



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 367 274**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06723557 .2**

(96) Fecha de presentación : **20.03.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1861404**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

(54) Título: **Forma polimórfica de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético.**

(30) Prioridad: **21.03.2005 DE 10 2005 012 971**

(73) Titular/es: **MERCKLE GmbH**
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2011

(72) Inventor/es: **Albrecht, Wolfgang;**
Kammermeier, Thomas;
Striegel, Hans-Günter;
Merckle, Philipp y
Laufer, Stefan

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2011

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

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

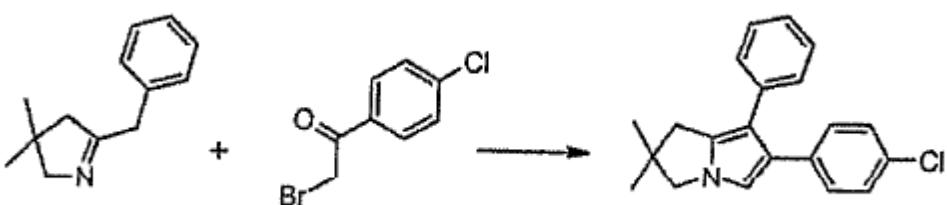
DESCRIPCIÓN

Forma polimórfica de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un nueva forma polimórfica de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético (ML300) que se refiere a un polimorfo B, y a un proceso para su preparación.

ML 3000 (designación INN: licofelona) es un inhibidor prometedor de ciclooxygenasa y 5-lipoxigenasa que es adecuado para el tratamiento de enfermedades reumatoideas y para el tratamiento preventivo de trastornos inducidos por alergia, con respecto a lo que se véase, por ejemplo, *Drugs of the Future* 1995, 20 (10):1007-1009. Una vía de preparación posible también se encontrará en esta publicación. Además se describen posibles preparaciones en EP-A-397175, WO 95/32970, WO 95/32971, WO 95/32972, WO 03/018583, *Archiv der Pharmazie* 312, 896-907 (1979); y 321, 159-162 (1988), *J. Med. Chem.* 1994 (37), 1894-1897, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 330, 307-312 (1997). En todas estas síntesis, la estructura de pirrolizina básica se junta por el procedimiento representado en el diagrama de fórmula:



La introducción del residuo de ácido acético en la posición 5 tiene lugar después mediante la reacción con el cloruro de éster oxálico o éster diazoacético y la hidrólisis posterior del grupo ceto utilizando hidrazina.

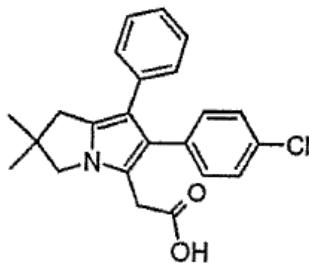
Los documentos WO 95/32970, WO 95/32971 y WO 95/32972 describen la introducción del residuo de ácido acético en compuestos estructuralmente relacionados a ML-3000 al reaccionar estos compuestos de pirrolizina con cloruro de oxalilo o cloruro de oxalilo etilo. Para la producción industrial de ML-3000, la introducción del residuo de ácido acético con cloruro de oxalilo, se prefiere, según se describe en *Arch. Pharm.* 312, 896-907 (1979), WO 95/32970, WO 85/32971 y WO 95/32972. Esto se sigue por reducción con hidrazina e hidróxido de potasio (Variante Huang Minlon de la reducción de Wolff-Kishner).

El documento WO 01/55149 también describe la introducción del residuo de ácido acético con la ayuda de cloruro de oxalilo y reducción subsecuente con hidrazina e hidróxido de potasio. Después de que la reacción se completa, y un sistema de 3 fases se genera al agregar un éter el cual es inmiscible o tiene solamente miscibilidad limitada con agua, con el ML 3000 presentándose en la fase media. La acidificación de la fase media da como resultado una modificación de cristal la cual se refiere como polimorfo A. El polimorfo A tiene la ventaja sobre el ML 3000 obtenido de acuerdo a la técnica anterior arriba mencionada de mayor estabilidad y pureza. Sin embargo, el polimorfo A es todavía insatisfactorio en relación a las propiedades de volumen y flujo y la procesabilidad para una formulación farmacéutica. Los cristales del polimorfo A normalmente demuestran una amplia variación en el tamaño de partícula en la región de diversos cientos de micrómetros. A fin de obtener un ingrediente farmacéutico activo con propiedades de disolución uniforme y absorción es necesario homogenizar los grupos de producto resultantes que difieren en el tamaño de partícula por la micronización. Esto significa la complejidad técnica adicional, la cual se asocia adicionalmente con la desventaja de que el producto después de la micronización tiene una fuerte carga electrostática la cual impide considerablemente el procesamiento adicional.

Por tanto, la presente invención se basa en el objeto de proporcionar una modificación adicional de ML 3000 el cual se mejora en relación a las propiedades de volumen y flujo, y la procesabilidad.

Ahora, sorprendentemente se ha encontrado que este objeto se logra mediante una nueva modificación de ML 3000, la cual se refiere como un polimorfo B.

La presente invención por lo tanto se refiere a la forma polimórfica B de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético de la fórmula I



Con los siguientes valores máximos característicos en el diagrama de difracción de rayos X (valores 2θ): 8,2, 9,7, 12,8, 18,8 y 19,3.

Breve Descripción de las Figuras:

La Fig. 1a muestra el difractograma de polvo de polimorfo A

La Fig. 1b muestra una versión alargada de la Figura 1a.

La Fig. 2amuestra l difractograma de polvo de polimorfo B

10 La Fig. 2b muestra una versión alargada de la Figura 2a.

La Fig. 3 muestra el espectro RMN de ^{13}C de estado sólido de polimorfo B.

La Fig. 4 muestra el espectro RMN de ^{13}C de estado sólido de polimorfo A.

Los espectros RMN de de estado sólido se registraron en un espectrómetro Bruker AV-600 en una frecuencia de protón de 600 MHz y una frecuencia de C13-carbono de 150 MHz. Los espectros se registraron utilizando la técnica de giro por ángulo mágico (MAS) y con una velocidad de giro de 15 kHz, sin supresión de bandas laterales en giro. La amplificación de señal se logra mediante la técnica de polarización cruzada (CP) linealmente inclinada con un tiempo de contacto de 1 ms. Un desacoplamiento de modulación de fase de dos pulsos (TPPM) se aplicó en la adquisición de datos. 1024 FIDs individuales se acumularon para el espectro del polimorfo A, y 2048 FIDs para aquel del polimorfo B. En ambos casos, un tiempo de retraso de 3 s. entre los pulsos y un ancho espectral de 50 kHz se eligió. Se empleó adamantano (grupo CH a 29.45 ppm) como patrón de referencia de eje externo.

El polimorfo B se caracteriza por un valor máximo en el espectro RMN de ^{13}C de estado sólido en el intervalo de 179,8 a 180,2 ppm.

El polimorfo B preferentemente exhibe las siguientes posiciones de señal (en ppm) en el espectro ^{13}C RMN de estado sólido: 25,1, 29,0, 30,5, 41,6, 44,1, 58,1, 115,2, 117,6, 123,4 124,3, 127,3, 128,0, 129,5, 132,7, 133,9, 136,4, 137,3, 180,0.

Las posiciones de señal (en ppm) en particular a 180.0, 136.4, 127.3, 117.6, 58.1, 44.1, 41.6 en el espectro ^{13}C -CPMAS son típicas de polimorfo B.

A fin de indicar la diferencia de polimorfo A, los valores máximos característicos en los espectros RMN de ^{13}C de estado sólido de los polimorfos A y B se comparan en la Tabla 1 dada a continuación.

Tabla 1

Posiciones de Señal RMN de ^{13}C de estado sólido. Señales de banda lateral (bandas laterales en giro) se identifican por un asterisco (*) (artefactos de la técnica de medición CPMAS). No pueden utilizarse para la asignación de polimorfo.	
Polimorfo A	Polimorfo B
*19,5	*18,3
*25,0	--
26,4	25,1
--	*27,9
28,9	29,0
29,4	30,5
*30,3	*34,4
*31,8	*37,0
*33,5	*37,9
*35,3	--
*37,7	--
42,7	41,6
--	44,1
57,6	58,1
115,2	115,2
118,9	117,6
123,1	123,4
124,4	124,3
--	127,3
128,5	128,0
129,7	129,5
131,2	--
132,9	132,7
134,7	133,9
135,3	136,4
137,0	137,3
178,8	180,0

El polimorfo B también puede caracterizarse por el diagrama de difracción de rayos X (difractograma de polvo). Este tiene los siguientes valores 2θ característicos, determinados con un difractómetro de polvo de sistema de difracción de polvo STOE de Stoe, Darmstadt, utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ monocromática, de 8.2, 9.7, 12.8, 18.8 y 19.3. El polimorfo B preferentemente tiene el diagrama de difracción de rayos X demostrado en la Figura 2a y 2b.

5

La tabla2 dada a continuación compara los datos difractométricos de polvo para polimorfos A y B.

Tabla 2

Comparación de los datos difractométricos de polvo (2-theta y espacios de retícula d) para los dos polimorfos A y B

Polimorfo A			Polimorfo B		
2θ	d-	Intensidad Relativa	2θ	d-	Intensidad Relativa
7,5	11,9	100,00			
			8,2	10,8	60,0
			9,7	9,1	70,4
10,8	8,2	8,3			
11,2	7,9	18,6			
			12,8	6,9	40,6
13,8	6,4	12,6			
14,9	5,9	12,7			
15,4	5,8	24,2			
15,9	5,6	10,0			
16,8	5,3	23,4	16,7	5,3	51,10
18,1	5,0	20,1	17,4	5,1	26,9
18,2	4,9	20,1			
19,0	4,7	27,4	18,8	4,7	100,0
19,9	4,5	16,8	19,3	4,6	32,0
20,1	4,4	20,2			
			20,4	4,4	8,3
20,8	4,3	30,0			
21,2	4,2	68,5	20,9	4,3	66,4
			21,4	4,15	24,4
22,0	4,1	10,8	21,8	4,1	38,6
22,4	4,0	33,3			
22,8	3,9	12,5	22,9	3,9	22,8
23,7	3,7	11,9	23,4	3,8	13,9
24,4	3,6	7,7			
25,7	3,5	14,8			
26,4	3,4	6,0	25,8	3,4	15,6
27,2	3,3	11,8	27,9	3,2	8,2
27,7	3,2	17,0	27,2	3,3	14,8
28,4	3,1	20,2			
30,4	3,0	7,8	29,4	3,0	16,9

30,7	2,9	9,4	30,5	2,9	10,7
31,2	2,9	5,1	30,9	2,9	11,0
32,3	2,8	8,6			
32,5	2,7	10,2			
33,7	2,7	9,0	33,3	2,7	8,7
33,9	2,6	7,0			
			38,8	2,3	5,5

El polimorfo B tiene una estrecha distribución de tamaño de partícula: $d_{10}-d_{90} = 1,8 \mu\text{m}-15,9 \mu\text{m}$. El tamaño de partícula promedio es $6,7 \mu\text{m}$. Las mediciones de tamaño de partícula se llevaron a cabo por medio de los espectros de difracción de láser utilizando el sistema Helios-Sympatec: dispersor seco RODOS; longitud focal 50 mm.

- 5 Algunas propiedades del polimorfo B se compilan, en comparación con el polimorfo A, en la Tabla 3 dada a continuación:

Tabla 3

Parámetros característicos	Polimorfo A	Polimorfo B
RMN de ^{13}C de estado sólido (ppm)	179,2-179,5	180,5-180,9
Diagrama de difracción por rayos X (d, $2H$)	7,36	8,41
Distribución de tamaño de partícula Tamaño de partícula promedio	2-500 μm	0,5-70 μm 6,7 μm
Morfología del Cristal	Rombo	Agujas
Sistema de Cristal	Monolínico	Monolínico
Grupo de Espacio	P 21/n	P 21/c
Celda de Unidad: Longitud (A)		
a	14,018	10,482
b	10,543	17,727
c	14,710	10,966
ángulo (grado)		
α	90,0	90,0
β	111,5	90,7
γ	90,0	90,0

El polimorfo B tiene una estructura cristalina y alta pureza. Perteneciente a la estructura cristalina, el polimorfo B es estable durante el secado y almacenamiento. Las transiciones de no fase y las agregaciones no secundarias se observarán.

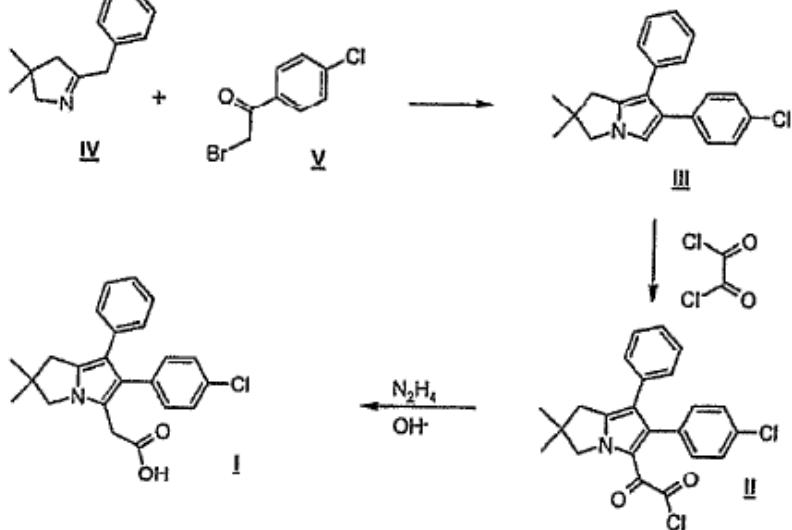
5 El polimorfo B exhibe una estructura cristalina compacta con un área de superficie relativamente pequeña. Los fenómenos de superficie tales como carga electrostática, absorción, etc., se presentan a un grado distintamente más pequeño por comparación con el polimorfo A. La estructura de cristal adicionalmente da como resultado una estabilidad química alta. Perteneciente a la estrecha distribución de tamaño de partícula en comparación con el polimorfo A, es posible emplear el polimorfo B directamente para producir las formulaciones farmacéuticas. Un etapa de molido adicional es innecesaria.

10 La preparación de polimorfo B comienza del hemisolvato de ML 3000 con un hidrocarburo aromático. Los adecuados como hidrocarburo aromático son en particular xileno (como mezcla de isómeros o en la forma de los isómeros individuales) y preferentemente tolueno. El polimorfo B se obtiene del hemisolvato con el hidrocarburo aromático por tratamiento a temperatura elevada, en particular a una temperatura en el intervalo de 30 °C a 80 °C, preferentemente 35 °C a 70 °C. La duración del tratamiento a temperatura elevada depende de la temperatura empleada. En general, el tiempo de tratamiento se encuentra en el intervalo de 3 horas a 4 días. El tratamiento del hemisolvato preferentemente tiene lugar bajo la presión reducida, la cual generalmente se encuentra en el intervalo de 0,0001 mPa a 0,05MPa, en particular 0,0005 MPa a 0,02MPa.

20 El hemisolvato de ML3000 con un hidrocarburo aromático se prepara comenzando de una solución de ML 3000 en un solvente orgánico adecuado. Los solventes adecuados son en particular éteres tales como éter dietilo, éter butilo terciario metilo, tetrahidrofurano o dioxano, y ésteres tales como acetato de etilo. El hemisolvato se obtiene así de la solución al agregar el hidrocarburo aromático. Es posible en esta conexión llevar a cabo una precipitación del hemisolvato al agregar un exceso del hidrocarburo aromático. Alternativamente, una cantidad más pequeña de hidrocarburo aromático puede agregarse, de tal forma que el hemisolvato se cristaliza de una mezcla del hidrocarburo aromático con el solvente utilizado para disolver ML 3000. Si se desea, parte del solvente puede destilarse antes y/o después de la adición del hidrocarburo aromático. La cristalización del hemisolvato preferentemente tiene lugar a una temperatura en el intervalo de 0 a 10 °C.

25 Por ejemplo, ML 3000 forma con el tolueno un hemisolvato el cual demuestra en DSC (calorimetría de exploración diferencial) una desolvación en el intervalo de temperatura arriba de 90 °C con un máximo de temperatura a 95-97 °C. Un endotermo adicional se ubica en el intervalo de 160-175 °C.

30 La preparación de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético (ML 3000) convenientemente tiene lugar comenzando del compuesto de la fórmula IV según se demuestra en el siguiente diagrama de reacción:



El proceso se explica a detalle en el documento WO 01/55149. Los contenidos del documento WO 01/55149 se incorporan en la presente para referencia. Las posibilidades adicionales para la preparación se describen en la técnica anterior citada al comienzo, la cual se incorpora en la presente de igual forma para referencia.

- 5 El compuesto inventivo (polimorfo B) se ha probado que es un inhibidor de lipoxigenasa y/o ciclooxygenasa potente. Es notable para un efecto analgésico fuerte y para un efecto inhibidor similar en las enzimas ciclooxigenasa (CO) y lipoxigenasa (LO) ($IC_{50}LO/IC_{50}CO \sim 1$). Por lo tanto, puede utilizarse en el tratamiento de trastornos asociados con un cambio en el metabolismo de ácido araquidónico. La mención particular debería hacerse de las enfermedades reumáticas y la prevención de los desórdenes inducidos por alergia. El compuesto inventivo representa de esta 10 manera un agente efectivo anti-inflamatorio, analgésico, antipirético y antialérgico y tiene actividad antibronquioconstrictor y puede adicionalmente utilizarse para la profilaxis de trombosis y la profilaxis de choque anafiláctico y séptico y para el tratamiento de trastornos dermatológicos tales como psoriasis, urticaria, exantemas agudos y crónicos de origen alérgico y no alérgico. Además, puede utilizarse para el tratamiento de hipercolesterolemia.
- 15 El compuesto inventivo puede administrarse ya sea como ingrediente activo terapéutico único o como mezcla con otros ingredientes activos terapéuticos. Puede administrarse como tal, pero generalmente se administra en la forma de una composición farmacéutica, es decir, como una mezcla del ingrediente activo con excipientes farmacéuticamente aceptables, especialmente vehículos o diluyentes y/o aditivos. El compuesto o la composición puede administrarse entéricamente, por ejemplo, oralmente o rectalmente, o parenteralmente, por ejemplo, subcutáneamente, intravenosamente o intramuscularmente, pero preferentemente se brindan en formas de dosificación oral.
- 20 La naturaleza de la composición farmacéutica y del vehículo o diluyente farmacéutico depende del modo de administración deseado. Las composiciones orales pueden encontrarse en la forma por ejemplo de tabletas o cápsulas y pueden comprender excipientes convencionales tales como aglutinantes (por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona), materiales de relleno (por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietiléniglico o dióxido de silicio), desintegrantes (por ejemplo, almidón) o agentes humectantes (por ejemplo, sulfato de laurilo de sodio). Los productos líquidos orales pueden encontrarse en la forma de suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elíxires o rociadores, etc., o pueden encontrarse en la forma de polvos secos para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado. Tales productos líquidos pueden comprender aditivos adicionales, por ejemplo, agentes de suspensión, saborizantes, diluyentes o emulsificadores. Las soluciones o suspensiones con vehículos farmacéuticos convencionales pueden emplearse para administración parenteral.
- 25
- 30

El tratamiento con el compuesto inventivo tiene lugar al administrar una cantidad efectiva del compuesto, usualmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica, al individuo a tratar, preferentemente un mamífero, en particular un humano. Si tal tratamiento se indica y la forma en la cual tendrá lugar depende del caso individual y es objeto para una valoración médica (diagnosis) que toma en cuenta las señales, síntomas y/o disfunciones presentes, y de los riesgos de desarrollar señales, síntomas y/o disfunciones particulares, y factores adicionales.

35 El tratamiento usualmente tiene lugar mediante una administración diaria múltiple o única en donde es adecuada junto con o alternativamente con otros ingredientes activos o productos que contienen ingredientes activos, de tal forma que una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg y en particular 10 mg a aproximadamente 1000 mg se suministra al individuo a tratar.

40 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

6-4-(Clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina

4,64 kg (190,9 mol) de magnesio y 18.8 kg de éter dietilo se introducen sucesivamente en un reactor de 250 l después de la evacuación e introducción de N₂ tres veces. El éter se trae a reflugio. Con el agitador apagado, 0,03 kg de yodo y 0,5 kg (4 mol) de cloruro de bencilo se agregan, en donde la reacción del magnesio con el haluro inicia inmediatamente (decoloración y turbidez). Con el agitador apagado, una solución de 23,5 kg (185,6 mol) de cloruro de bencilo en 37,8 kg de éter dietilo se agrega de un recipiente de adición durante el curso de 2 h, durante las cuales la mezcla negrosa-gris se refluje fuertemente. Después de que la adición se completa, la solución Grignard se mantiene a reflugio por un adicional de 2 h. Después, a la temperatura de reflugio, una solución de 17,7 kg (134,6 mol) de 4-cloro-3,3-dimetilbutironitrilo destilado en 48,5 kg de éter dietilo se agregan del recipiente de adición durante el curso de 1,5 h. La mezcla de reacción se calienta para reflugio por un adicional de 2 h. El éter dietilo se destila así de la suspensión gris pálida bajo presión

atmosférica. 54-59 kg de destilado se remueven (tiempo tomado en 2 h) de tal forma que la mezcla de reacción permanece agitable.

106,3 kg de tolueno se agregan al residuo. La temperatura interna es 43°C. Una mezcla de éter/tolueno se destila así hasta que una temperatura externa de 85-90°C se alcanza (aproximadamente 36-40 kg de destilado).

5 El residuo llega a ser grueso, pero todavía agitable, la suspensión sin corteza. Esta suspensión se transfiere en un reactor en el cual 76,7 kg de hielo y 38.5 kg de 32% de ácido clorhídrico de resistencia se habían introducido previamente. Durante la introducción, la temperatura interna de las fases se origina de 0 a 23°C. El pH de la fase acuosa debería encontrarse entre 0,5 y 1,5 (pH=1.0). Después de que el reactor ha sido calentado a una temperatura interna de 40-45°C, las fases se mezclan vigorosamente por agitación por 1,75-2 h. La separación por fase se efectúa así al dejar mantenerse a esta temperatura y con el agitador apagado por 10-15 min. La fase acuosa que contiene el producto se separa (147 kg).

La fase acuosa se enfriá en un aparato de extracción a -8 a 0°C y después se hace alcalina con 33.2 kg de 24% de amonio de resistencia, controlando la velocidad de adición del amonio de tal forma que la temperatura interna no excede un máximo de 5°C. El pH es 10.5-11.

15 La fase acuosa alcalina se mezcla completamente con 106.3 kg de éter dietilo al agitarse a 10-25°C por 30-40 min, y después se dejó mantener por 25-30 min para separación por fase. La fase acuosa amarillo pálido, transparente, (170 kg) se separa y se descarta. La fase de éter verde amarillenta, transparente, se concentra completamente al vacío (0,0007-0,0008 MPa), obteniendo 95 kg de destilado de éter (1.40 h). El residuo resultante de la destilación es 20.6 kg de aceite verde pálido el cual comprende 86.7% de 2-bencil-4,4-dimetil-1-pirrolina. 20.6 kg del residuo (86.7% puro), equivalente a 17.9 kg (95.5 mol) de 2-bencil-4,4-dimetil-1-pirrolina, 29.7 kg (127.2 mol, 1.33 equiv.) de ω -bromo-4-cloroacetofenona y 226.6 kg de metanol se introducen en un reactor (500 l). La adición de 12.7 kg (151.2 mol, 1.58 equiv.) de bicarbonato de sodio se sigue por agitación con la exclusión de luz a 17-24°C para formar una suspensión beige. La reacción se continúa hasta que el contenido del compuesto de pirrolina que permanece en la mezcla es <5%. Despues de 17 h, se toma una muestra y se evalúa por cromatografía de gas para el contenido del compuesto de pirrolina. El análisis reveló un contenido de 2%. La suspensión se centrifuga así a una temperatura interna de 18-22°C, y el sólido obtenido por centrifugación se lava con 14.4 kg de metanol en 2 partes. El polvo amarillo pálido, todavía húmedo, pesa 25.8 kg.

30 El producto crudo todavía húmedo (25.8 kg) se suspende en 150 kg de agua y después se calienta a una temperatura interna de 50-60°C durante el curso de 15 min y se agita a esta temperatura por 40 min. La suspensión que se ha enfriado a 40°C (40 min) se centrifuga, y el sólido cristalino amarillo pálido obtenido por centrifugación se lava con 27 kg de agua en 2 partes. El producto se seca al vacío a 50-60°C por 12-24 h. 18.6 kg de 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina con un contenido de ceniza de 0,33% y un contenido del isómero 5-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina de 1.0% se obtienen.

Ejemplo 2

35 Preparación de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético ½ de tolueno.

El ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético (4 g) se disuelve bajo reflujo (60°C) en una mezcla solvente compuesta de éter dietilo y tolueno en la relación 1:1 (40 ml). Una solución saturada con un color amarillo pálido se obtiene y se filtra rápidamente mientras que todavía es caliente bajo presión y se agrega así lentamente mientras se agita con un condensador de reflujo por inmersión en un baño de aceite equilibrado a 35°C y finalmente con la agitación apagada a temperatura ambiente durante el curso de 6 h. Esta se almacena así en un refrigerador a 4°C por 16 horas. Los cristales se remueven por filtración de la solución concentrada a través de un filtro G4 bajo una presión de nitrógeno y los residuos de adhesión de solución concentrada se remueven al pasar el aire a través del lecho de polvo por 10 minutos. El solvato de tolueno se obtiene en la forma de cristales blancos finos en una producción de 70% y una pureza de 99,83%.

Ejemplo 3

Preparación de polimorfo B de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético por cristalización de acetato de etilo/tolueno.

50 30 l de acetato de etilo se destilan de una solución de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético (12 kg) en acetato de etilo (125 l) a 40-50°C bajo presión reducida y se reemplazan por 30 l de tolueno. Por consecuencia, un adicional de 30 l de acetato de etilo se destila de la mezcla al vacío. Los cristales que se forman durante esta se remueven por centrifugación, se lavan con tolueno (2 l), se vuelven a suspender en tolueno (11 l) y

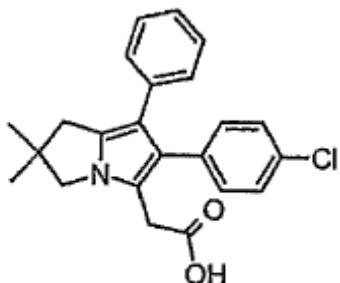
5

nuevamente se centrifugan. Después de lavarse con tolueno (1 l), los cristales (solvato de tolueno) de un número de grupos se colectan, se suspenden en acetato de etilo (45 l) bajo nitrógeno y se agitan a 0-5°C por 2 horas, y se centrifugan subsecuentemente. El centrifugado se lava con acetato de etilo (2 x 8 l) y se volvió a suspender en metanol (60 l) a 0-5°C por 3 horas, y finalmente se centrifugó, y el centrifugado se lava con metanol (4 l) y el producto se seca al vacío a 0,02 MPa y 50°C por 2 días. El polimorfo B de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético se obtiene en una pureza de 99.69%.

La difracción por rayos X y el espectro RMN de ^{13}C de estado sólido se demuestran en las figuras 2a y 2b, y 3, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1.-Forma polimórfica B de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético de fórmula



- 5 Con los siguientes valores máximos característicos en el diagrama de difracción por rayos X (valores 2θ): 8,2, 9,7,
12,8, 18,8 y 19,3.
- 2.- Forma polimórfica de acuerdo a la reivindicación 1 con un valor máximo en el espectro RMN de ^{13}C de estado sólido
(con adamantano como patrón de referencia externa; grupo CH δ = 29,45 ppm) en el intervalo de 179,8 a 180,2 ppm.
- 3.-Forma polimórfica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 con los siguientes valores máximos (en ppm)
en el espectro RMN de ^{13}C de estado sólido (con adamantano como patrón de referencia externa; grupo CH δ = 29,45
10 ppm): 41,6, 44,1, 58,1, 117,6, 127,3, 136,4, 180,0.
- 4.- Forma polimórfica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 con los siguientes valores máximos (en ppm)
en el espectro RMN de ^{13}C de estado sólido (con adamantano como patrón de referencia externa; grupo CH δ = 29,45
ppm): 25,1, 29,0, 30,5, 41,6, 44,1, 58,1, 115,2, 117,6, 123,4, 124,3, 127,3, 128,0, 129,5, 132,7, 133,9, 136,4, 137,3,
180,0.
- 15 5.- Forma polimórfica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes con el espectro RMN de ^{13}C de
estado sólido mostrado en la Figura 3.
- 6.- Forma polimórfica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene el diagrama de difracción
por rayos X mostrado en la Figura 2.
- 20 7.- Composición farmacéutica en forma de un comprimido, cápsula, polvo seco para reconstitución o suspensiones
acuosas u oleosas que comprende la forma polimórfica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con
excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 8.- Forma polimórfica B de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de
enfermedades reumatoideas.

Figura 1a

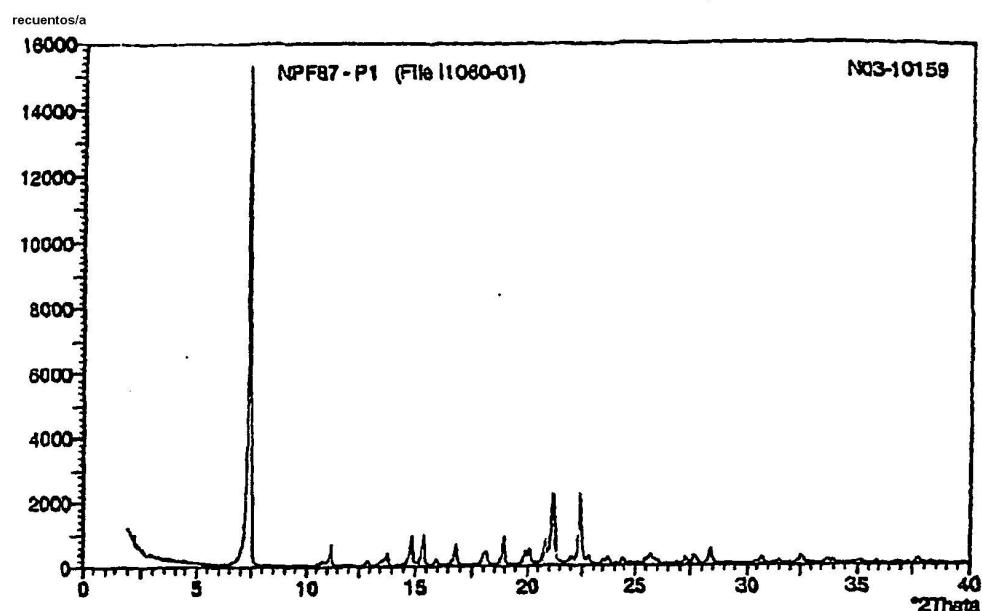


Figura 1b

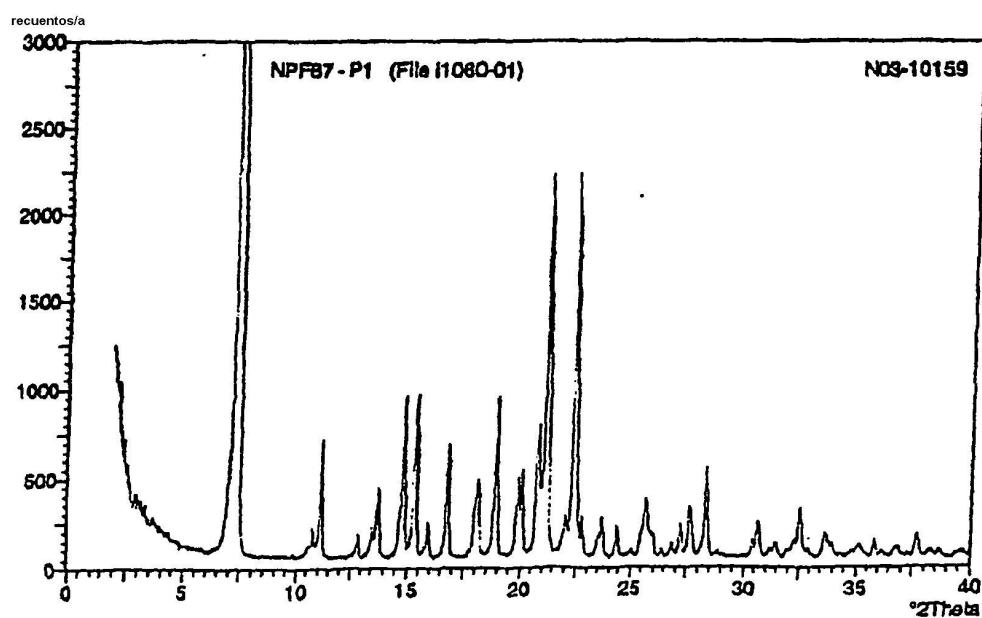


Figura 2a

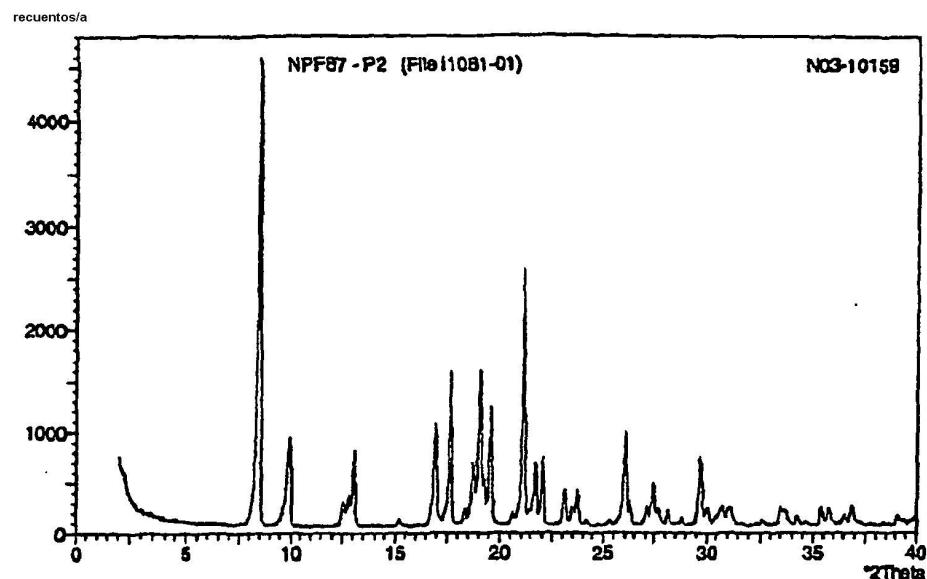


Figura 2b

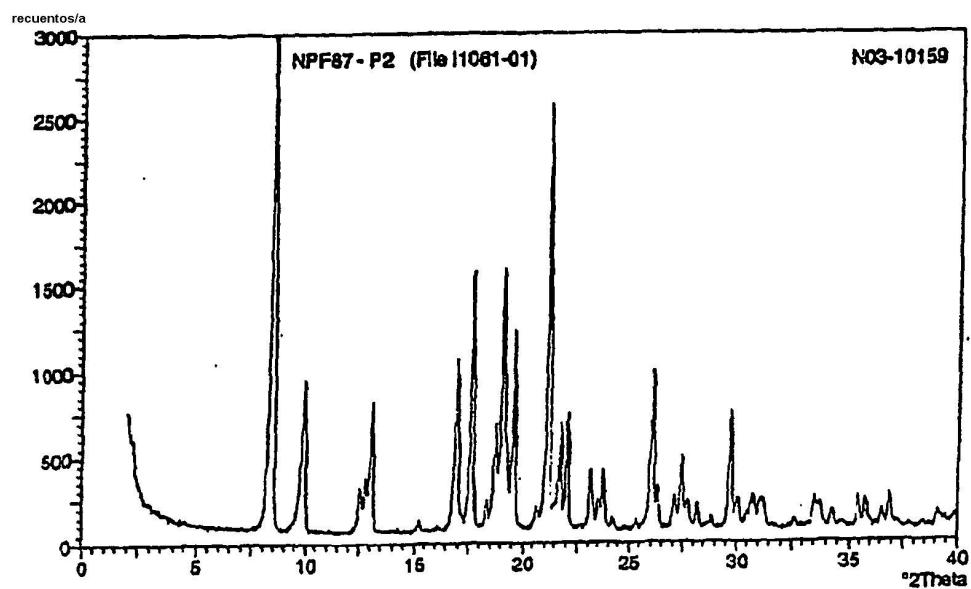


Figura 3

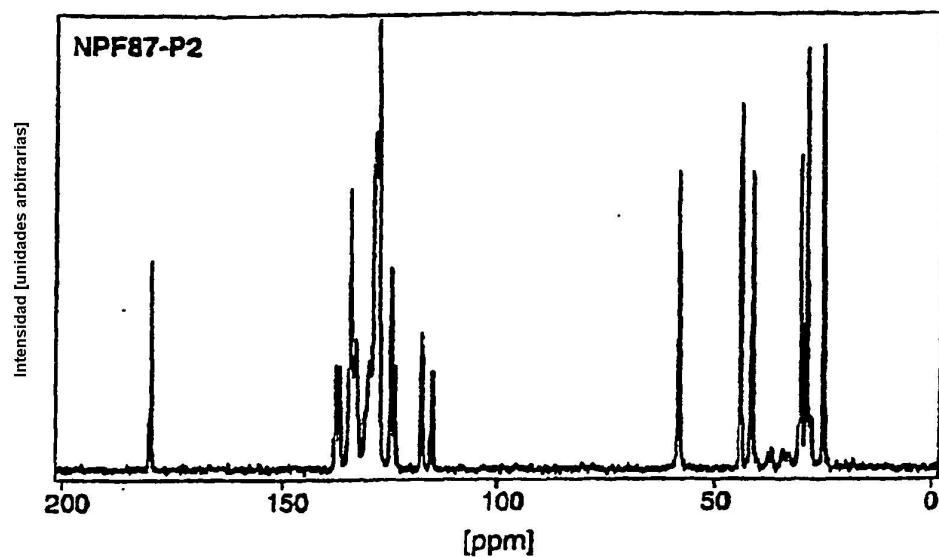


Figura 4

