

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 709**

51 Int. Cl.:

C07C 227/42 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010** **E 10194532 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013** **EP 2345634**

54 Título: **Ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo**

30 Prioridad:

17.12.2009 JP 2009286044

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2013

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)
27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8260, JP

72 Inventor/es:

MIKI, TAKASHI;
TAKEDA, MASAHIRO y
YAMAZAKI, TETSURO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 401 709 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo

5 La presente invención se refiere a un nuevo cristal del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo y a un proceso para producir el cristal.

El baclofeno [ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico] ópticamente activo es una materia prima para medicamentos o un intermedio de los mismos (véase, por ejemplo, el documento US-7.354.954).

10 Como un proceso para producir ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo, se conoce, por ejemplo, un proceso descrito en el documento US2009/0137819, o un proceso descrito en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1997, págs. 763-768.

15 En el proceso descrito en el documento US2009/0137819, un cristal de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo producido por un método de adición de una solución acuosa de hidróxido sódico en una solución acuosa de una sal clorhidrato de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo para conseguir neutralizar la cristalización, o en el proceso de Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1997, págs. 763-768, la misma sal se produce por un método de adición de ácido clorhídrico diluido a una solución acuosa de hidróxido sódico de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo para conseguir neutralizar la cristalización. La publicación indica también que el cristal se calienta adicionalmente en metanol. Sin embargo, esta bibliografía no desvela en ningún momento que existan los cristales tipo poli del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo.

25 La presente invención proporciona un nuevo cristal del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que tiene mejor estabilidad que el ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico conocido.

Es decir, la presente invención proporciona el siguiente cristal A:

30 cristal A:

un cristal de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que tiene picos de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8°, y dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4° en una medición de difracción de rayos X de polvo del cristal mediante el uso de la longitud de onda de Cu-K α ; y un proceso para producir el cristal A que comprende la etapa de calentar el siguiente cristal B en agua que tiene un pH de 3 a 9.

35

cristal B:

un cristal de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que tiene picos de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3° y dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3° en una medición de difracción de rayos X de polvo del cristal mediante el uso de la longitud de onda de Cu-K α .

40

La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X típico de un cristal de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que tiene picos de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8° y dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4° en una medición de difracción de rayos X en polvo del mismo mediante el uso de la longitud de onda de Cu-K α .

50

La Fig. 2 muestra un patrón de difracción de rayos X típico de un cristal de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que tiene picos de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3°, y dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3° en una medición de difracción de rayos X de polvo del mismo mediante el uso de la longitud de onda de Cu-K α .

55

La Fig. 3 muestra un diagrama de una calorimetría de exploración diferencial de un cristal producido de acuerdo con el mismo proceso que en el Ejemplo 1.

60

La Fig. 4 muestra un diagrama de una calorimetría de exploración diferencial de un cristal producido de acuerdo con el mismo proceso que en el Ejemplo Comparativo 1.

En primer lugar se hace una descripción sobre un cristal de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que tiene picos de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del

65

intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8° y dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4° en una medición de difracción de rayos X de polvo del mismo mediante el uso de la longitud de onda de Cu-K α . En lo sucesivo en este documento, el cristal puede denominarse "cristal A del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo" o simplemente "cristal A".

5 En la invención, la expresión "(algún compuesto) tiene picos de difracción" significa que cuando la intensidad de pico del pico de difracción más fuerte del mismo se considera como el 100%, el compuesto tiene picos cuyas intensidades (intensidad relativa) son del 3% o mayores. La expresión "(algún compuesto) no tiene sustancialmente ningún pico de difracción" significa que cuando la intensidad de pico del pico de difracción más fuerte del mismo se
10 considera como el 100%, el compuesto no tiene picos cuyas intensidades (intensidad relativa) son del 3% o mayores.

En la Fig. 1 se muestra un patrón de difracción de rayos X típico en una medición de difracción de rayos X del cristal A mediante el uso de la longitud de onda de Cu-K α . En la Tabla 1 se muestran los ángulos de difracción 2θ a los que se dan los picos de difracción que el cristal A tiene en el patrón de difracción de rayos X mostrado en la Fig. 1, y las
15 intensidades relativas de los picos de difracción.

Tabla 1

Nº	Ángulo de difracción 2θ (°)	Intensidad relativa (%)	Nº	Ángulo de difracción 2θ (°)	Intensidad relativa (%)
1	8,9	32	16	27,8	10
2	12,3	6	17	28,9	10
3	13,2	8	18	29,6	7
4	-	<3	19	30,7	22
5	15,4	6	20	31,2	8
6	17,4	3	21	32,3	6
7	18,6	90	22	32,9	9
8	19,2	25	23		<3
9	21,9	22	24	34,8	21
10	22,8	10	25		<3
11	23,3	10	26	35,8	3
12	24,6	55	27	36,6	3
13	25,2	9	28	37,4	10
14	25,8	26	29	38,5	6
15	26,4	100	30	39,5	13

20 Como se muestra en la Tabla 1, el cristal A no tiene sustancialmente ningún pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3° ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3° en la medición de difracción de rayos X de polvo del mismo mediante el uso de la longitud de onda de Cu-K α .

25 En contraste, un cristal de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que tiene picos de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3°, y dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3° en una medición de difracción de rayos X de polvo del mismo mediante el uso de la longitud de onda de Cu-K α puede denominarse "cristal B del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo" o simplemente "cristal B".
30

En la Fig. 2 se muestra un patrón de difracción de rayos X típico en una medición de difracción de rayos X del cristal B mediante el uso de la longitud de onda de Cu-K α . En la Tabla 2 se muestran los ángulos de difracción 2θ a los que se dan los picos de difracción cuyo cristal B en el patrón de difracción de rayos X mostrado en la Fig. 2, y las
35 intensidades relativas de los picos de difracción.

Tabla 2

Nº	Ángulo de difracción 2θ(°)	Intensidad relativa (%)	Nº	Ángulo de difracción 2θ(°)	Intensidad relativa (%)
1	13,1	5	16	28,6	37
2	14,5	100	17	29,3	21
3	15,5	3	18	29,9	19
4	16,7	5	19	30,7	8
5	18,6	25	20	31,4	14
6	20,1	58	21	32,0	14
7	21,0	36	22	32,8	3
8	21,9	15	23	33,2	20
9	22,6	18	24	34,0	5
10	23,7	64	25	35,0	8
11	24,6	3	26	35,56	6
12	25,6	18	27	-	<3
13	26,4	12	28	-	<3
14	27,0	27	29	39,2	7
15	27,6	12			

Como se muestra en la Tabla 2, el cristal B no tiene sustancialmente ningún pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8° ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4° en la medición de difracción de rayos X de polvo del mismo mediante el uso de la longitud de onda de Cu-Kα.

Como se ha descrito anteriormente, la medición de difracción de rayos X de polvo mediante el uso de la longitud de onda de Cu-Kα hace posible distinguir el cristal A y el cristal B de forma evidente uno de otro.

La medición de difracción de rayos X mediante el uso de longitud de onda de Cu-Kα puede realizarse usando un cristal pulverizado como una muestra y, por ejemplo, un goniómetro fabricado por Rigaku Corp., Mini Flex II, en las siguientes condiciones:

rayos X: Cu/30 kV/15 mA,
 filtro: filtro Kβ,
 rendija divergente: 1,25°,
 rendija receptora de luz: 0,3 mm,
 rendija de dispersión: 1,25°,
 anchura de la muestra: 0,02°,
 intervalo de exploración: 2,00 a 40,00°,
 número de veces de integración (o multiplicación): 1,
 velocidad de exploración: 2,0°/minuto,
 eje de exploración: 2θ/θ y
 desviación θ: 0°.

Cuando se mide la calorimetría de exploración diferencial (DSC) del cristal A, se muestra un pico endotérmico en el intervalo de 200 a 210 °C mientras que se muestra un pico exotérmico en el intervalo de 370 a 390 °C. Sin embargo, cuando se mide la calorimetría de exploración diferencial del cristal B, se muestra un pico endotérmico en el intervalo de 180 a 190 °C mientras que se muestra un pico exotérmico en el intervalo de 345 a 365 °C. Como se describe en este documento, la medición de DSC también hace posible distinguir el cristal A y el cristal B de forma evidente uno de otro.

Respecto a la medición de DSC, por ejemplo, se usa un calorímetro de exploración diferencial de tipo EXTER 6000, fabricado por SII Nano Technology Inc., para hacer posible realizar la medición en las siguientes condiciones:

intervalo de temperatura de medición: 25 a 500 °C,
 velocidad de aumento de temperatura: 10 °C/minuto,

recipiente: SUS cerrado herméticamente al aire,
cantidad de muestra: aproximadamente 0,4 a 0,7 mg,
referencia: α -alúmina que tiene un peso de aproximadamente 0,6 mg y
caudal de gas atmosférico: nitrógeno seco, aproximadamente 70 ml/minuto.

5 Puesto que el cristal A tiene un mayor pico endotérmico y un mayor pico exotérmico que el cristal B en la medición de DSC del mismo, el cristal A tiene una estabilidad térmica bastante mejor que el cristal B. Además, se considera que el cristal A tiene una estabilidad de almacenamiento bastante mejor que el cristal B (véase, por ejemplo, "Evaluation of the Stability of Solid Medicine and Application of Micro-Calorimeter thereto", Netsu Sokutei, vol.. 31, N° 2, páginas 80-86).

10 La solubilidad del cristal A en 100 g de agua varía de 0,7 a 1,1 g ($0,9 \pm 0,2$ g) a 25 °C. Por otro lado, el cristal B en 100 g de agua varía de 1,8 a 2,2 g ($2,0 \pm 0,2$ g) a 25 °C. Como se describe en este documento, la medición de la solubilidad de los mismos en agua también hace posible distinguir el cristal A y el cristal B de forma evidente uno de otro.

15 Cuando el cristal A extraído de una mezcla que contiene agua se seca a 50 °C a presión reducida, el contenido porcentual de agua restante en el cristal A, por ejemplo, es menor del 0,5% o, por ejemplo, es menor del 0,2%. Por otro lado, cuando el cristal B extraído de una mezcla que contiene agua se seca a 50°C a presión reducida, el contenido porcentual de agua que queda en el cristal B, por ejemplo, está dentro del intervalo del 0,5 al 2%. Cada uno de estos contenidos de agua porcentuales puede medirse mediante el uso de un valorador de humedad Karl Fisher. El cristal A se seca más fácilmente que el cristal B.

20 El ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que constituye el cristal A puede ser ácido (S)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico o ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico.

25 La pureza química del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que constituye el cristal A preferentemente es del 95% o mayor en peso del cristal A, más preferentemente del 98% o mayor en peso del mismo, aún más preferentemente del 99% o mayor del mismo. El exceso enantiomérico (porcentaje) del mismo es preferentemente del 95% o mayor, más preferentemente del 98% o mayor, incluso más preferentemente del 99% o mayor. Respecto al ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo, el ácido (S)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico puede ser excesivo o el ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico puede ser excesivo.

30 A continuación se describirá un proceso para producir el cristal A. Este proceso de producción incluye la etapa de calentar el cristal B en agua que tiene un pH de 3 a 9. Cuando el cristal B se calienta en agua que tiene un pH de 3 a 9, el cristal B puede convertirse en el cristal A.

35 En el presente proceso, el cristal A del ácido (S)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico se obtiene cuando se usa el cristal B del ácido (S)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. Cuando se usa el cristal B del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico, se obtiene el cristal A del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico.

40 La pureza química del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que constituye el cristal B es preferentemente del 95% o mayor en peso del cristal B, más preferentemente del 98% o mayor en peso del mismo, incluso más preferentemente del 99% o mayor en peso del mismo. El exceso enantiomérico del mismo es preferentemente del 95% o mayor, más preferentemente del 98% o mayor, incluso más preferentemente del 99% o mayor.

45 El cristal B puede producirse mediante un proceso conocido descrito en el documento US2009/0137819 o en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1997, págs. 763-768, o un proceso al que se aplica el proceso conocido. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un proceso de mezcla de una solución acuosa de una sal clorhidrato del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo con una base inorgánica para conseguir neutralizar la cristalización, un proceso de mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo con un ácido mineral para conseguir neutralizar la cristalización, y un proceso de mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo con un ácido mineral para conseguir neutralizar la cristalización, y después calentamiento del cristal resultante en un disolvente alcohólico tal como metanol. Se prefiere el proceso de mezcla de una solución acuosa de una sal clorhidrato del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo con una base inorgánica para conseguir neutralizar la cristalización. En estos procesos, el tratamiento con carbono activado puede realizarse antes de que la solución acuosa se mezcle con la base inorgánica o el ácido mineral para conseguir neutralizar la cristalización.

50 La cantidad de agua en la solución acuosa de la sal clorhidrato del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo es preferentemente de 0,5 a 20 partes en peso por parte en peso de la sal clorhidrato del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo, más preferentemente de 1 a 5 partes en peso por parte en peso del mismo.

65

La cantidad de agua en la solución acuosa de hidróxido sódico del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo es preferentemente de 0,5 a 20 partes en peso por parte en peso del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo, más preferentemente de 1 a 10 partes en peso por parte en peso del mismo.

- 5 La neutralización de la cristalización puede realizarse ajustando el pH preferentemente en el intervalo de 3 a 9, más preferentemente de 4 a 8.

10 Los ejemplos de la base inorgánica usada cuando se ajusta el pH incluyen hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico e hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato sódico. Los preferidos son los hidróxidos de metal alcalino y, el más preferido, es hidróxido sódico. La base inorgánica puede ser una sola especie del mismo o una mezcla de dos o más especies. La base inorgánica puede usarse en el estado en que está mezclada con agua.

15 Los ejemplos del mineral usado para ajustar el pH incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Se prefiere el ácido clorhídrico. Respecto al ácido mineral, puede usarse una sola especie del mismo, o pueden usarse dos o más especies. El ácido mineral puede usarse en el estado en que está mezclado con agua.

20 La temperatura cuando se ajusta el pH varía preferentemente de 0 a 40 °C, más preferentemente de 10 a 30 °C para mejorar el rendimiento del cristal B.

25 El presente proceso puede realizarse después de que la mezcla producida neutralizando la cristalización se someta a un tratamiento de separación sólido-líquido, tal como filtración o decantación, o sin extraer el cristal B de la mezcla producida neutralizando la cristalización. El tratamiento de separación sólido-líquido es preferentemente filtración. La temperatura en el tratamiento de separación sólido-líquido varía preferentemente de 0 a 40 °C, más preferentemente de 10 a 30 °C. El cristal B extraído puede someterse a un tratamiento de secado después de someterlo al tratamiento de lavado con agua o similar, o sin someterlo a ningún tratamiento de lavado. El tratamiento de secado se realiza a presión normal o a presión reducida, preferentemente en un intervalo de temperatura de 20 a 80 °C.

30 Desde el punto de vista de la eficacia de trabajo se prefiere que el presente proceso se realice sin extraer el cristal B de la mezcla producida neutralizando la cristalización.

35 Respecto al cristal B, el exceso enantiomérico del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo del mismo puede mejorarse sometiendo al cristal B a un tratamiento de purificación con una solución de ácido orgánico en agua. La solución de ácido orgánico en agua se prepara disolviendo un ácido orgánico en agua.

40 Los ejemplos del ácido orgánico usado en el tratamiento de purificación incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico y otros ácidos carboxílicos. El ácido orgánico preferible es ácido acético.

45 La concentración del ácido orgánico en la solución de ácido orgánico en agua es preferentemente del 0,2 al 3% en peso, más preferentemente del 0,5 al 2% en peso. Si la concentración del ácido orgánico en la solución de ácido orgánico en agua es menor del 0,2% en peso, el efecto de la purificación tiende a desaparecer. Si la concentración es mayor del 3% en peso, el rendimiento tiende a disminuir. La cantidad de agua usada en el tratamiento de purificación varía preferentemente de 1 a 8 partes en peso por partes en peso del cristal B suministrado al tratamiento de purificación.

50 El tratamiento de purificación del cristal B puede realizarse, específicamente, por un método de suspensión del cristal B en la solución de ácido orgánico en agua, un método de mezcla de una solución acuosa de una sal clorhidrato del ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo con ácido inorgánico para conseguir neutralizar la cristalización, y después añadir el ácido orgánico a la misma, un método de mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo con un ácido mineral para conseguir neutralizar la cristalización y añadir el ácido orgánico a la misma, o algún otro método. La temperatura para el tratamiento de purificación varía preferentemente de 0 a 40 °C, más preferentemente de 20 a 30 °C. El periodo para el tratamiento de purificación varía, por ejemplo, de 30 minutos a 10 horas.

60 Después de que la mezcla que contiene el cristal B se sometiera al tratamiento de purificación se somete a un tratamiento de separación sólido-líquido, tal como filtración o decantación, extrayendo de esta manera el cristal B, puede realizarse el presente proceso. Como alternativa, el presente proceso puede realizarse sin extraer el cristal B sometido al tratamiento de purificación de la mezcla. El tratamiento de separación sólido-líquido es preferentemente filtración. La temperatura en el tratamiento de separación sólido-líquido varía preferentemente de 0 a 40 °C, más preferentemente de 10 a 30 °C. El cristal B extraído puede someterse a un tratamiento de secado después de someterlo al tratamiento de lavado con agua o similar, o sin haberlo sometido a un tratamiento de lavado. El tratamiento de secado se realiza a presión normal o a presión reducida, preferentemente a una temperatura que
65 varía de 20 a 80 °C.

Desde el punto de vista de la eficacia de trabajo se prefiere realizar el presente proceso sin extraer de la mezcla el cristal B sometido al tratamiento de purificación.

5 La cantidad de agua en el presente proceso varía preferentemente de 1 a 20 partes en peso, más preferentemente de 2 a 10 partes en peso por parte en peso del cristal B. El agua puede usarse en solitario, o puede usarse en el estado de ser mezclada con un disolvente orgánico miscible con agua. Los ejemplos del disolvente orgánico miscible con agua incluyen disolventes alcohólicos que tienen 3 o menos átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol y 2-propanol, éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano y dioxanos, acetonitrilo, acetona y monometiléter de etilenglicol. El disolvente orgánico miscible con agua puede ser una sola especie del mismo o una mezcla de dos o más especies del mismo. Cuando se usa el disolvente orgánico miscible con agua, la cantidad de uso del disolvente orgánico preferentemente es menor que 1 parte en peso por parte en peso de agua.

10 El pH del agua en el presente proceso varía de 3 a 9. Para mejorar el rendimiento, el pH varía preferentemente de 4 a 8.

15 El ajuste del pH puede conseguirse mediante la adición de un ácido y/o una base. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido tartárico, ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato sódico y carbonato potásico e hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico. Pueden estar presentes cloruro sódico, acetato sódico o alguna otra sal.

20 Como un cristal de siembra, puede añadirse el cristal A. La cantidad de cristal de siembra a añadir varía preferentemente de 0,0005 a 0,2 partes en peso, más preferentemente de 0,001 a 0,1 partes en peso por parte en peso del cristal B.

25 La temperatura de calentamiento varía preferentemente de 40 a 100 °C, más preferentemente de 50 a 90 °C. El periodo de calentamiento varía preferentemente de 5 minutos a 24 horas, más preferentemente de 10 minutos a 15 horas.

30 El presente proceso se realiza, por ejemplo, mediante un método de calentamiento de una mezcla del cristal B y agua a una temperatura predeterminada y después añadiendo un ácido y/o una base a la misma, ajustando de esta manera el agua en la mezcla resultante a un pH de 3 a 9, o un método de adición de un ácido y/o una base a una mezcla del cristal B y agua, ajustando de esta manera el agua y la mezcla resultante a un pH de 3 a 9, y después calentando la mezcla.

35 La mezcla obtenida a través del presente proceso se somete opcionalmente a un tratamiento de enfriamiento y después se somete a un tratamiento de separación sólido-líquido, tal como filtración o decantación, en el que puede extraerse el cristal A. El tratamiento de separación sólido-líquido preferentemente es filtración. La temperatura en el tratamiento de separación sólido-líquido puede seleccionarse del intervalo desde el punto de solidificación del agua al punto de ebullición de la misma. La temperatura varía preferentemente de 0 a 70 °C, más preferentemente de 10 a 60 °C. El cristal A extraído puede someterse a un tratamiento de lavado. En el tratamiento de lavado, por ejemplo, puede usarse agua. El cristal A extraído puede someterse a un tratamiento de secado después de someterlo al tratamiento de lavado con agua o similar, o sin haberlo sometido al tratamiento de lavado. El tratamiento de secado se realiza a presión normal o a presión reducida, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 80 °C.

Ejemplos

50 En lo sucesivo en este documento, la invención se describirá con más detalle mediante los siguientes ejemplos.

<Ejemplo de Síntesis 1>

Síntesis de 4-cloro- β -nitroestireno:

55 A 1066,8 g de ácido acético se le añadieron 200,14 g (1,356 moles) de 4-clorobenzaldehído y 153,4 g (1,429 moles) de bencilamina, y los componentes añadidos se disolvieron en el ácido. Esta solución se calentó a 78 °C y se añadieron 325,7 g (5,336 mol) de nitrometano gota a gota a la misma de 78 a 80 °C durante 2 horas y 50 minutos. Posteriormente, la solución se agitó a aproximadamente 79 °C durante 40 minutos. A continuación, se añadieron 60 1016 g de agua gota a gota a la misma a aproximadamente 50 °C durante 2 horas y 25 minutos. La mezcla se enfrió a aproximadamente 10 °C y se agitó de 6 a 10 °C durante 1 hora y 50 minutos. Los cristales obtenidos se filtraron y se lavaron con 1016,2 g de agua. Los cristales húmedos se disolvieron en 572,8 g de tolueno a aproximadamente 50 °C. El resultante se separó en dos fases, y la fase acuosa del mismo se retiró. La fase restante se lavó con 330,8 g de agua. Mediante HPLC, se analizaron 803,24 g de la fase tolueno. Como resultado, la fase contenía 253,8 g de 4-cloro- β -nitroestireno. El rendimiento del mismo fue del 97,1%.

<Ejemplo de Síntesis 2>

Síntesis de (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilacetato de etilo:

- 5 En una atmósfera de nitrógeno, 3730 g de una solución que contenía 4-cloro- β -nitroestireno (1492 g, 8,1 mol) en tolueno se mezcló con una solución obtenida disolviendo 34 g (0,0082 mol) de (R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]tiourea, que se produjo por el método descrito en el documento US2006/0161006, en 100 g de tolueno. A la mezcla resultante, se le añadieron 3905 g (24,4 mol) de malonato de dietilo a aproximadamente 20 °C. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando 5648 g de una solución que contenía 2598 g de (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilacetato de etilo en tolueno. El rendimiento fue del 93%. La solución resultante en tolueno se extrajo parcialmente, y después se verificó por HPLC que se había producido (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilacetato de etilo.

<Ejemplo de Síntesis 3>

- 15 Síntesis de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-2-oxipirrolidin-3-carbonato de etilo:

- 20 En una atmósfera de nitrógeno, a 7144 g de 2-propanol se le añadieron 5646 g de una solución que contenía 2597 g (7,55 mol) de (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilacetato de etilo, producido en el Ejemplo de Síntesis 2, en tolueno, y 519 g de níquel desarrollado, PL9T (fabricado por Kawaken Fine Chemicals Col., Ltd.), tal como para hacer que los componentes reactivos reaccionen entre sí a una presión de hidrógeno de 0,5 MPa (presión manométrica) a aproximadamente 70 °C. Después del final de la reacción, el catalizador de níquel se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al producto concentrado se le añadieron 3392 g de 1,2-diclorobenceno. Esta solución se analizó por HPLC. Como resultado, la solución contenía 1618 g de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-2-oxipirrolidin-3-carbonato de etilo.

<Ejemplo de Síntesis 4>

- 30 Síntesis de una sal clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico:

- 35 A 7035 g de una solución que contenía 1618 g de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-2-oxipirrolidin-3-carbonato de etilo producida en el Ejemplo de Síntesis 3, en 1,2-diclorobenceno se le añadieron 2425 g de agua y 3236 g de ácido clorhídrico al 35% y después la solución se agitó a aproximadamente 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió, y después se separó en dos fases. A la fase acuosa se le añadieron 3392 g de 1,2-diclorobenceno para lavar la fase, y después la solución se separó de nuevo en dos fases. La fase acuosa resultante se calentó y se llevó a reflujo, y después se añadieron 8417 g de tolueno a la misma de 70 a 90 °C. Hasta que la temperatura de la solución interna alcanzó los 110 °C, la solución se deshidrató azeotrópicamente para retirar el agua por destilación. A continuación, el tolueno se retiró por destilación hasta que la temperatura interna alcanzó los 111 °C. A ésta se le añadieron 143 g de agua y 2494 g de acetonitrilo y la mezcla se enfrió. La solución se agitó después a aproximadamente 20 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró, se lavó con un líquido mixto de 63 g de agua y 2494 g de acetonitrilo y después se secó. Esto dio 1361 g de una sal clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. La sal se analizó en las condiciones de análisis de pureza óptica por HPLC descritas más adelante. Como resultado, el exceso enantiomérico de la misma fue del 99,4%.

- 45 (Condiciones para el análisis de pureza óptica por HPLC)

- 50 columna: CROWNPAK CR(+) (4,6 mm x 250 mm),
fase móvil: agua, el pH de la misma se ajustó a 2 con HClO₄,
caudal: 2,0 ml/minuto,
temperatura de la columna: 40 °C y
detector: UV 220 nm.

<Ejemplo Comparativo 1>

- 55 De acuerdo con el proceso descrito en el documento US2009/0137819, se añadieron 80,0 g de una sal clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico, cuyo exceso enantiomérico era del 99,4%, a 163 g de agua para disolver la sal en agua. A la solución resultante, se le añadieron 0,9 g de carbono activado, y después la suspensión obtenida se agitó a aproximadamente 40 °C durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla se filtró a aproximadamente 40 °C y el residuo se lavó con 73 g de agua. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron para preparar una solución acuosa de la sal clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. Una solución acuosa de hidróxido sódico se añadió gota a gota a la misma, y la concentración del hidróxido sódico se ajustó a aproximadamente el 14% en peso a aproximadamente 22 °C, para ajustar el pH de la mezcla a 7-8. De esta manera, se hicieron precipitar cristales. En otras palabras, se realizó la neutralización de la cristalización. La mezcla se filtró para extraer los cristales, y los cristales extraídos se lavaron con 17,4 g de agua y después se secaron a 50 °C a presión reducida para producir 64,2 g de cristales de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico.

Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente y se pulverizaron. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo descritas más adelante. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8° ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 21,0°, 26,9° y 29,8°. Resumiendo, se verificó que los cristales producidos neutralizando la cristalización eran el cristal B.

(Condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo)

10 rayos X: Cu/30 kV/15 mA,
 goniómetro: goniómetro, Mini Flex II
 filtro: filtro K β ,
 rendija divergente: 1,25°,
 rendija receptora de luz: 0,3 mm,
 15 rendija de dispersión: 1,25°,
 anchura de muestreo: 0,02°,
 intervalo de exploración: 2,00 a 40,00°,
 número de veces de integración (o multiplicación): 1,
 velocidad de exploración: 2,0°/minuto,
 20 eje de exploración: $2\theta/\theta$, y
 desviación θ : 0°.

<Ejemplo 1>

25 El cristal B (16 g) producido en el Ejemplo Comparativo 1 se mezcló con 75 g del filtrado producido por la filtración cuando los cristales se extrajeron en el Ejemplo Comparativo 1 (el filtrado contenía, como componentes principales del mismo, agua, hidróxido sódico y cloruro sódico). El pH de la mezcla resultante, es decir, el pH del agua en la mezcla era de 7,5 a 7,6. Esta mezcla se calentó a aproximadamente 65 °C y el cristal B se agitó en agua, cuyo pH era de 7 a 8 durante 1 hora y después se enfrió a 50 °C. La mezcla enfriada se filtró para extraer los cristales. Los cristales extraídos se lavaron con 25 g de agua y después se secaron a 50 °C a presión reducida para producir cristales de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. El rendimiento de los mismos a partir de la sal clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico fue del 82%.

35 Los cristales se analizaron en las condiciones de análisis de pureza óptica por HPLC mencionadas anteriormente. Como resultado, el exceso enantiomérico de los mismos fue del 99,8%.

Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente y se pulverizaron. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo mencionadas anteriormente. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3° ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 9,3°, 12,7° y 25,0°. Resumiendo, se verificó que los cristales resultantes eran el cristal A.

<Ejemplo 2>

45 El cristal B (16 g) producido en el Ejemplo Comparativo 1 se mezcló con 74 g del filtrado producido por la filtración cuando los cristales se extrajeron en el Ejemplo Comparativo 1 (el filtrado contenía, como componentes principales del mismo, agua, hidróxido sódico y cloruro sódico). A esto se le añadieron 11,5 g de 3 mol/l de ácido clorhídrico para producir una mezcla que tenía un pH de 3,2 a 3,3. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 65 °C y el cristal B se agitó en agua, cuyo pH era de 3 a 4, durante 2 horas, y después se enfrió a 50 °C. La mezcla enfriada se filtró para extraer los cristales. Los cristales extraídos se lavaron con 25 g de agua y después se secaron a 50 °C a presión reducida para producir cristales de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. El rendimiento de los mismos a partir de la sal clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico fue del 47%.

55 Los cristales se analizaron en las condiciones de análisis de pureza óptica por HPLC mencionadas anteriormente. Como resultado, el exceso enantiomérico de los mismos fue del 99,9%.

Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente y se pulverizaron. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo mencionadas anteriormente. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3° ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 9,3°, 12,7° y 25,0°. Resumiendo, se verificó que los cristales resultantes eran el cristal A.

65

<Ejemplo de Síntesis 5>

A 120 g de agua se le añadieron 60,0 g de una sal clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico, cuyo exceso enantiomérico era del 99,2%, para disolver la sal en agua. A la solución resultante se le añadieron 0,6 g de carbono activado y después la suspensión se agitó a aproximadamente 40 °C. Posteriormente, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con 54 g de agua. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron entre sí, y después se añadió una solución acuosa (aproximadamente del 15% en peso) de hidróxido sódico gota a gota a la misma, a aproximadamente 25 °C para ajustar el pH de la mezcla a 7-8. De esta manera, se hicieron precipitar cristales. En otras palabras, se realizó la neutralización de la cristalización. A la mezcla resultante se le añadieron 1,7 ml de ácido acético a 25 °C para ajustar el pH 4-5. Posteriormente, la mezcla se filtró para extraer los cristales, y después los cristales extraídos se lavaron con 14,8 g de agua para producir 101,2 g de cristales de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico.

Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente, y el ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico se analizó entonces cuantitativamente en las condiciones de análisis por HPLC descritas más adelante. La cantidad de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico puro en los cristales resultantes fue de 43,8 g y el rendimiento de los mismos fue del 85%.

(Condiciones del análisis por HPLC)

columna: CAPCELL PAK C8 DD (4,6 mm x 150 mm, 5 µm),
 fase móvil: líquido A = solución al 0,1% de ácido fosfórico en agua, y
 líquido B = acetonitrilo,
 gradiente de fase móvil:
 líquido B: 10% al inicio → 60% a los 20 minutos → 60% a los 35 minutos → 10% a los 35,1 minutos → 45 minutos,
 caudal: 1 ml/minuto
 temperatura de la columna: 30 °C, y
 detector: UV 210 nm.

Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente, se secaron y pulverizaron. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo mencionadas anteriormente. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8° ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 21,0°, 26,9° y 29,9°. Resumiendo, se verificó que los cristales resultantes eran el cristal B.

<Ejemplo 3>

El cristal B (33 g; la cantidad de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico puro: 14,3 g) producido en el Ejemplo de Síntesis 5 se mezcló con 71 g del filtrado producido por la filtración cuando los cristales se extrajeron en el Ejemplo de Síntesis 5 (el filtrado contenía, como componentes principales del mismo, agua, ácido acético e hidróxido sódico), para preparar una mezcla que tenía un pH de 4 a 5. Esta mezcla se calentó de 85 a 87 °C y el cristal B se agitó en agua, cuyo pH era de 4 a 5, durante 20 minutos, y después se enfrió a 50 °C. La mezcla enfriada se filtró. El residuo se lavó con 25 g de agua y después se secó a 50 °C a presión reducida produciendo cristales de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. El rendimiento de los mismos a partir de la sal clorhidrato de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico fue del 90%.

Los cristales se analizaron en las condiciones de análisis de pureza óptica por HPLC mencionadas anteriormente. Como resultado, el exceso enantiomérico de los mismos fue del 99,3%.

Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente y se pulverizaron. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo mencionadas anteriormente. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3° ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 8,9°, 12,3° y 25,2°. Resumiendo, se verificó que los cristales resultantes eran el cristal A.

<Ejemplo 4>

El cristal B (33 g; la cantidad de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico puro: 14,3 g) producido en el Ejemplo de Síntesis 5 se mezcló con 71 g del filtrado producido mediante la filtración cuando los cristales se extrajeron en el Ejemplo de Síntesis 5 (el filtrado contenía, como componentes principales del mismo, agua, ácido acético e hidróxido sódico), para preparar una mezcla que tenía un pH de 4 a 5. Esta mezcla se calentó de 65 a 71 °C y el cristal B se agitó en agua, cuyo pH era de 4 a 5, durante 1 hora y 40 minutos, y después se enfrió a 50 °C. La

mezcla enfriada se filtró. El residuo se lavó con 25 g de agua y después se secó a 50 °C a presión reducida para producir cristales de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. El rendimiento de los mismos a partir de la sal clorhidrato de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico fue del 89%.

- 5 Los cristales se analizaron en las condiciones de análisis de pureza óptica por HPLC mencionadas anteriormente. Como resultado, el exceso enantiomérico de los mismos fue del 99,9%.

Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente y se pulverizaron. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo mencionadas anteriormente. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3° ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 8,9°, 12,3° y 25,2°. Resumiendo, se verificó que los cristales resultantes eran el cristal A.

15 <Ejemplo 5>

El cristal B (33 g; la cantidad de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico puro: 14,3 g) producido en el Ejemplo de Síntesis 5 se mezcló con 71 g del filtrado producido por la filtración cuando los cristales se extrajeron en el Ejemplo de Síntesis 5 (el filtrado contenía, como componentes principales del mismo, agua, ácido acético e hidróxido sódico), para preparar una mezcla que tenía un pH de 4 a 5. Esta mezcla se calentó de 51 a 52 °C y el cristal B se agitó en agua, cuyo pH era de 4 a 5, durante 10 horas y después se enfrió a 50 °C. La mezcla enfriada se filtró. El residuo se lavó con 25 g de agua y después se secó a 50 °C a presión reducida para producir cristales de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. El rendimiento de los mismos a partir de la sal clorhidrato de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico fue del 85%.

25 Los cristales se analizaron en las condiciones de análisis de pureza óptica por HPLC mencionadas anteriormente. Como resultado, el exceso enantiomérico de los mismos fue del 99,9%.

Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente y se pulverizaron. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo mencionadas anteriormente. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3° ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 9,3°, 12,7° y 25,0°. Resumiendo, se verificó que los cristales resultantes eran el cristal A.

35 <Ejemplo 6>

A 81 g de agua se le añadieron 40,0 g de una sal clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico, para disolver la sal en agua. A la solución resultante se le añadieron 0,4 g de carbono activado y después la suspensión se agitó a aproximadamente 45 °C durante 40 minutos. Posteriormente, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con 37 g de agua. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron entre sí, y después se añadió una solución acuosa (aproximadamente 14% en peso) de hidróxido sódico gota a gota a la misma, a aproximadamente 25 °C para ajustar el pH de la mezcla a 7,3. De esta manera, se hicieron precipitar los cristales. En otras palabras, se realizó la neutralización de la cristalización. A la mezcla resultante que contenía el cristal B se le añadieron 0,3 ml de ácido acético a 25 °C para ajustar el pH a 4,8. Posteriormente, la mezcla se calentó y el cristal B se agitó en agua que tenía un pH de 4 a 5 de 67 a 70 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 50 °C y después se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró después para extraer los cristales, y después los cristales extraídos se lavaron con 61 g de agua. Los cristales lavados se secaron después a 53 °C a presión reducida para producir 30,9 g de cristales de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. El rendimiento de los mismos a partir de la sal clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico fue del 90%.

Los cristales se analizaron en las condiciones de análisis de pureza óptica por HPLC mencionadas anteriormente. Como resultado, el exceso enantiomérico de los mismos fue del 99,9%.

55 Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente y se pulverizaron. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo mencionadas anteriormente. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3°, ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 9,3°, 12,7° y 25,0°. Resumiendo, se verificó que los cristales resultantes eran el cristal A.

60 <Ejemplo Comparativo 2>

De acuerdo con el proceso descrito en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1997, págs. 763-768, se mezclaron 6,1 g de ácido (R)-3-(4-clorofenil)glutaramida con hidróxido sódico (2,6 moles por mol de ácido (R)-3-

(4-clorofenil)glutaramida) en agua. Mientras la mezcla se enfriaba en un baño de hielo, se añadió hipoclorito sódico (1,6 moles por mol de ácido (R)-3-(4-clorofenil)glutaramida) a la mezcla para ajustar el pH a 11. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se añadieron gota a gota 1 mol/l de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la mezcla a 7,5, precipitando de esta manera los cristales. En otras palabras, se consiguió neutralizar la cristalización. Los cristales se extrajeron por filtración y los cristales filtrados se trataron en metanol a reflujo. Los cristales se filtraron después, se lavaron y se secaron para producir el cristal I. Se añadió metanol al filtrado obtenido cuando se extrajeron los cristales, y después el filtrado al que se había añadido metanol se trató mientras se calentaba y se llevaba a reflujo. Posteriormente, los cristales resultantes se filtraron, se lavaron y se secaron para producir el cristal II. El rendimiento fue del 23%.

Cada uno de los cristales I y II se extrajo parcialmente y se pulverizó. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo mencionadas anteriormente. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8°, ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 21,0°, 27,0° y 29,9°. Resumiendo, se verificó que cada uno de los cristales resultantes era el cristal B.

<Ejemplo de Referencia 1>

El cristal B (16 g) producido en el Ejemplo Comparativo 1 se mezcló con 76 g de metanol, y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 65 °C y después se agitó durante 20 horas. La mezcla se enfrió después a 50 °C. La mezcla enfriada se filtró para extraer los cristales, y después los cristales extraídos se lavaron con 40 g de metanol y después se secaron a 50 °C a presión reducida para producir cristales de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. El rendimiento de los mismos a partir de la sal clorhidrato de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico fue del 86%.

Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente y se pulverizaron. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo mencionadas anteriormente. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8°, ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 21,0°, 26,9° y 29,9°. Resumiendo, se verificó que los cristales resultantes eran el cristal B.

<Ejemplo de Referencia 2>

El cristal B (16 g) producido en el Ejemplo Comparativo 1 se mezcló con 79 g del filtrado producido mediante la filtración cuando los cristales se extrajeron en el Ejemplo Comparativo 1 (el filtrado contenía, como componentes principales del mismo, agua, hidróxido sódico y cloruro sódico). A esto se le añadieron 6,8 g de una solución acuosa (aproximadamente un 14% en peso) de hidróxido sódico para producir una mezcla que tenía un pH de 10. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 65 °C y después el cristal B se agitó en agua que tenía un pH de 10 durante 24 horas. La mezcla se enfrió después a 50 °C. La mezcla enfriada se filtró para extraer los cristales, y los cristales extraídos se lavaron con 24 g de agua y después se secaron a 50 °C a presión reducida para producir cristales de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. El rendimiento de los mismos a partir de la sal clorhidrato de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico fue del 67%.

Los cristales resultantes se extrajeron parcialmente y se pulverizaron. Los cristales pulverizados se analizaron después en las condiciones de análisis de difracción de rayos X de polvo mencionadas anteriormente. Como resultado, no se observó un pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8°, ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4°. Los picos de difracción se observaron a ángulos de difracción 2θ de 21,0°, 27,0° y 29,9°. Resumiendo, se verificó que los cristales resultantes eran el cristal B.

<Ejemplo de Ensayo 1>

Respecto a cada cristal A producido de acuerdo con el mismo proceso que en el Ejemplo 1 y cada cristal B producido de acuerdo con el mismo proceso que en el Ejemplo Comparativo 1, se usó un dispositivo fabricado por SII Nano Technology Inc., EXTER 6000, para medir la DSC de los mismos en las condiciones de análisis calorimétrico de exploración diferencial descritas más adelante. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Como se muestra en la Tabla 3, el cristal A mostró un mayor pico endotérmico y un mayor pico exotérmico que el cristal B. Por esta razón, el cristal A tiene una estabilidad térmica bastante mejor que el cristal B. Además, se espera que el cristal A tenga una estabilidad durante el almacenamiento mucho mejor que el cristal B.

(Condiciones del análisis calorimétrico de exploración diferencial)

intervalo de temperatura de medición: de 25 a 500 °C,
 velocidad de aumento de temperatura: 10 °C/minuto,
 recipiente: SUS cerrado herméticamente al aire,
 cantidad de muestra: aproximadamente de 0,4 a 0,7 mg,
 referencia: α -alúmina que tiene un peso de aproximadamente 0,6 mg, y
 caudal de gas atmosférico: nitrógeno seco, aproximadamente 70 ml/minuto.

Tabla 3

	Cristal A	Cristal B
Pico endotérmico	203 °C	187 °C
Pico exotérmico	386 °C	349 °C

<Ejemplo de Ensayo 2>

Respecto a cada cristal A producido de acuerdo con el mismo proceso que en el Ejemplo 1 y cada cristal B producido de acuerdo con el mismo proceso que en el Ejemplo Comparativo 1, se midió la solubilidad de los mismos en 100 g de agua. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

	Cristal A	Cristal B
25 °C	0,88 g	1,98 g
40 °C	1,16 g	-
55 °C		2,59 g
75 °C	2,20 g	2,86 g

El ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo se ha desarrollado como una materia prima para medicamentos o como un intermedio de los mismos. La invención es industrialmente aplicable como un nuevo cristal con una estabilidad mucho mejor de este compuesto, y un proceso para producir el cristal.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cristal A de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo, que tiene picos de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8° y dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4° en una medición de difracción de rayos X de polvo del cristal A mediante el uso de la longitud de onda de $\text{Cu-K}\alpha$, y dicho cristal A no tiene sustancialmente ningún pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3°, ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3° en una medición de difracción de rayos X de polvo del cristal A mediante el uso de la longitud de onda de $\text{Cu-K}\alpha$.
- 10 2. Cristal A de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo es ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico.
- 15 3. Un proceso para producir el siguiente cristal A, que comprende la etapa de calentar el siguiente cristal B en agua que tiene un pH de 3 a 9; en el que
- 20 el cristal A es un cristal de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que tiene picos de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 8,7 a 9,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 12,2 a 12,8°, y dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 24,8 a 25,4° en una medición de difracción de rayos X de polvo del cristal mediante el uso de la longitud de onda de $\text{Cu-K}\alpha$, y el cristal A no tiene sustancialmente ningún pico de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3° ni dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3° en una medición de difracción de rayos X de polvo del cristal A mediante el uso de la longitud de onda de $\text{Cu-K}\alpha$; y
- 25 en el que
- 30 el cristal B es un cristal de ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo que tiene picos de difracción dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 20,8 a 21,4°, dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 26,7 a 27,3° y dentro del intervalo de un ángulo de difracción 2θ de 29,7 a 30,3° en una medición de difracción de rayos X de polvo del cristal mediante el uso de la longitud de onda de $\text{Cu-K}\alpha$.
- 35 4. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la etapa de calentar el cristal B se realiza a una temperatura dentro del intervalo de 40 a 100 °C.
5. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la etapa de calentar el cristal B se realiza a una temperatura dentro del intervalo de 50 a 90 °C.
- 40 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo del cristal A y el ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico ópticamente activo del cristal B son ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico, respectivamente.

Fig. 1

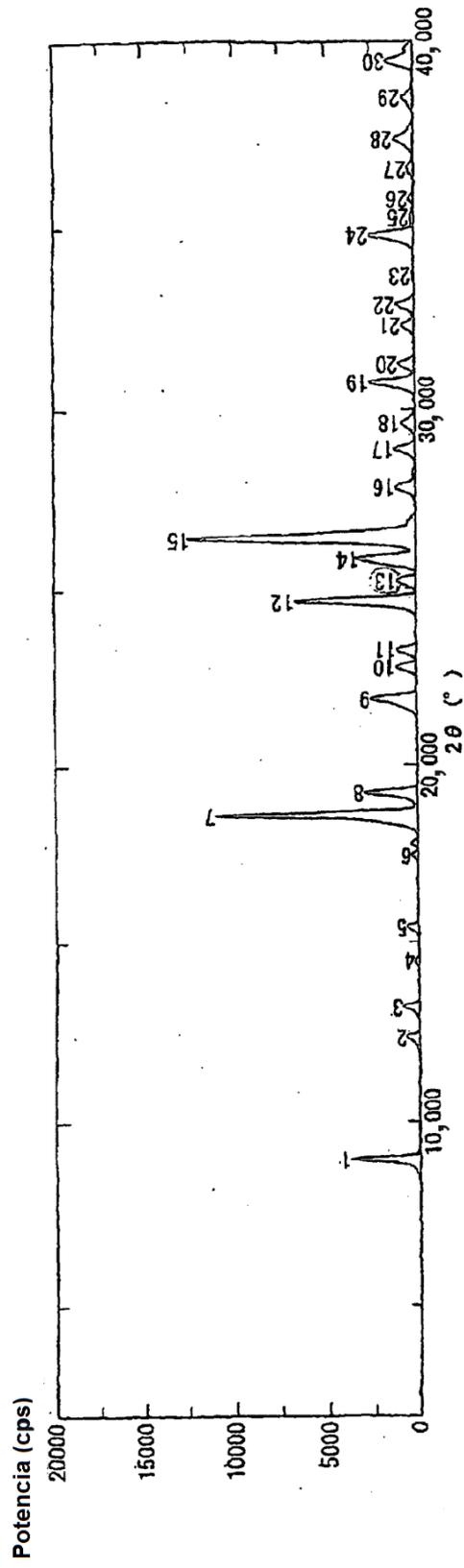


Fig. 2

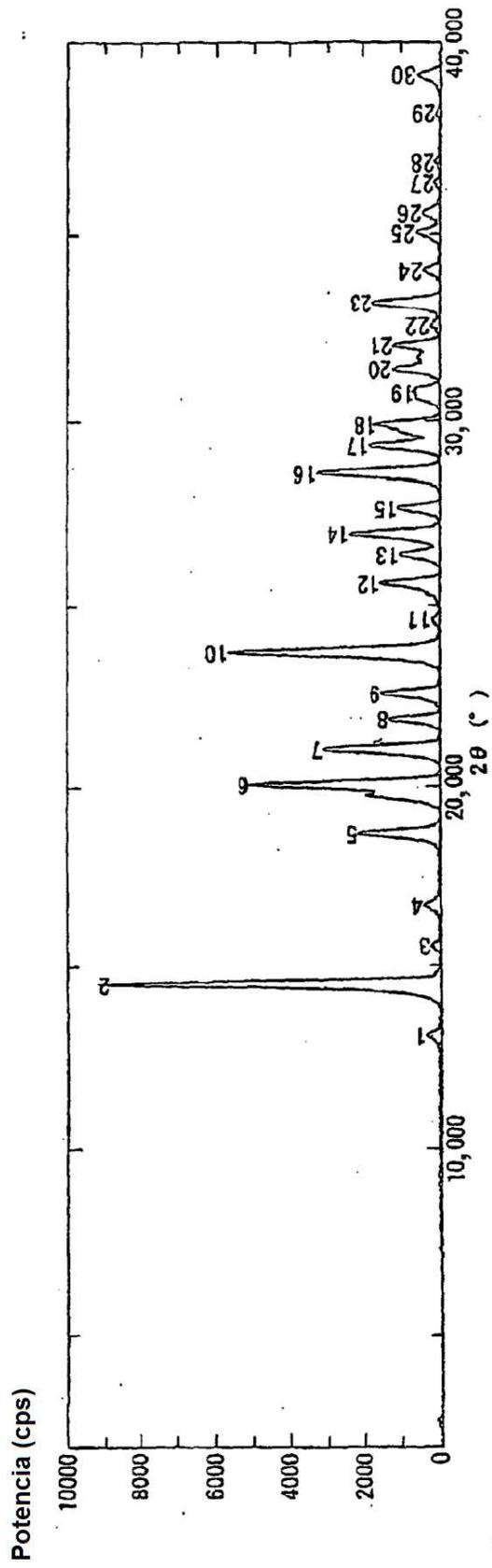


Fig. 3

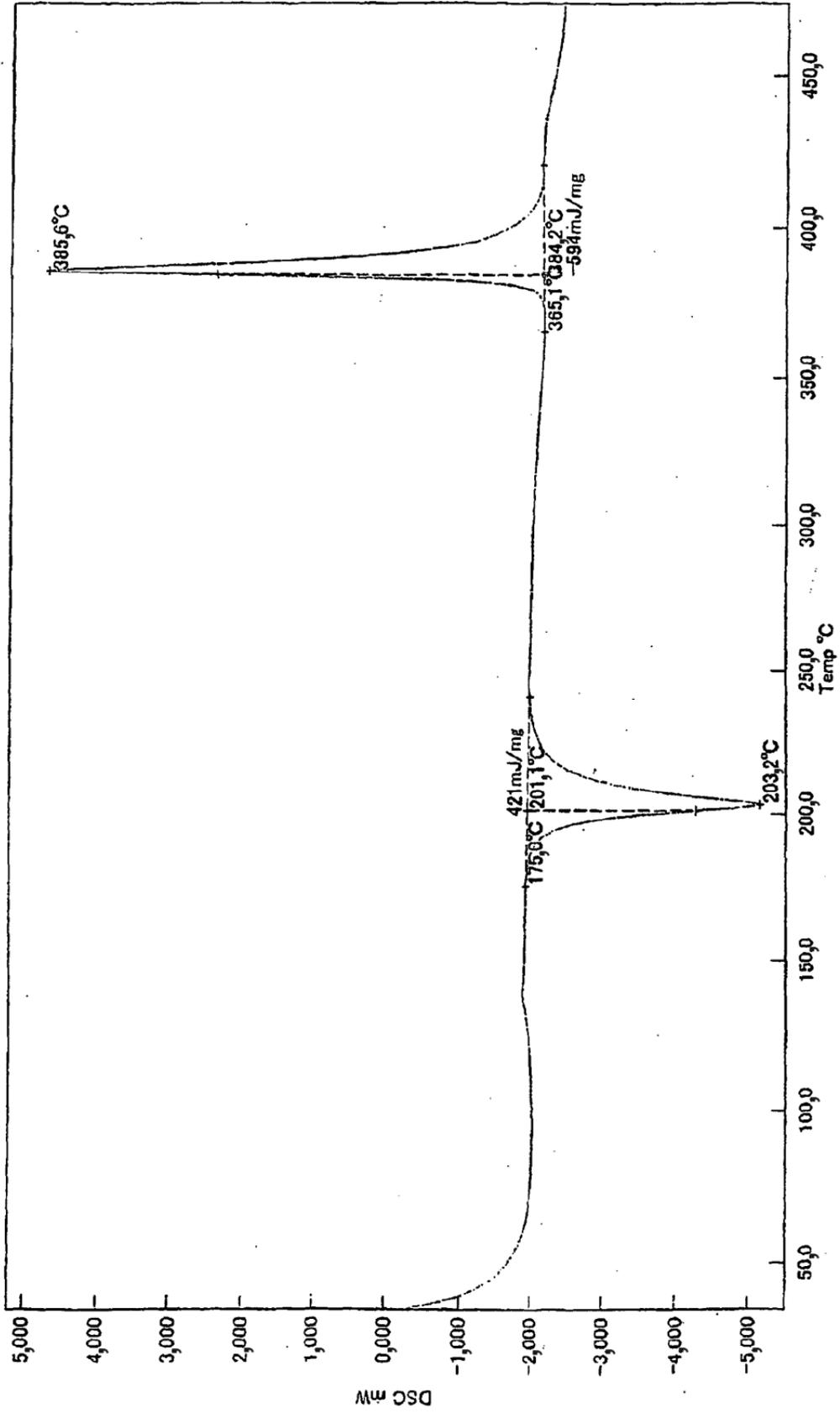


Fig. 4

