Clorhidrato de Erlotinib

65 Se suspendieron 0,3 g (0,82 mmoles) de base de Erlotinib en 3 ml de isopropanol. Se añadieron 126 μ l (1,2 equiv.) de trimetilclorosilano a la suspensión. Se obtuvo un precipitado de color blanco. Después de agitar durante 1 hora,

ES 2 335 369 T3

se filtró el precipitado y se secó a temperatura ambiente al vacío durante la noche para producir 0,26 g (80,8%) de la Forma A del Clorhidrato de Erlotinib. El patrón de XRD del producto es mostrado en la Figura 31A y el espectro infrarrojo obtenido es mostrado en la Figura 31B.

5

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

10

Documentos de patente citados en la descripción

- 15
- WO 9507902 A [0029] [0063]
 - EP 1049695 A [0053]
 - WO 0245658 A [0030] [0031] [0065]
 - US 20040162300 A [0054]
 - WO 0236542 A [0030] [0031]
 - US 5849752 A [0057]
 - 20
 - WO 9746527 A [0035]
 - WO 2005054240 A [0057]
 - WO 2004083183 A [0039] [0089]
 - US 030114536 B [0064]
 - 25
 - EP 0656354 A [0040]
 - EP 550903 A [0091] [0093] [0094] [0095]
 - US 6693115 B [0042]

30 Literatura citada en la descripción que no es de patente

- E Tedesco y colaboradores, *Cryst. Eng. Comm.*, 2002, vol. 4 (67), 393-400 [0037]
- *Cryst. Eng. Comm.*, 2002, vol. 4 (67), 393-400 [0080]

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 335 369 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Proceso para la preparación de un hidrohalaro cristalino de una amina orgánica en donde se añade un halogenuro de trialquilsililo a la amina orgánica en un solvente, cuya amina orgánica está en la forma de una base libre o de una sal de adición ácida, en donde, cuando la amina orgánica está en la forma de una sal de adición ácida, el ácido conjugado de la sal de adición ácida es más débil que el ácido hidrohalogénico.

2. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1, cuyo proceso comprende las etapas de:

- 10 (a) disolver o suspender la amina orgánica en un solvente prótico,
(b) añadir el halogenuro de trialquilsililo,
15 (c) permitir que se formen los cristales y,
(d) recolectar los cristales formados.

20 3. El proceso de la reivindicación 2 en donde en la etapa (a) el solvente prótico es un compuesto que contiene un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, en particular en donde el solvente prótico es un alcohol aromático o alifático, un silanol, una cetona capaz de enolización, o un ácido carbónico aromático o alifático, más particularmente en donde el solvente prótico es un alcohol alquílico C1-C6, ácido fórmico o ácido acético.

25 4. El proceso de las reivindicaciones 2 ó 3 en donde en la etapa (b) el halogenuro de trialquilsililo es cloruro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo, en particular cloruro de trimetilsililo.

5. El proceso de la reivindicación 1, cuyo proceso comprende las etapas de:

- 30 (a) disolver o suspender la amina orgánica en un solvente aprótico;
(b) añadir al menos un equivalente de un solvente prótico;
(c) añadir el halogenuro de trialquilsililo;
35 (d) permitir que se formen los cristales; y
(e) recolectar los cristales formados.

40 6. El proceso de la reivindicación 5 en donde en la etapa (b) el solvente prótico es un compuesto que contiene un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, en particular en donde el solvente prótico es un alcohol aromático o alifático, un silanol, una cetona capaz de enolización o un ácido carbónico aromático o alifático, más particularmente en donde el solvente prótico es un alcohol alquílico C1-C6, ácido fórmico o ácido acético.

45 7. El proceso de la reivindicación 5 ó 6 en donde en la etapa (c) el halogenuro de trialquilsililo es cloruro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo, en particular cloruro de trimetilsililo.

8. El proceso de la reivindicación 1, cuyo proceso comprende las etapas de:

- 50 (a) disolver, suspender o generar la sal de adición ácida de la amina orgánica en un solvente;
(b) añadir el halogenuro de trialquilsililo;
55 (c) permitir que se formen los cristales; y
(d) recolectar los cristales formados.

60 9. El proceso de la reivindicación 8 en donde en la etapa (a) la sal de adición ácida de la amina orgánica se genera *in situ* por medio de la adición de un ácido, siendo dicho ácido conjugado más débil que el ácido clorhídrico y preferiblemente es un ácido orgánico, con una solución o suspensión de la amina.

65 10. El proceso de las reivindicaciones 8 a 9 en donde en la etapa (a) el ácido orgánico es seleccionado de ácidos alcanóicos sustituidos o no sustituidos, ácidos carboxílicos aromáticos, ácidos dicarboxílicos o ácido cítrico.

11. El proceso de la reivindicación 10, en donde el ácido orgánico es ácido acético.

ES 2 335 369 T3

12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la amina orgánica es un compuesto farmacéuticamente activo en particular un fármaco para humanos.

5 13. El proceso de la reivindicación 12 en donde el fármaco incluye un grupo amino primario, secundario, terciario o cuaternario, en particular en donde el fármaco es seleccionado del grupo que consiste de un antidepresivo - en particular los inhibidores de la recaptación de serotonina Sertraline, Duloxetine, Venlafaxine o Citalopram, un agente nootrópico, en particular Donepezilo, un agente antipsicótico, en particular el neuroléptico Aripiprazol, un relajante muscular, en particular el agente antiespasmódico Memantina, un inmunosupresor, en particular Micofenolato de Mofetilo, un agente antifúngico, en particular Terbinafina, un antibacteriano, en particular una Quinolona, como por ejemplo Moxifloxacina o la oxazolidinona Linezolida, un agente calcimimético, en particular Cinacalcet, un agonista de Dopamina, en particular el agonista del receptor de D2 Pramipexol, un agente antiobesidad, en particular Rimonabant, un antitrombótico, en particular Clopidogrel y Prasugrel, un antiosteoporótico, en particular Raloxifen, un antiespasmódico, en particular Darifenacina, un agente para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, en particular Vardenafil, un antidiabético, en particular el inhibidor de DPP-IV Sitagliptina, y un antineoplásico, en particular Erlotinib.

14. El uso de un halogenuro de trialquilsililo para la preparación de un hidrohaluro cristalino de una amina orgánica.

15. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, en donde el hidrohaluro cristalino de una amina orgánica es un hidrohaluro deseado entre varios hidrohaluros existentes de dicha amina orgánica.

16. El uso de acuerdo a las reivindicaciones 14 ó 15 para la preparación de un hidrohaluro cristalino anhidro de una amina orgánica.

17. El uso de acuerdo a las reivindicaciones 14 a 16 para la preparación de un solvato de un hidrohaluro cristalino de una amina orgánica.

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1A

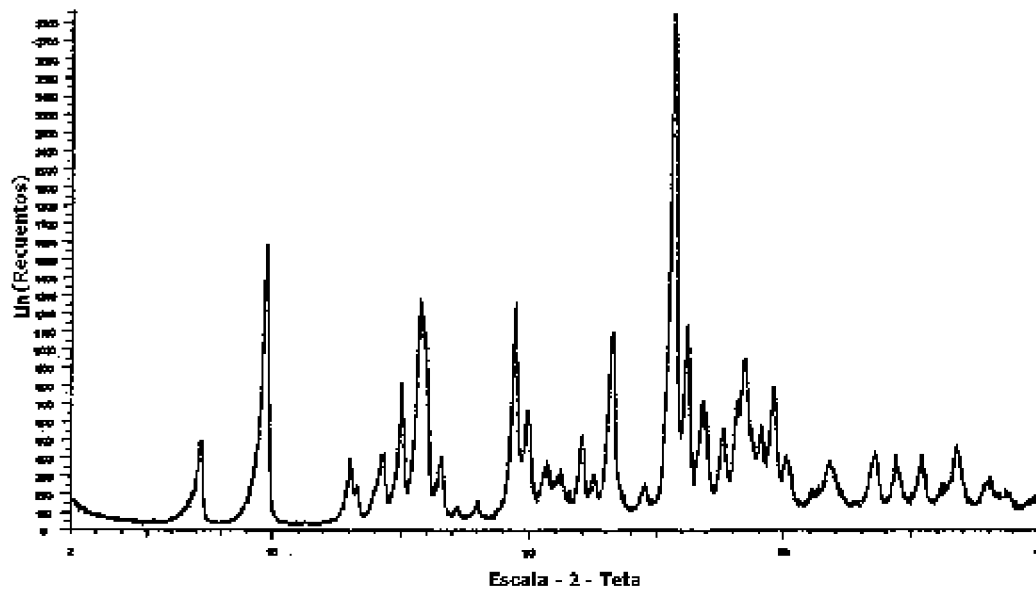


Figura 1B

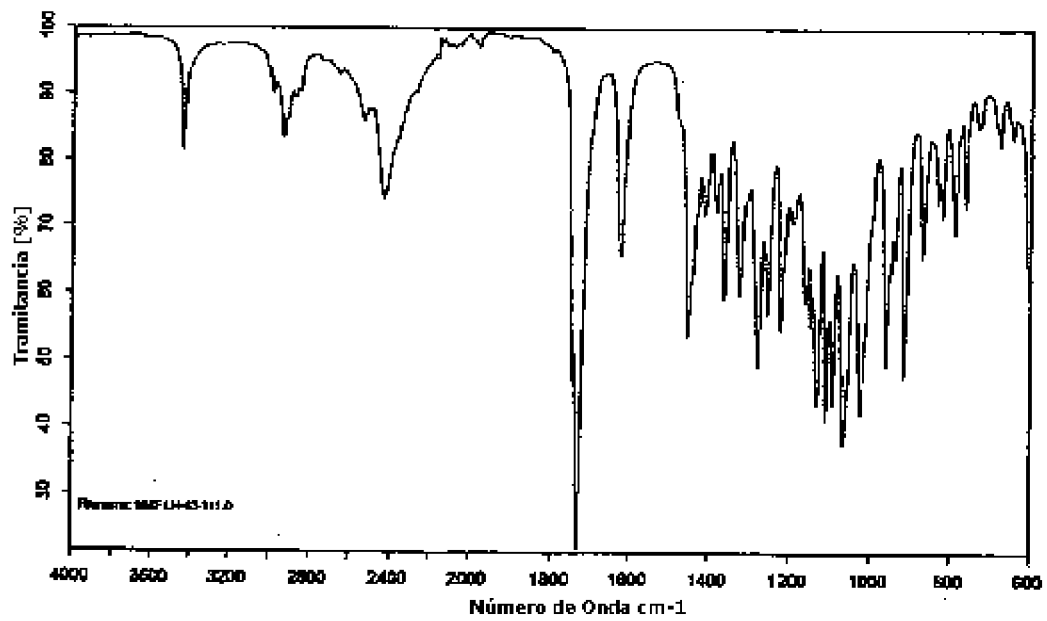


Figura 1C

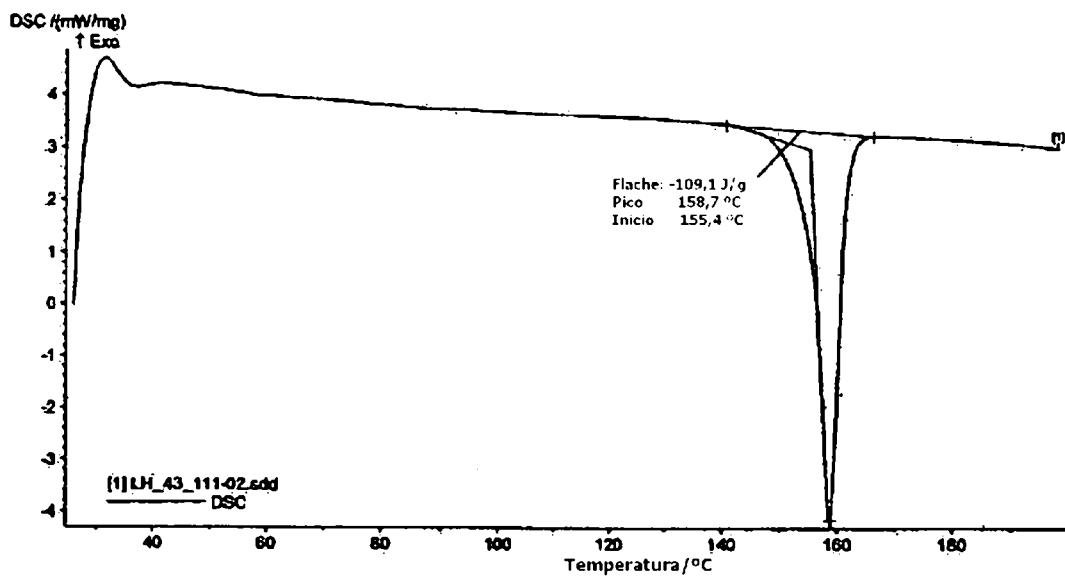


Figura 2A

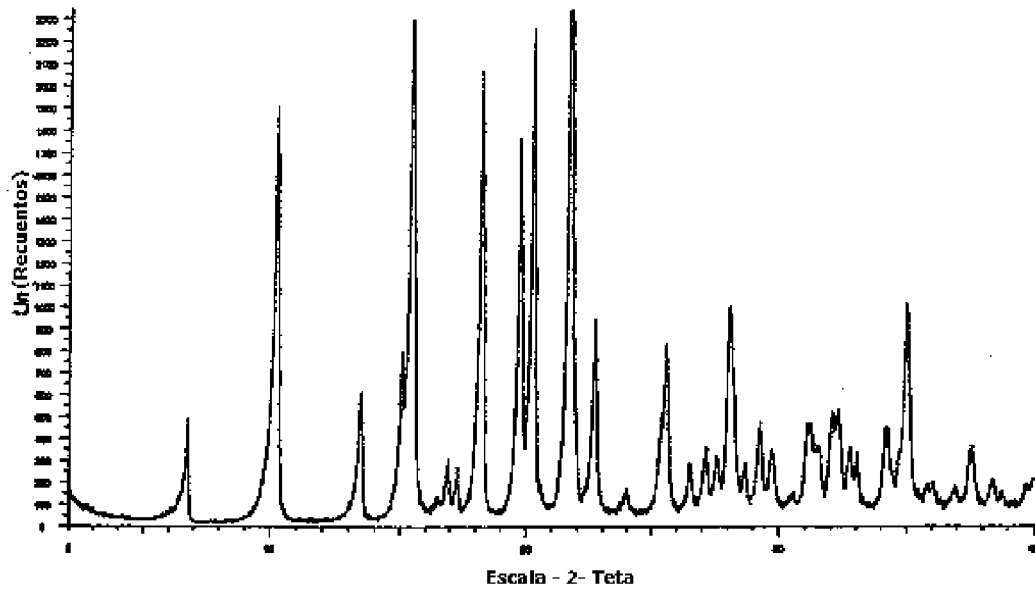


Figura 2B

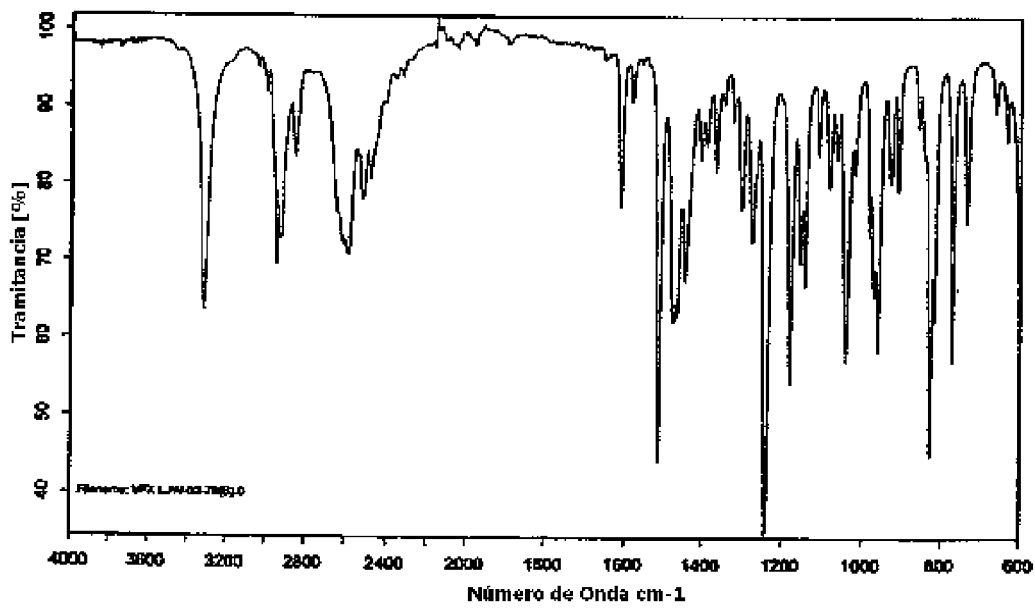


Figura 3A

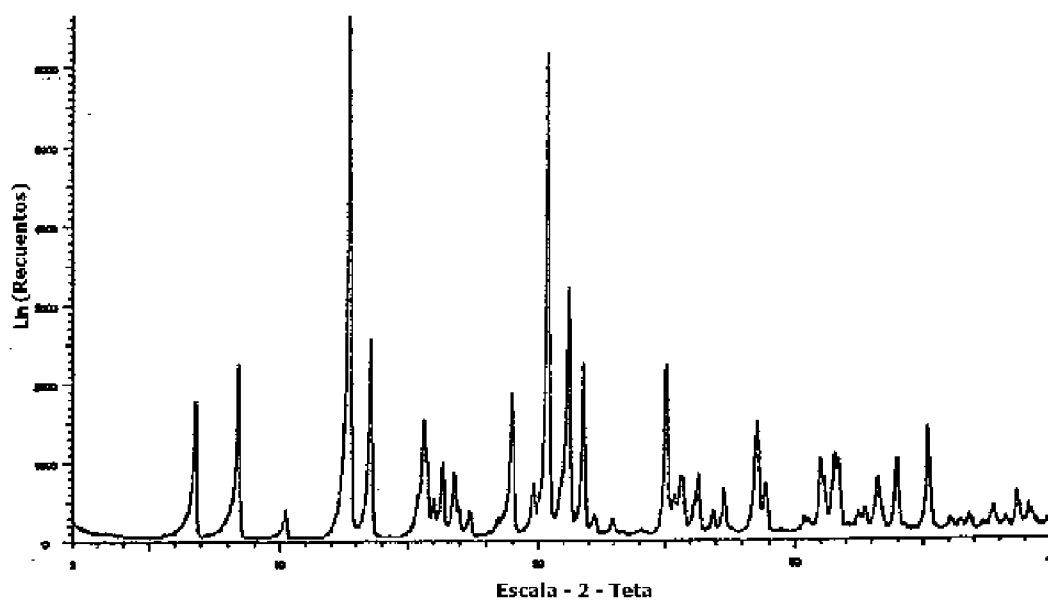


Figura 3B

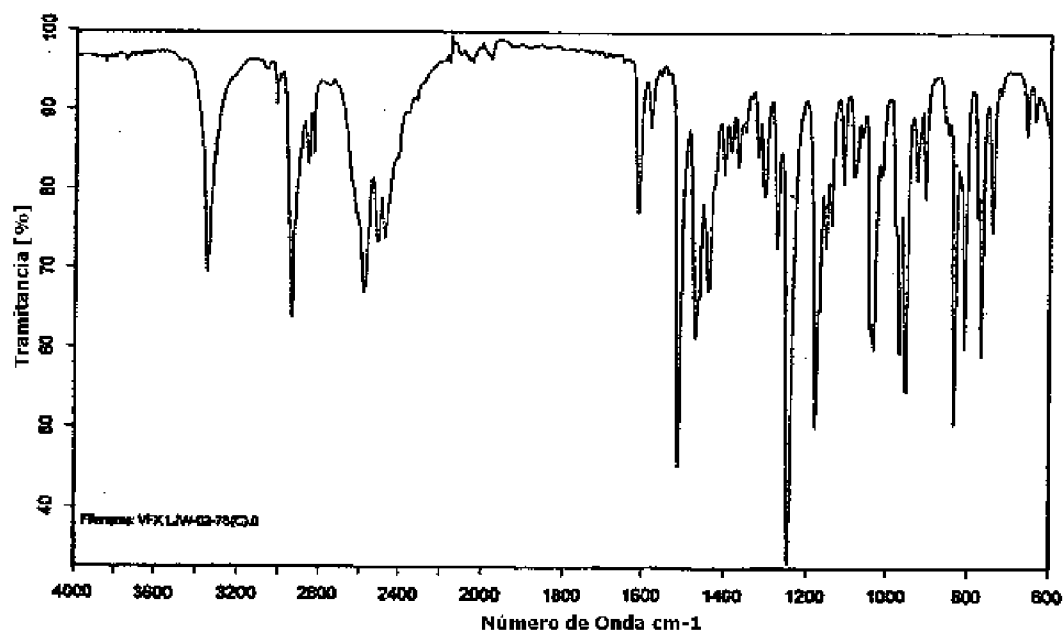


Figura 4A

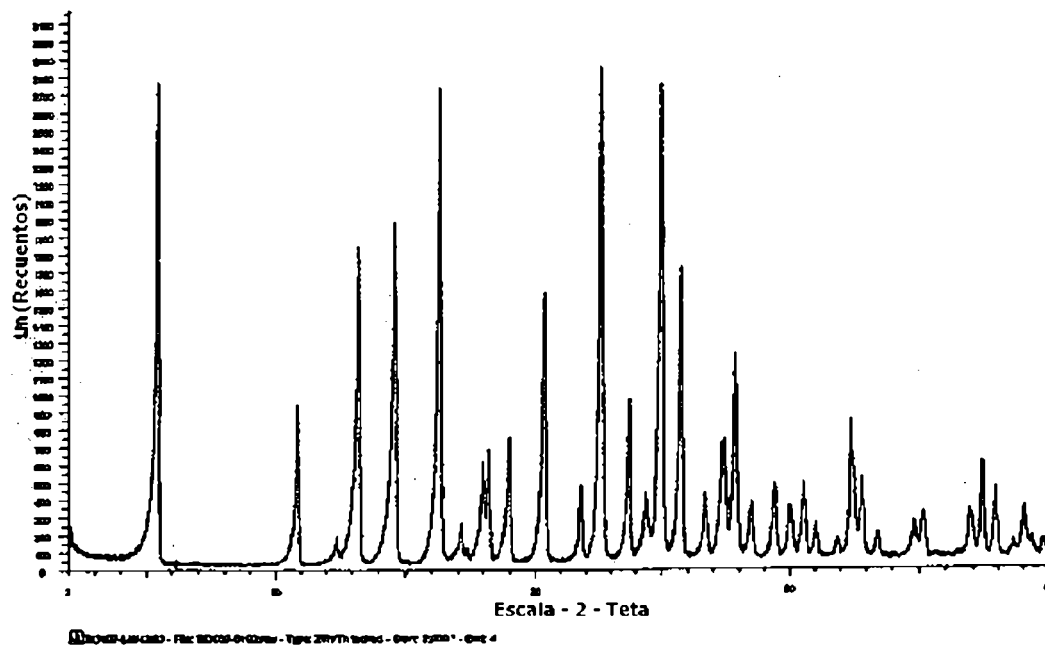


Figure 4B

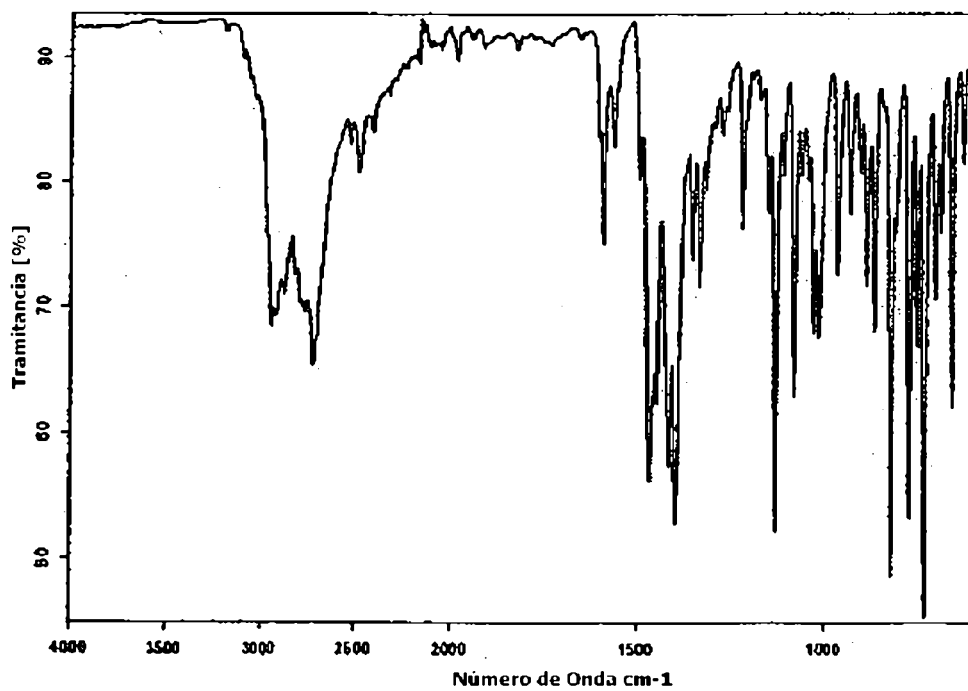


Figura 5A

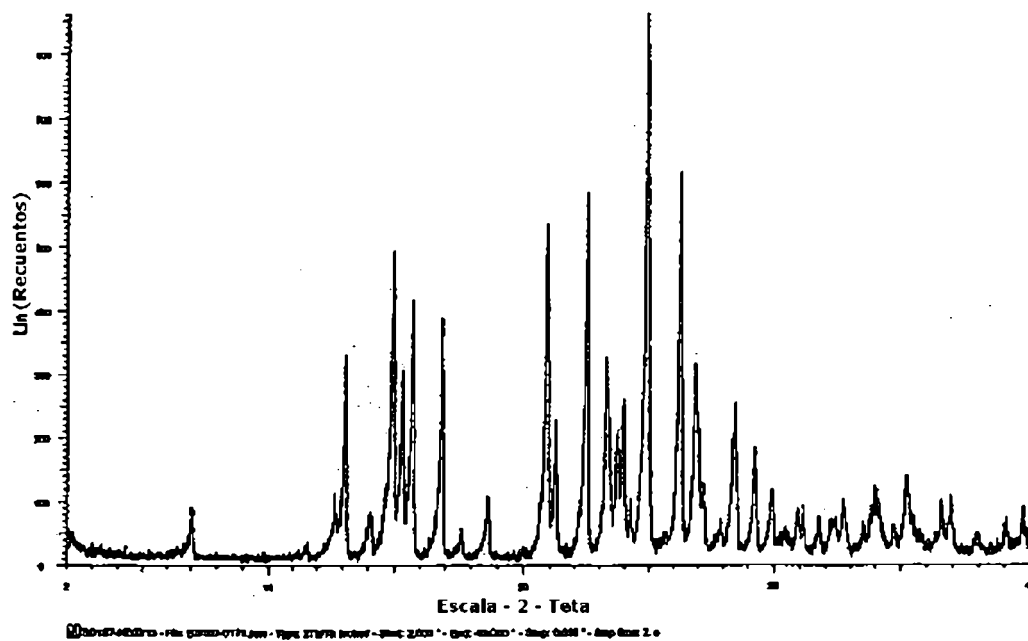


Figura 5B

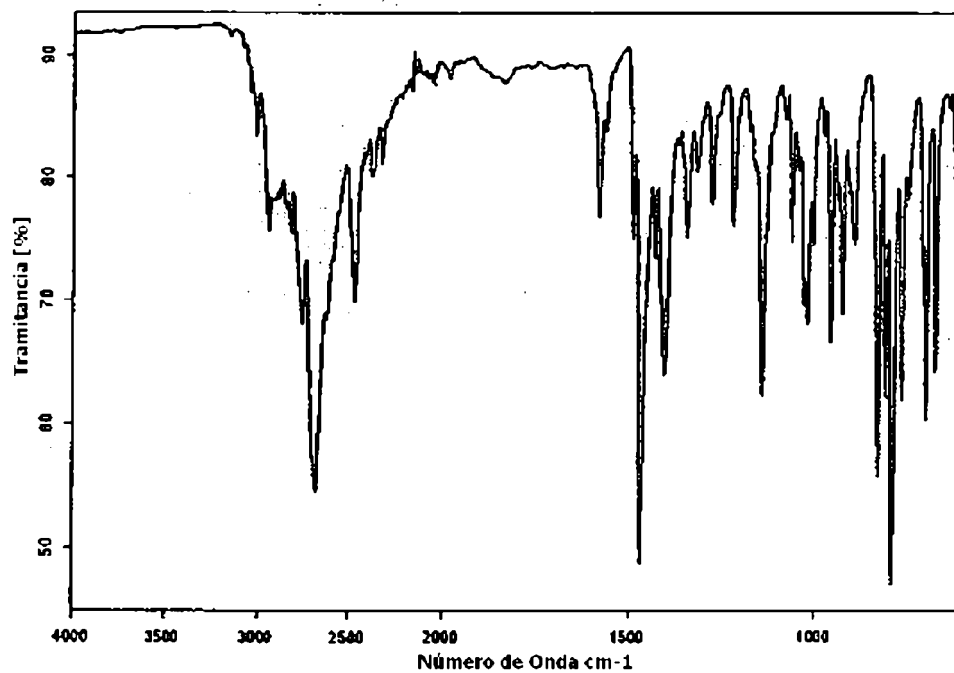


Figura 6A

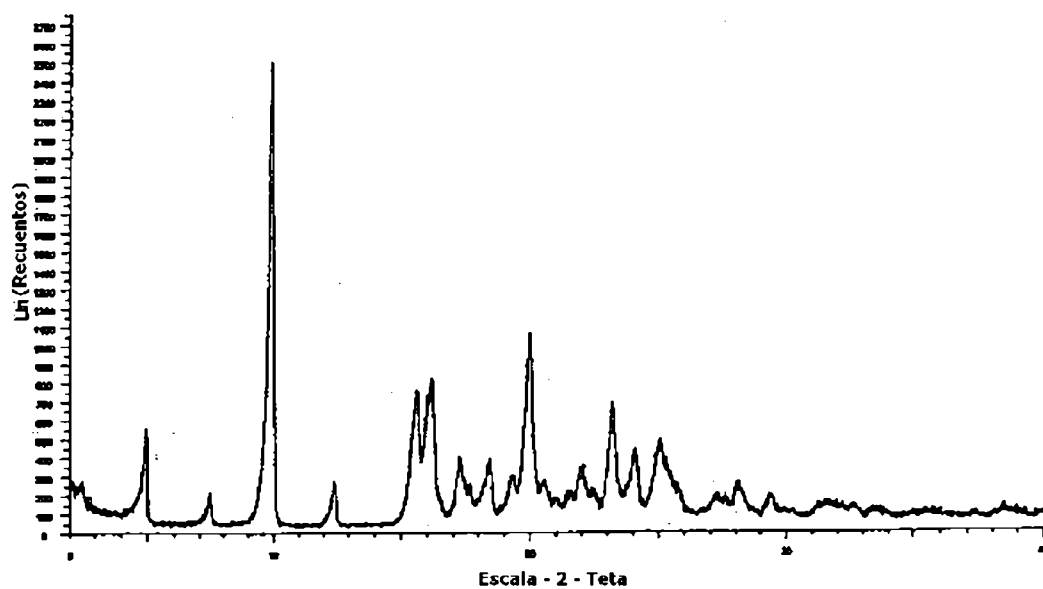


Figura 6B

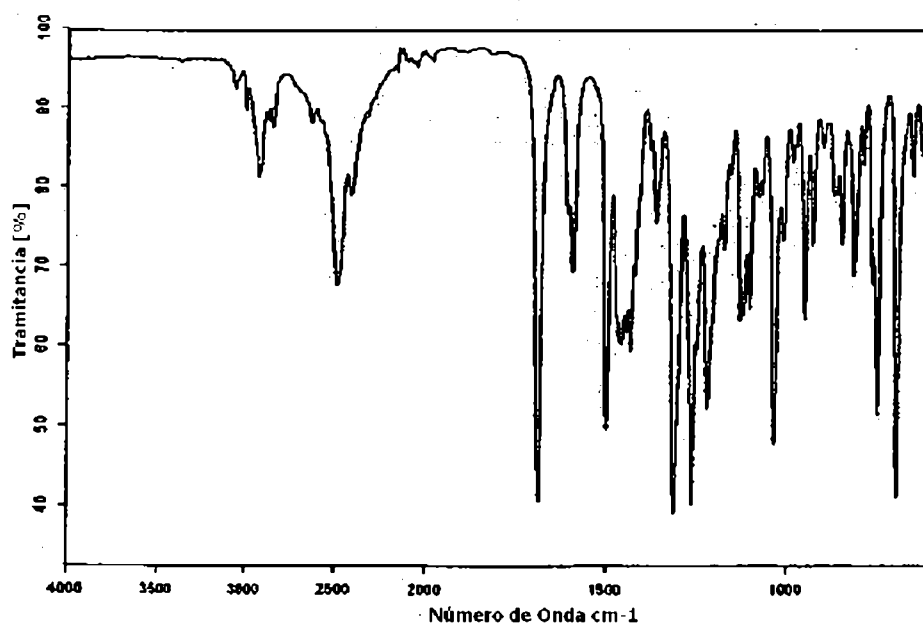


Figura 7A

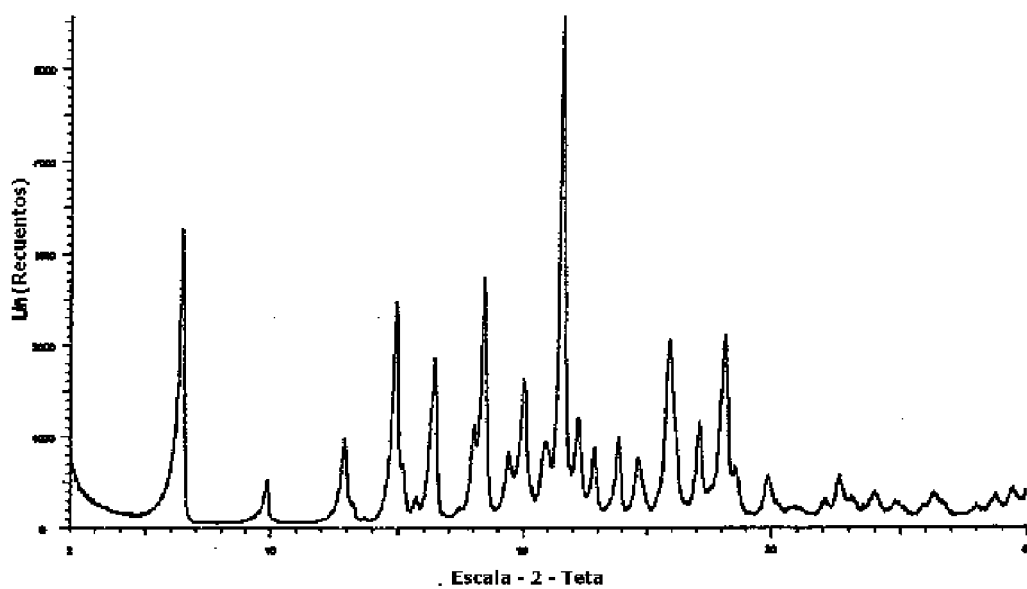


Figura 7B

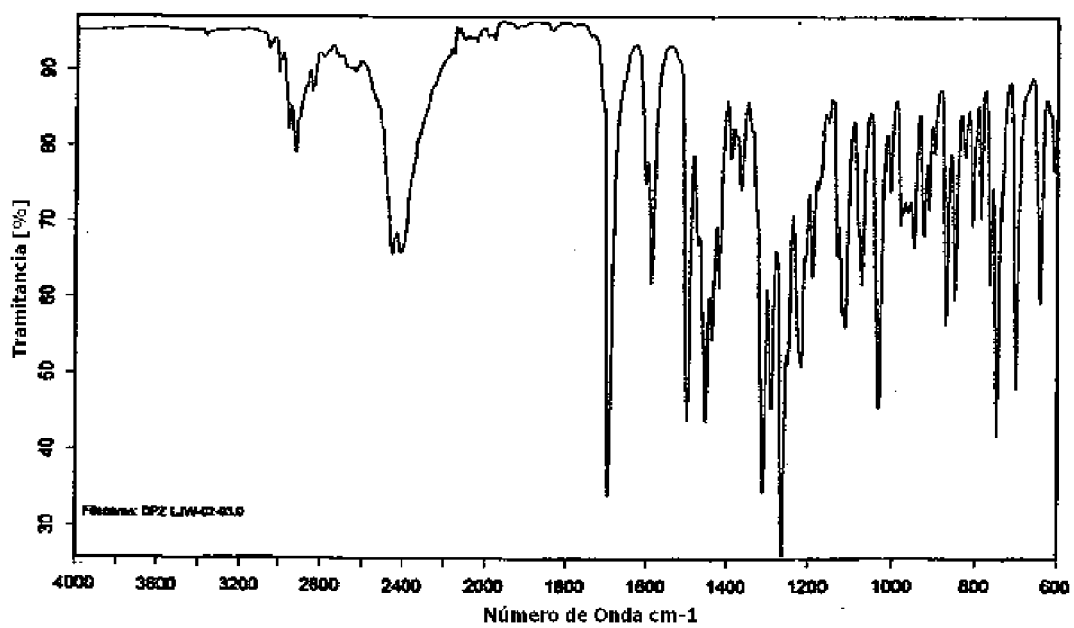


Figura 8A

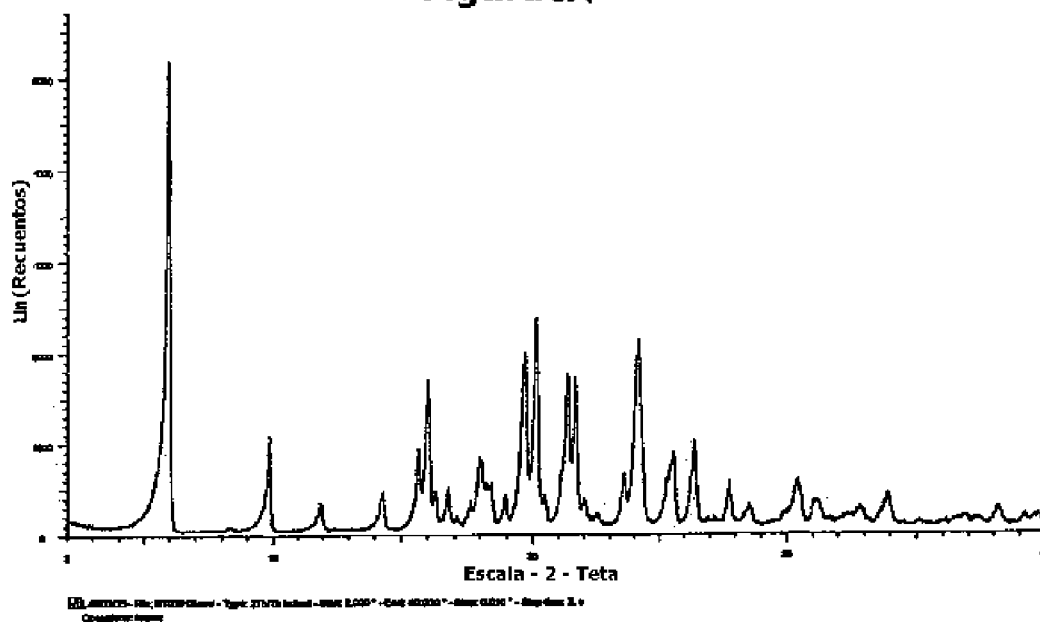


Figura 8B

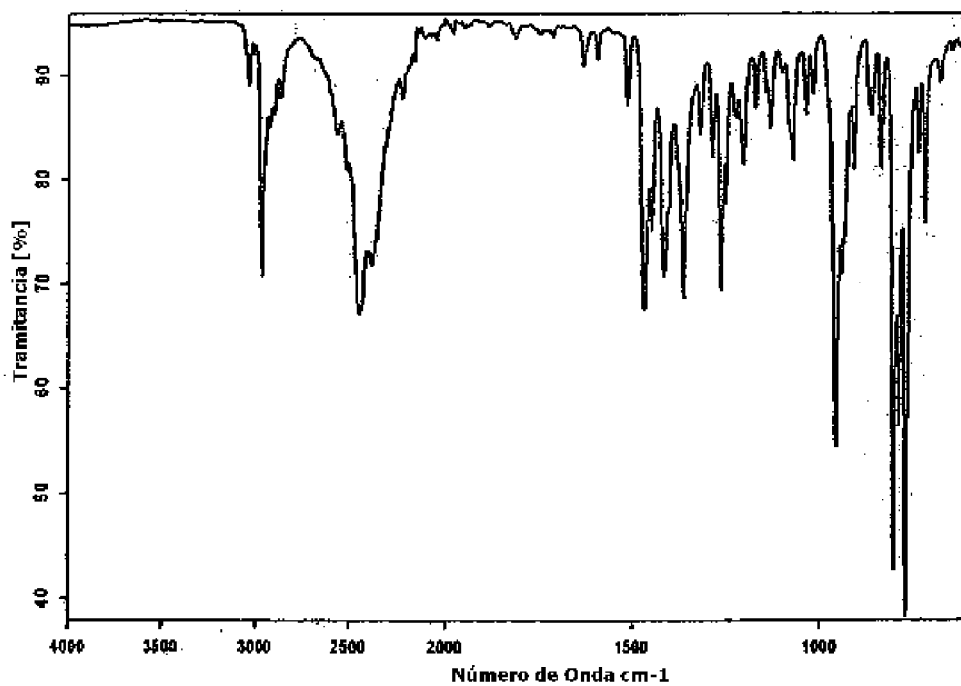


Figura 9A

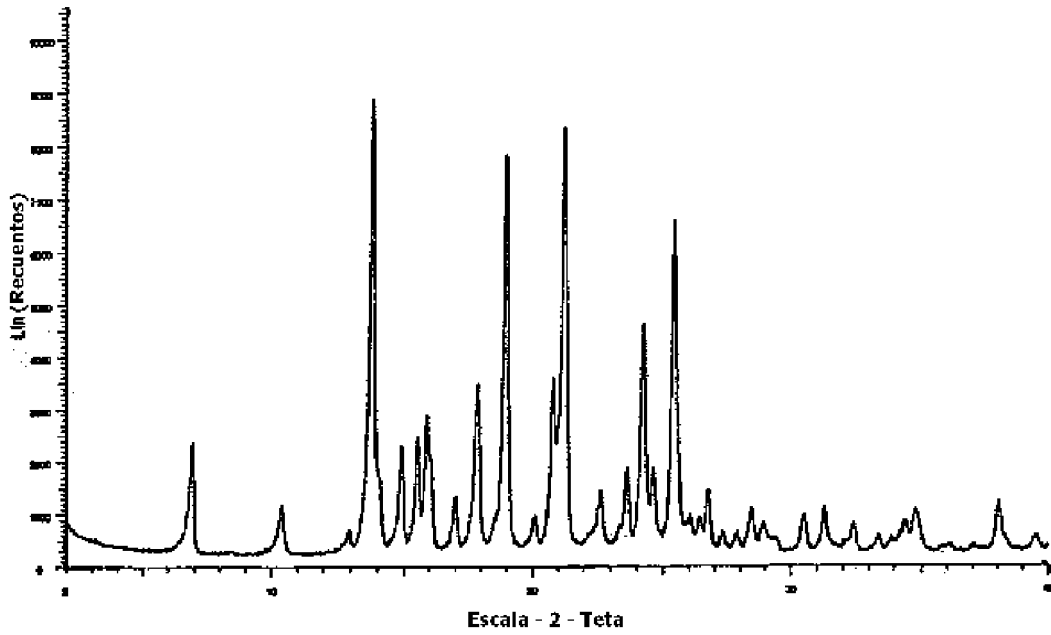


Figura 9B

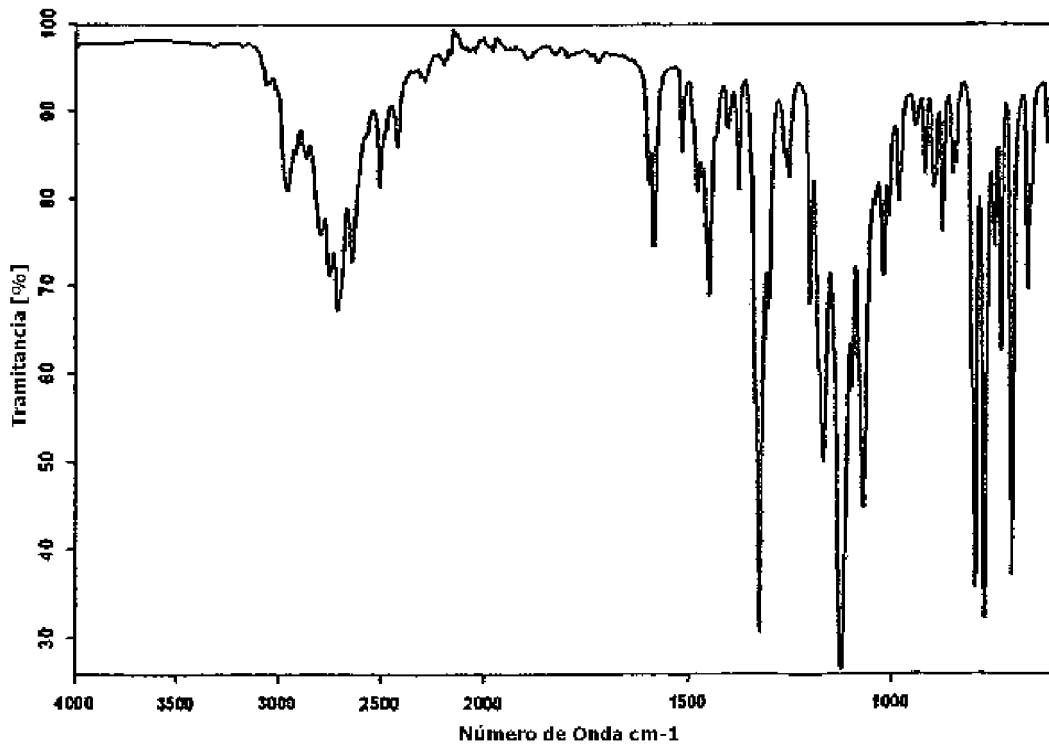


Figura 10A

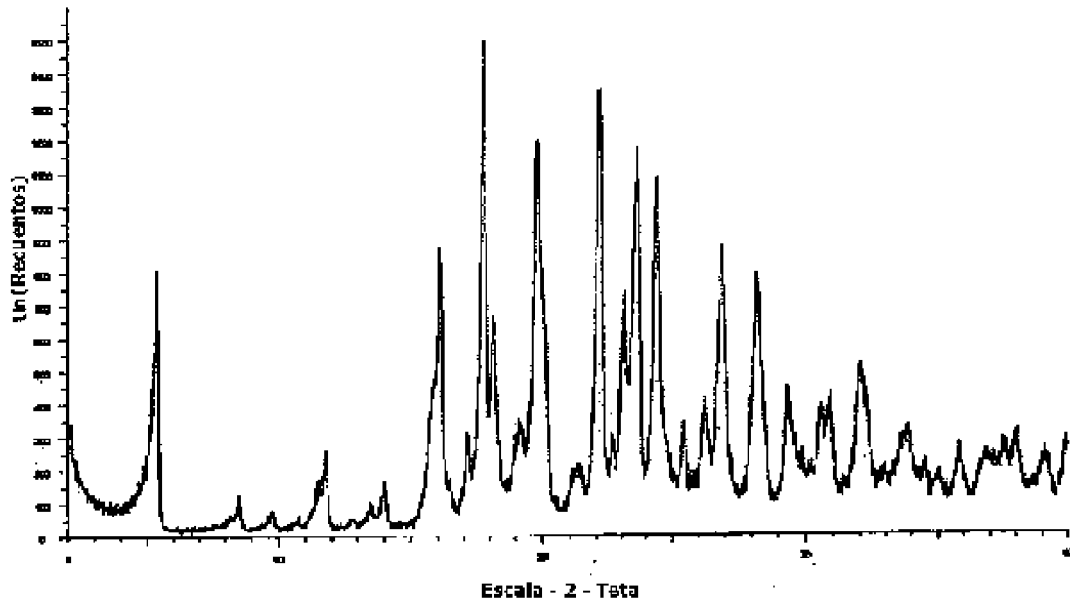


Figura 10B

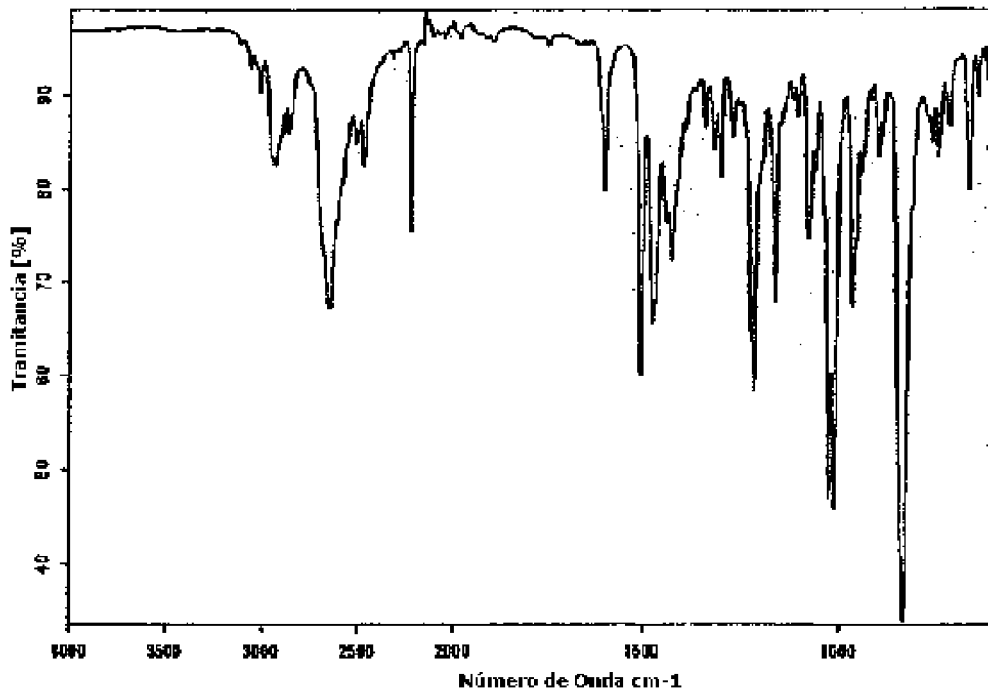


Figura 11A

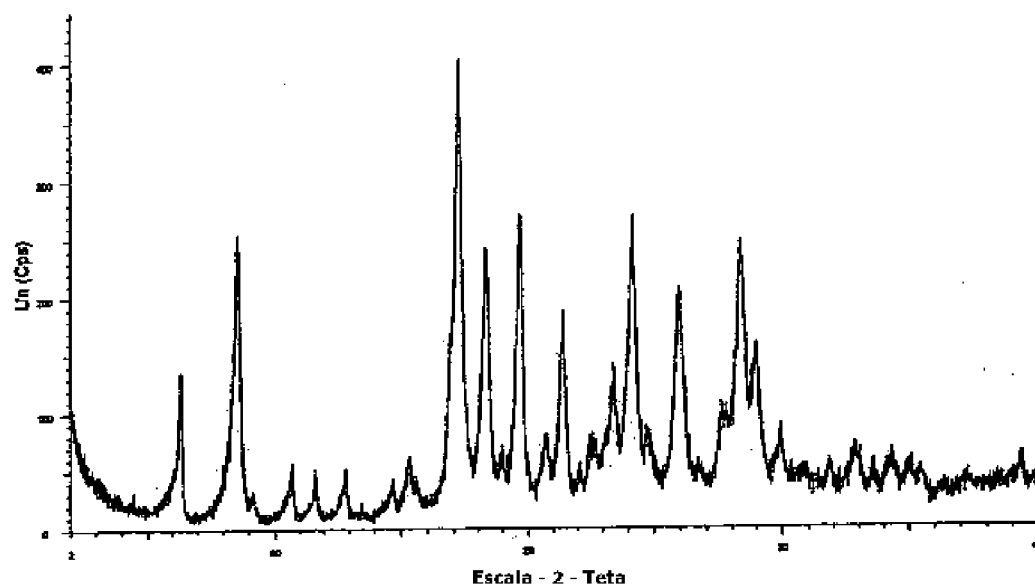


Figura 11B

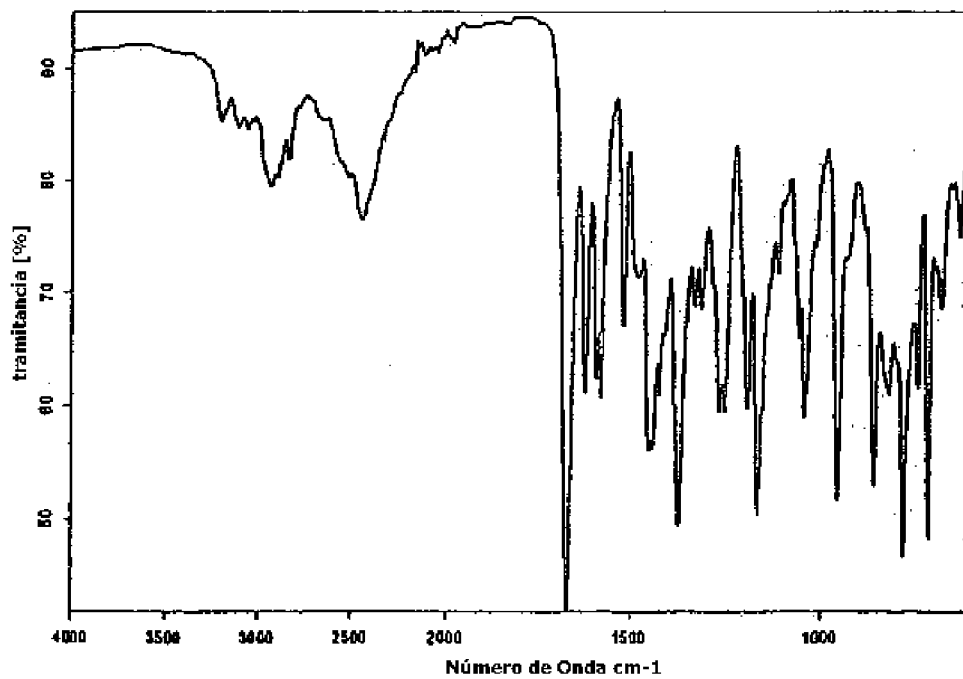


Figura 12A

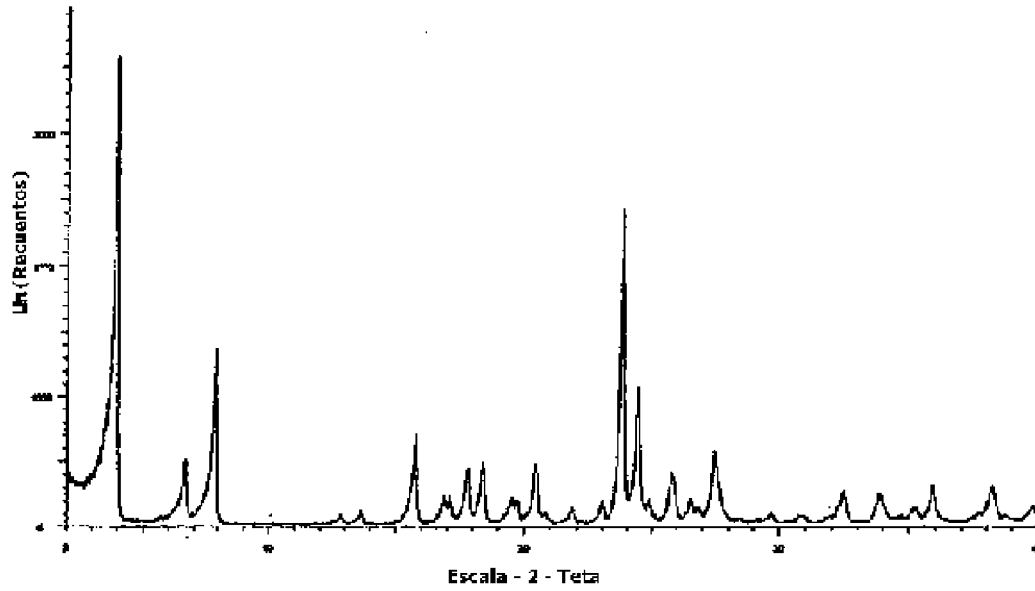


Figura 12B

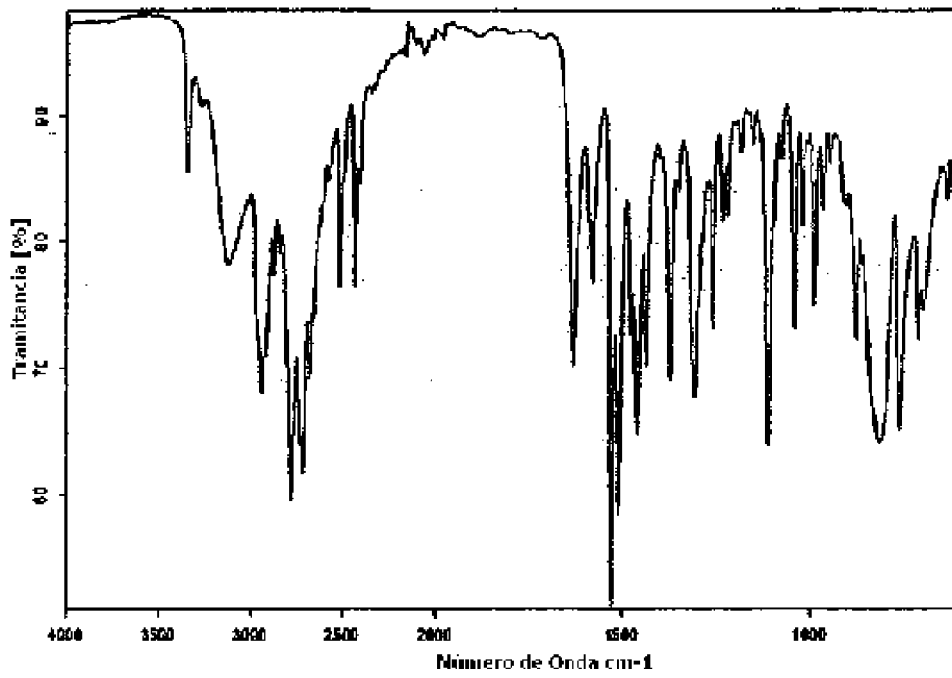


Figura 13A

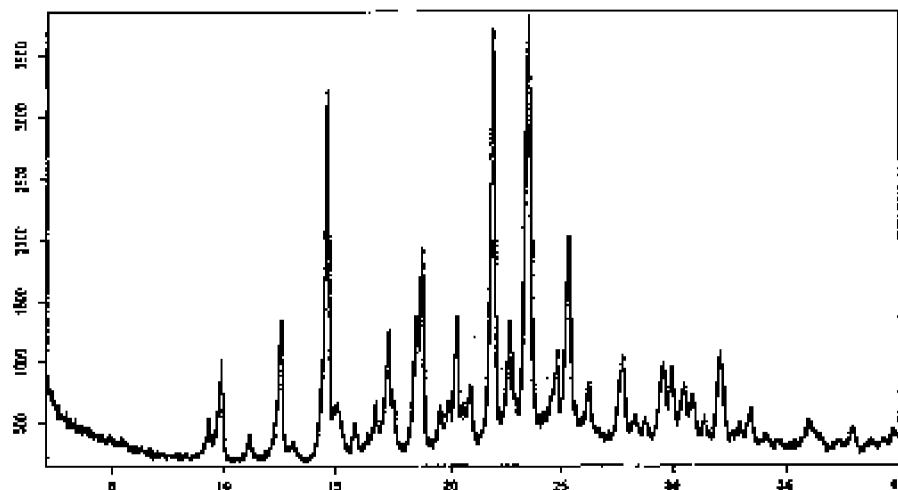


Figura 13B

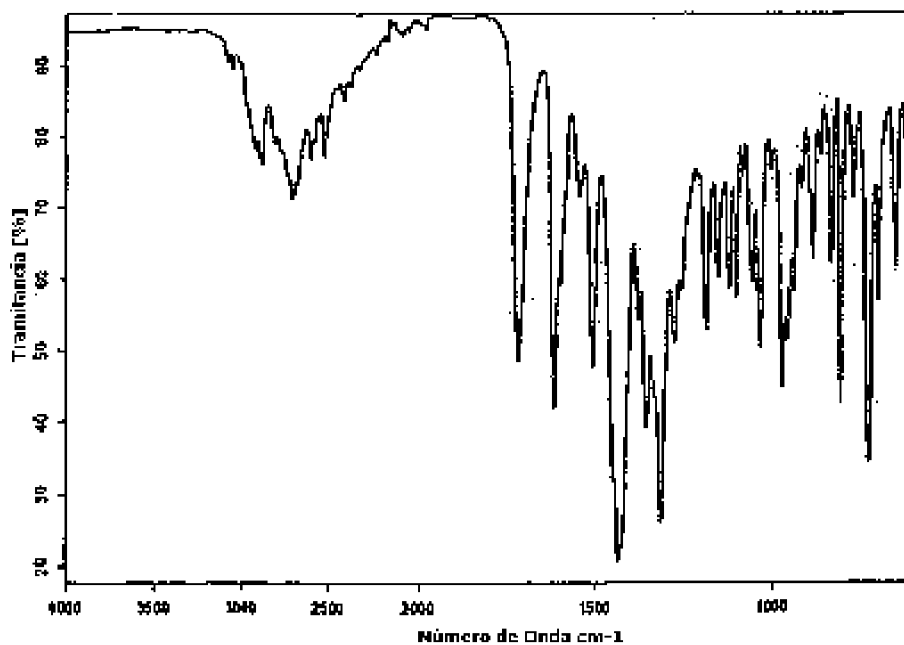


Figura 13C

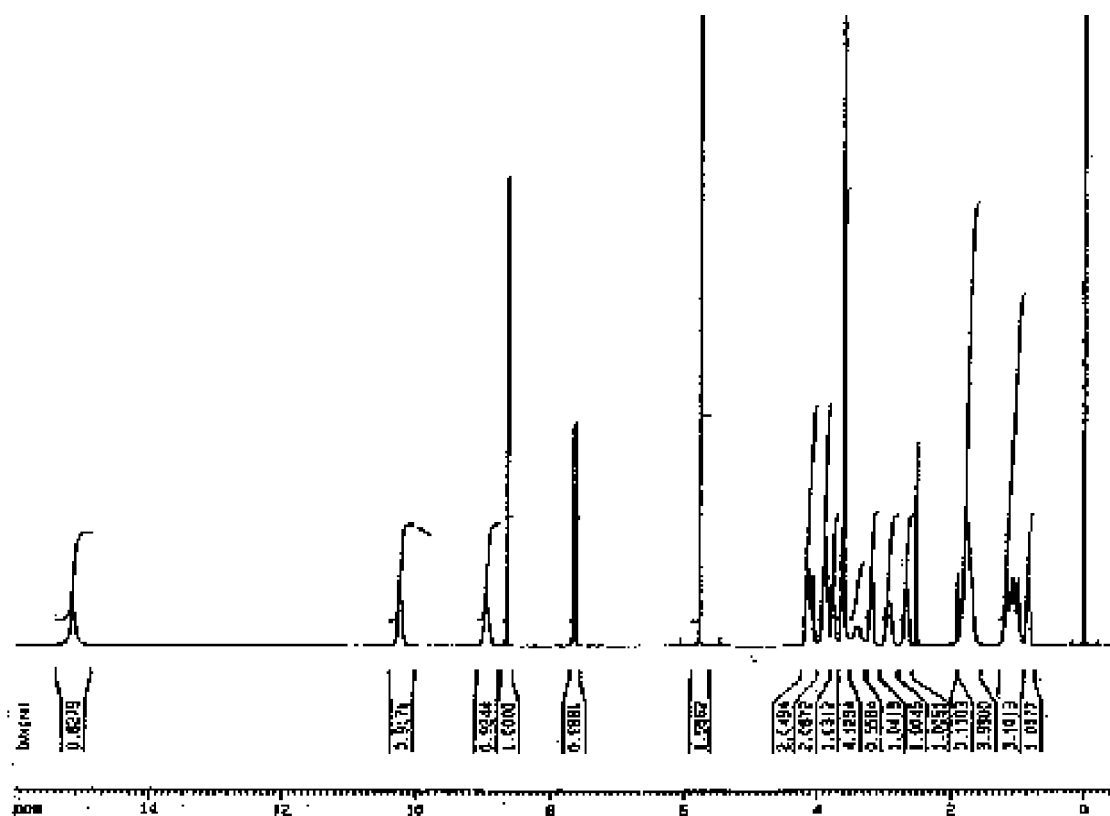


Figura 14A

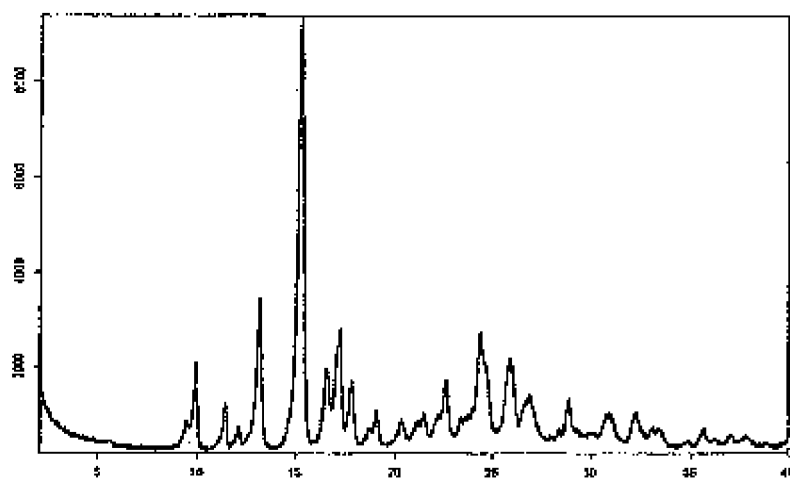


Figura 14B

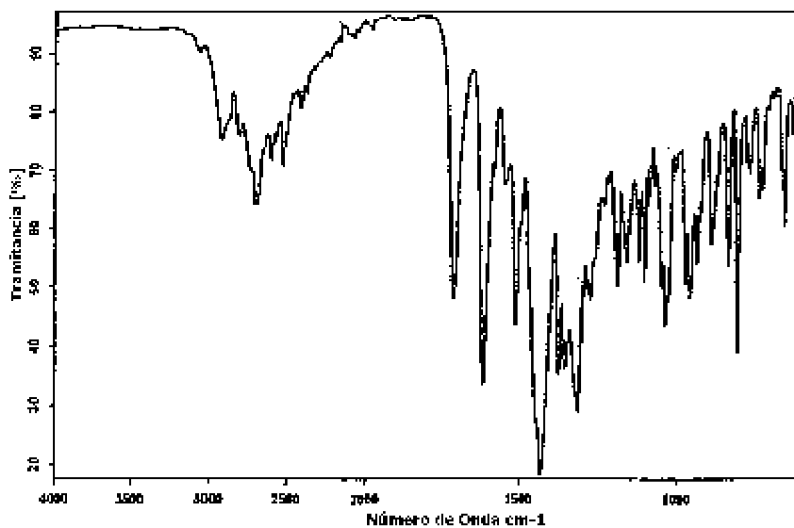


Figura 15A

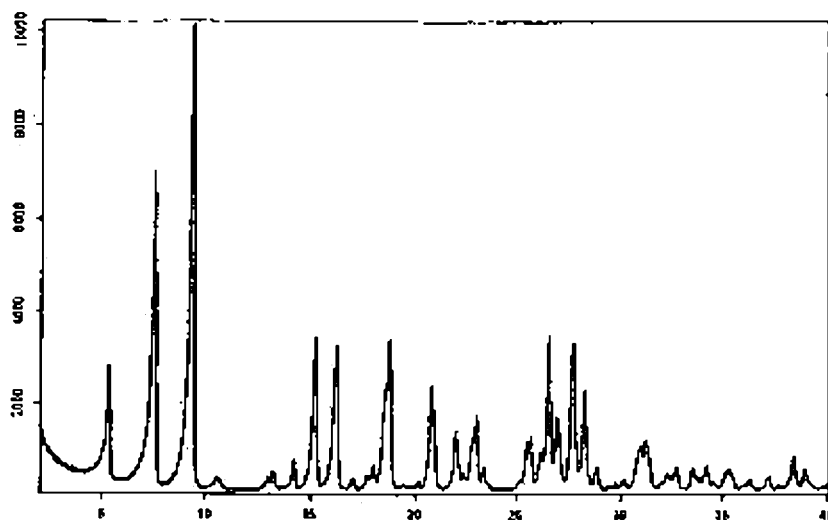


Figura 15B

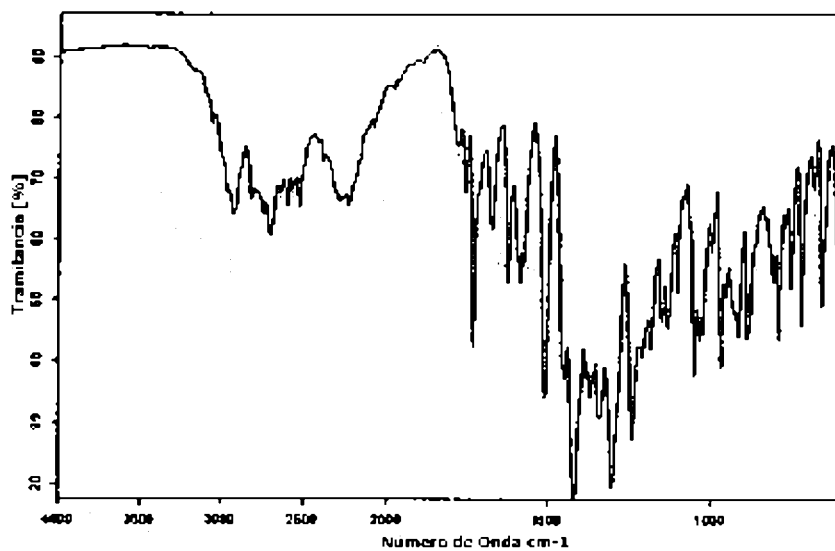


Figura 15C

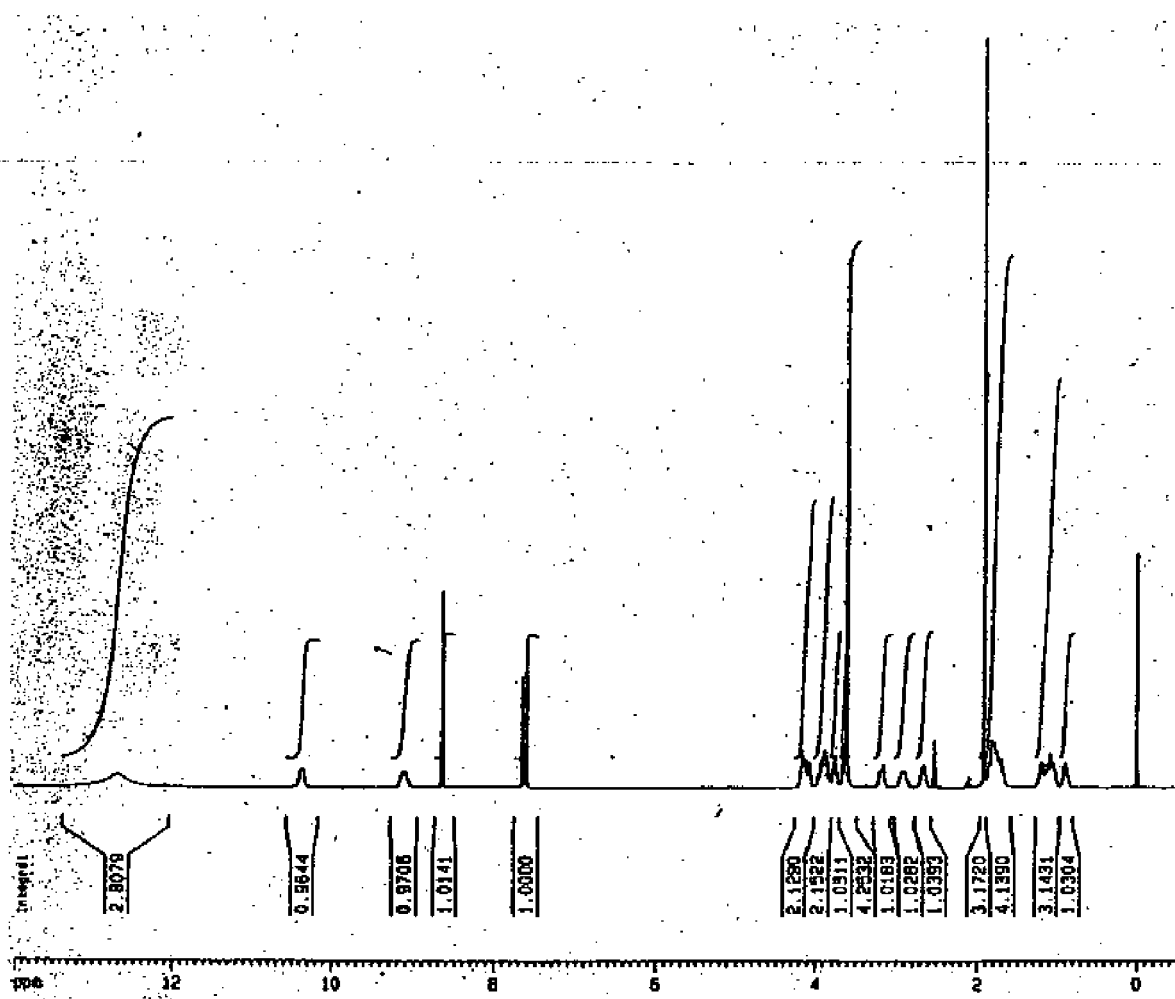


Figura 16A

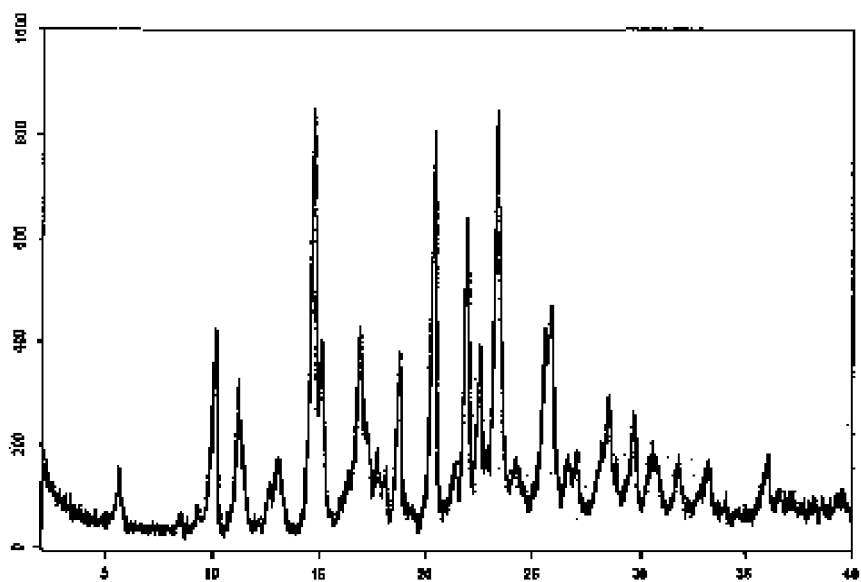


Figura 16B

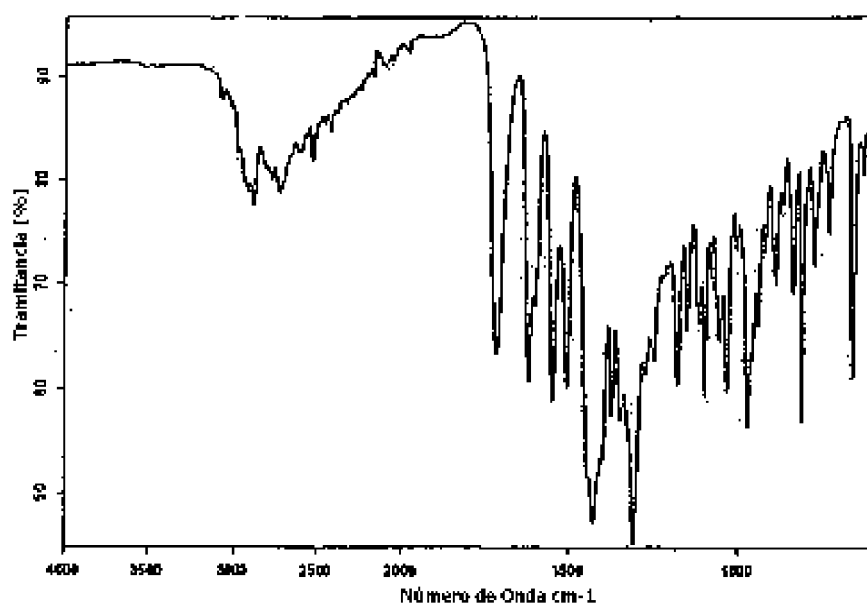


Figura 16C

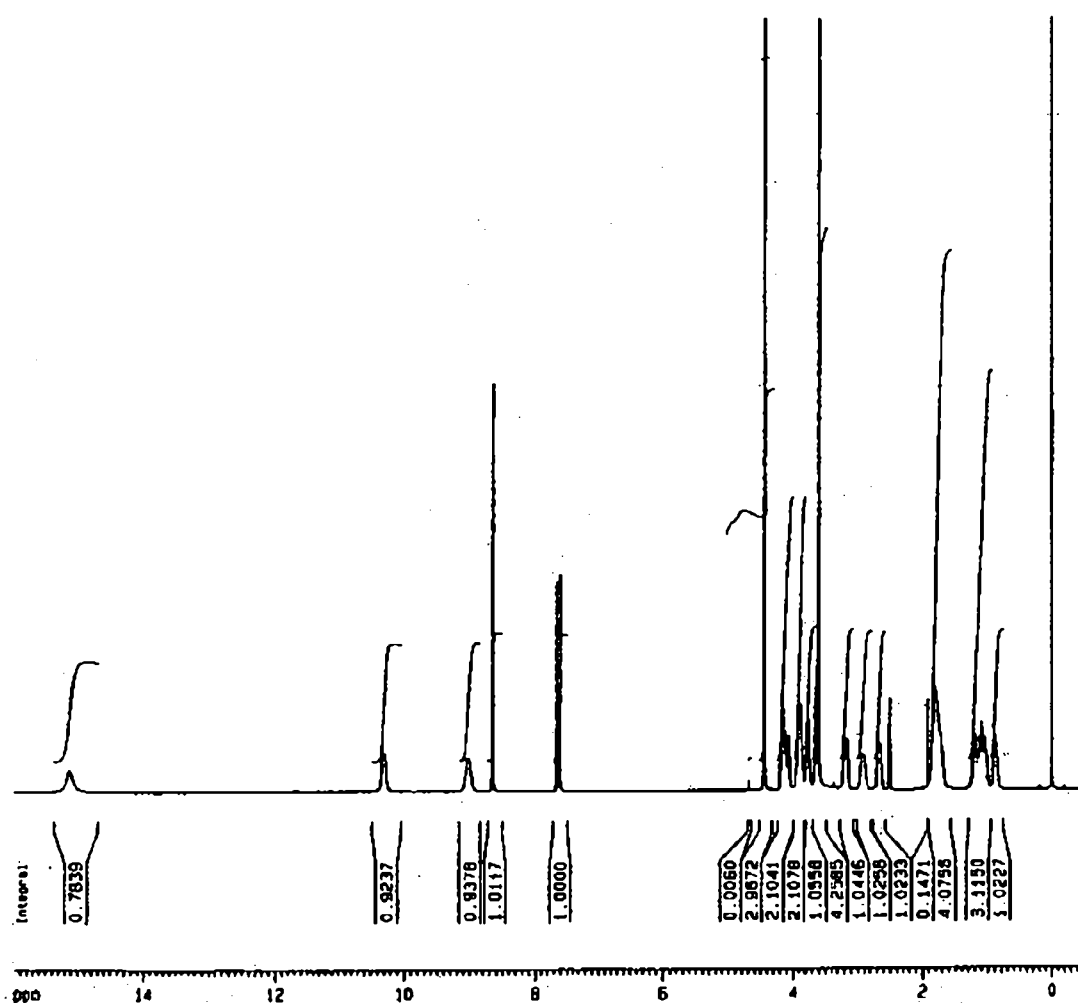


Figura 17A

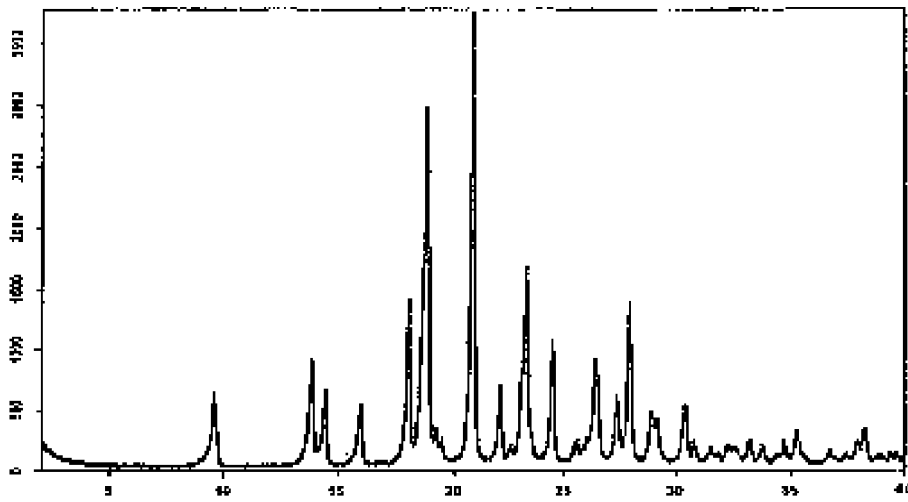


Figura 17B

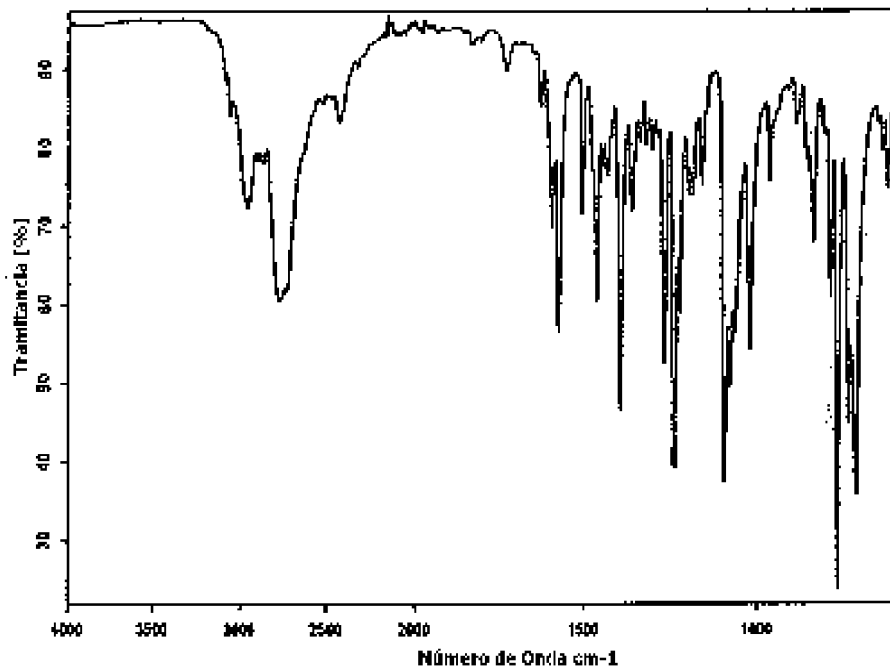


Figura 18A

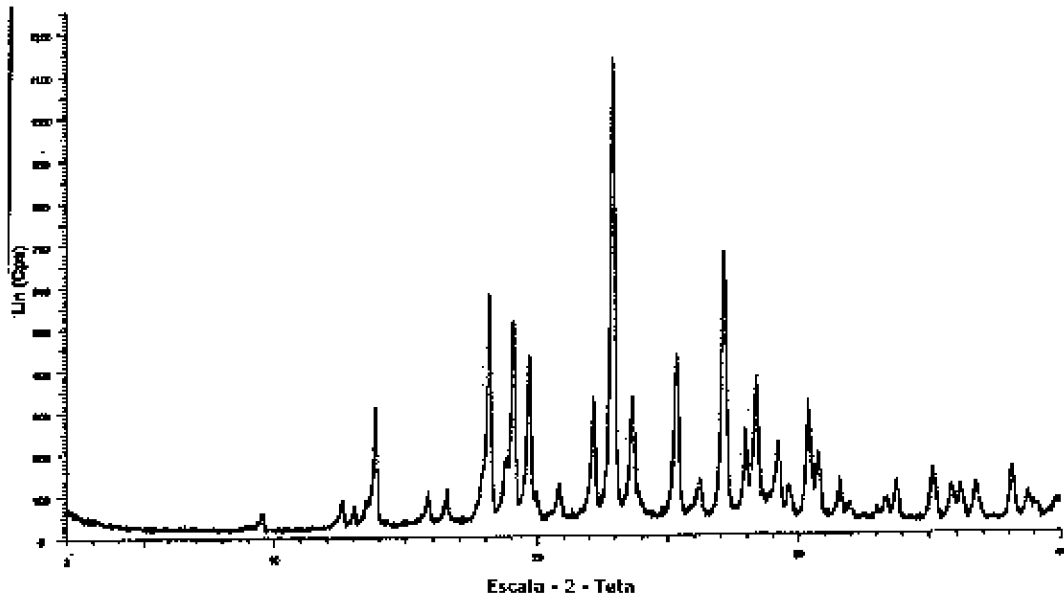


Figura 18B

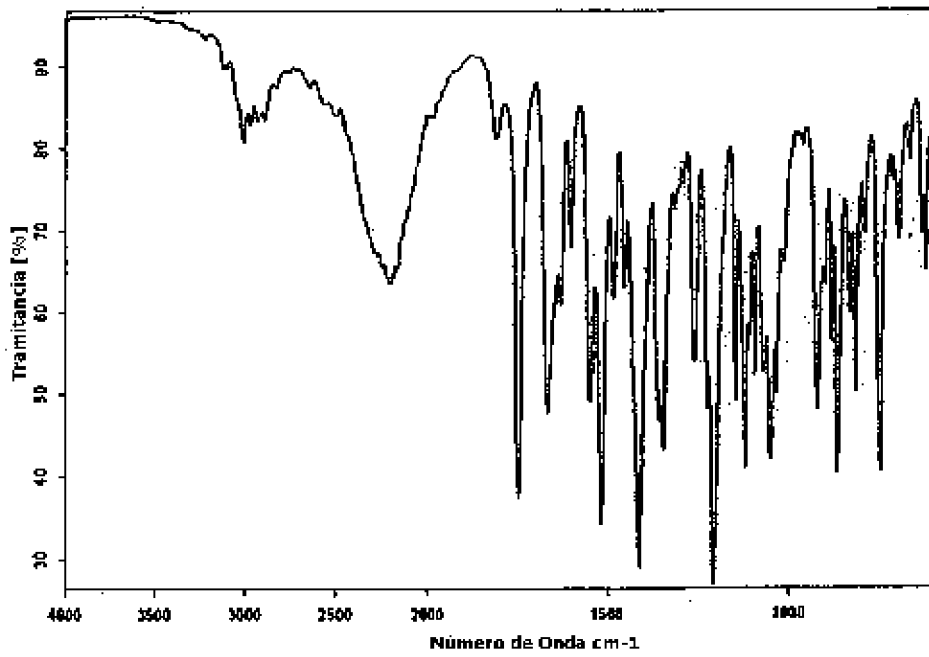


Figura 19A

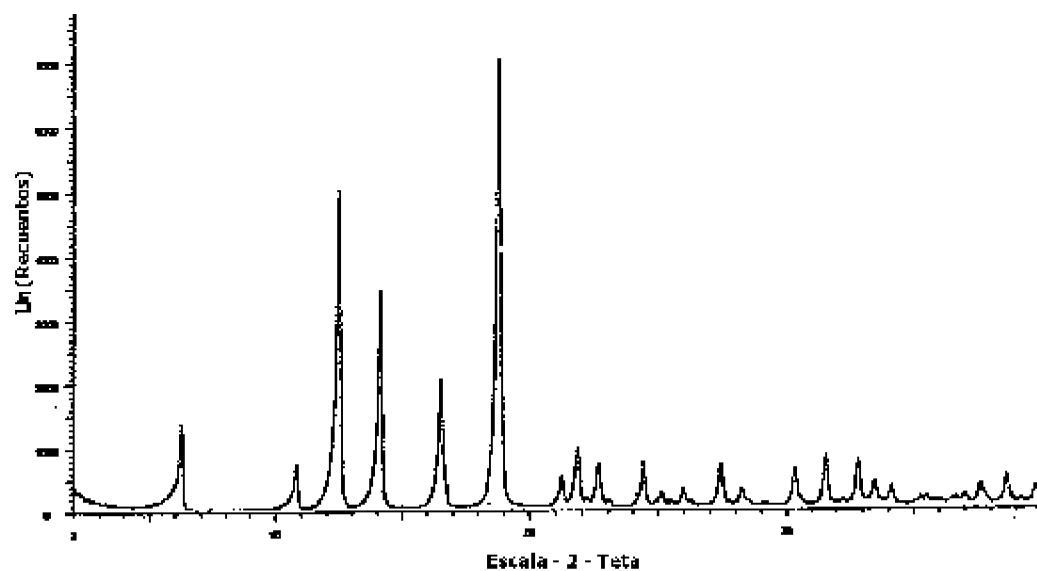


Figura 19B

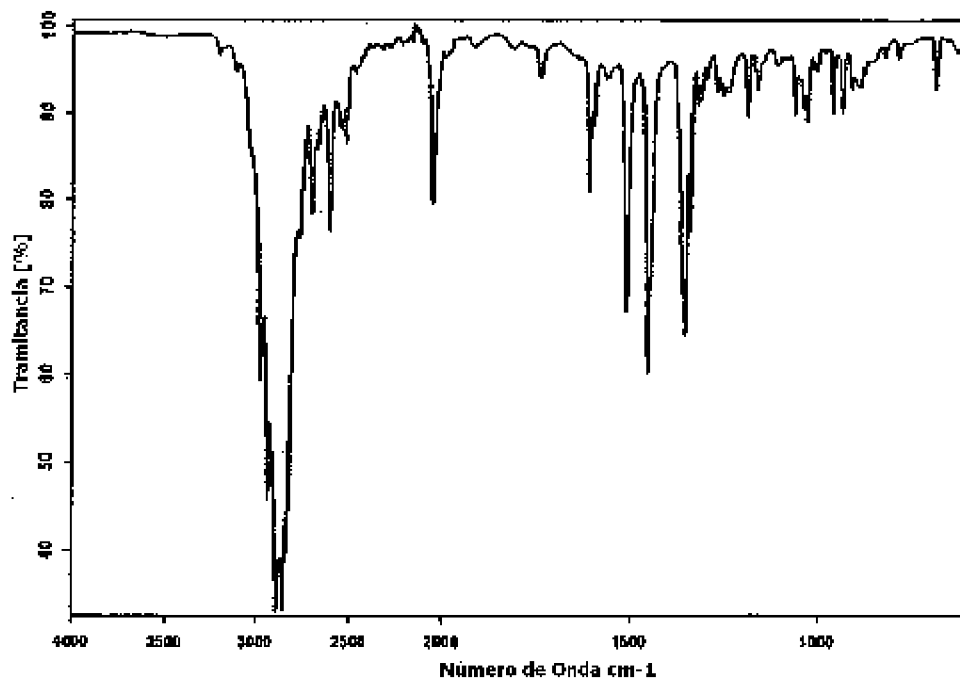


Figura 20A

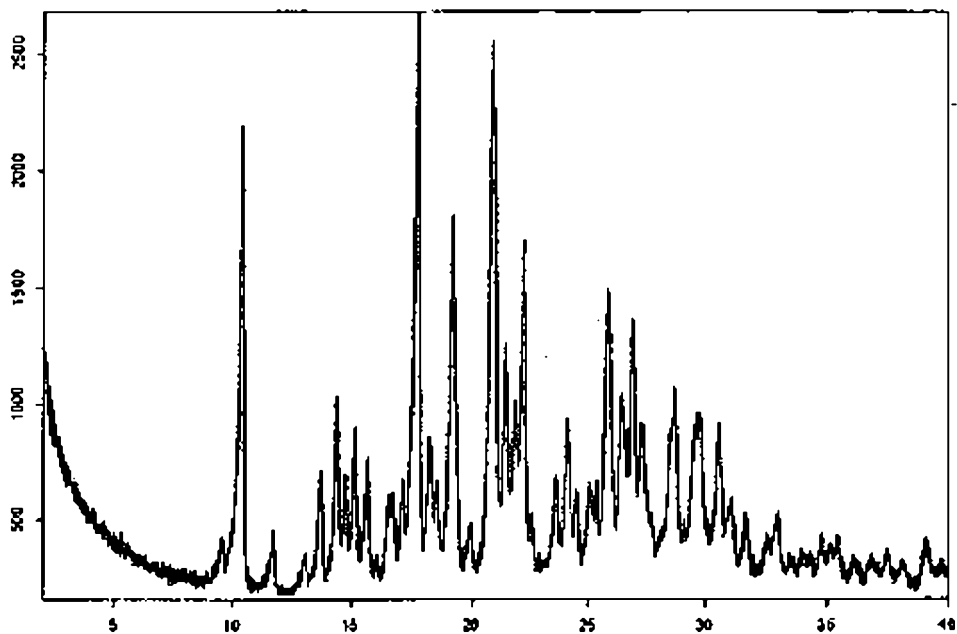


Figura 20B

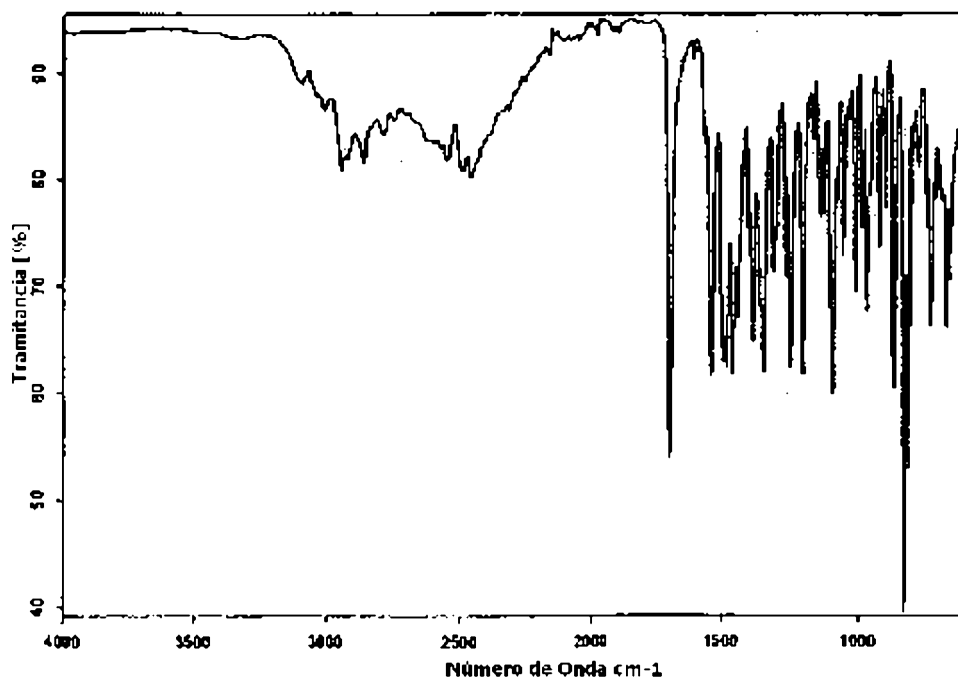


Figura 21 A

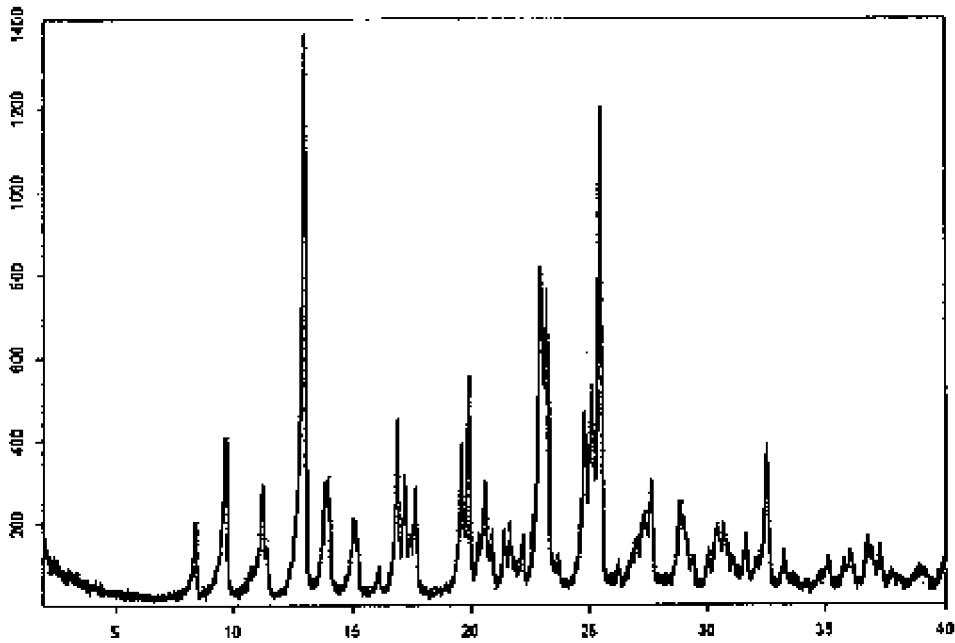


Figura 21 B

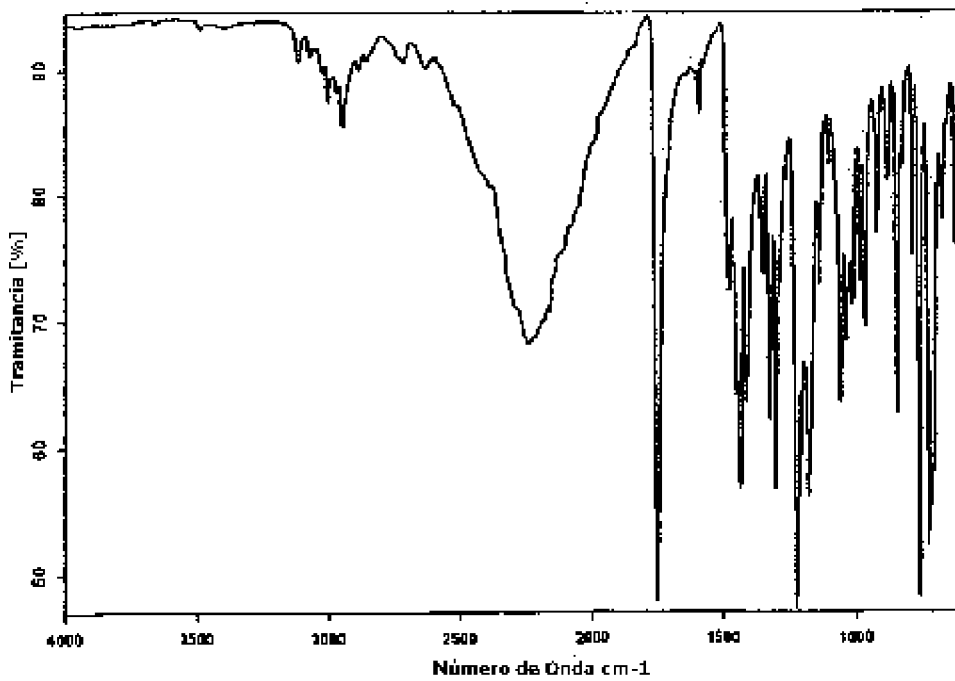


Figura 22A

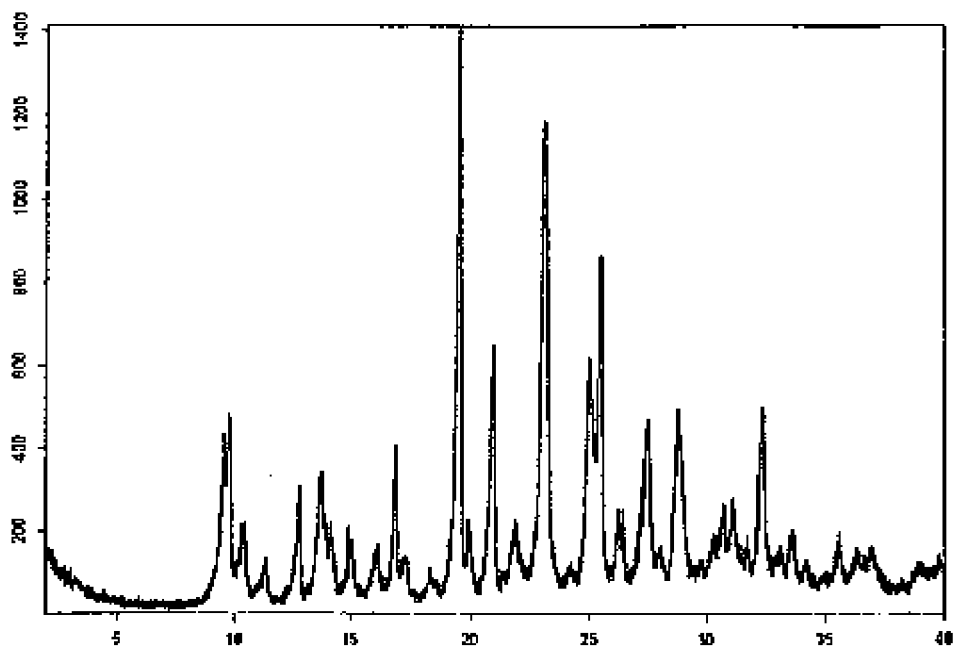


Figura 22B

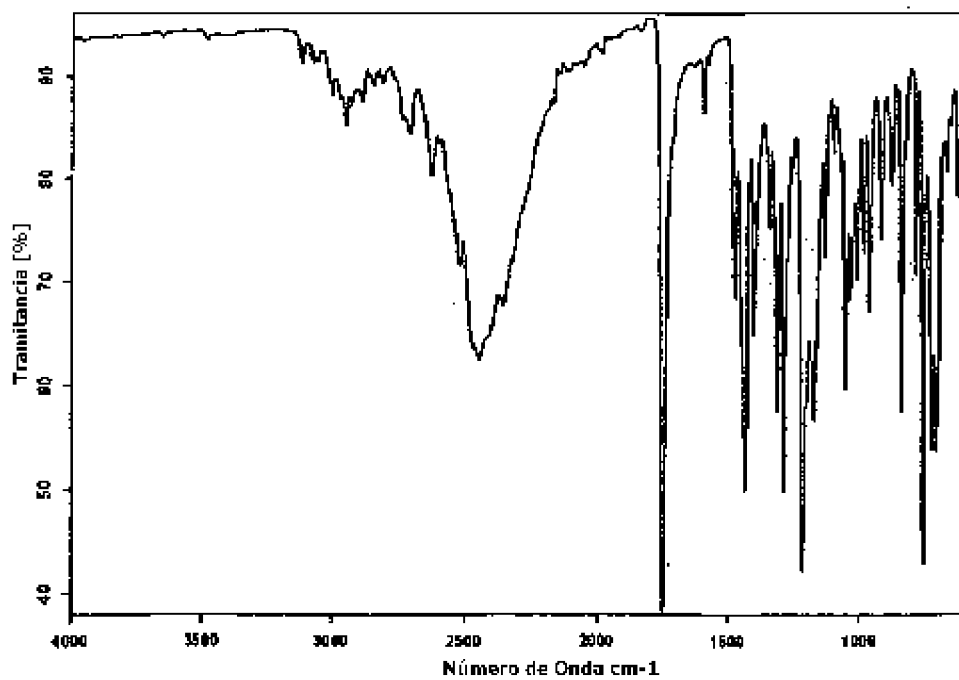


Figura 23A

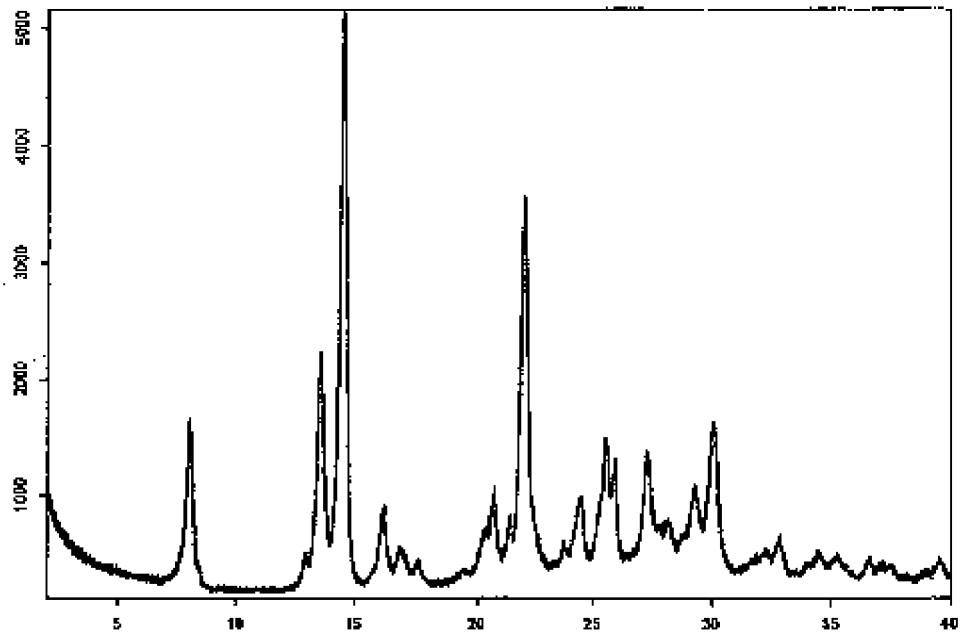


Figura 23B

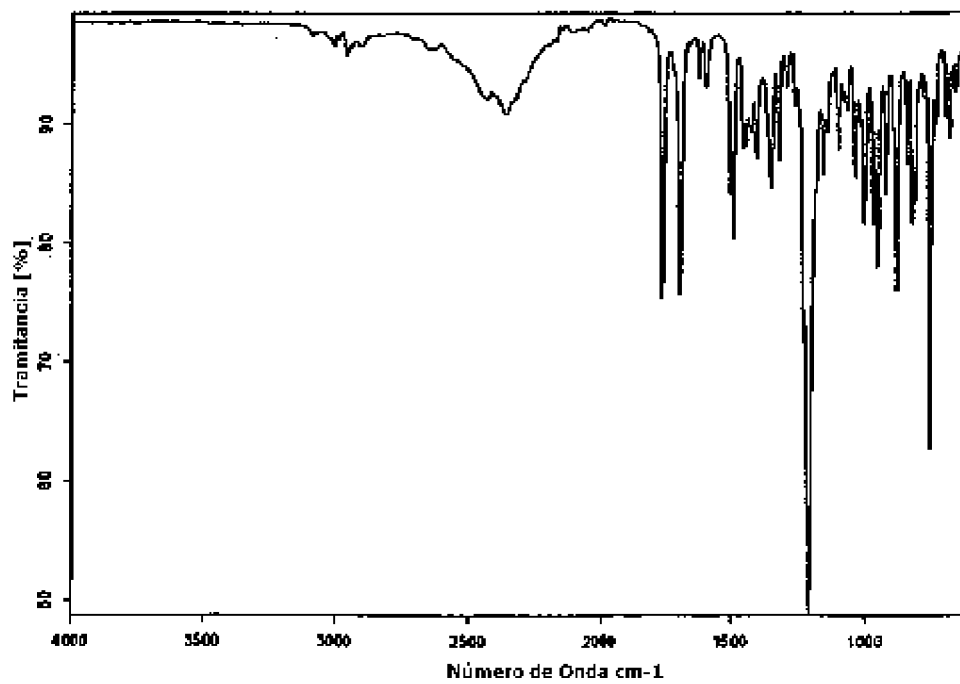


Figura 24A

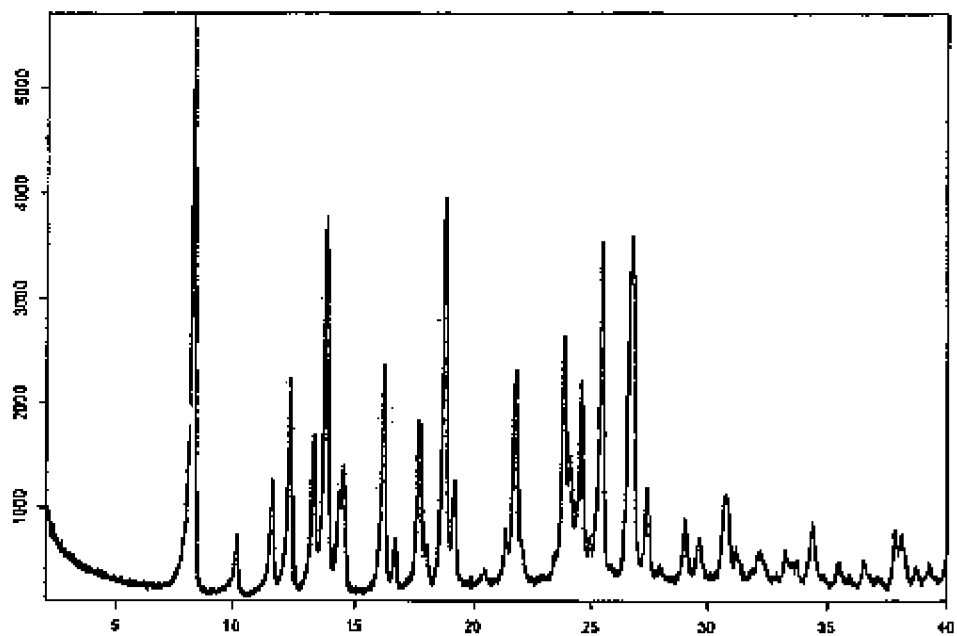


Figura 24B

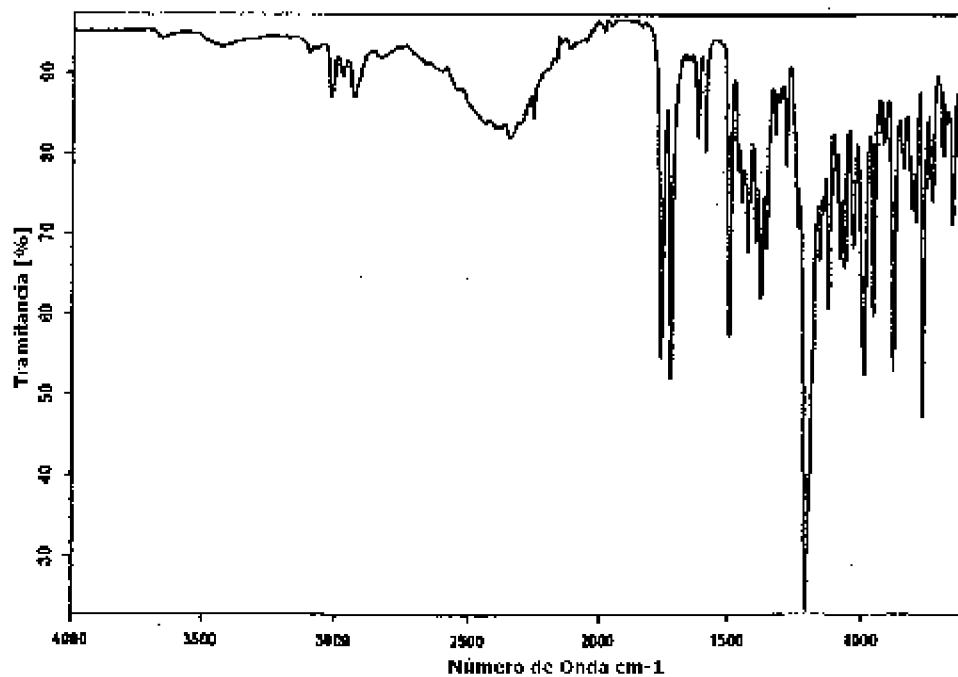


Figura 25A

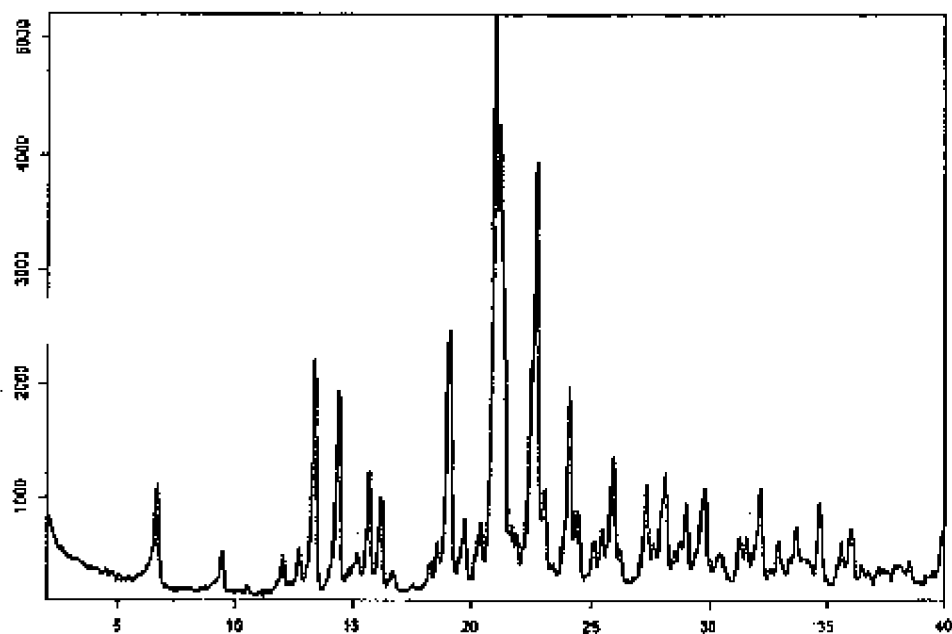


Figura 25B

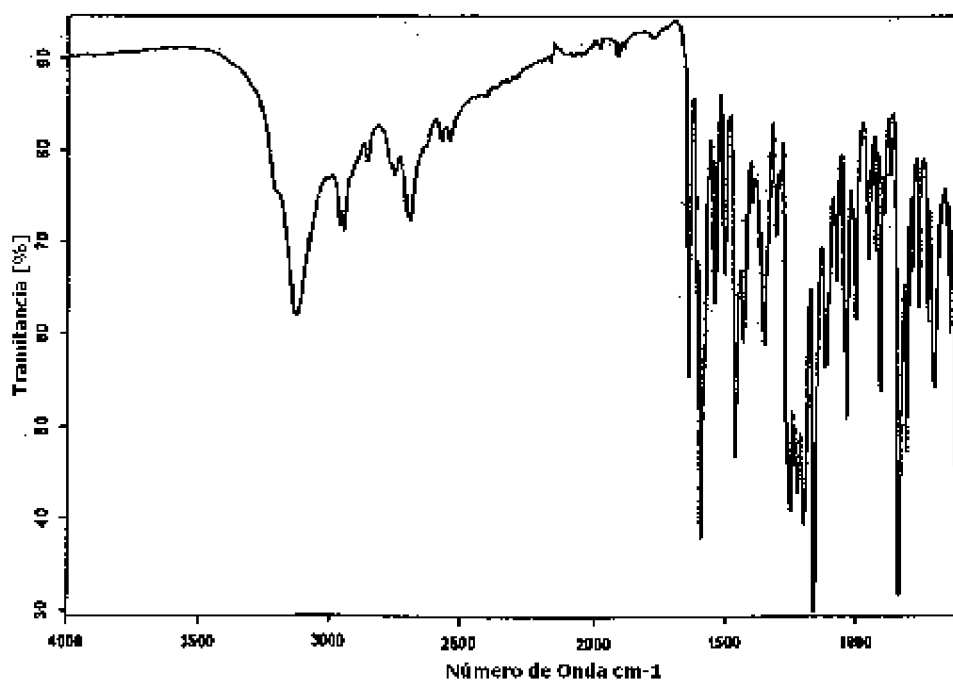


Figura 26A

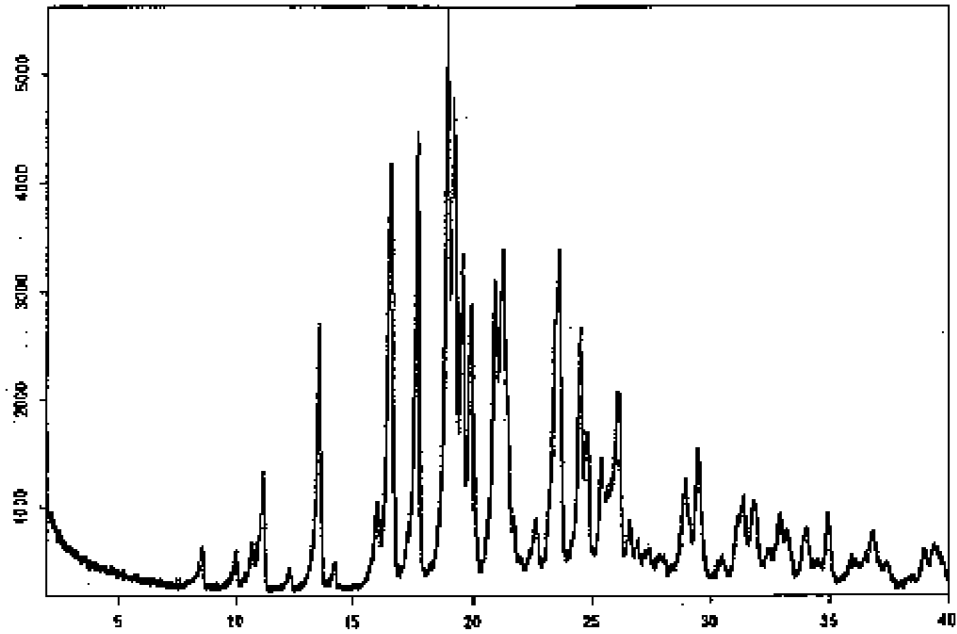


Figura 26B

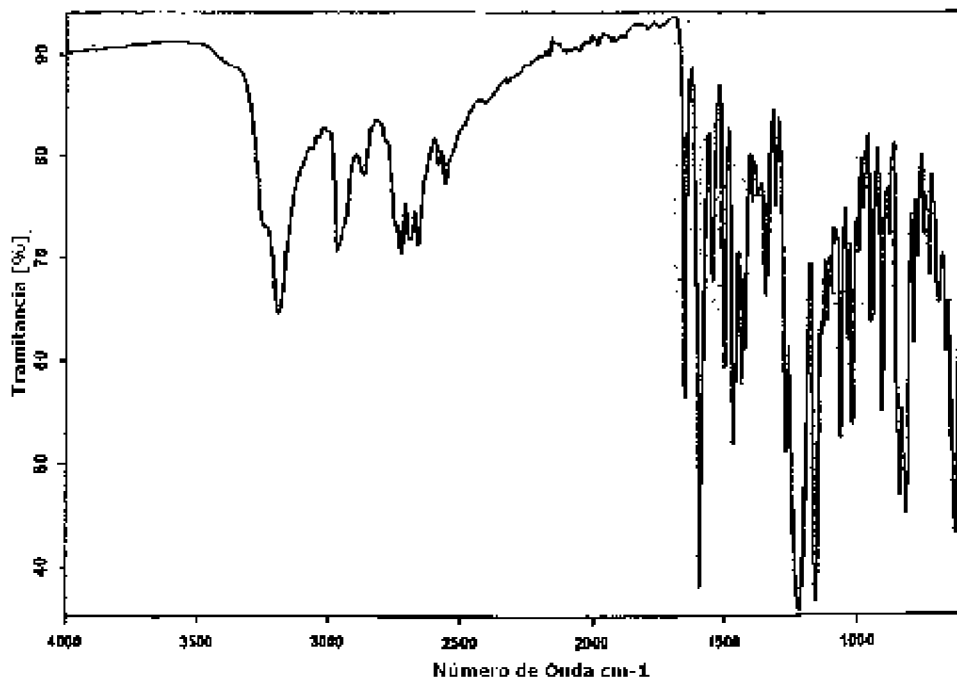


Figura 27A

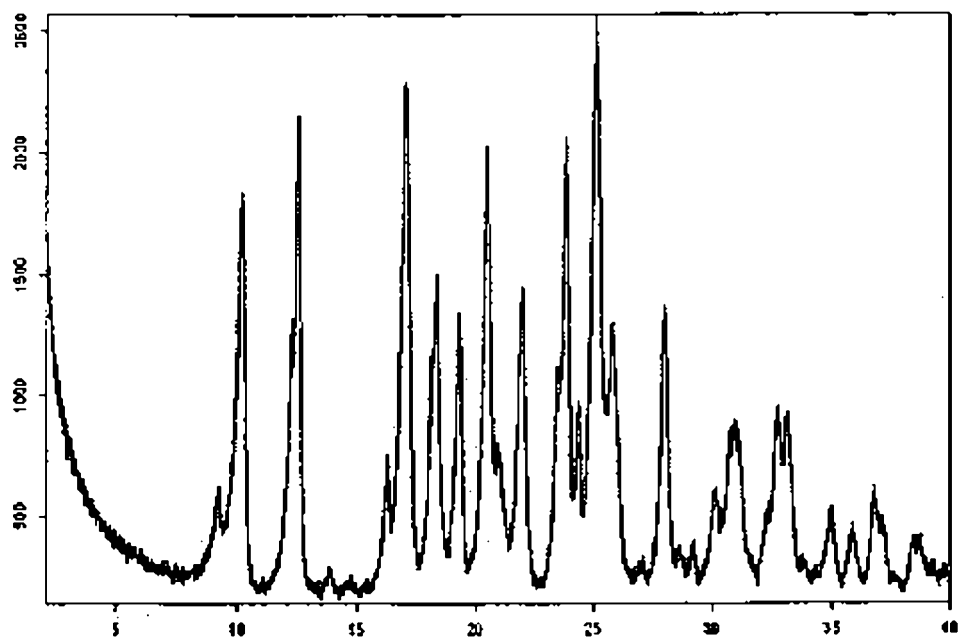


Figura 27B

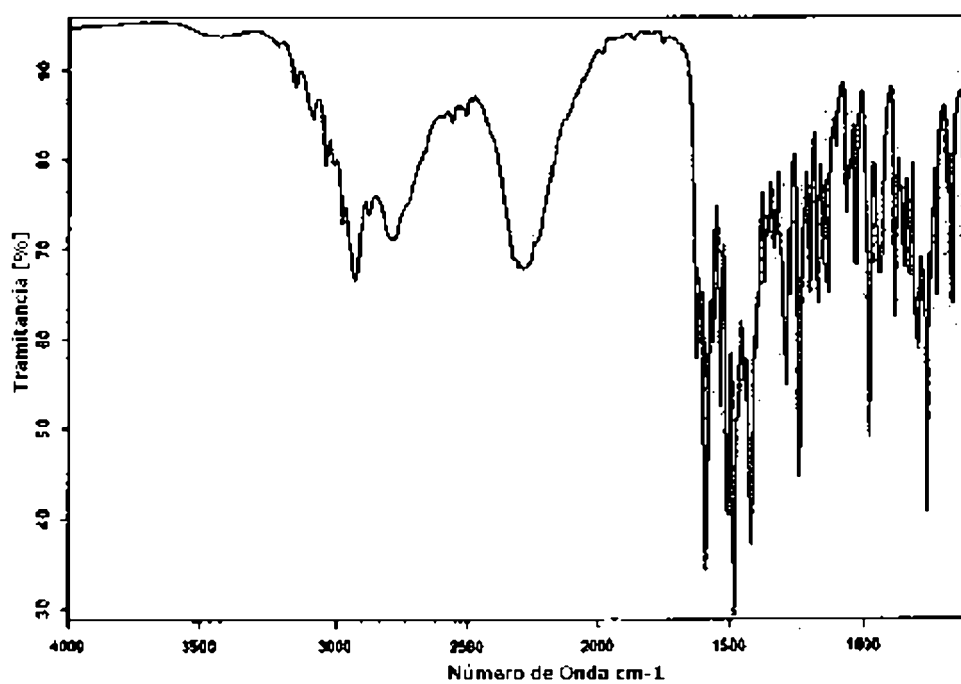


Figura 28A

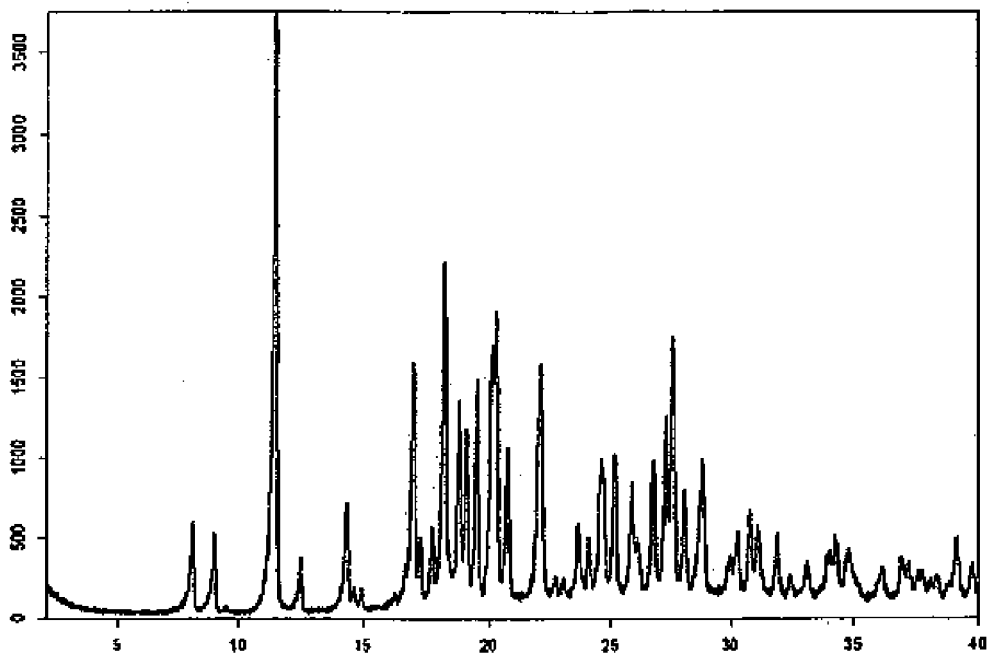


Figura 28B

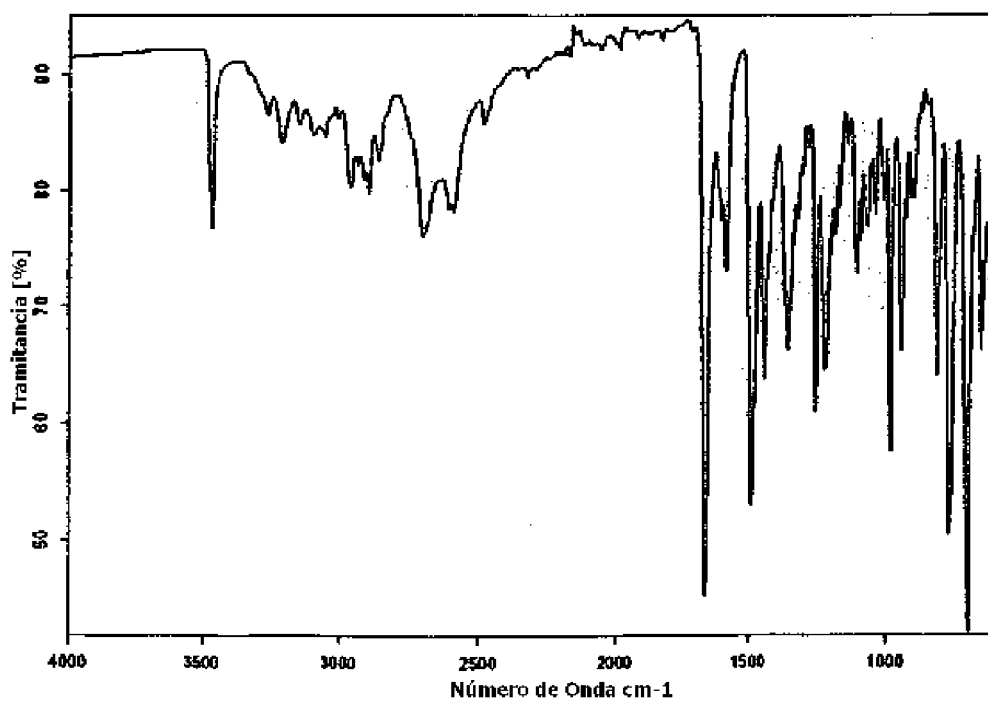


Figura 29A

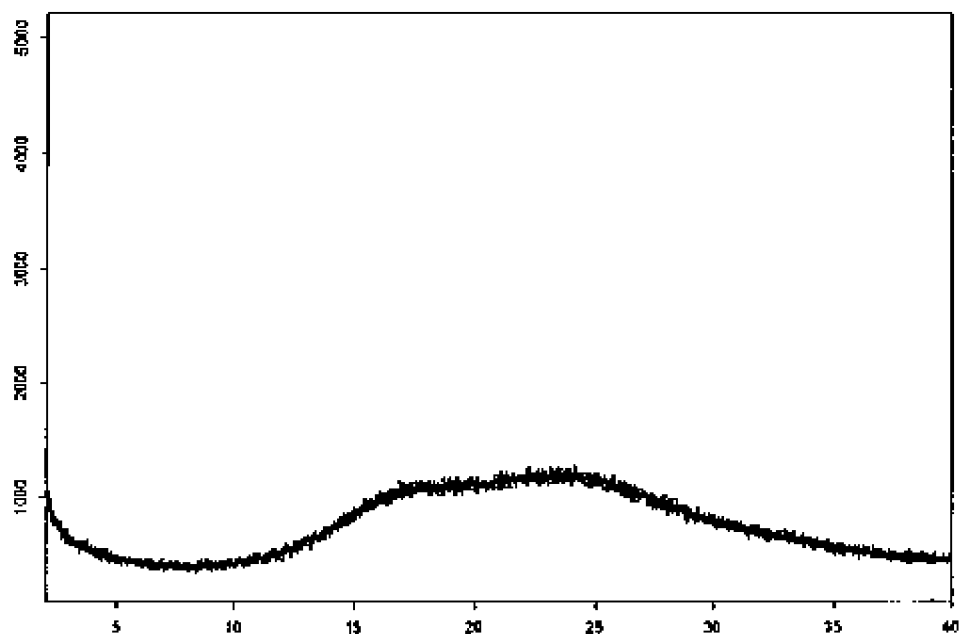


Figura 29B

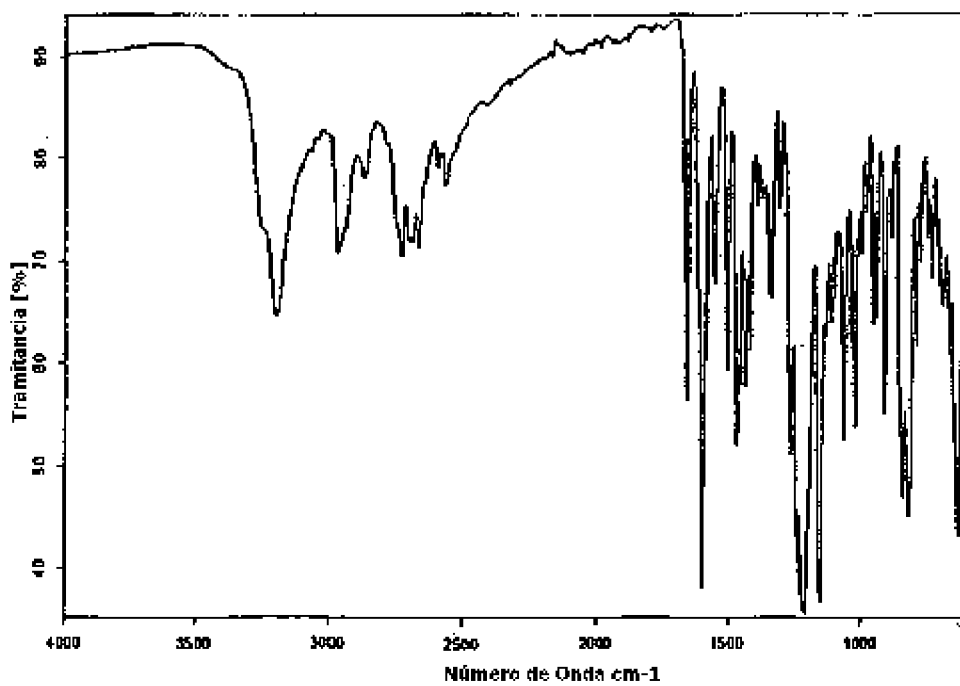


Figura 30A

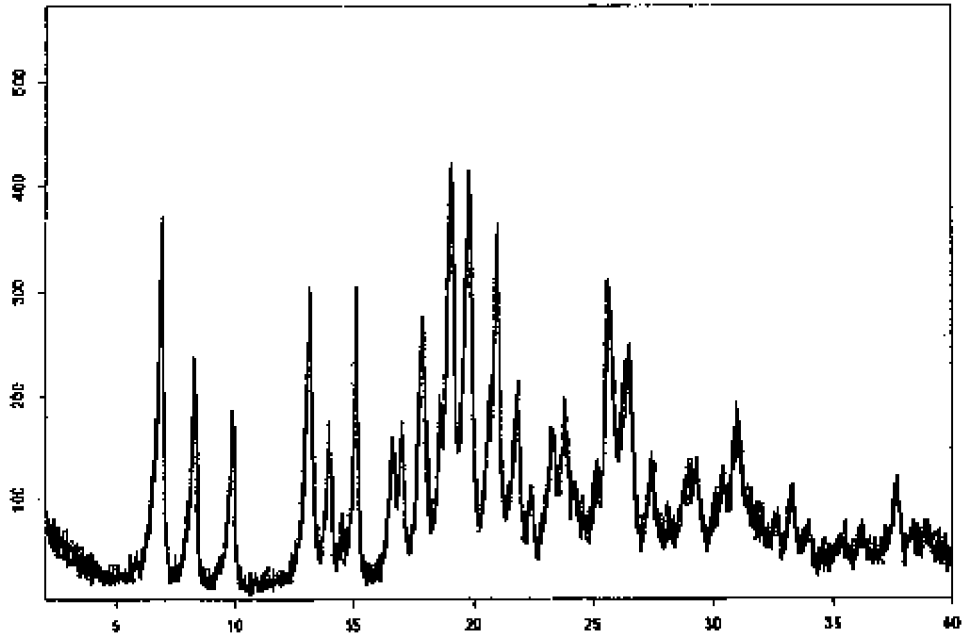


Figura 30B

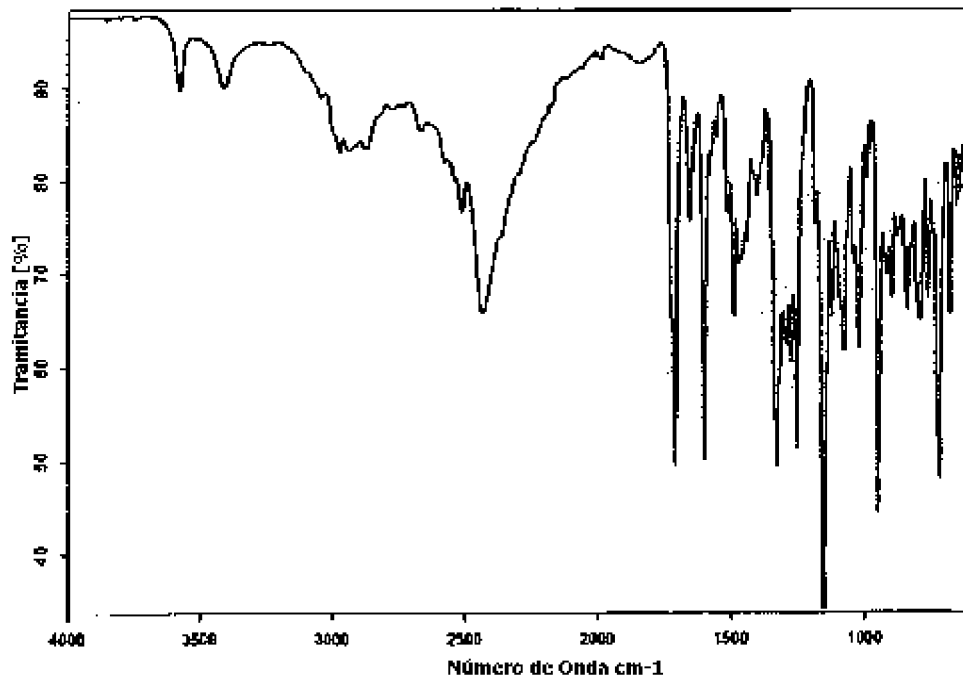


Figura 31A

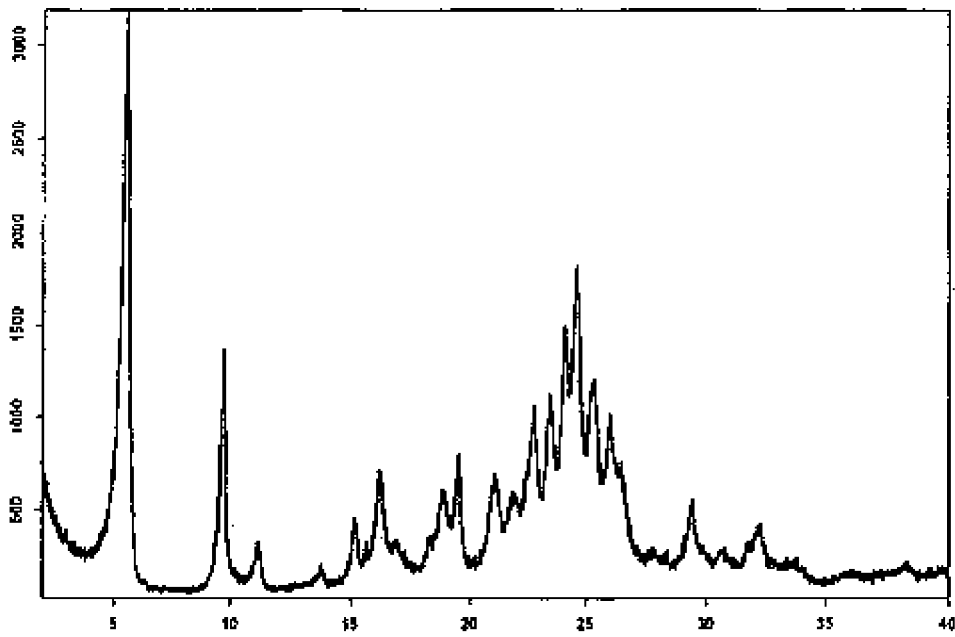


Figura 31B

