

FORMA CRISTALINA DE BROMURO DE SOFPIRONIO Y MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN

Campo técnico

5

La presente invención está relacionada con una forma cristalina del bromuro de sofpironio, el bromuro de sofpironio de alta pureza, y métodos para su preparación.

Antecedentes de la invención

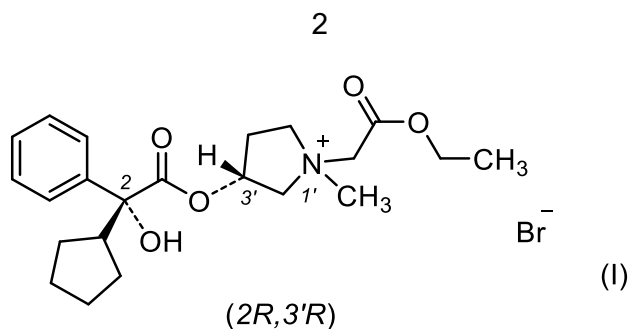
10

Se prefiere que las sustancias farmacológicas de los medicamentos puedan obtenerse industrialmente como una forma de alta pureza y con estabilidad fisicoquímica. Además, desde el punto de vista de la manipulación o del almacenamiento, se prefiere particularmente que se obtenga en una forma cristalina con estabilidad fisicoquímica.

15 Se sabe que la acetilcolina es un neurotransmisor importante de los organismos vivos y tiene varias acciones, y la actividad de transpiración basada en la activación de las glándulas sudoríparas es una de esas acciones. Los agentes anticolinérgicos son útiles como agentes terapéuticos para la hiperhidrosis debido a la inhibición de las acciones de la acetilcolina. Se sabe que el BBI-4000 (bromuro de sofpironio) es un agente anticolinérgico útil para el tratamiento
20 terapéutico de la hiperhidrosis (Documento de patente 1).

El bromuro de sofpironio es un compuesto de sal de amonio cuaternario representado por la siguiente fórmula (I) (BBI-4000, bromuro de (2R,3'R)-3'-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-1'-(etoxycarbonilmetil)-1'-metilpirrolidinio).

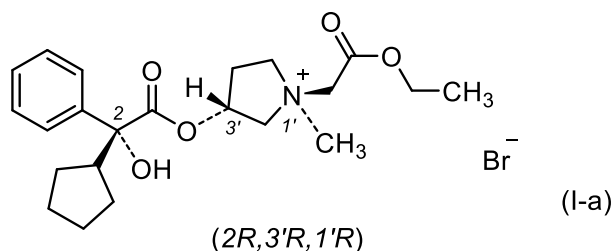
<Fórmula 1>



La estereoquímica en cada una de las posiciones 2 y 3' del bromuro de sofipironio está identificada como la configuración *R*, pero no está identificada la estereoquímica de su nitrógeno cuaternario en la posición 1'.

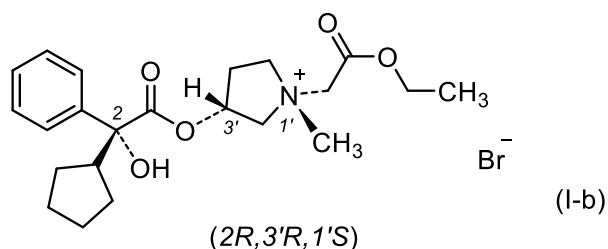
- 5 Más específicamente, el bromuro de sofipironio es una mezcla de bromuro de (2*R*,3'*R*,1'*R*)-3'-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-1'-(etoxicarbonilmetil)-1'-metilpirrolidinio representado por la siguiente fórmula (I-a):

<Fórmula 2>



- 10 (en adelante en la memoria descriptiva, también se hará referencia al diastereómero 1'*R* como el «compuesto (I-a)») y bromuro de (2*R*,3'*R*,1'*S*)-3'-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-1'-(etoxicarbonilmetil)-1'-metilpirrolidinio representado por la siguiente fórmula (I-b):

<Fórmula 3>

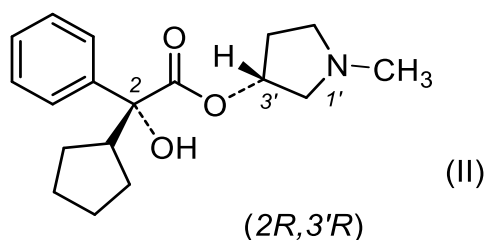


- 15 (en adelante en la memoria descriptiva, también se hará referencia al diastereómero 1'*S* como el «compuesto (I-b)»).

El Documento no de patente 1 y el Documento de patente 2 describen los métodos de preparación de los compuestos (I), (I-a) y (I-b) y describen un método para realizar la reacción

de N-alquilación de un compuesto de amina representado por la siguiente fórmula (II):

<Fórmula 4>



((2*R*,3'*R*)-3'-((2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1'-metilpirrolidina (en adelante en la memoria
 5 descriptiva, también se hará referencia al compuesto de amina mencionado anteriormente como
 el «compuesto (II)» o «(2*R*,3'*R*)-CPMA-MP») con bromoacetato de etilo en acetonitrilo para
 obtener un producto bruto del compuesto (I), y luego fraccionar el compuesto (I-a) y el compuesto
 (I-b) mediante el uso de una cromatografía en columna (cloroformo/metanol).

El compuesto (I) obtenido mediante este método de preparación es un producto bruto. Aunque
 10 el Documento no de patente 1 no menciona una relación de contenido del compuesto (I-a) y
 compuesto (I-b) en el compuesto bruto (I), se describe que el compuesto (I-a) se obtuvo con un
 rendimiento del 19 % (rendimiento aislado), y el compuesto (I-b) se obtuvo con un rendimiento
 del 28 % (rendimiento aislado) mediante cromatografía en columna. Sin embargo, a pesar de la
 purificación por cromatografía en columna, las purezas del compuesto (I-a) y del compuesto (I-b)
 15 obtenidas mediante este método de preparación son bajas; además, no se describen sus
 propiedades y formas cristalinas. Por lo tanto, no se considera que el compuesto (I), el compuesto
 (I-a) y el compuesto (I-b) obtenidos mediante esta preparación tengan perfiles adecuados para
 una sustancia farmacológica de medicamentos.

El Documento de patente 3 describe el método de realización de la reacción de N-alquilación del
 20 compuesto (II) con bromoacetato de metilo en acetonitrilo y posterior adición de una solución de
 cloruro de metileno del compuesto bruto (I) resultante en éter dietílico para obtener precipitados.
 Sin embargo, es improbable que el compuesto (I) pueda prepararse mediante la reacción del
 bromoacetato de metilo con el compuesto (II). Incluso si se puede preparar el compuesto (I), el
 Documento de patente 3 no describe las propiedades de los precipitados del compuesto (I)

mencionados anteriormente ni tampoco describe una forma cristalina y la pureza del compuesto (I). El método de preparación descrito en el Documento de patente 3 incluye repetir 3 veces la etapa de obtención de precipitados. Ese método que requiere los procedimientos anteriores no puede aplicarse industrialmente, y el cloruro de metileno y el éter dietílico usados en él no son disolventes preferidos a nivel industrial. Por estas razones, no se puede considerar que los precipitados del compuesto (I) mencionados anteriormente descritos en el Documento de patente 3 tengan propiedades y características fisicoquímicas adecuadas para la sustancia farmacológica de los medicamentos y, por lo tanto, es difícil preparar industrialmente el compuesto (I) mediante este método de preparación.

En las referencias de la técnica anterior mencionadas anteriormente, el bromuro de sofipironio se prepara como el compuesto (I), es decir, una mezcla de diastereómeros (epímeros), dado que no se puede controlar la estereoquímica de la posición 1' en la reacción de N-alquilación. Además, ninguna referencia describe ni sugiere ninguna forma cristalina de bromuro de sofipironio, bromuro de sofipironio de alta pureza, ni métodos para su preparación.

En general, se han conocido pocos casos en los que las sustancias farmacológicas de los medicamentos consistan en una mezcla de diastereómeros, y casi no se conocen procedimientos generales ni ejemplos exitosos para obtener una forma cristalina que tenga un perfil adecuado para las sustancias farmacológicas de los medicamentos. En las referencias de la técnica anterior mencionadas anteriormente, el bromuro de sofipironio se prepara como una mezcla de diastereómeros. Sin embargo, las referencias no describen ni sugieren su forma cristalina. Además, estas referencias no describen ni sugieren absolutamente ninguna forma cristalina de bromuro de sofipironio que tenga un perfil adecuado para una sustancia farmacológica de medicamentos, así como un método de preparación para obtener una forma cristalina de ese tipo.

Lista de citas

Literatura no relacionada con patentes

[NPL 1] Pharmazie (2006), 61 (2), 90-96

Literatura de patentes

[PTL 1] Publicación internacional de patente WO2015/138776

[PTL 2] Publicación internacional de patente WO2007/058971

5 [PTL 3] Publicación internacional de patente WO2018/026869

Compendio de la invención

[Problema técnico]

10 Las sustancias farmacológicas de los medicamentos se suministran preferentemente en una forma cristalina estable y, además, deben suministrarse mediante un método simple y aplicable industrialmente. Las referencias de la técnica anterior mencionadas anteriormente no describen ninguna forma cristalina de bromuro de sofipironio ni tampoco sugieren su existencia. Por consiguiente, no puede haber expectativas sobre si se puede obtener una forma cristalina de
15 bromuro de sofipironio como una forma monocristalina o como una mezcla de varias formas cristalinas.

En vista de los antecedentes técnicos descritos anteriormente, un objetivo que se busca lograr mediante la presente invención es proporcionar bromuro de sofipironio con un perfil óptimo para una sustancia farmacológica de medicamentos.

20 Otro objetivo que se busca lograr mediante la presente invención es proporcionar una forma cristalina de bromuro de sofipironio que tenga un perfil óptimo para una sustancia farmacológica de medicamentos.

Otro objetivo que se busca lograr mediante la presente invención es proporcionar bromuro de sofipironio altamente purificado, en particular, una forma cristalina con estabilidad fisicoquímica
25 de bromuro de sofipironio de alta pureza.

Incluso otro objetivo que se busca lograr mediante la presente invención es proporcionar un método aplicable industrialmente para preparar ese bromuro de sofipironio tal como se mencionó

anteriormente (incluida su forma cristalina).

[Solución al problema]

Apuntando a los objetivos mencionados anteriormente, los inventores de la presente invención han realizado diversas investigaciones en un esfuerzo por proporcionar una forma cristalina de bromuro de sofipironio que tenga un perfil óptimo para una sustancia farmacológica de medicamentos.

Los inventores de la presente invención descubrieron que, incluso si se cambian de diversas maneras las condiciones de la reacción de N-alquilación en la preparación de bromuro de sofipironio, el bromuro de sofipironio resultante contiene inevitablemente el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b), y la relación de contenido de estos está limitada dentro de un intervalo determinado. Por ejemplo, en una modalidad de la presente invención, la relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en el compuesto (I) obtenible mediante la reacción de N-alquilación es de 50:50 a 10:90 y, en una modalidad típica de la presente invención, es de 40:60 a 25:75.

Tal como se describió anteriormente, el método de reacción del compuesto (II) con bromoacetato de etilo (reacción de N-alquilación) siempre proporciona bromuro de sofipironio que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) independientemente de las condiciones de preparación. Por lo tanto, para suministrar el compuesto (I) como una sustancia farmacológica de medicamentos, los inventores de la presente invención consideraron que el suministro del compuesto (I-a) y del compuesto (I-b) después de la separación no es práctico industrialmente, y es absolutamente esencial obtener el fármaco como una forma cristalina del compuesto (I), en forma de una mezcla de diastereómeros (epímeros), y usar la forma cristalina como materia prima de los medicamentos, desde el punto de vista de los costos de fabricación y el suministro estable de medicamentos.

En el transcurso de las investigaciones sobre métodos para proporcionar una forma cristalina estable de bromuro de sofipironio y para preparar una forma cristalina de ese tipo con un medio

aplicable industrialmente, los inventores de la presente invención lograron obtener el compuesto (I) en forma cristalina por primera vez mediante la adición de bromoacetato de etilo, que no se diluye con ningún disolvente, en la solución del compuesto (II) que contiene acetato de etilo como disolvente (en adelante se hará referencia a la forma cristalina del compuesto (I) obtenida mediante este método de preparación como la «Forma A»).

Los inventores de la presente invención examinaron luego el perfil de la Forma A en detalle.

Los inventores de la presente invención consiguieron así obtener cada uno de ellos en forma cristalina mediante el uso de un disolvente mixto de metil t-butil éter y acetato de etilo después de separar el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) del compuesto (I) mediante cromatografía en gel de sílice (en adelante, se hará referencia a la forma cristalina del compuesto (I-a) obtenida mediante el método mencionado anteriormente como «Forma MN» y se hará referencia a la forma cristalina del compuesto (I-b) obtenida mediante el método mencionado anteriormente como «Forma MJ»).

Como resultado de los estudios detallados, los inventores de la presente invención revelaron que la Forma MN existe como una forma cristalina extremadamente estable y tiene un perfil adecuado para una sustancia farmacológica de medicamentos, mientras que la Forma MJ provoca la transición cristalina en condiciones de humidificación.

Los inventores de la presente invención revelaron además que la Forma A contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) y, además, la Forma A es una mezcla de cristales de la Forma MN y la Forma MJ.

Sin embargo, la Forma A provocó la transición cristalina en condiciones de humidificación y no se consideró la más adecuada para una sustancia farmacológica de medicamentos. Por lo tanto, los inventores de la presente invención realizaron estudios adicionales con el fin de buscar una forma cristalina que tuviera un perfil más adecuado para una sustancia farmacológica de medicamentos.

El compuesto (I) contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación arbitraria. Sin embargo, en la cristalización del compuesto (I), es absolutamente impredecible cómo puede

influir una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) o un método de preparación (método de cristalización) en la forma cristalina del compuesto (I) como producto.

Por lo tanto, los inventores de la presente invención prepararon el compuesto (I) que contenía el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en diversas relaciones de contenido, y examinaron la influencia de su relación de contenido en la forma cristalina del compuesto (I).

Como resultado, se descubrió sorprendentemente que se forma una forma cristalina novedosa en determinadas condiciones de preparación (condiciones de cristalización), que no es ni la Forma MN ni la Forma MJ. Como resultado del examen, se observó que esta forma cristalina tiene una estructura de cocrystal que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de 1:3 (en adelante, se hará referencia a este cocrystal como la «Forma CO»). Luego, se confirmó además sorprendentemente que la Forma CO tiene propiedades extremadamente superiores como sustancia farmacológica de medicamentos.

Los inventores de la presente invención estudiaron el método para preparar la Forma CO en detalle y revelaron que una etapa de adición de metil t-butil éter por goteo durante un largo período de tiempo, y/o una etapa de agitación de una suspensión que comprenda una forma cristalina del compuesto (I) en un disolvente que contenga acetato de etilo y/o metil t-butil éter durante un largo período de tiempo es extremadamente importante para la preparación de la Forma CO.

Los inventores de la presente invención consideraron que la forma cristalina del compuesto (I) que contiene la Forma CO puede ser una sustancia farmacológica de medicamentos superior, y realizaron investigaciones adicionales sobre el método para su preparación.

Como resultado, los inventores de la presente invención lograron obtener la forma cristalina del compuesto (I) que contenía la Forma CO mediante la preparación de una suspensión que comprendía una forma cristalina del compuesto (I) en un disolvente que contenía acetato de etilo y/o metil t-butil éter y la agitación de la suspensión durante al menos 1 hora (en adelante, se hará referencia a la forma cristalina del compuesto (I) obtenida mediante este método como la «Forma B»).

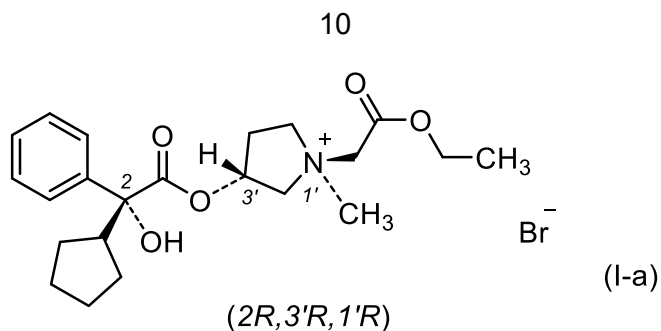
Los inventores de la presente invención estudiaron con esfuerzo para revelar las propiedades de la Forma B, y específicamente realizaron análisis mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido, análisis de rayos X en polvo de la estructura cristalina, y similares. Como resultado, se reveló que la Forma B comprende la mezcla de cristales de la Forma MN y la Forma CO. Estudios detallados adicionales revelaron que la Forma B es una forma cristalina que tiene un perfil óptimo para una sustancia farmacológica de medicamentos. También se ha descubierto que el bromuro de sofipironio de alta pureza (incluida la forma cristalina de bromuro de sofipironio) puede proporcionarse mediante el método de preparación de la presente invención, y así se logró la presente invención.

Tal como se describió anteriormente, los inventores de la presente invención prepararon nuevamente la Forma CO (cocrystal que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de 1:3), que no se puede obtener en una forma monocristalina mediante el método que consiste simplemente en tratar el compuesto (I), y revelaron que la Forma CO es estable sin propiedades higroscópicas y tiene un perfil superior para una sustancia farmacológica de medicamentos. Se descubrió además que una forma cristalina del compuesto (I) que es una mezcla de cristales que contiene esta Forma CO (por ejemplo, la Forma B) es muy estable y tiene un perfil extremadamente excelente para una sustancia farmacológica de medicamentos. Además, mediante el método de preparación de la presente invención, se obtuvo con éxito una forma cristalina altamente estable de bromuro de sofipironio con una alta pureza y a escala industrial.

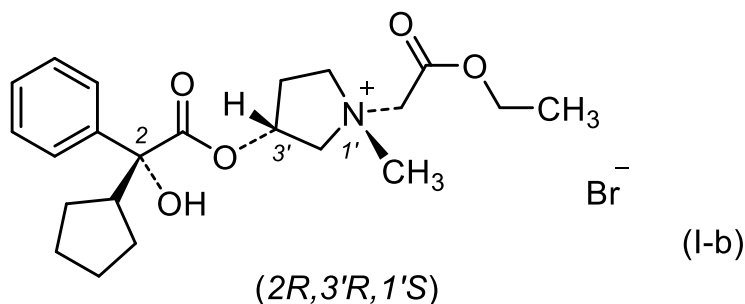
Los inventores de la presente invención lograron así lo siguiente:

[1] Una forma cristalina que es un cocrystal del compuesto (I) (bromuro de sofipironio) representado por la fórmula (I), que comprende el compuesto (I-a) representado por la fórmula (I-a) y el compuesto (I-b) representado por la fórmula (I-b) en una relación de 1:3.

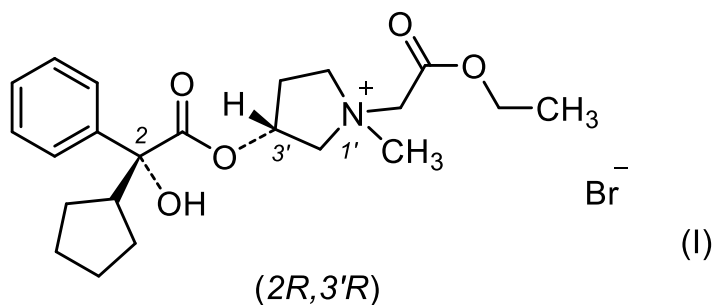
<Fórmula 5>



<Fórmula 6>



<Fórmula 7>



5

[2] La forma cristalina de acuerdo con [1], caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$ y $22,2 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo (Forma CO).

[3] Una forma cristalina del compuesto (I), que comprende la forma cristalina de acuerdo con [1] o [2], caracterizada por que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación arbitraria.

[4] Una forma cristalina del compuesto (I), donde la forma cristalina es una mezcla de cristales que contiene la forma cristalina de acuerdo con [1] o [2], y una forma cristalina del compuesto (I-a).

[5] Una forma cristalina del compuesto (I), donde la forma cristalina es una mezcla de cristales que contiene la forma cristalina de acuerdo con [1] o [2], y una forma cristalina del compuesto

(I-a) caracterizada por que muestra picos a $7,1 \pm 0,2^\circ$, $21,4 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$ y $24,5 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo (Forma MN).

[6] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$ y $24,6 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el

5 espectro de difracción de rayos X en polvo (Forma B).

[7] Un método para preparar la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], que comprende las siguientes etapas:

Etapas C: etapa de preparación de una suspensión del compuesto (I) en un disolvente que contenga acetato de etilo y/o metil t-butil éter, y agitación de la suspensión durante al menos 1

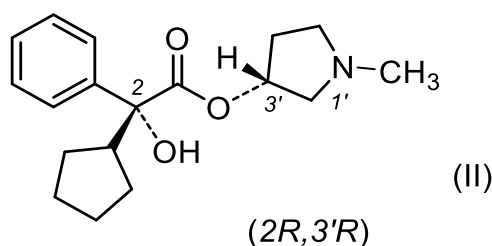
10 hora, y

Etapas D: etapa de filtración de la suspensión mencionada anteriormente del compuesto (I) para obtener la forma cristalina del compuesto (I).

[8] Un método para preparar la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], que comprende las siguientes etapas:

15 Etapas A: etapa de reacción del compuesto (II) representado por la fórmula (II):

<Fórmula 8>



con bromoacetato de etilo en un disolvente para preparar una mezcla de reacción que contenga el compuesto (I),

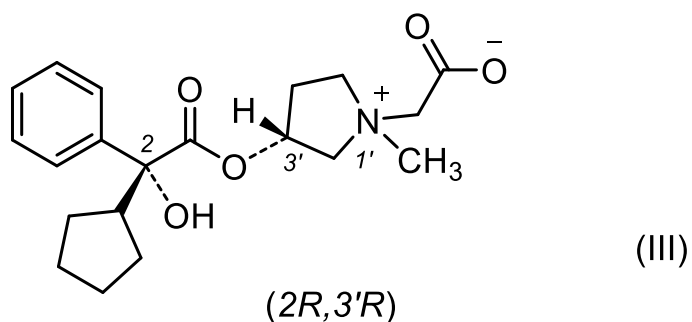
20 Etapas B: etapa de filtración de la mezcla mencionada anteriormente para obtener una forma cristalina del compuesto (I),

Etapas C': etapa de preparación de una suspensión de la forma cristalina mencionada anteriormente del compuesto (I) en un disolvente que contenga acetato de etilo y/o metil t-butil éter, y agitación de la suspensión durante al menos 1 hora, y

Etapa D: etapa de filtración de la suspensión mencionada anteriormente del compuesto (I) para obtener la forma cristalina del compuesto (I).

[9] Una forma cristalina del compuesto (I), donde el contenido del compuesto (III) representado por la siguiente fórmula (III):

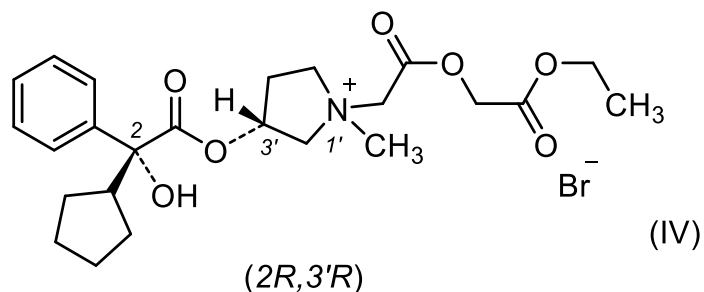
5 <Fórmula 9>



es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I).

[10] Una forma cristalina del compuesto (I), donde el contenido del compuesto (IV) representado por la siguiente fórmula (IV):

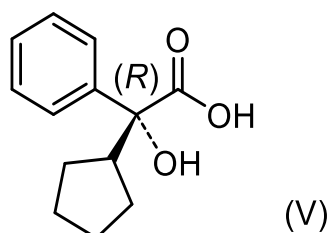
10 <Fórmula 10>



es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I).

[11] Una forma cristalina del compuesto (I), donde el contenido del compuesto (V) representado por la siguiente fórmula (V):

15 <Fórmula 11>



es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I).

[12] Una forma cristalina del compuesto (I), donde el contenido de cada uno de los compuestos (III), (IV) y (V) es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I), y la pureza del compuesto (I) es de no menos que 98,0 % p/p.

- 5 [13] Una forma cristalina del compuesto (I), donde, en función del contenido del compuesto (I), el contenido de cada uno de los compuestos (III), (IV) y (V) es de no más que 0,5 % p/p, el contenido total de impurezas es de no más que 2,0 % p/p y la pureza del compuesto (I) es de no menos que 98,0 % p/p.

- 10 [14] Una forma cristalina del compuesto (I), donde, en función del contenido del compuesto (I), el contenido de cada uno de los compuestos (III), (IV) y (V) es de no más que 0,15 % p/p, el contenido total de impurezas es de no más que 1,0 % p/p y la pureza del compuesto (I) es de no menos que 99,0 % p/p.

[15] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9] a [14], que comprende el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 20:80.

- 15 [16] Una composición farmacéutica para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de una enfermedad relacionada con la acción de la acetilcolina, donde la composición se prepara mediante la mezcla de la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15] y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 20 [17] Una composición farmacéutica para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperhidrosis, donde la composición se prepara mediante la mezcla de la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15] y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 25 [18] Una composición farmacéutica para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperhidrosis axilar primaria o la hiperhidrosis palmar primaria, donde la composición se prepara mediante la mezcla de la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15] y un portador farmacéuticamente aceptable.

[19] Un agente anticolinérgico que se prepara mediante la mezcla de la forma cristalina del

compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15] y un portador farmacéuticamente aceptable.

[20] Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de una enfermedad relacionada con la acción de la acetilcolina, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica a un mamífero, lo cual incluye un ser humano, donde la composición se prepara mediante la mezcla de la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15] y un portador farmacéuticamente aceptable.

[21] Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperhidrosis, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica a un mamífero, lo cual incluye un ser humano, donde la composición se prepara mediante la mezcla de la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15] y un portador farmacéuticamente aceptable.

[22] Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperhidrosis axilar primaria o la hiperhidrosis palmar primaria, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica a un mamífero, lo cual incluye un ser humano, donde la composición se prepara mediante la mezcla de la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15] y un portador farmacéuticamente aceptable.

[23] Uso de la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15], para la preparación de un agente anticolinérgico.

[24] Uso de la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15], para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la acción de la acetilcolina.

[25] Uso de la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15], para la preparación de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la hiperhidrosis.

[26] Uso de la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], o cualquiera de [9] a [15], para la preparación de una composición farmacéutica para el uso en el

tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria o la hiperhidrosis palmar primaria.

La presente invención también abarca lo siguiente:

[2a] La forma cristalina de acuerdo con [1], caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,6 \pm 0,1^\circ$, $11,0 \pm 0,1^\circ$ y $22,2 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo (Forma CO).

[3a] Una forma cristalina del compuesto (I), que contiene la forma cristalina de acuerdo con [2a] (Forma CO), caracterizada por que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación arbitraria.

[3b] La forma cristalina de acuerdo con [3] o [3a], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 99:1 a 1:99.

[3c] La forma cristalina de acuerdo con [3] o [3a], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 90:10 a 10:90.

[3d] La forma cristalina de acuerdo con [3] o [3a], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 50:50 a 10:90.

[3e] La forma cristalina de acuerdo con [3] o [3a], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 20:80.

[3f] La forma cristalina de acuerdo con [3] o [3a], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 25:75.

[3g] La forma cristalina de acuerdo con [3] o [3a], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 30:70.

[4a] Una forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [3a] a [3g], donde la forma cristalina es una mezcla de cristales que contiene al menos una forma cristalina del compuesto (I-a).

[4b] Una forma cristalina del compuesto (I), que contiene al menos la forma cristalina de acuerdo con [1], [2] o [2a], y donde la forma cristalina no contiene ninguna forma cristalina únicamente del compuesto (I-b).

[4c] Una forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [3a] a [3g], donde la

forma cristalina no contiene ninguna forma cristalina únicamente del compuesto (I-b).

[4d] Una forma cristalina del compuesto (I), donde la forma cristalina es una mezcla de cristales que contiene la forma cristalina de acuerdo con [1], [2] o [2a], y una forma cristalina del compuesto (I-a), donde la forma cristalina no contiene ninguna forma cristalina únicamente del compuesto

5 (I-b).

[4e] Una forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [3a] a [3g], donde la forma cristalina es una mezcla de cristales que contiene una forma cristalina del compuesto (I-a) y no contiene ninguna forma cristalina del compuesto (I-b).

[4f] Una forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [3a] a [3g], donde la
10 forma cristalina es una mezcla de cristales que contiene la forma cristalina de acuerdo con [1], [2] o [2a], y una forma cristalina del compuesto (I-a), y que no contiene ninguna forma cristalina únicamente del compuesto (I-b).

[5a] Una forma cristalina del compuesto (I), donde la forma cristalina es una mezcla de cristales que contiene la forma cristalina de acuerdo con [1], [2] o [2a], y una forma cristalina del compuesto
15 (I-a) caracterizada por que muestra picos a $7,1 \pm 0,1^\circ$, $21,4 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$ y $24,5 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo (Forma MN).

[5b] Una forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [3a] a [3g], que contiene una forma cristalina del compuesto (I-a) caracterizada por que muestra picos a $7,1 \pm 0,1^\circ$, $21,4 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$ y $24,5 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción
20 de rayos X en polvo (Forma MN).

[6a] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$ y $24,6 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 99:1 a 1:99.

[6b] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$ y $24,6 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el
25 espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b)

en una relación de contenido de 90:10 a 10:90.

[6c] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$ y $24,6 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b)

5 en una relación de contenido de 50:50 a 10:90.

[6d] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$ y $24,6 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 20:80.

10 [6e] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$ y $24,6 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 25:75.

[6f] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,2^\circ$,
15 $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$ y $24,6 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 30:70.

[6g] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$ y $24,6 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el
20 espectro de difracción de rayos X en polvo (Forma B).

[6h] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$ y $24,6 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 99:1 a 1:99.

25 [6i] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$ y $24,6 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b)

en una relación de contenido de 90:10 a 10:90.

[6j] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$ y $24,6 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b)

5 en una relación de contenido de 50:50 a 10:90.

[6k] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$ y $24,6 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 20:80.

10 [6l] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$ y $24,6 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 25:75.

[6m] Una forma cristalina del compuesto (I), caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,1^\circ$,
15 $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$ y $24,6 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo, que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 30:70.

[6o] Una forma cristalina del compuesto (I), que contiene la forma cristalina de acuerdo con [1], caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$ y
20 $24,6 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo.

[6p] Una forma cristalina del compuesto (I), que contiene la forma cristalina de acuerdo con [1], caracterizada por que muestra picos a $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$ y $24,6 \pm 0,1^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo.

[7a] Un método para preparar la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de
25 [1] a [6], la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [2a] a [6p], o el compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9] a [15], que contiene las siguientes etapas:

Etapas C'': etapa de preparación de una suspensión del compuesto (I) en un disolvente que

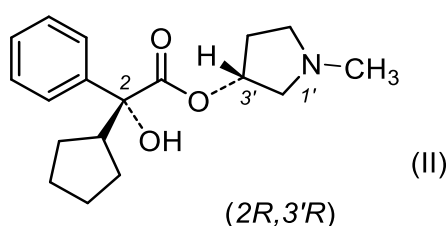
contenga acetato de etilo y metil t-butil éter al menos, y agitación de la suspensión durante al menos 1 hora, y

Etapa D: etapa de filtración de la suspensión mencionada anteriormente del compuesto (I) para obtener la forma cristalina del compuesto (I).

- 5 [8a] Un método para preparar el compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9] a [15], que contiene:

Etapa A': etapa de reacción del compuesto (II) representado por la fórmula (II):

<Fórmula 12>



- 10 con bromoacetato de etilo en un disolvente que contenga acetato de etilo para preparar una mezcla de reacción que contenga el compuesto (I), y

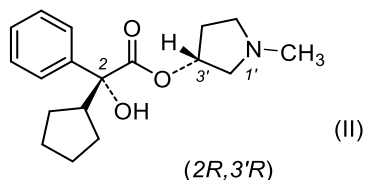
Etapa B: etapa de filtración de la mezcla mencionada anteriormente para obtener una forma cristalina del compuesto (I).

[8b] Un método para preparar la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de

- 15 [1] a [6], la forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [2a] a [6p], o el compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9] a [15], que contiene las siguientes etapas:

Etapa A': etapa de reacción del compuesto (II) representado por la fórmula (II):

<Fórmula 13>



- 20 con bromoacetato de etilo en un disolvente que contenga acetato de etilo para preparar una mezcla de reacción que contenga el compuesto (I),

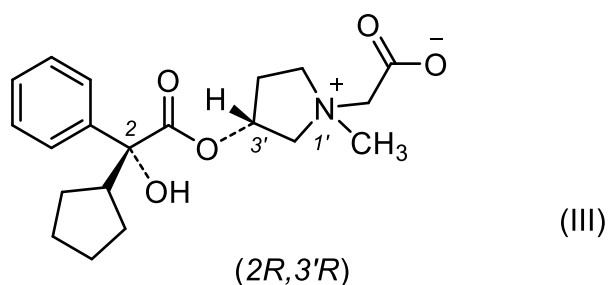
Etapa B: etapa de filtración de la mezcla mencionada anteriormente para obtener una forma cristalina del compuesto (I),

Etapa C''': etapa de preparación de una suspensión de la forma cristalina mencionada anteriormente del compuesto (I) en un disolvente que contenga al menos acetato de etilo y metil t-butil éter, y agitación de la suspensión durante al menos 1 hora, y

Etapa D: etapa de filtración de la suspensión mencionada anteriormente del compuesto (I) para obtener una forma cristalina del compuesto (I).

[9a] Un compuesto (I), donde el contenido del compuesto (III) representado por la siguiente fórmula (III):

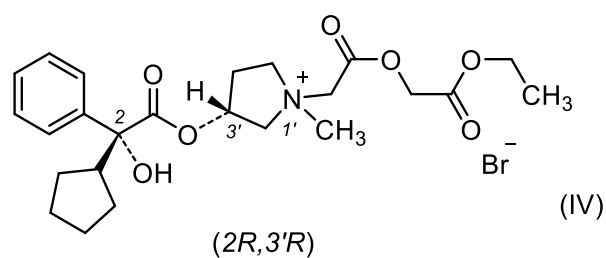
<Fórmula 14>



es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I).

[10a] Un compuesto (I), donde el contenido del compuesto (IV) representado por la siguiente fórmula (IV):

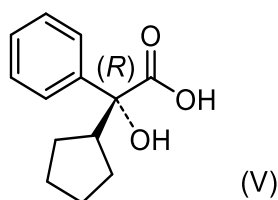
<Fórmula 15>



es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I).

[11a] Un compuesto (I), donde el contenido del compuesto (V) representado por la siguiente fórmula (V):

<Fórmula 16>



es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I).

[12a] Un compuesto (I), donde el contenido de cada uno de los compuestos (III), (IV) y (V) es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I), y la pureza del compuesto (I)

5 es de no menos que 98,0 % p/p.

[13a] Un compuesto (I), donde, en función del contenido del compuesto (I), el contenido de cada uno de los compuestos (III), (IV) y (V) es de no más que 0,5 % p/p, el contenido total de impurezas es de no más que 2,0 % p/p y la pureza del compuesto (I) es de no menos que 98,0 % p/p.

[14a] Un compuesto (I), donde, en función del contenido del compuesto (I), el contenido de cada
10 uno de los compuestos (III), (IV) y (V) es de no más que 0,15 % p/p, el contenido total de impurezas es de no más que 1,0 % p/p y la pureza del compuesto (I) es de no menos que 99,0 % p/p.

[15a] El compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [14a], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 20:80.

15 [16a] Una composición farmacéutica para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de una enfermedad relacionada con la acción de la acetilcolina, que contiene el compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [15a] como ingrediente activo.

[17a] Una composición farmacéutica para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperhidrosis, que contiene el compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [15a] como
20 ingrediente activo.

[18a] Una composición farmacéutica para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperhidrosis axilar primaria o la hiperhidrosis palmar primaria, que contiene el compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [15a] como ingrediente activo.

[19a] Un agente anticolinérgico, que contiene el compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a]

a [15a] como ingrediente activo.

[20a] Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de una enfermedad relacionada con la acción de la acetilcolina, que contiene la etapa de administración de una cantidad con eficacia terapéutica y/o profiláctica del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [15a]

5 a un mamífero, lo cual incluye un ser humano.

[21a] Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperhidrosis, que contiene la etapa de administración de una cantidad con eficacia terapéutica y/o profiláctica del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [15a] a un mamífero, lo cual incluye un ser humano.

[22a] Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperhidrosis axilar primaria
10 o la hiperhidrosis palmar primaria, que contiene la etapa de administración de una cantidad con eficacia terapéutica y/o profiláctica del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [15a] a un mamífero, lo cual incluye un ser humano.

[23a] Uso del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [15a] para la preparación de un agente anticolinérgico.

15 [24a] Uso del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [15a] para la preparación de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la acción de la acetilcolina.

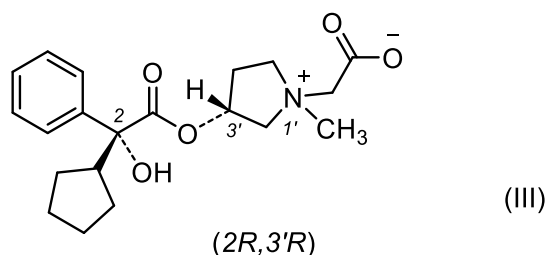
[25a] Uso del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [15a] para la preparación de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la hiperhidrosis.

20 [26a] Uso del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9a] a [15a] para la preparación de una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria o la hiperhidrosis palmar primaria.

La presente invención también abarca lo siguiente:

[9b] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], donde el
25 contenido del compuesto (III) representado por la siguiente fórmula (III):

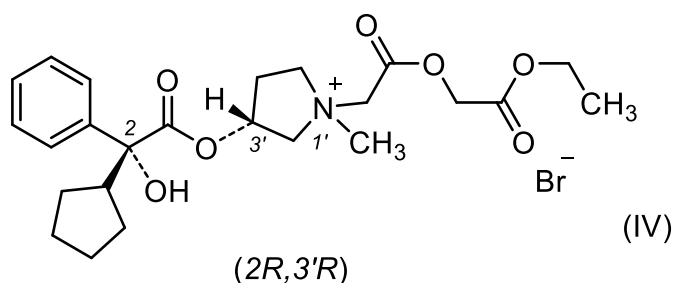
<Fórmula 17>



es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I).

[10b] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], donde el contenido del compuesto (IV) representado por la siguiente fórmula (IV):

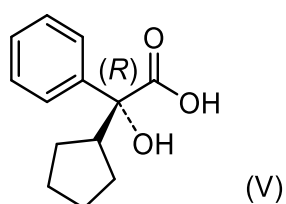
5 <Fórmula 18>



es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I).

[11b] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], donde el contenido del compuesto (V) representado por la siguiente fórmula (V):

10 <Fórmula 19>



es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I).

[12b] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], donde el contenido de cada uno de los compuestos (III), (IV) y (V) es de no más que 0,5 % p/p en función del contenido del compuesto (I), y la pureza del compuesto (I) es de no menos que 98,0 % p/p.

[13b] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], donde, en función del contenido del compuesto (I), el contenido de cada uno de los compuestos (III), (IV) y (V) es de no más que 0,5 % p/p, el contenido total de impurezas es de no más que 2,0 % p/p y

la pureza del compuesto (I) es de no menos que 98,0 % p/p.

[14b] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], donde, en función del contenido del compuesto (I), el contenido de cada uno de los compuestos (III), (IV) y (V) es de no más que 0,15 % p/p, el contenido total de impurezas es de no más que 1,0 % p/p y

5 la pureza del compuesto (I) es de no menos que 99,0 % p/p.

[15b] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9b] a [14b], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 99:1 a 1:99.

[15c] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9b] a [14b], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 50:50 a 10:90.

10 [15d] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9b] a [14b], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 20:80.

[15e] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9b] a [14b], que contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 25:75.

[15f] La forma cristalina del compuesto (I) de acuerdo con cualquiera de [9b] a [14b], que contiene
15 el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 40:60 a 30:70.

[Efectos beneficiosos de la invención]

La Forma CO, que es una modalidad de la forma cristalina de bromuro de sofipironio de la presente invención, no tiene ninguna propiedad higroscópica y es extremadamente estable y, por
20 consiguiente, es preferible como sustancia farmacológica de medicamentos.

La Forma B, que es otra modalidad de la forma cristalina de bromuro de sofipironio de la presente invención, es una forma cristalina que contiene la Forma CO y la Forma MN, no tiene ninguna propiedad higroscópica y es extremadamente estable y, por consiguiente, se puede usar como una sustancia farmacológica de medicamentos.

25 El método para preparar una mezcla de cristales de bromuro de sofipironio de la presente invención (por ejemplo, la Forma B) puede realizarse mediante operaciones sencillas adecuadas para la escala industrial, y se puede proporcionar una mezcla de cristales de bromuro de

sofpironio de alta pureza con un alto rendimiento.

Breve descripción de los dibujos

- 5 [Fig. 1] Espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina (Forma MN) del compuesto (I-a) que se preparó en el Ejemplo de preparación 4.
- [Fig. 2] Espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina (Forma MJ) del compuesto (I-b) que se preparó en el Ejemplo de preparación 5.
- [Fig. 3] Espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina (Forma CO) de bromuro
10 de sofpironio que se preparó en el Ejemplo 6.
- [Fig. 4] Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina (Forma B) de bromuro de sofpironio que se preparó en el Ejemplo 3.
- [Fig. 5] Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina (Forma MN) de bromuro de sofpironio que se preparó en el Ejemplo de preparación 4.
- 15 [Fig. 6] Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina (Forma MJ) de bromuro de sofpironio que se preparó en el Ejemplo de preparación 5.
- [Fig. 7] Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina (Forma CO) de bromuro de sofpironio que se preparó en el Ejemplo 6.
- [Fig. 8] El espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que se muestra en
20 la Fig. 4 ampliado para entre 110 y 190 ppm.
- [Fig. 9] Espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina (Forma A) de bromuro de sofpironio que se preparó en el Ejemplo 1.
- [Fig. 10] Espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina (Forma B) de bromuro de sofpironio que se preparó en el Ejemplo 3.
- 25 [Fig. 11] Espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina (Forma B) de bromuro de sofpironio que se preparó en el Ejemplo 5.
- [Fig. 12] Diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de la

forma cristalina (Forma A) de bromuro de sofipironio que se preparó en el Ejemplo 1.

[Fig. 13] Diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina (Forma B) de bromuro de sofipironio que se preparó en el Ejemplo 3.

[Fig. 14] Diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina (Forma MN)

5 de bromuro de sofipironio que se preparó en el Ejemplo de preparación 4.

[Fig. 15] Diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina (Forma MJ) de bromuro de sofipironio que se preparó en el Ejemplo de preparación 5.

[Fig. 16] Diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina (Forma CO) de bromuro de sofipironio que se preparó en el Ejemplo 6.

10 [Fig. 17] Espectro de absorción infrarroja de la forma cristalina (Forma A) de bromuro de sofipironio que se preparó en el Ejemplo 1.

[Fig. 18] Espectro de absorción infrarroja de la forma cristalina (Forma B) de bromuro de sofipironio que se preparó en el Ejemplo 3.

[Fig. 19] Espectro de absorción infrarroja de la forma cristalina (Forma MN) de bromuro de
15 sofipironio que se preparó en el Ejemplo de preparación 4.

[Fig. 20] Espectro de absorción infrarroja de la forma cristalina (Forma MJ) de bromuro de sofipironio que se preparó en el Ejemplo de preparación 5.

[Fig. 21] Espectro de absorción infrarroja de la forma cristalina (Forma CO) de bromuro de sofipironio que se preparó en el Ejemplo 6.

20

Descripción detallada de las modalidades

A continuación, se explicarán los detalles de la presente invención.

En la memoria descriptiva, la expresión «compuesto (I)» hace referencia a una mezcla del
25 compuesto (I-a) y compuesto (I-b). La relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) (en adelante, la expresión «relación de contenido» hace referencia a la relación en peso a menos que se indique especialmente de otro modo) no está particularmente limitada, y la relación

de contenido puede estar en el intervalo de 99:1 a 1:99, por ejemplo.

En la memoria descriptiva, la relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en la sustancia farmacológica, solución, suspensión, preparación o forma cristalina del compuesto (I) es preferentemente de 50:50 a 10:90, mas preferentemente de 45:55 a 20:80, incluso más preferentemente de 40:60 a 20:80.

En otra modalidad de la presente invención, la relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en el compuesto (I) es preferentemente de 40:60 a 25:75.

En otra modalidad de la presente invención, la relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en el compuesto (I) es preferentemente de 40:60 a 30:70.

En la memoria descriptiva, los intervalos numéricos abarcan los valores que definen los intervalos como valores máximos y mínimos, a menos que se indique especialmente de otro modo. Por ejemplo, «de 1 a 99» significa un intervalo de no menos que 1 y no más que 99.

En la memoria descriptiva, la expresión «forma cristalina» hace referencia a un sólido en el que los elementos constitutivos (las moléculas) forman una estructura repetitiva tridimensional llamada «red cristalina», o una mezcla de esos sólidos, y se distingue del amorfo (sólido amorfo) que no tiene una estructura tan repetitiva.

En la memoria descriptiva, la expresión «forma cristalina» abarca diversos cristales, y también incluye cocristales que comprenden múltiples constituyentes (preferentemente varios tipos de moléculas de compuestos orgánicos, más preferentemente dos tipos de moléculas de compuestos orgánicos) en una red cristalina simple, y una mezcla de múltiples tipos de cristales simples. Por lo tanto, cuando se prepara una forma cristalina a partir de una mezcla que contiene dos o más tipos de compuestos, la forma cristalina puede ser, por ejemplo, un cristal simple que consista únicamente en un solo tipo de compuesto, una mezcla de dos o más tipos de polimorfos cristalinos de un solo tipo de compuesto, un solo tipo de cocrystal constituido por múltiples tipos de compuestos, una mezcla de cristales que contenga múltiples tipos de esos cristales, y similares.

En la memoria descriptiva, la expresión «mezcla de cristales» significa una mezcla de múltiples

tipos de cristales, que es un tipo de forma cristalina.

En general, en la mayoría de los casos, una forma cristalina de compuestos de peso molecular bajo tales como bromuro de sofipironio muestra picos alrededor de un ángulo de difracción específico (2θ) en el espectro de difracción de rayos X en polvo, picos en un valor de desplazamiento químico específico en la espectrometría de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido (^{13}C -NMR en estado sólido), picos endotérmicos específicos en la calorimetría de barrido diferencial (DSC) y bandas de absorción en una longitud de onda específica en la espectrometría de absorción infrarroja (IR). Sin embargo, esos análisis instrumentales a veces pueden no realizarse de manera adecuada para las formas cristalinas, dependiendo de las propiedades o la calidad de cada forma cristalina.

En la memoria descriptiva, el análisis basado en la difracción de rayos X significa una espectrometría de difracción de rayos X en polvo, a menos que se indique particularmente, y puede realizarse de manera convencional, por ejemplo, de acuerdo con el «método de difractometría de rayos X en polvo» descrito en la Farmacopea Japonesa (17.^a edición). Los valores del ángulo de difracción 2θ de las mismas formas cristalinas generalmente se corresponden entre sí con un margen de $\pm 0,2^\circ$ o $\pm 0,1^\circ$.

En la memoria descriptiva, los valores de los picos descritos del ángulo de difracción 2θ significan tener al menos los valores de los picos descritos. Por ejemplo, «mostrar picos en $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$ y $22,2 \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción 2θ en el espectro de difracción de rayos X en polvo» significa tener al menos $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$ y $22,2 \pm 0,2^\circ$ y se pueden observar otros picos. Las intensidades de pico de $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$ y $22,2 \pm 0,2^\circ$ no están limitadas siempre y cuando puedan distinguirse de las demás.

En la espectrometría de difracción de rayos X en polvo mencionada en la memoria descriptiva, las muestras obtenidas del proceso de preparación se sometieron solamente a pulverización sin ningún tratamiento previo tal como pulverización y tamizado, y se midieron directamente. Sin embargo, las muestras pueden tratarse previamente, de ser necesario.

La espectrometría de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido (^{13}C -NMR en estado

sólido) mencionada en la memoria descriptiva se realizó mediante el método CP/MAS, a menos que se indique especialmente de otro modo. El método CP/MAS se usa ampliamente para la medición de núclidos de abundancia natural baja, tales como ^{13}C y ^{15}N , y permite la observación de los mismos desplazamientos químicos que el espectro de la solución mediante el uso del método de polarización cruzada (CP, por sus siglas en inglés) (relajación cruzada) y giro de ángulo mágico (MAS, por sus siglas en inglés).

El análisis basado en la calorimetría diferencial de barrido (DSC) mencionado en la memoria descriptiva puede realizarse de manera convencional, por ejemplo, de acuerdo con la descripción de la Farmacopea Japonesa (17.^a edición), «Análisis térmico», y similares. En la memoria descriptiva, la expresión «pico endotérmico» significa una temperatura correspondiente a la parte superior del pico, y puede variar ligeramente dependiendo de las condiciones de medición. Aunque el intervalo de error de medición que puede tener lugar varía dependiendo de las condiciones de medición o del material de prueba, se puede suponer que está dentro de un intervalo de, por ejemplo, $\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esto significa que los valores del «pico endotérmico» de las mismas formas cristalinas se corresponden entre sí con un margen dentro del intervalo de $\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El análisis basado en la espectrometría de absorción infrarroja mencionado en la memoria descriptiva puede realizarse de manera convencional, por ejemplo, de acuerdo con el «Método de espectrometría de absorción infrarroja» descrito en la Farmacopea Japonesa (17.^a edición), y similares. El número de ondas con el que se observa la absorción y su intensidad pueden variar ligeramente dependiendo de las condiciones de medición, y similares. Se supone que el intervalo de error de medición que puede tener lugar para una banda de absorción (cm^{-1}) suele estar en el intervalo de $\pm 0,5\%$, o $\pm 5\text{ cm}^{-1}$. En ese caso, los valores de la banda de absorción (cm^{-1}) de las mismas formas cristalinas se corresponden entre sí con un margen de $\pm 0,5\%$ o $\pm 5\text{ cm}^{-1}$.

A continuación, se explicarán los detalles de las formas cristalinas del compuesto (I), compuesto (I-a) y compuesto (I-b) que se describen en la memoria descriptiva.

El compuesto (I) es una mezcla del compuesto (I-a) y compuesto (I-b). Y la forma cristalina del

compuesto (I) varía dependiendo de su relación de contenido y del método de preparación (por ejemplo, método de cristalización) tal como se muestra en los ejemplos de prueba mencionados más adelante.

La Forma CO es una de las formas cristalinas del compuesto (I) y es un cocrystal que comprende el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de contenido de 1:3. El compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) son epímeros entre sí. En general, un cocrystal simple formado por estos dos tipos de epímeros es extremadamente poco habitual, y casi no hay informes de un cocrystal de ese tipo.

La Forma CO tiene estabilidad térmica, en particular, no muestra transición cristalina con humidificación y, por lo tanto, es una forma cristalina extremadamente estable. La Forma CO tiene la forma de un sólido blanco, tiene una propiedad no higroscópica y es fácil de manipular, por ejemplo, en la filtración de una suspensión.

La Forma CO tiene las propiedades descritas anteriormente y, por lo tanto, la Forma CO es una de las formas cristalinas preferidas del compuesto (I).

La Forma CO puede prepararse mediante, por ejemplo, el método que comprende las siguientes etapas, mediante el uso del compuesto (I) que tiene una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) de 1:3 como materia prima:

Etapas C: etapa de preparación de una suspensión del compuesto (I) en un disolvente que contenga acetato de etilo y/o metil t-butil éter, y agitación de la suspensión durante al menos 1 hora, y

Etapas D: etapa de filtración de la suspensión mencionada anteriormente del compuesto (I) para obtener la forma cristalina del compuesto (I). Sin embargo, el método para preparar la Forma CO no se limita al método específico mencionado anteriormente.

El compuesto (I) es una mezcla del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) mezclados en una relación arbitraria; por esta razón, habitualmente es difícil obtener solamente la Forma CO mediante la preparación de una forma cristalina de acuerdo con el método de preparación mencionado anteriormente mediante el uso del compuesto (I) como materia prima, y esa preparación da como

resultado una mezcla cristalina de la Forma CO y otra forma cristalina.

La Forma CO tiene un perfil extremadamente superior para una sustancia farmacológica de medicamentos. Por consiguiente, una forma cristalina del compuesto (I) que contiene una gran cantidad de la Forma CO tiene un perfil adecuado para una sustancia farmacológica de medicamentos. Por ejemplo, se prefiere una forma cristalina del compuesto (I) que contenga no menos que 50 % de la Forma CO como relación en peso en el compuesto (I), una forma cristalina del compuesto (I) que contenga no menos que 60 % de la Forma CO es más preferida, y se prefiere de manera adicional una forma cristalina del compuesto (I) que contenga no menos que 80 % de la Forma CO.

10 La Forma MN es una forma cristalina del compuesto (I-a). La Forma MN tiene estabilidad térmica, en particular, no muestra transición cristalina con humidificación y es una forma cristalina extremadamente estable. La Forma MN tiene la forma de un sólido blanco, tiene una propiedad no higroscópica y es fácil de manipular, por ejemplo, en la filtración de una suspensión.

La Forma MN tiene las propiedades anteriores y, por lo tanto, la Forma MN tiene un perfil superior para una sustancia farmacológica de medicamentos.

La Forma MJ es una forma cristalina del compuesto (I-b). La Forma MJ tiene la forma de un sólido blanco y es fácil de manipular, por ejemplo, en la filtración de una suspensión. Sin embargo, la Forma MJ muestra transición cristalina con humidificación y tiene muchos polimorfos cristalinos. La Forma MJ tiene las propiedades anteriores y, por lo tanto, no se considera que la Forma MJ tenga un perfil óptimo para una sustancia farmacológica de medicamentos.

La Forma A es una de las formas cristalinas del compuesto (I). La Forma A es una mezcla de cristales que comprende la Forma MN y la Forma MJ. El compuesto (I-a) en el compuesto (I) forma la Forma MN, y el compuesto (I-b) en el compuesto (I) forma la Forma MJ y, por consiguiente, la relación de contenido de la Forma MN y la Forma MJ que constituyen la Forma A depende de la relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b). Por ejemplo, cuando la relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) es de 1:2, la relación de contenido de la forma MN y la forma MJ también se vuelve aproximadamente 1:2.

La Forma A muestra transición cristalina en condiciones de humidificación, dado que la forma cristalina incluye la Forma MJ, y no se considera que la Forma A tenga un perfil óptimo para una sustancia farmacológica de medicamentos.

La Forma B es una de las formas cristalinas del compuesto (I). La Forma B es una mezcla de
5 cristales que comprende la Forma CO y la Forma MN.

Las relaciones de contenido (relación de peso) de la Forma CO y la Forma MN que constituyen la Forma B son de 99:1 a 50:50, preferentemente de 96:4 a 60:40, más preferentemente de 92:8 a 80:20.

La relación de contenido de la Forma CO y la Forma MN que constituye la Forma B se determina
10 dependiendo de la relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en el compuesto (I) usado como materia prima. Por ejemplo, cuando la relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) es de 1:2, la relación de contenido de la Forma CO y la Forma MN contenida en la Forma B es de alrededor de 89:11.

Dado que la Forma CO y la Forma MN tienen un perfil superior para una sustancia farmacológica
15 de medicamentos tal como se describió anteriormente, la Forma B, que es una mezcla de ellas, tiene el mejor perfil para una sustancia farmacológica de medicamentos. Esto significa que la Forma B tiene estabilidad térmica, en particular, no muestra transición cristalina con humidificación, y es una forma cristalina extremadamente estable. Además, la Forma B tiene la forma de un sólido blanco, tiene una propiedad no higroscópica y es fácil de manipular, por
20 ejemplo, en la filtración de una suspensión.

La Forma B que no contiene la Forma MJ es una modalidad particularmente preferida.

La Forma B se prepara mediante el uso del método mencionado anteriormente para preparar la Forma CO. La Forma B que no contiene sustancialmente la Forma MJ se prepara mediante el método mencionado anteriormente para preparar la Forma CO mediante el uso del compuesto
25 (I) como materia prima, donde el contenido del compuesto (I-a) es de no menos que el 25 %.

La Forma B de alta pureza puede prepararse a escala industrial mediante el uso del método de preparación de la presente invención.

La Forma B tiene las características y propiedades mencionadas anteriormente y, por lo tanto, la Forma B es una forma cristalina preferida para preparar industrialmente y proporcionar una forma cristalina de bromuro de sofipironio, y la Forma B que no contiene la Forma MJ es una forma cristalina particularmente preferida.

- 5 En la memoria descriptiva, la expresión «forma cristalina del compuesto (I)» abarca las formas cristalinas mencionadas anteriormente y sus mezclas, por ejemplo, una mezcla de la Forma MJ y la Forma MN (por ejemplo, la Forma A), una mezcla de la Forma CO y la Forma MN (por ejemplo, la Forma B) y una mezcla de la Forma CO y la Forma MJ.

En la memoria descriptiva, la expresión «forma cristalina del compuesto (I-a)» hace referencia a
10 una forma cristalina que comprende sustancial y exclusivamente el compuesto (I-a) (por ejemplo, la Forma MN).

En la memoria descriptiva, la expresión «forma cristalina del compuesto (I-b)» hace referencia a una forma cristalina que comprende sustancial y exclusivamente el compuesto (I-b) (por ejemplo, la Forma MJ).

- 15 En la memoria descriptiva, la expresión «forma cristalina de la presente invención» hace referencia a una forma cristalina que contiene la Forma CO, por ejemplo, la Forma B, entre las formas cristalinas del compuesto (I).

En la presente invención, una forma cristalina preferida del compuesto (I) es una forma cristalina que contiene la Forma CO, una forma cristalina más preferida del compuesto (I) es una mezcla
20 cristalina que contiene la Forma CO y la Forma MN, y una forma cristalina incluso más preferida del compuesto (I) es una mezcla cristalina que contiene la Forma CO y la Forma MN, y que no contiene sustancialmente la Forma MJ.

A continuación, se explicarán los detalles del método para preparar bromuro de sofipironio de acuerdo con una modalidad de la presente invención para cada una de las etapas descritas en
25 [7], y similares, mencionadas anteriormente. Mediante el uso del método de preparación de la presente invención, la forma cristalina de la presente invención (por ejemplo, la Forma B) puede obtenerse con una alta pureza. Este método de preparación puede aplicarse a escala industrial.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el método de preparación de la presente invención comprende:

Etapa C: etapa de preparación de una suspensión del compuesto (I) en un disolvente que contenga acetato de etilo y/o metil t-butil éter, y agitación de la suspensión durante al menos 1 hora, y

Etapa D: etapa de filtración de la suspensión mencionada anteriormente del compuesto (I) para obtener una forma cristalina del compuesto (I).

En la Etapa C mencionada anteriormente, el compuesto (I) usado como materia prima es preferentemente, aunque de modo no taxativo, una forma cristalina de bromuro de sofpironio.

La Etapa C abarca tanto una etapa de recristalización como una etapa de lavado en suspensión. Después de preparar una solución del compuesto (I), se puede realizar la recristalización, o se puede realizar solamente un lavado en suspensión.

El «disolvente que contiene acetato de etilo y/o metil t-butil éter» usado en la Etapa C puede ser un disolvente que comprenda cualquiera de los siguientes: solamente acetato de etilo, un disolvente que consista solamente en metil t-butil éter, un disolvente mixto de acetato de etilo y metil t-butil éter, un disolvente mixto de acetato de etilo o metil t-butil éter y otro disolvente, un disolvente mixto de acetato de etilo, metil t-butil éter y otro disolvente, y similares.

El disolvente preferido usado en la Etapa C comprende cualquiera de los siguientes: solamente acetato de etilo, un disolvente mixto de acetato de etilo y acetonitrilo, un disolvente mixto de acetato de etilo y metil t-butil éter y un disolvente mixto de acetato de etilo, acetonitrilo y metil t-butil éter. Un ejemplo más preferido de disolvente es un disolvente mixto de acetato de etilo, metil t-butil éter y acetonitrilo.

Aunque la cantidad de disolvente contenida no está particularmente limitada, la cantidad es preferentemente un volumen (L) de 3 a 40 veces, más preferentemente un volumen (L) de 5 a 30 veces (L), más preferentemente un volumen (L) de 8 a 20 veces (L), incluso más preferentemente un volumen (L) de 10 a 15 veces (L), del peso (kg) del compuesto (I).

En la memoria descriptiva, los términos «suspensión» o «lechada» hacen referencia a un sistema

de dispersión en el que existen partículas sólidas en un líquido, y ambos términos se usan como sinónimos.

En la Etapa C, el tiempo de agitación hace referencia al período de tiempo durante el cual se agita la suspensión del compuesto (I), y específicamente el período de tiempo desde la
5 generación de partículas sólidas del compuesto (I) en la solución hasta el final de la agitación.

Por ejemplo, cuando se añaden cristales semilla a una solución del compuesto (I), el tiempo de agitación mencionado anteriormente hace referencia al período de tiempo desde el momento en el que se añaden los cristales semilla hasta el final de la agitación. Cuando se añade acetato de etilo o metil t-butil éter a una solución del compuesto (I) (incluido el caso de la adición por goteo)

10 sin añadir cristales semilla, el tiempo de agitación de la Etapa C hace referencia al período de tiempo desde la generación de partículas sólidas del compuesto (I) en la solución hasta el final de la agitación. Cuando no se usa una solución del compuesto (I) en la Etapa C (es decir, cuando solo se realiza lavado en suspensión), el tiempo de agitación de la Etapa C es el período de tiempo desde el momento en que se mezcla el compuesto (I) y un disolvente que contiene acetato
15 de etilo o metil t-butil éter hasta el final de la agitación.

El tiempo de agitación de la Etapa C es de no menos que 1 hora, preferentemente no menos que 2 horas, más preferentemente no menos que 3 horas, incluso más preferentemente no menos que 4 horas, con máxima preferencia no menos que 5 horas.

En otra modalidad de la presente invención, el tiempo de mezcla en la Etapa C es
20 preferentemente de no menos que 1 hora y no más que 72 horas, más preferentemente de no menos que 1 hora y no más que 48 horas, incluso más preferentemente de no menos que 1 hora y no más que 24 horas.

Cuando se añade acetato de etilo o metil t-butil éter por goteo, aunque el tiempo de goteo no está particularmente limitado, es preferentemente de no menos que 30 minutos, más
25 preferentemente no menos que 1 hora, más preferentemente no menos que 3 horas, incluso más preferentemente no menos que 4 horas y no más que 72 horas, con especial preferencia no menos que 5 horas y no más que 72 horas.

En otra modalidad de la presente invención, el método de preparación de la presente invención puede comprender, en lugar de la Etapa C,

Etapa C-1: etapa de disolución del compuesto (I) en un disolvente que contenga acetonitrilo para obtener una solución del compuesto (I), y

- 5 Etapa C-2: etapa de mezcla de la solución del compuesto (I) y un disolvente malo que contenga acetato de etilo y/o metil t-butil éter para preparar una suspensión del compuesto (I) y agitación de la suspensión durante al menos 1 hora.

En la Etapa C-1 mencionada anteriormente, el compuesto (I) se disuelve preferentemente por completo en un disolvente que contiene acetonitrilo. La expresión «disolver(se) completamente»
10 significa que se disuelve el compuesto (I) hasta el punto de no ser observado visualmente, y generalmente se obtiene una solución incolora o de color transparente del compuesto (I).

El «disolvente que contiene acetonitrilo» usado en la Etapa C-1 abarca un disolvente que consista solamente en acetonitrilo y un disolvente mixto de acetonitrilo y otro disolvente. El «disolvente que contiene acetonitrilo» es preferentemente un disolvente mixto de acetonitrilo y
15 acetato de etilo. Cuando se usa un disolvente mixto de acetonitrilo y acetato de etilo, la relación de estos se encuentra preferentemente en el intervalo de 90:10 a 10:90, más preferentemente en el intervalo de 60:40 a 40:60, aunque la relación puede cambiarse de manera adecuada en el intervalo de 99:1 a 1:99. Opcionalmente se puede añadir otro disolvente a un disolvente mixto de acetonitrilo y acetato de etilo.

20 Cuando se usa un disolvente mixto de acetonitrilo y acetato de etilo como el «disolvente que contiene acetonitrilo», se puede añadir acetato de etilo por goteo de forma tal que se obtenga una solución en acetonitrilo del compuesto (I), de ser necesario. Por ejemplo, el compuesto (I) puede disolverse en acetonitrilo y luego se puede añadir acetato de etilo, o el compuesto (I) puede disolverse en un disolvente mixto de acetonitrilo y acetato de etilo, y luego se puede añadir
25 de manera adicional acetato de etilo.

Para disolver completamente el compuesto (I) en el «disolvente que contiene acetonitrilo» en la Etapa C-1, se puede calentar la solución del compuesto (I), según se requiera. Por ejemplo, el

compuesto (I) puede suspenderse en un disolvente mixto de acetonitrilo y acetato de etilo, y luego se puede calentar la suspensión para disolver completamente el compuesto (I).

Aunque el volumen del «disolvente que contiene acetonitrilo» usado en la Etapa C-1 no está particularmente limitado siempre y cuando se pueda disolver el compuesto (I), el disolvente puede usarse en un volumen (L) de, por ejemplo, de 2 a 10 veces la forma cristalina del compuesto (I) (kg) que se usa como materia prima. El volumen (L) del disolvente es preferentemente de 3 a 8 veces, más preferentemente de 4 a 5 veces, de la forma cristalina (kg) del compuesto (I).

La Etapa C-2 es una etapa de mezcla de la solución del compuesto (I) y un disolvente malo que contenga acetato de etilo y/o metil t-butil éter para preparar una suspensión del compuesto (I) y agitación de la suspensión durante al menos 1 hora.

El punto inicial y el punto final del tiempo de mezcla de la Etapa C-2 son iguales que el punto de inicio y el punto final del tiempo de mezcla mencionado para la Etapa C mencionada anteriormente.

En una modalidad de la presente invención, la Etapa C-2 puede ser:

Etapa C-2 (a): etapa de adición de un disolvente malo que contenga acetato de etilo y/o metil t-butil éter a la solución del compuesto (I) para preparar una suspensión del compuesto (I), y agitar la suspensión durante al menos 1 hora, o

Etapa C-2 (b): etapa de adición de la solución del compuesto (I) a un disolvente malo que contenga acetato de etilo y/o metil t-butil éter para preparar una suspensión del compuesto (I) y agitación de la suspensión durante al menos 1 hora.

El disolvente malo usado en la Etapa C-2 (que, en adelante, abarcará la Etapa C-2 (a) y la Etapa C-2 (b)) contiene acetato de etilo y/o metil t-butil éter. Se prefiere un disolvente que comprenda cualquiera de los siguientes: solamente acetato de etilo, un disolvente que consista solamente en metil t-butil éter, un disolvente mixto de acetato de etilo y metil t-butil éter, un disolvente mixto de acetato de etilo o metil t-butil éter y otro disolvente, un disolvente mixto de acetato de etilo, metil t-butil éter y otro disolvente. El disolvente malo más preferido comprende cualquiera de:

solamente acetato de etilo, solamente metil t-butil éter y un disolvente mixto de acetato de etilo y metil t-butil éter.

Aunque el volumen del disolvente malo usado en la Etapa C-2 no está particularmente limitado, puede usarse en un volumen (L), por ejemplo, de 1,0 a 2,5 veces, preferentemente de 1,0 a 2,0 veces, más preferentemente de 1,0 a 1,5 veces, del volumen (L) del disolvente que contiene acetonitrilo añadido en la Etapa C-1.

La Etapa C-2 es preferentemente la Etapa C-2 (a). Es decir, mediante la adición del disolvente malo a la solución del compuesto (I), se produce la mezcla de ambos. En este caso, el disolvente malo se añade preferentemente en etapas o por goteo. Por ejemplo, después de añadir por goteo el disolvente malo en un volumen de 0,1 a 0,25 veces el volumen del disolvente que contiene acetonitrilo añadido en la Etapa C-1, se puede añadir de manera adicional el disolvente malo restante. Cuando el disolvente malo se añade por goteo, es preferible añadir el disolvente por goteo durante un determinado período de tiempo o más. Cuando el disolvente malo se añade por goteo, aunque el tiempo de goteo no está particularmente limitado, es preferentemente de no menos que 30 minutos, más preferentemente no menos que 1 hora, incluso más preferentemente no menos que 3 horas, con máxima preferencia no menos que 4 horas y no más que 72 horas. En este caso, el disolvente malo puede añadirse después de calentar la solución del compuesto (I). La solución puede enfriarse gradualmente después de añadir el disolvente malo, según sea necesario.

La Etapa D es una etapa de filtración de la suspensión del compuesto (I) que se prepara en la Etapa C para obtener una forma cristalina del compuesto (I).

La forma cristalina del compuesto (I), por ejemplo, la Forma B, obtenida después de la Etapa D contiene la Forma CO.

En una modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa C y la Etapa D es de 99:1 a 1:99.

En otra modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y

compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa C y la Etapa D es de 90:10 a 10:90.

En otra modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la

5 Etapa C y la Etapa D es de 50:50 a 10:90.

En otra modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa C y la Etapa D es de 40:60 a 20:80.

En otra modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y

10 compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa C y la Etapa D es de 40:60 a 25:75.

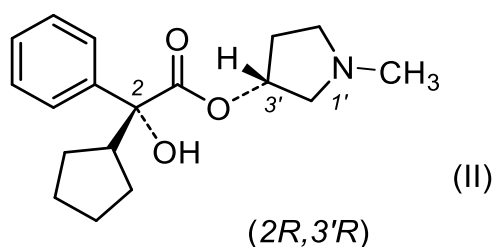
En otra modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa C y la Etapa D es de 40:60 a 30:70.

15 A continuación, se explicarán los detalles del método para preparar bromuro de sofipironio de acuerdo con otra modalidad de la presente invención para cada una de las etapas descritas en [8], y similares, mencionadas anteriormente. Mediante el uso del método de preparación de la presente invención, la forma cristalina de la presente invención (por ejemplo, la Forma B) puede obtenerse con una alta pureza a través de una forma cristalina de bromuro de sofipironio (por
20 ejemplo, la Forma A). Este método de preparación puede aplicarse a escala industrial.

En otra modalidad de la presente invención, el método de preparación de la presente invención comprende:

Etapa A: etapa de reacción del compuesto (II) representado por la fórmula (II):

<Fórmula 20>



con bromoacetato de etilo en un disolvente para preparar una mezcla de reacción que contenga el compuesto (I),

Etapa B: etapa de filtración de la mezcla mencionada anteriormente para obtener una forma cristalina del compuesto (I),

Etapa C': etapa de preparación de una suspensión de la forma cristalina mencionada anteriormente del compuesto (I) en un disolvente que contenga acetato de etilo y/o metil t-butil éter, y agitación de la suspensión durante al menos 1 hora, y

Etapa D: etapa de filtración de la suspensión mencionada anteriormente del compuesto (I) para obtener una forma cristalina del compuesto (I).

El compuesto (I) puede prepararse mediante la reacción del compuesto (II) y bromoacetato de etilo. Sin embargo, los métodos de preparación descritos en el Documento no de patente 1, y similares, no pueden aplicarse a la preparación industrial tal como se describió anteriormente, ya que solamente se usa acetonitrilo como disolvente.

Mediante el uso del disolvente adecuado en la Etapa A, el bromuro de sofipironio producido puede precipitarse como la forma cristalina en la mezcla de reacción. Por lo tanto, solamente mediante la filtración de la mezcla de reacción en la Etapa B que sigue, se puede obtener una forma cristalina de bromuro de sofipironio y, por lo tanto, se prefiere a nivel industrial el método de preparación de la presente invención.

Cuando la «Etapa A» se describe simplemente en la memoria descriptiva, también se incluye una etapa de acuerdo con la Etapa A o una etapa similar a la Etapa A, por ejemplo, también se incluye la Etapa A', etc. En adelante, de manera similar, la Etapa C incluye la Etapa C' y similares. El «disolvente» usado en la Etapa A no está particularmente limitado siempre y cuando el bromuro de sofipironio resultante pueda precipitarse como una forma cristalina en la mezcla de

reacción.

Un disolvente preferido usado en la Etapa A es un disolvente que comprende acetato de etilo y un disolvente más preferido es un disolvente que comprende exclusivamente acetato de etilo.

Aunque el volumen del disolvente usado en la Etapa A no está particularmente limitado siempre

5 y cuando la reacción avance, este es preferentemente un volumen (L) de 3 a 40 veces, más preferentemente un volumen (L) de 5 a 20 veces (L), incluso más preferentemente un volumen (L) de 8 a 16 veces (L), con máxima preferencia un volumen (L) de 11 a 13 veces (L), del peso (kg) del compuesto (II).

La temperatura de reacción de la Etapa A no está particularmente limitada siempre y cuando la

10 reacción avance. Por ejemplo, la temperatura de reacción de la Etapa A puede ser la temperatura ambiente hasta no más que 80 °C. De acuerdo con una modalidad de la presente invención, la temperatura de reacción de la Etapa A es preferentemente de no menos que 50 °C y no más que 60 °C.

Aunque el tiempo de reacción de la Etapa A no está particularmente limitado, siempre y cuando

15 la reacción avance, este es preferentemente de 0,5 a 72 horas, más preferentemente de 1 a 24 horas.

Aunque la cantidad equivalente de bromoacetato de etilo usada en la Etapa A no está particularmente limitada siempre y cuando la reacción avance, esta es preferentemente de 1,0 a

20 30 equivalentes, más preferentemente de 1,0 a 5,0 equivalentes, incluso más preferentemente de 1,0 a 2,0 equivalentes, con máxima preferencia de 1,0 a 1,5 equivalentes, con especial preferencia de 1,0 a 1,1 equivalentes, en función del compuesto (II).

En una modalidad de la Etapa A, se puede usar una solución de bromoacetato de etilo que disuelva bromoacetato de etilo en cualquier disolvente de antemano. Por ejemplo, se puede añadir una solución de acetato de etilo de bromoacetato de etilo a una solución del compuesto

25 (II) para su preparación por separado. El volumen de disolvente, la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y el equivalente de bromoacetato de etilo no están particularmente limitados siempre y cuando pueda proseguir la reacción. Preferentemente, se aplican los valores

anteriores.

Después de la Etapa A, y antes de realizar la Etapa B, la mezcla de reacción puede calentarse o enfriarse para precipitar una forma cristalina de bromuro de sofironio. Por ejemplo, la mezcla de reacción puede calentarse hasta no menos que 40 °C y no más que 80 °C, agitarse durante un determinado período de tiempo y luego enfriarse gradualmente hasta temperatura ambiente. Aunque el tiempo de enfriamiento no está particularmente limitado siempre y cuando se pueda obtener la forma cristalina de alta pureza con un alto rendimiento, es preferible enfriar gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante, por ejemplo, 1 hora o más.

La Etapa B consiste en filtrar la mezcla de reacción obtenida en la Etapa A para obtener una forma cristalina del compuesto (I). Un ejemplo de la forma cristalina del compuesto (I) que se obtiene mediante la Etapa B incluye la Forma A, pero la forma cristalina no está limitada a esta forma particular. La forma cristalina del compuesto (I) que se obtiene después de las sucesivas Etapa A y Etapa B tiene una alta pureza.

En una modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa A y la Etapa B es de 99:1 a 1:99.

En otra modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa A y la Etapa B es de 90:10 a 10:90.

En otra modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa A y la Etapa B es de 50:50 a 10:90.

En otra modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa A y la Etapa B es de 40:60 a 20:80.

En otra modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y

compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa A y la Etapa B es de 40:60 a 25:75.

En otra modalidad de la presente invención, una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en el compuesto (I) de la presente invención que se obtiene después de la Etapa

5 A y la Etapa B es de 40:60 a 30:70.

La Forma A es una mezcla de cristales de la Forma MN y la Forma MJ, y puede provocar una transición cristalina. Por lo tanto, es conveniente obtener una forma cristalina que tenga un perfil más adecuado para una sustancia farmacológica de medicamentos (por ejemplo, la Forma B).

En otra modalidad de la presente invención, se obtiene una forma cristalina de bromuro de
10 sofipironio que tiene un perfil más adecuado para una sustancia farmacológica de medicamentos (por ejemplo, la Forma B) mediante la Etapa A y la Etapa B, y las siguientes Etapa C' y Etapa D.

Las definiciones de los términos usados para la Etapa C' del método de preparación de la presente invención descritas en [8], y similares, son las mismas que las correspondientes a la Etapa C descrita en [7].

15 Las definiciones de los términos usados para la Etapa D del método de preparación de la presente invención descritas en [8], y similares, son las mismas que las correspondientes a la Etapa D descrita en [7].

A continuación, se explicarán la pureza y las impurezas del compuesto (I) de la presente invención.

20 El compuesto (I) de la presente invención (incluida la forma cristalina de la presente invención) contiene muy pocas impurezas y muestra una alta pureza y, por lo tanto, tiene una calidad adecuada para una sustancia farmacológica de medicamentos.

En la memoria descriptiva, el término «impurezas» es un término genérico para hacer referencia a sustancias distintas de las sustancias químicas definidas como la sustancia farmacológica o

25 los aditivos farmacéuticos entre las sustancias contenidas en la sustancia farmacológica o preparación farmacéutica, y abarca sustancias análogas, productos de reacción, productos de descomposición, y similares.

En la memoria descriptiva, la expresión «compuesto (I) de la presente invención» hace referencia al compuesto (I) de alta pureza obtenido mediante los métodos mencionados anteriormente para preparar una forma cristalina de la presente invención (por ejemplo, los de [8a] y [8b]), y abarca la forma cristalina de la presente invención.

- 5 En la memoria descriptiva, la expresión «compuesto (I) de alta pureza» hace referencia al compuesto (I) cuya pureza es de no más que 98,0 % p/p. Por ejemplo, de acuerdo con una modalidad de la presente invención, el «compuesto (I) de alta pureza» es el compuesto (I) cuya pureza es de no menos que 99,0 % p/p y, de acuerdo con otra modalidad de la presente invención, el «compuesto (I) de alta pureza» es el compuesto (I) cuya pureza es de no menos que
10 99,5 % p/p.

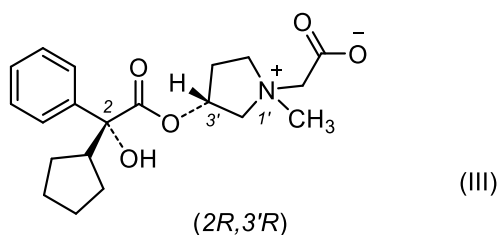
El contenido de cada impureza contenida en el compuesto (I) de la presente invención es de no más que 0,5 % p/p, preferentemente no más que 0,15 % p/p, en función del contenido del compuesto (I). Por lo tanto, el contenido de cada impureza contenida en la composición farmacéutica mediante el uso del compuesto (I) de la presente invención es de no más que
15 0,5 % p/p, preferentemente no más que 0,15 % p/p, en función del contenido del compuesto (I).

El contenido total de impurezas contenidas en el compuesto (I) de la presente invención es de no más que 4,0 % p/p, preferentemente no más que 2,0 % p/p, más preferentemente no más que 1,0 % p/p, en función del contenido del compuesto (I). Por lo tanto, el contenido total de las impurezas contenidas en la composición farmacéutica mediante el uso del compuesto (I) de la
20 presente invención es de no más que 4,0 % p/p, preferentemente no más que 2,0 % p/p, más preferentemente no más que 1,0 % p/p, en función del contenido del compuesto (I).

En la memoria descriptiva, las «impurezas» abarcan los compuestos que siguen, aunque no se limitan a estos ejemplos.

1) El compuesto (III) representado por la siguiente fórmula (III):

25 <Fórmula 21>

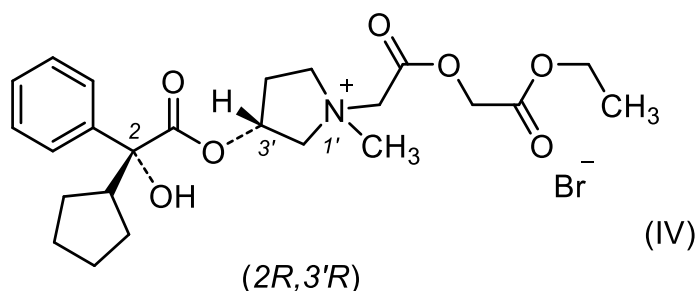


El compuesto (III) se identifica como el compuesto producido mediante la hidrólisis del éster etílico del compuesto (I) y comprende una mezcla de epímeros para la posición 1'.

El contenido del compuesto (III) contenido en el compuesto (I) de la presente invención es de no más que 0,5 % p/p, preferentemente no más que 0,15 % p/p. Por lo tanto, el contenido del compuesto (III) contenido en la composición farmacéutica mediante el uso del compuesto (I) de la presente invención es de no más que 0,5 % p/p, preferentemente no más que 0,15 % p/p, en función del contenido del compuesto (I).

2) El compuesto (IV) representado por la siguiente fórmula (IV):

<Fórmula 22>

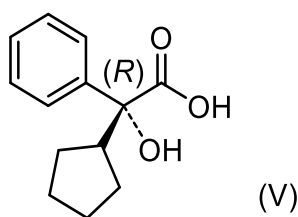


El compuesto (IV) puede producirse cuando el bromoacetato de etilo usado en la Etapa A mencionada anteriormente contiene ácido bromoacético como una impureza.

El contenido del compuesto (IV) contenido en el compuesto (I) de la presente invención es de no más que 0,5 % p/p, preferentemente no más que 0,15 % p/p. Por lo tanto, el contenido del compuesto (IV) contenido en la composición farmacéutica mediante el uso del compuesto (I) de la presente invención es de no más que 0,5 % p/p, preferentemente no más que 0,15 % p/p, en función del contenido del compuesto (I).

3) El compuesto (V) representado por la siguiente fórmula (V):

<Fórmula 23>



El compuesto (V) se identifica como el compuesto producido mediante la hidrólisis del éster de ácido ciclopentilmandélico del compuesto (I).

El contenido del compuesto (V) contenido en el compuesto (I) de la presente invención es de no más que 0,5 % p/p, preferentemente no más que 0,15 % p/p. Por lo tanto, el contenido del compuesto (V) contenido en la composición farmacéutica mediante el uso del compuesto (I) de la presente invención es de no más que 0,5 % p/p, preferentemente no más que 0,15 % p/p, en función del contenido del compuesto (I).

El contenido total de los compuestos (III), (IV) y (V) contenidos en el compuesto (I) de la presente invención es de no más que 4,0 % p/p, preferentemente no más que 2,0 % p/p, más preferentemente no más que 1,0 % p/p. Por lo tanto, el contenido total de los compuestos (III), (IV) y (V) contenidos en la composición farmacéutica que usa el compuesto (I) de la presente invención es de no más que 4,0 % p/p, preferentemente no más que 2,0 % p/p, más preferentemente no más que 1,0 % p/p, en función del contenido del compuesto (I).

El compuesto (I) de la presente invención descrito anteriormente (es decir, el compuesto (I) de alta pureza) puede prepararse mediante el método de preparación que comprende la Etapa A y la Etapa B tal como se describe en [8a]. Además, tal como se describe en [8b], la Etapa C' y la Etapa D pueden realizarse después de la Etapa A y la Etapa B.

Los compuestos (III), (IV) y (V), que son las impurezas mencionadas anteriormente, son útiles como índice en la preparación del compuesto de alta pureza (I) (incluida la forma cristalina del compuesto (I) de la presente invención).

La presente invención abarca una composición farmacéutica que usa el compuesto (I) de la presente invención (incluida la forma cristalina de la presente invención) como ingrediente activo (a la que en adelante también se hará referencia como la composición farmacéutica de la

presente invención). La composición farmacéutica de la presente invención es preferentemente una composición de aplicación tópica, aunque no se limita particularmente a esta opción.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una composición de aplicación tópica, se puede preparar de manera convencional, por ejemplo, de acuerdo con las composiciones descritas en el Documento de patente 1.

La composición farmacéutica de la presente invención es preferentemente —aunque no se limita particularmente a esta opción— un medicamento usado para el tratamiento de la hiperhidrosis, más preferentemente un medicamento usado para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria o hiperhidrosis palmar primaria. Sin embargo, dado que el compuesto (I) tiene una acción anticolinérgica, la composición farmacéutica de la presente invención puede usarse como medicamento para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con la acción de la acetilcolina.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se explicará más específicamente en referencia a ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos.

Los valores de desplazamiento químico en los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido, los ángulos de difracción característicos observados en la difracción de rayos X en polvo, los picos endotérmicos característicos observados en la DSC y las bandas de absorción características observadas en IR para las formas cristalinas mencionadas en la memoria descriptiva pueden variar dependiendo de las condiciones de medición. Por lo tanto, los valores medidos para las formas cristalinas mencionadas en la memoria descriptiva pueden contener errores.

Ejemplo de preparación 1 <Método para preparar ácido (R)-ciclopentilmandélico bruto (compuesto (V), (R)-CPMA)>

Se disolvió ácido DL-ciclopentilmandélico (CPMA, 66,0 g, 0,30 mol) en acetonitrilo (1300 mL) a 50 °C. Se añadió éster metílico de L-tirosina (70,2 g, 0,36 mol). La ranura de entrada del recipiente de reacción se lavó con acetonitrilo (66 mL), la mezcla de reacción se agitó a reflujo y se agitó de manera adicional con enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente, y luego los precipitados se recolectaron mediante filtración. Después de lavar el residuo de filtración con acetonitrilo, el filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se concentraron, y se añadió agua (292 mL) al residuo para su disolución. Después de enfriar la solución acuosa resultante con agua, se añadió ácido sulfúrico diluido a la solución hasta que se alcanzó un pH de alrededor de 1, y luego la mezcla se extrajo con metil t-butil éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Se removió el sulfato de magnesio mediante filtración, luego se evaporó el disolvente y se secó el sólido resultante para obtener (R)-CPMA bruto (32,3 g, 49 % de rendimiento, 96,8 % ee) como un sólido amarillo pálido.

La pureza óptica del (R)-CPMA bruto se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) en las condiciones que siguen.

<Medición de la pureza óptica de (R)-CPMA>

1) Condiciones de análisis

Detector: Absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 220 nm)

Columna: AD-RH (diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 15 cm, diámetro de partícula: 5,0 µm)

Temperatura de la columna: Temperatura constante alrededor de 30 °C

Velocidad de flujo: 0,9 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Eluyente: agua:acetonitrilo:ácido fórmico = 600:400:1

2) Preparación de la solución de la muestra

Cada muestra se pesó en una cantidad de alrededor de 10 mg y se añadieron 10 mL de acetonitrilo para preparar una solución de la muestra.

Ejemplo de preparación 2 <Método para preparar ácido (R)-ciclopentilmandélico (compuesto (V), (R)-CPMA)>

El (R)-CPMA bruto (31,9 g, 145 mmol) preparado en el Ejemplo de preparación 1 se suspendió en tolueno (140 mL) y se añadió (R)-feniletilamina (20,7 g, 171 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo y luego se añadió n-heptano (140 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a reflujo. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente y luego los precipitados se recolectaron mediante filtración. Los precipitados se lavaron con n-heptano y luego se secaron. Los precipitados secados se suspendieron en una mezcla de tolueno (127 mL) y n-heptano (127 mL). La suspensión se disolvió a reflujo y luego la solución se agitó con enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente. Los precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con n-heptano y luego se secaron. Se añadió metil t-butil éter (171 mL) y agua (79 mL) a los precipitados secados, se agitó la mezcla y se añadió ácido sulfúrico diluido hasta que se disolvió el sólido. La solución resultante se agitó, luego la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con metil t-butil éter. Las capas orgánicas se combinaron y se extrajeron con una solución de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con metil t-butil éter para lavar, y luego se añadió ácido sulfúrico diluido a la capa acuosa hasta que se volvió ácida para obtener la suspensión. La suspensión resultante se extrajo con metil t-butil éter y la capa orgánica se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Se removió el sulfato de magnesio mediante filtración, luego se evaporó el disolvente y se secó el sólido resultante para obtener (R)-CPMA (22,7 g, 71 % de rendimiento, > 99,9 % ee) como un sólido amarillo pálido. La pureza óptica se midió mediante el mismo método que en el Ejemplo de preparación 1.

Ejemplo de preparación 3 <Método para preparar (2R,3'R)-3'-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1'-metilpirrolidina (compuesto (II), (2R,3'R)-CPMA-MP)>

El (R)-CPMA (5,0 g, 23 mmol) preparado en el Ejemplo de preparación 2 y 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 4,8 g, 30 mmol) se mezclaron en tolueno (60 mL) a 5 °C, y luego se realizó una desgasificación y sustitución de argón a presión reducida. Se mezcló t-butoxido de sodio (0,4 g, 5 mmol) y (R)-1-metil-3-pirrolidinol ((R)-MP, 2,5 g, 25 mmol) en tolueno (30 mL) en otro recipiente a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó hasta 40 °C, la mezcla de reacción de (R)-CPMA y CDI se añadió por goteo y la solución resultante se agitó. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua y se removió la capa acuosa. La capa orgánica se lavó de nuevo con agua y se añadió ácido sulfúrico diluido a la capa acuosa hasta que alcanzó un pH de 2 y se removió la capa orgánica. La capa acuosa resultante se lavó con tolueno, se añadió carbonato de potasio acuoso a la capa acuosa hasta que alcanzó un pH de 9 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y luego se concentraron para obtener (2R,3'R)-CPMA-MP (6,4 g, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Ejemplo de preparación 4 <Método para preparar la forma cristalina del compuesto (I-a) (Forma MN)>

Los diastereómeros de bromuro de sofipironio (alrededor de 900 mg) se fraccionaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso del sistema de purificación en paralelo de 2 canales Purif-Rp2. Se conectaron dos de Presep (marca registrada) (Luer Lock) Silica Gel (HC-N) Type L, y se usó un eluyente que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Condiciones de separación preparativa

[Tabla 1]

Tiempo (minutos)	Diclorometano (% vol)	Etanol (% vol)
0 - 35	90	10

35 - 45	90 → 86	10 → 14
45 - 55	86	14
55 - 60	86 → 80	14 → 20
60 - 80	80	20

El primer pico se identificó como el compuesto (I-a). El producto de concentración de la primera fracción pico (g) se disolvió en 2 veces el volumen (mL) de acetonitrilo a 40 °C, se añadió 10 veces el volumen (mL) de una mezcla de metil t-butil éter y acetato de etilo (3/2) a la solución y la mezcla se agitó para cristalizar el compuesto (I-a). Además, se añadió 8 veces el volumen (mL) de una mezcla de metil t-butil éter y acetato de etilo (3/2) para preparar una suspensión. La suspensión se agitó con enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente. Los precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron dos veces con 2 veces el volumen (mL) de una mezcla de metil t-butil éter y acetato de etilo (3/2). El sólido resultante se secó para obtener una forma cristalina del compuesto (I-a) (Forma MN) como un sólido blanco (tasa de recuperación del 90 %). La tasa de recuperación se muestra mediante la división del peso del sólido de la forma cristalina resultante por el peso del producto de concentración de la fracción.

Ejemplo de preparación 5 <Método para preparar la forma cristalina del compuesto (I-b) (Forma MJ)>

El segundo pico obtenido en la separación preparativa del Ejemplo de preparación 4 se identificó como el compuesto (I-b). El producto de concentración de la segunda fracción pico (g) se disolvió en 2 veces el volumen de acetonitrilo (mL) a 40 °C, se añadió 10 veces el volumen (mL) de una mezcla de metil t-butil éter y acetato de etilo (3/2) a la solución y la mezcla se agitó para cristalizar el compuesto (I-b). Además, se añadió 8 veces el volumen (mL) de una mezcla de metil t-butil éter y acetato de etilo (3/2) para preparar una suspensión. La suspensión se agitó con enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente. Los precipitados se recolectaron mediante

filtración y se lavaron dos veces con 2 veces el volumen (mL) de una mezcla de metil t-butil éter y acetato de etilo (3/2). El sólido resultante se secó para obtener una forma cristalina del compuesto (I-b) (Forma MJ) como un sólido blanco (tasa de recuperación del 88 %). La definición de la tasa de recuperación es la misma que la del Ejemplo de preparación 4.

5

Ejemplo de preparación 6 <Estudio de formas cristalinas mediante el método de cristalización 1, mediante el uso de bromuro de sofipironio con diversas relaciones de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b)>

10 El bromuro de sofipironio (3,7 g) con una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) de 1:2 y el compuesto (I-a) (0,3 g) se suspendieron en una mezcla de acetonitrilo (11,6 mL) y acetato de etilo (6,6 mL), y la suspensión se disolvió mediante calentamiento. Se añadió acetato de etilo (11,0 mL), la mezcla se enfrió hasta 40 °C y luego se añadió metil t-butil éter (1,2 mL) y cristales semilla (Forma A, 2,0 mg). Se añadió de una vez metil t-butil éter (25,2 mL) a la
15 suspensión y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar a 5 °C, el sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener bromuro de sofipironio (3,8 g) con un contenido del compuesto (I-b) del 60 % (valor real del porcentaje de área según HPLC: 58,9 %) como un sólido blanco.

Mediante el mismo método de preparación (método de cristalización 1), se preparó bromuro de
20 sofipironio con un contenido del compuesto (I-b) del 80 % (valor real del porcentaje de área según HPLC: 80,8 %) (Ejemplo de preparación 6-2).

Ejemplo de preparación 7 <Estudio de formas cristalinas mediante el método de cristalización 2, mediante el uso de bromuro de sofipironio con diversas relaciones de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b)>

25

El bromuro de sofipironio (3,7 g) con una relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) de 1:2 y el compuesto (I-a) (0,3 g) se suspendieron en acetonitrilo (11,6 mL) y acetato de

etilo (6,6 mL), y la suspensión se disolvió mediante calentamiento. Se añadió acetato de etilo (11,0 mL), la mezcla se enfrió hasta 40 °C, luego se añadió metil t-butil éter (1,2 mL) y cristales semilla (Forma A, 2,0 mg) y se agitó la mezcla. Se añadió metil t-butil éter (25,2 mL) por goteo durante 5 horas, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar a 5 °C, el sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener bromuro de sofipironio (3,2 g) con un contenido del compuesto (I-b) del 60 % (valor real del porcentaje de área según HPLC: 59,3%) como un sólido blanco.

Se prepararon bromuros de sofipironio con contenidos del compuesto (I-b) de 70 %, 75 % y 80 % de la misma manera, respectivamente (Ejemplo de preparación 7-2: valor real del porcentaje de área según HPLC de 70,3 %, Ejemplo de preparación 7-3: valor real del porcentaje de área según HPLC de 75,3 %, Ejemplo de preparación 7-4: valor real del porcentaje de área según HPLC de 79,6 %).

Ejemplo 1 <Método para preparar la forma cristalina de bromuro de sofipironio (Forma A)>

A temperatura ambiente, se disolvió (2R,3'R)-CPMA-MP (2,7 g, 9 mmol) en acetato de etilo (33 mL), se añadió bromoacetato de etilo (0,08 g, 0,5 mmol) y se confirmó la precipitación de bromuro de sofipironio, se añadió de manera adicional acetato de bromoetilo (1,5 g, 9 mmol) y luego se agitó la mezcla. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 52 °C, se agitó y se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente y luego se recolectó el sólido mediante filtración. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y luego se secó para obtener una forma cristalina de bromuro de sofipironio (Forma A, 4,1 g, 86,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 2 <Método para preparar la forma cristalina de bromuro de sofipironio (Forma B)>

A temperatura ambiente, se suspendió bromuro de sofipironio de la Forma A (5,0 g, 11 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (14,5 mL) y acetato de etilo (8,3 mL) y la suspensión se calentó hasta

50 °C para obtener una solución. Se añadió de manera adicional acetato de etilo (13,8 mL) y luego se añadió por goteo metil t-butil éter (33,0 mL) a la solución resultante durante 5 horas. La suspensión resultante se agitó, se enfrió gradualmente hasta 5 °C y luego se agitó de manera adicional. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y luego se secó para obtener una forma cristalina de bromuro de sofipironio (Forma B, 4,8 g, tasa de recuperación del 97 %) como un sólido blanco.

La forma cristalina se confirmó como la Forma B mediante el espectro de difracción de rayos X en polvo.

10 Ejemplo 3 <Otro método para preparar la forma cristalina de bromuro de sofipironio (Forma B)>

A temperatura ambiente, se suspendió bromuro de sofipironio de la Forma A (5,6 g, 12 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (16,3 mL) y acetato de etilo (9,2 mL) y la suspensión se calentó hasta 50 °C para obtener una solución. Se añadió de manera adicional acetato de etilo (15,4 mL), la mezcla se enfrió hasta 40 °C y luego se añadió metil t-butil éter (1,7 mL) y bromuro de sofipironio de la Forma B (2,8 mg, 0,006 mmol) como cristales semilla a la solución resultante, se confirmó la precipitación de una forma cristalina de bromuro de sofipironio y luego se añadió por goteo metil t-butil éter (35,3 mL) durante 5 horas, y la mezcla se agitó con enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C y se agitó de manera adicional, y luego el sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y luego se secó para obtener una forma cristalina de bromuro de sofipironio (Forma B, 5,4 g, tasa de recuperación del 96 %) como un sólido blanco.

La forma cristalina se confirmó como la Forma B mediante el espectro de difracción de rayos X en polvo y otros espectros.

25

Ejemplo 4 <Otro método para preparar la forma cristalina de bromuro de sofipironio (Forma B)>

Se mezcló bromoacetato de etilo (92 kg) y acetato de etilo (29 kg) para obtener una solución de bromoacetato de etilo. Por separado, se disolvió (2R,3'R)-CPMA-MP (159 kg) en acetato de etilo (1722 kg), luego se añadió una solución de bromoacetato (6 kg) y se confirmó la precipitación de bromuro de sofipironio. Se añadió de manera adicional la solución de bromoacetato de etilo (115 kg) y se agitó. Posteriormente, la mezcla se calentó hasta 50 °C con agitación, se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente y luego se recolectó el sólido mediante filtración. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó para proporcionar la forma cristalina de bromuro de sofipironio (222 kg) como un sólido blanco.

El bromuro de sofipironio obtenido (222 kg) se suspendió en una solución mixta de acetonitrilo (443 kg) y acetato de etilo (290 kg) a temperatura ambiente, se calentó hasta 55 °C y luego se añadió carbón activado (7 kg) y se agitó. Después de remover el sólido mediante filtración, el sólido se lavó con una mezcla de acetonitrilo (61 kg) y acetato de etilo (40 kg). Los lavados y filtrados se combinaron, se añadió acetato de etilo (550 kg), se enfrió hasta 40 °C, y luego se añadió metil t-butil éter (49 kg) y la Forma B de bromuro de sofipironio como semillas (1,1 kg) a la solución resultante.

Después de calentar la suspensión resultante hasta 50 °C, se añadió por goteo metil t-butil éter (1035 kg) durante 5 horas, y la suspensión resultante se agitó con enfriamiento lento hasta 5 °C. Se añadió acetonitrilo (17 kg), acetato de etilo (32 kg) y metil tert-butil éter (39 kg) a la suspensión, y el sólido se recolectó mediante filtración. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó para proporcionar la forma cristalina de bromuro de sofipironio (Forma B, rendimiento: 200 kg, rendimiento en 2 etapas: 90,1 %) como un sólido blanco.

La forma cristalina se confirmó como la Forma B mediante el espectro de difracción de rayos X en polvo.

Ejemplo 5 <Otro método para preparar la forma cristalina de bromuro de sofipironio (Forma B)>

Etapa 1: Resolución de ácido α -ciclopentilmandélico

Se disolvió ácido α -ciclopentilmandélico (22,8 kg, 103,5 mol) en acetonitrilo a 80 °C. Se añadió

éster metílico de L-tirosina (22,2 kg) a la solución, y la mezcla se calentó a reflujo durante 70 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido precipitado (sal de ácido (S)- α -ciclopentilmandélico con éster metílico de L-tirosina) se recolectó y se descartó. El licor madre se concentró a presión reducida hasta alrededor de 46 L y la sal del ácido (R)- α -ciclopentilmandélico y el éster metílico de L-tirosina se precipitaron como una suspensión espesa. Luego, la suspensión se diluyó con agua, HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera y el disolvente se cambió por heptano a 75 °C. Después de la siembra y el enfriamiento a 0 °C, el sólido se recolectó mediante filtración. Finalmente, el lavado con heptano y el secado de la torta de filtración proporcionaron 8,5 kg, 37 % de rendimiento, del ácido (R)- α -ciclopentilmandélico deseado como un sólido blancuzco.

Etapas 2: Reacción de Mitsunobu y N-alquilación

A una solución agitada de ácido (R)- α -ciclopentilmandélico (8,5 kg, 38,6 mol), trifenilfosfina (10,1 kg) y (S)-1-metil-3-pirrolidinol (3,7 kg) en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (2-Me THF), se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (7,8 kg) a 5 °C durante 1-1,5 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se diluyó con metil t-butil éter (MTBE) y se enfrió hasta 0 °C para producir un precipitado de óxido de trifenilfosfoína que posteriormente se filtró.

El producto que contenía el filtrado se sometió a intercambio de disolvente en acetonitrilo (40 kg, alrededor de 50,9 L) y se agitó a 20 °C durante 4 horas con bromoacetato de etilo (9,7 kg) para proporcionar una solución de BBI-4000 bruta. Esta solución se trató con cartuchos de carbono Cuno y se añadió MTBE a la solución de bromuro de sofipironio tratada con carbono con siembra para proporcionar 13,95 kg (rendimiento del 77 %) de sólido de bromuro de sofipironio después de la filtración y el secado.

Se disolvió bromuro de sofipironio (13,9 kg) en acetonitrilo (33,4 kg, alrededor de 42,5 L) a 60 °C y se enfrió hasta 30 °C. La solución transparente se trató con cartuchos de carbón Cuno; se filtró con pulido y se agitó durante 7 horas con MTBE (80 kg, alrededor de 108 L) con siembra. El

sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se enjuagó con un disolvente mixto de acetonitrilo (7 kg, alrededor de 8,91 L) y MTBE (25 kg, alrededor de 33,7 L), se secó al vacío para proporcionar 11,6 kg de sólido blanco (pf: 144-146 °C, pureza del 99,8 % según HPLC). La forma cristalina se confirmó como la Forma B mediante el espectro de difracción de rayos X en polvo.

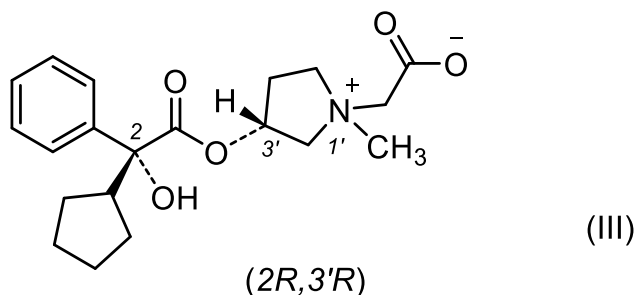
Ejemplo 6 <Método para preparar la forma cristalina del compuesto (I) (Forma CO)>

El compuesto (I-a) (50 mg) y el compuesto (I-b) (150 mg) obtenidos en los Ejemplos de preparación 4 y 5 se combinaron y se suspendieron en una mezcla de acetonitrilo (0,58 mL), acetato de etilo (0,88 mL) y metil t-butil éter (0,06 mL) y luego se calentó hasta 50 °C. La suspensión mencionada anteriormente se agitó a 50 °C durante 15 horas y luego se agitó con enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente. Los precipitados resultantes se recolectaron mediante filtración, se lavaron dos veces con acetato de etilo (2 mL) y luego se secaron para obtener una forma cristalina del compuesto (I) (Forma CO, 121 mg, tasa de recuperación del 61 %) como un sólido blanco. El compuesto (I) obtenido contiene el compuesto (I-a) y el compuesto (I-b) en una relación de 1:3.

La forma cristalina se confirmó como la Forma CO mediante el espectro de difracción de rayos X en polvo y otros espectros.

Ejemplo de referencia 1 <Método para preparar la sal intramolecular de (2R,3'R)-3'-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-1'-metil-1'-carboximetilpirrolidinio (compuesto (III))>

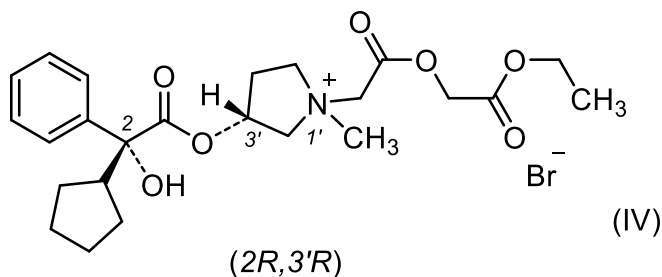
<Fórmula 24>



Se disolvió bromuro de sofpironio (15 g, 3,2 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (0,1 mol/L, 318 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución resultante se liofilizó y luego el residuo se extrajo con diclorometano. La solución de diclorometano resultante se concentró y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 90/10) para obtener el compuesto (III) (5,4 g, rendimiento del 47 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 2 <Método para preparar bromuro de (2R,3'R)-3'-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-1'-metil-1'-etoxicarbonilmetoxycarbonilmetilpirrolidinio (compuesto (IV))>

10 <Fórmula 25>



Se disolvió (2R,3'R)-CPMA-MP (4,3 g, 14 mol) en acetato de etilo (50 mL) y se añadió 2-bromoacetato de 2-etoxi-2-oxietilo (3,7 g, 16,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: diclorometano/etanol) para obtener un sólido blanco viscoso como producto bruto del compuesto (IV) (6,3 g). El producto bruto resultante del compuesto (IV) se disolvió en acetonitrilo (10 mL), se añadió acetato de etilo (15 mL) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 40 °C y se añadió metil t-butil éter (100 mL) para obtener una suspensión. La suspensión se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente y luego los precipitados resultantes se recolectaron mediante filtración, se lavaron con

metil t-butil éter y luego se secaron a 50 °C durante 5 horas a presión reducida para obtener el compuesto (IV) (5,8 g , 78 % de rendimiento para 2 etapas) como un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,25-1,73 (9H, m), 2,11-2,27 (1H, m), 2,43 (2H, s), 2,80-3,08 (2H, m), 3,15 (1H, s), 3,69 (2H, s), 3,91-4,02 (1H, m), 4,12-4,56 (6H, m), 4,65-4,77 (2H, m), 4,77-4,96 (1,33H, m), 5,28-5,45 (0,67H, m), 5,52-5,61 (1H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,30-7,39 (2H, m), 7,54-7,62 (2H, m)

Ejemplo de prueba 1-1 <Difractometría de rayos X en polvo de formas cristalinas de bromuro de sofipironio preparadas mediante un método de cristalización 1>

El bromuro de sofipironio es una mezcla de diastereómeros (compuesto (I-a) y compuesto (I-b)), pero se desconoce cómo influye su relación de contenido en las características y propiedades fisicoquímicas de una forma cristalina de la mezcla.

Por lo tanto, cada diastereómero y diversos bromuros de sofipironio con diferentes relaciones de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) (bromuros de sofipironio con contenidos del compuesto (I-b) de 60 %, 70 %, 75 % u 80 %) se sometieron a recristalización mediante el uso de un disolvente mixto de acetonitrilo, acetato de etilo y metil t-butil éter (método de cristalización 1 o método de cristalización 2) y luego a diversos análisis instrumentales.

En el Ejemplo de prueba 1-1, se midió la difracción de rayos X en polvo de cada forma cristalina obtenida en el Ejemplo de preparación 4 (Forma MN), el Ejemplo de preparación 5 (Forma MJ), el Ejemplo de preparación 6 y el Ejemplo de preparación 6-2 mencionados anteriormente, de acuerdo con el método que sigue. Los valores del ángulo de difracción 2θ de las mismas formas cristalinas habitualmente se corresponden entre sí con un margen de ± 0,2° o ± 0,1°.

Cada muestra (0,1 g) se usó para rellenar una placa de muestra de vidrio. Esta placa de muestra se unió a un portamuestras estándar, y se determinó el patrón de difracción en las siguientes condiciones con un difractómetro de rayos X en polvo (RINT2200 Ultima II/PC, Rigaku Corporation). Por separado, se analizó un material de referencia estándar de difracción en polvo

de silicio.

[Tabla 2]

Ítem	Condiciones de medida
Anticátodo	Cobre
Corriente de tubo del tubo de rayos X	40 mA
Tensión de tubo del tubo de rayos X	40 kV
Velocidad de barrido	2°/min
Constante de tiempo	0,5 segundos

La Fig. 1 muestra el patrón de difracción de la forma cristalina (Forma MN) del compuesto (I-a).

Los ángulos de difracción característicos se muestran en la tabla que sigue.

5 [Tabla 3]

2 θ
7,1
16,9
21,4
22,3
23,0
24,5

La Fig. 2 muestra el patrón de difracción de la forma cristalina (Forma MJ) del compuesto (I-b).

Los ángulos de difracción característicos se muestran en la tabla que sigue.

[Tabla 4]

2 θ
6,7
9,6
15,1
19,2

20,1
21,7

Se observaron altas intensidades para la Forma MN en el pico del ángulo de difracción 2θ de $7,1^\circ$ y para la Forma MJ en el pico del ángulo de difracción 2θ de $6,7^\circ$, y esos picos fueron característicos de cada forma cristalina. Por lo tanto, quedó claro que la observación de picos en $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ y $2\theta = 6,7 \pm 0,1^\circ$ en diversas formas cristalinas de bromuro de sofipironio permite

5 la confirmación de la presencia de la Forma MN y la Forma MJ.

Los picos característicos de cada forma cristalina determinados en el Ejemplo de prueba 1-1 mencionado anteriormente se muestran en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Ejemplo de preparación	Concentración del compuesto (I-a) (%)	Concentración del compuesto (I-b) (%)	Ángulo de difracción característico (2θ)*	
			$6,7 \pm 0,1^\circ$	$7,1 \pm 0,1^\circ$
Ejemplo de preparación 4 (Forma MN)	100	0		Observado
Ejemplo de preparación 6	40	60	Observado	Observado
Ejemplo de preparación 6-2	20	80	Observado	Observado
Ejemplo de preparación 5 (Forma MJ)	0	100	Observado	

* «Observado» significa que se observó un pico en el ángulo de difracción correspondiente. El

10 espacio en blanco significa que el pico no se observó claramente.

Para ambos bromuros de sofpironio que tienen la relación de contenido del compuesto (I-b) del 60 % y 80 %, se observó el pico en el ángulo de difracción $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ característico de la Forma MN y el pico en el ángulo de difracción $2\theta = 6,7 \pm 0,1^\circ$ característico de la Forma MJ. Dado que las intensidades de los picos cambiaron relativamente dependiendo de la relación de los diastereómeros, se considera que los bromuros de sofpironio preparados mediante el método de cristalización 1 mencionado anteriormente (Ejemplo de preparación 6 y Ejemplo de preparación 6-2) comprenden una mezcla de la Forma MN y Forma MJ.

Ejemplo de prueba 1-2 <Difractometría de rayos X en polvo de formas cristalinas de bromuro de sofpironio preparadas mediante un método de cristalización 2>

En el Ejemplo de prueba 1-2, se midió la difracción de rayos X en polvo, de manera similar al método descrito en el Ejemplo de prueba 1-1 para cada una de las formas cristalinas obtenidas en el Ejemplo de preparación 4 (Forma MN), el Ejemplo de preparación 5 (Forma MJ), el Ejemplo de preparación 7, el Ejemplo de preparación 7-2, el Ejemplo de preparación 7-3 y el Ejemplo de preparación 7-4 mencionados anteriormente. Los picos característicos observados en cada medición se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Ejemplo de preparación	Relación de contenido del compuesto (I-a) (%)	Relación de contenido del compuesto (I-b) (%)	Ángulo de difracción característico (2θ)*		
			$5,9 \pm 0,1^\circ$	$7,1 \pm 0,1^\circ$	$7,6 \pm 0,1^\circ$
Ejemplo de preparación 4 (Forma MN)	100	0		Observado	

Ejemplo de preparación 7	40	60	Observado	Observado	Observado
Ejemplo de preparación 7-2	30	70	Observado	Observado	Observado
Ejemplo de preparación 7-3	25	75	Observado		Observado

* «Observado» significa que se observó un pico en el ángulo de difracción correspondiente. El espacio en blanco significa que el pico no se observó claramente.

Para los bromuros de sofipironio del Ejemplo de preparación 7 y el Ejemplo de preparación 7-2, se confirmó el pico en el ángulo de difracción $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ característico de la forma cristalina del compuesto (I-a) (Forma MN). Se identificó el pico en $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ como un pico característico de la Forma MN, los bromuros de sofipironio del Ejemplo de preparación 7 y el Ejemplo de preparación 7-2 contenían la Forma MN. Además, para los bromuros de sofipironio del Ejemplo de preparación 7 y el Ejemplo de preparación 7-2, también se observó el pico en $2\theta = 5,9 \pm 0,1^\circ$ y el pico en $2\theta = 7,6 \pm 0,1^\circ$. Estos picos no se detectan con gran intensidad para la Forma MN y la Forma MJ. Por lo tanto, se considera que los bromuros de sofipironio del Ejemplo de preparación 7 y Ejemplo de preparación 7-2 contenían una forma cristalina distinta de la Forma MN y la Forma MJ.

No se observó el pico que caracteriza a la Forma MN ($2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$) ni el pico que caracteriza a la Forma MJ ($2\theta = 6,7 \pm 0,1^\circ$) para el bromuro de sofipironio del Ejemplo de preparación 7-3 (el contenido del compuesto (I-b) era de 75 %), al tiempo que se observaron los picos en $2\theta = 5,8 \pm 0,1^\circ$ y $2\theta = 7,6 \pm 0,1^\circ$. En función de estos resultados, se considera que el bromuro de

sofpironio del Ejemplo de preparación 7-3 comprendía una forma cristalina de bromuro de sofpironio novedosa, y es un cocrystal novedoso (Forma CO) con una relación de contenido de compuesto (I-a) y compuesto (I-b) de 1:3.

Para el bromuro de sofpironio del Ejemplo de preparación 7-4 (la relación de contenido del compuesto (I-b) fue de 80 %), se observó el pico de la Forma CO y el pico considerado como derivado de una forma cristalina del compuesto (I-b), al tiempo que no se observó el pico que caracteriza a la Forma MN ($2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$) (los datos no se muestran en la tabla).

A continuación, se comparó un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de bromuro de sofpironio preparada en el Ejemplo 6, y la forma cristalina de bromuro de sofpironio preparada en el Ejemplo de preparación 7-3.

La Fig. 3 muestra el patrón de difracción de la Forma CO preparada en el Ejemplo 6. Los ángulos de difracción característicos se muestran en la Tabla 7.

[Tabla 7]

2 θ
5,9
7,6
11,0
19,6
21,6
22,2

Como resultado de la comparación de la forma cristalina del Ejemplo 6 y la forma cristalina del Ejemplo de preparación 7-3 sobre la base de la difracción de rayos X en polvo, se descubrió que se identificaron los patrones de difracción de ambas. Es decir, se confirmó la presencia de un cocrystal (Forma CO) constituido por el 25 % del compuesto (I-a) y el 75 % del compuesto (I-b). Los bromuros de sofpironio del Ejemplo de preparación 7 y del Ejemplo de preparación 7-2 mostraron tanto el pico originado en la Forma CO como el pico originado en la Forma MN. Por

consiguiente, se considera que son una mezcla de los cristales de la Forma CO y la Forma MN. Por otra parte, no se observó la Forma CO en el Ejemplo de prueba 1-1 (Ejemplo de preparación 6 y Ejemplo de preparación 6-2). Así se demostró que la selección de las condiciones del método de preparación (por ejemplo, el método de recristalización) es muy importante para la

5 preparación de la Forma CO.

Específicamente, quedó claro que, para la preparación de la Forma CO, es importante la etapa de adición de metil t-butil éter por goteo durante un largo período de tiempo (por ejemplo, goteo durante 1 hora o más), y/o la etapa de agitación de la suspensión de una forma cristalina de bromuro de sofpironio en un disolvente que contiene acetato de etilo y/o metil t-butil éter durante

10 un largo período de tiempo (por ejemplo, 13 horas).

Ejemplo de prueba 2 <Espectrometría de resonancia magnética de ^{13}C en estado sólido
(^{13}C -NMR en estado sólido) de las formas cristalinas>

15 Con cada muestra de la Forma B, la Forma MN, la Forma MJ y la Forma CO se llenó un rotor de dióxido de circonio de 4 mm (ϕ), y su espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido se determinó mediante el uso de polidimetilsiloxano como sustancia estándar en las condiciones que siguen.

<Condiciones de espectrometría de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido>

20 [Tabla 8]

Ítem	Condiciones
Método de medición	CP/MAS
Frecuencia nuclear medida	100 MHz
Ancho de banda espectral	40 kHz
Ancho de pulso	3,5 μs (pulso de 90°)
Período de contacto	4 ms

Número de rotaciones de la muestra	17 kHz
------------------------------------	--------

Los resultados se muestran en las Figuras 4 a 8.

La Fig. 4 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina del compuesto (I) (Forma B). Los picos característicos se muestran en la Tabla 9.

5 [Tabla 9]

Pico (ppm)
13,1
14,6
15,2
25,6
26,9
28,8
32,3
43,9
46,0
48,5
50,1
50,6
51,5
52,2
61,4
62,3
63,2
63,8
67,6

70,5
71,4
73,1
74,1
80,1
80,5
81,0
83,0
125,4
126,8
128,8
130,2
131,4
140,8
142,8
143,7
166,1
166,6
167,4
167,9
175,8
176,3

La relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) en la Forma B usada en esta prueba fue de 33:67.

La Fig. 5 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina del compuesto (I-a) (Forma MN). Los picos característicos se muestran en la

Tabla 10.

[Tabla 10]

Pico (ppm)
15,5
27,8
43,9
51,4
62,2
64,2
69,0
74,0
83,0
129,2
143,6
166,6
176,6

La Fig. 6 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina del compuesto (I-b) (Forma MJ). Los picos característicos se muestran en la

5 Tabla 11.

[Tabla 11]

Pico (ppm)
14,5
26,9
29,2
49,4
52,3

60,5
62,7
63,9
72,8
81,7
125,7
128,2
144,5
166,8
172,8

La Fig. 7 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la forma cristalina del compuesto (I) (Forma CO). Los picos característicos se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Pico (ppm)
13,0
14,5
15,1
25,5
26,8
28,7
32,2
46,0
48,4
50,1
50,5

51,4
52,2
61,3
63,1
63,7
67,5
70,4
71,6
73,1
74,1
80,1
80,5
80,9
125,3
126,8
128,7
130,1
131,3
140,8
142,7
166,0
167,4
167,9
175,7
176,2

El espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la Forma B que se

muestra en la Fig. 4 es extremadamente complicado y se observaron muchos picos. Sin embargo, el espectro característico de la Forma B observado a alrededor de 140 ppm coincidió con el espectro característico de la Forma CO y la Forma MN tal como se muestra en la Tabla 13 y, por lo tanto, la forma cristalina de la Forma B se confirmó como una mezcla de la Forma CO y la

5 Forma MN.

[Tabla 13]

Ejemplo/ Ejemplo de preparación	Forma cristalina	Relación de contenido del compuesto (I-a) (%)	Relación de contenido del compuesto (I-b) (%)	Pico característico (ppm)*			
				140,8	142,7- 142,8	143,6- 143,7	144,5
Ejemplo 3	Forma B	33	67	Observa- do	Observa- do	Observa- do	
Ejemplo de preparación 4	Forma MN	100	0			Observa- do	
Ejemplo de preparación 5	Forma MJ	0	100				Observa- do
Ejemplo 6	Forma CO	25	75	Observa- do	Observa- do		

* «Observado» significa que se observó un pico en el valor de desplazamiento químico correspondiente. El espacio en blanco significa que no se observó el pico.

- 10 En la espectrometría de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido (método CP/MAS), la medición se realiza mediante la transferencia de magnetización de núcleos de ^1H a núcleos

de ^{13}C mediante polarización cruzada. La eficacia de la transferencia de magnetización de núcleos de ^1H a núcleos de ^{13}C varía dependiendo de las posiciones, la motilidad molecular y similares de los núcleos de ^{13}C y los núcleos de ^1H . Los datos de integración obtenidos en la espectrometría de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido (método CP/MAS) no son cuantitativos, y no se puede obtener una relación de abundancia de compuestos a partir de la relación de intensidad integrada de picos directamente.

Sin embargo, se considera que la eficiencia de la CP no cambia significativamente entre los núcleos de ^{13}C en entornos similares, y se puede realizar una estimación tentativa de la relación de abundancia de formas cristalinas a partir de las intensidades de señales.

La Forma CO comprende un cocrystal del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) que tiene una relación de contenido de 1:3 tal como se explica en el Ejemplo de prueba 1. Por consiguiente, la relación de contenido de la Forma CO y la Forma MN en la Forma B, cuya relación de contenido del compuesto (I-b) es de 67 %, es en teoría de 89:11.

El diagrama ampliado del espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la Forma B que se muestra en la Fig. 8 muestra los datos de integración tanto del pico originado en la Forma CO como del pico originado en la Forma MN y, por ejemplo, la relación del área del pico originada en la Forma CO y la Forma MN fue de 4,6:0,6 (alrededor de 88:12) a alrededor de 140 ppm.

En función de los resultados mencionados anteriormente, quedó claro que la forma cristalina de la Forma B es una mezcla cristalina de la Forma CO y la Forma MN.

Ejemplo de prueba 3 <Prueba de pureza de formas cristalinas (sustancias análogas)>

Las purezas de las formas cristalinas obtenidas en los ejemplos mencionados anteriormente se midieron mediante el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las condiciones que siguen.

1) Condiciones de análisis

Detector: Absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 220 nm)

Columna: Luna (2) C18 (diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 15 cm, diámetro de partícula: 3,0 µm)

Temperatura de columna: Temperatura constante a alrededor de 50 °C

5 Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 15 µL

Eluyente A: agua:metanol:acetonitrilo:ácido trifluoroacético = 700:200:100:1

Eluyente B: metanol: acetonitrilo: agua:ácido trifluoroacético = 6500:2500:1000:7

Alimentación de eluyente: El gradiente de concentración se controló mediante el cambio de la
10 relación de mezcla del eluyente A y eluyente B tal como se detallará a continuación.

[Tabla 14]

Tiempo después de la inyección (minutos)	Eluyente A (% vol)	Eluyente B (% vol)
0 – 5	90	10
5 – 15	90 → 70	10 → 30
15 – 35	70 → 5	30 → 95
35 – 42	5	95
42 - 42,01	5 → 90	95 → 10

2) Preparación de la solución de la muestra

Cada muestra se pesó en una cantidad de alrededor de 30 mg y se añadieron 10 mL de una
15 mezcla de agua, acetonitrilo y ácido trifluoroacético (500:500:1) para preparar una solución de la muestra.

Cuando se definió que el tiempo de retención relativo del compuesto (I-b) era 1, el tiempo de retención relativo del compuesto (I-a) fue de 0,9. En cuanto a las impurezas, el tiempo de retención relativo del compuesto (III) fue de 0,6 y 0,7, el tiempo de retención relativo del

compuesto (IV) fue de 1,2 y el tiempo de retención relativo del compuesto (V) fue de 1,3.

Todas las formas cristalinas obtenidas en el Ejemplo 1 (Forma A), Ejemplo 3 (Forma B) y Ejemplo 6 (Forma CO) mostraron una pureza de no menos que 99,5 % p/p y contenidos de los compuestos (III), (IV) y (V) como impurezas de no más que 0,5 % p/p. En cuanto a los picos de impurezas distintas de los compuestos (III), (IV) y (V), sus contenidos fueron menores que el límite de cuantificación.

Por lo tanto, se reveló que el compuesto (I) de la presente invención (incluida la forma cristalina del compuesto (I)) preparado mediante los métodos mencionados anteriormente tiene una alta pureza.

Ejemplo de prueba 4 <Análisis del patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A y la Forma B>

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de prueba 1-1, se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A y la Forma B. Los ángulos de difracción 2θ de las mismas formas cristalinas habitualmente se corresponden entre sí con un margen de $\pm 0,2^\circ$ o $\pm 0,1^\circ$. Los resultados se muestran en las Figuras 9 a 11.

La Fig. 9 muestra el patrón de difracción de la forma cristalina del compuesto (I) (Forma A). Los ángulos de difracción característicos se muestran en la Tabla 15.

[Tabla 15]

2 θ
6,7
7,2
9,6
15,1
19,2

20,1
22,3
24,5

En el análisis del patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de la Forma A, se observó el pico en el ángulo de difracción $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ característico de la forma MN y los picos en el ángulo de difracción $2\theta = 6,7 \pm 0,1^\circ$ característicos de la Forma MJ. Por lo tanto, la Forma A comprende una mezcla de cristales de la Forma MN y la Forma MJ.

- 5 La relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en la Forma A usada en esta prueba estuvo dentro del intervalo de 40:60 a 25:75.

La Fig. 10 muestra el patrón de difracción de la forma cristalina del compuesto (I) (Forma B). Los ángulos de difracción característicos se muestran en la Tabla 16.

[Tabla 16]

2θ
5,9
7,2
7,7
10,3
11,1
12,4
22,3
24,6

- 10 En el análisis del patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de la Forma B, se observó tanto el pico en el ángulo de difracción $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ característico de la forma MN como los picos en los ángulos de difracción $2\theta = 5,9 \pm 0,1^\circ$ y $2\theta = 7,6 \pm 0,1^\circ$ característicos de la Forma CO. Por lo tanto, la Forma B comprende una mezcla de cristales de la Forma MN y la Forma CO.

La relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en la Forma B usada en esta prueba estuvo dentro del intervalo de 40:60 a 25:75.

Ejemplo de prueba 5 <Análisis térmico (DSC) de las formas cristalinas>

5

De acuerdo con el método de análisis térmico descrito en la Farmacopea Japonesa (17.^a edición), cada muestra se pesó en una cantidad de 5 a 6 mg en una bandeja de aluminio (tapa abatible) y se midió a una velocidad de calentamiento de 2 °C/minuto en el intervalo de 30 a 230 °C bajo un flujo de nitrógeno (50 mL por minuto). Se usó α -alúmina como sustancia estándar.

10 Como método alternativo, de acuerdo con el análisis térmico descrito en la Farmacopea Japonesa (17.^a edición), cada muestra se pesó en una cantidad de 1 a 2 mg en una bandeja de aluminio (tipo de sellado fácil) y se midió a una velocidad de calentamiento de 2 °C/minuto en el intervalo de 30 a 165 °C bajo un flujo de nitrógeno (50 mL por minuto). Se usó α -alúmina como sustancia estándar. Los resultados se muestran en las Figuras 12 a 16.

15 [Tabla 17]

Forma cristalina	Pico endotérmico de DSC	Forma de pico
Forma A	136 °C	Pico endotérmico pronunciado único
Forma B	146 °C	Pico endotérmico pronunciado único
Forma MN	159 °C	Pico endotérmico pronunciado único
Forma MJ	159 °C	Pico endotérmico pronunciado único
Forma CO	150 °C	Pico endotérmico pronunciado único

El valor del pico endotérmico de la Forma A fue menor que los de la Forma MN y la Forma MJ.

El valor del pico endotérmico de la Forma B fue menor que los de la Forma MN y la Forma CO.

En general, el punto de fusión de un compuesto que contiene impurezas es más bajo que el punto de fusión de la sustancia pura correspondiente. Se considera que la Forma MN, la Forma

20 MJ y la Forma CO sirven como impurezas entre sí en la forma cristalina de la Forma A o la Forma

B y, por lo tanto, cada pico endotérmico de la Forma A y la Forma B se observó en un valor menor que los de la Forma MN, Forma MJ y Forma CO.

Las relaciones de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en la Forma A y la Forma B usada en esta prueba estuvieron dentro del intervalo de 40:60 a 25:75.

5

Ejemplo de prueba 6 <Espectrometría de absorción infrarroja (IR) de las formas cristalinas>

Cada muestra se analizó de acuerdo con el método de disco de bromuro de potasio de la espectrometría de absorción infrarroja descrita en la Farmacopea Japonesa (17.^a edición). Los

10 resultados se muestran en las Figuras 17 a 21.

La Fig. 17 es el diagrama de IR de la forma cristalina del compuesto (I) (Forma A). Los picos característicos se muestran en la Tabla 18.

[Tabla 18]

Pico (cm ⁻¹)
3319
2953
1742
1447
1211
1028

La Fig. 18 es el diagrama de IR de la forma cristalina del compuesto (I) (Forma B). Los picos

15 característicos se muestran en la Tabla 19.

[Tabla 19]

Pico (cm ⁻¹)
3395
3327

2957
1744
1447
1215

La Fig. 19 es el diagrama de IR de la forma cristalina del compuesto (I-a) (Forma MN). Los picos característicos se muestran en la Tabla 20.

[Tabla 20]

Pico (cm^{-1})
3319
2934
1742
1448
1211
1026

La Fig. 20 es el diagrama de IR de la forma cristalina del compuesto (I-b) (Forma MJ). Los picos

5 característicos se muestran en la Tabla 21.

[Tabla 21]

Pico (cm^{-1})
3317
2953
1746
1447
1207
1028

La Fig. 21 es el diagrama de IR de la forma cristalina del compuesto (I) (Forma CO). Los picos característicos se muestran en la Tabla 22.

[Tabla 22]

Pico (cm ⁻¹)
3393
2955
1744
1448
1215
1030

Las relaciones de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en la Forma A y la Forma B usada en esta prueba estuvieron dentro del intervalo de 40:60 a 25:75.

5 Ejemplo de prueba 7 <Prueba de estabilidad y propiedad higroscópica de las formas cristalinas (Sorción dinámica de vapor: DVS)>

Cada muestra se secó a presión reducida (en presencia de gel de sílice, 40 °C, 1 hora) y se pesó en una cantidad de alrededor de 20 mg en una bandeja de muestra, y la isoterma de sorción-desorción (HR de 0 a 95 %) se determinó mediante el uso de un analizador de sorción dinámica de vapor en las siguientes condiciones.

<Condiciones para el presecado de los instrumentos>

[Tabla 23]

Ítem	Condiciones
Presión de nitrógeno	0,1 MPa
Temperatura	40 °C
Hora	3 horas

<Condiciones para la medición de isotermas de sorción-desorción>

15 [Tabla 24]

Ítem	Condiciones
Presión de nitrógeno	0,1 MPa
Disolvente	Agua
Temperatura	25°C
Isoterma de sorción	HR de 0 a 95 %
Intervalo del nivel de humedad	HR del 5 %

[Tabla 25]

Forma cristalina	Higroscopicidad (cambio de peso)*	Transición cristalina**
Forma A	No observado	Observado
Forma B	No observado	No observado
Forma MN	No observado	No observado
Forma MJ	No observado	Observado
Forma CO	No observado	No observado

* En esta columna de higroscopicidad, «Observado» significa que el peso aumentó en más de 3 % después de la prueba, y «No observado» significa que el peso aumentó en 3 % o menos.

** En esta columna de transición cristalina, «Observado» significa que se observó un cambio de forma cristalina después de la prueba, y «No observado» significa que la misma forma cristalina observada antes de la prueba se mantuvo incluso después de la prueba.

Tal como muestran los resultados del Ejemplo de prueba 7, todas las formas cristalinas no mostraron propiedades higroscópicas. Sin embargo, se observó una transición cristalina cuando la Forma A y la Forma MJ se sometieron a un ciclo en el que la humedad aumentó de una HR de 0 % a una HR de 95 %, y volvió a una HR de 0 %. Por otro lado, no se observó transición cristalina para la Forma B, la Forma MN y la Forma CO incluso después de que se sometieron a las mismas condiciones.

En función de estos resultados, se descubrió que la Forma MN y la Forma CO no provocan la transición cristalina en condiciones de humidificación y son formas cristalinas estables. También

se descubrió que la Forma B es una forma cristalina que tiene un perfil más adecuado para una sustancia farmacológica de medicamentos, ya que contiene la Forma MN y la Forma CO.

Las relaciones de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en la Forma A y la Forma B usada en esta prueba estuvieron dentro del intervalo de 40:60 a 25:75.

5

Ejemplo de prueba 8 <Prueba de estabilidad con humedad de la Forma B>

La Forma B se almacenó a 25 ± 2 °C y una HR de 93 % durante 4 semanas, y se observó el aspecto, la pureza y una forma cristalina de esta desde el inicio del almacenamiento. Los resultados se muestran en la tabla que sigue.

La prueba de pureza se llevó a cabo mediante el mismo método que el del Ejemplo de prueba 3. En esta prueba, el término «impurezas» se usa para incluir los compuestos (III), (IV) y (V) mencionados anteriormente, así como las otras sustancias análogas, los productos de descomposición, las impurezas y los contaminantes. La forma cristalina se determinó mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo.

[Tabla 26]

Artículo de prueba	Al inicio	Después de 1 semana	Después de 2 semanas	Después de 4 semanas
Propiedad (apariencia)	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco
Prueba de pureza (impurezas)	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*
Forma cristalina	Forma B	-	-	Forma B

* Inferior al límite de cuantificación (0,03 %)

Tal como se puede ver a partir de los resultados del Ejemplo de prueba 8, la Forma B no proporcionó ningún cambio en la apariencia, pureza y forma cristalina incluso después del almacenamiento a 25 ± 2 °C y HR de 93 % durante 4 semanas. Por lo tanto, se descubrió que la

20

Forma B es una forma cristalina estable en las condiciones de humidificación, y es una forma cristalina superior para una sustancia farmacológica de medicamentos. De manera similar, también quedó claro que la Forma MN y la Forma CO que constituyen la Forma B también son formas cristalinas superiores para la sustancia farmacológica de medicamentos.

- 5 La relación de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en la Forma B usada en esta prueba estuvo dentro del intervalo de 40:60 a 25:75.

Ejemplo de prueba 9 <Comparación relativa de estabilidades de la Forma A y la Forma B (60 °C)>

- 10 Las estabilidades de la Forma A y la Forma B se compararon relativamente. Cada muestra de la Forma A y la Forma B se almacenó a 60 ± 2 °C durante 4 semanas en un lugar oscuro. Los resultados se muestran en la tabla que sigue. En la tabla, cada valor que indica los resultados de la prueba de pureza representa la relación (%) de las impurezas contenidas en el compuesto (I). Específicamente, cada valor representa la relación (%) del área total de todos los
- 15 picos distintos de los picos del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) observados cuando el análisis se realizó con las condiciones de análisis usadas en el Ejemplo de prueba 3.

Tal como se muestra en el Ejemplo de prueba 7, la Forma A provoca una transición cristalina en condiciones de humidificación. La forma cristalina después de que se produjera esa transición cristalina se denomina «Forma A (después de la transición cristalina)», y su estabilidad se midió

20 de manera similar.

En esta prueba, el término «impurezas» se usa para incluir los compuestos (III), (IV) y (V) mencionados anteriormente, así como las otras sustancias análogas, los productos de descomposición, las impurezas y los contaminantes. Los valores numéricos que indican las relaciones de isómeros son valores obtenidos mediante la división del área del pico del

25 compuesto (I-a) por la suma de las áreas de picos del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) para cada caso, cuyas áreas se obtuvieron mediante el análisis con las condiciones de análisis del Ejemplo de prueba 3.

Las relaciones de contenido del compuesto (I-a) y compuesto (I-b) contenidos en la Forma A y la Forma B usada en esta prueba estuvieron dentro del intervalo de 40:60 a 25:75.

[Tabla 27]

Artículo de prueba	Forma cristalina	Tiempo de medición			
		Al inicio	Después de 1 semana	Después de 2 semanas	Después de 4 semanas
Prueba de pureza (impurezas)	Forma A	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*
	Forma B	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*
	Forma A (después de la transición cristalina)	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %
Relación de isómeros	Forma A	0,34	0,34	0,35	0,35
	Forma B	0,34	0,35	0,34	0,35

* Inferior al límite de cuantificación (0,03 %)

- 5 Tal como se muestra en la tabla mencionada anteriormente, tanto la Forma A como la Forma B mostraron una pureza de más que el 99,9 % al inicio y después de 4 semanas y, por lo tanto, las impurezas no aumentaron incluso después de 4 semanas. Además, durante el período de prueba, no se observó un cambio significativo de la relación de isómeros del compuesto (I-a) y compuesto (I-b).
- 10 Por otro lado, para la Forma A (después de la transición cristalina), se detectó desde el inicio un 0,03 % de impureza (compuesto (III)), aunque no se mostró un aumento de impurezas.

En función de los resultados de los Ejemplos de prueba 7 a 9, se reveló que, si bien tanto la Forma A como la Forma B son cristales estables, la Forma A provoca una transición cristalina en condiciones de humidificación e invita a la contaminación con algunas impurezas. Por otro lado,

también se reveló que la Forma B es estable de forma tal que no muestra un fenómeno de ese tipo, y tiene un perfil más adecuado para una sustancia farmacológica de medicamentos.

En función de los resultados mencionados anteriormente, se reveló que las formas cristalinas de bromuro de sofipironio de la presente invención que contienen la Forma CO (por ejemplo, la

- 5 Forma B) no tienen una propiedad higroscópica, al tiempo que tienen una alta pureza y son formas cristalinas con estabilidad fisicoquímica y, por lo tanto, estas formas cristalinas tienen el mejor perfil para una sustancia farmacológica de medicamentos.

[Aplicación industrial]

- 10 Las formas cristalinas del bromuro de sofipironio de la presente invención tienen estabilidad fisicoquímica y tienen un perfil adecuado para una sustancia farmacológica de medicamentos.

El bromuro de sofipironio obtenido mediante el método de preparación de la presente invención tiene una alta pureza y puede prepararse fácilmente a escala industrial.