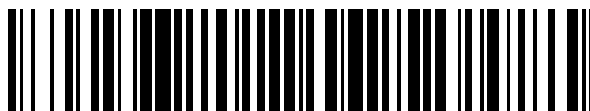


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 434**

51 Int. Cl.:

C07C 45/29 (2006.01)

C07C 209/28 (2006.01)

C07C 209/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2010 E 10191442 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2327684**

54 Título: **Proceso para la preparación de cinacalcet e intermediarios del mismo**

30 Prioridad:

26.11.2009 IT MI20092079

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

09.12.2015

73 Titular/es:

**DIPHARMA FRANCIS S.R.L. (100.0%)
Via Bissone, 5
20021 Baranzate (MI), IT**

72 Inventor/es:

**ALLEGRINI, PIETRO;
ATTOLINO, EMANUELE y
ROSSI, DAVIDE**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 553 434 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

Proceso para la preparación de cinacalcet e intermediarios del mismo

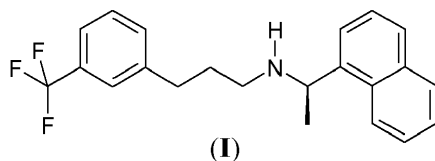
5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de (*R*)-(1-Naftalen-1-il-etil)-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-amina o de una sal de ella, en particular el clorhidrato, e intermediarios útiles en su síntesis.

10 Antecedentes tecnológicos

El cinacalcet, específicamente el (*R*)-(1-Naftalen-1-il-etil)-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-amina de fórmula (I), es un compuesto conocido con acción anti-hiperparatiroidal, comercializado como el clorhidrato.

15



20

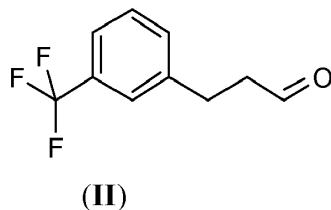
25

La patente de los Estados Unidos 6.211.244 describe su síntesis por la condensación del 1-acetil naftaleno y 3-[3-(trifluorometil)fenil]propilamina en presencia de isopropóxido de titanio y la subsiguiente reducción de la imina resultante con cianoborohidruro de sodio. El compuesto obtenido (una base racémica de Cinacalcet) se resuelve después por la separación de los enantiómeros con una columna cromatográfica quiral.

30

Drugs of the Future 2002, 27(9), 832 reporta un proceso similar para la preparación de Cinacalcet a partir del 3-[3-(trifluorometil)fenil]-propionaldehído de fórmula (II)

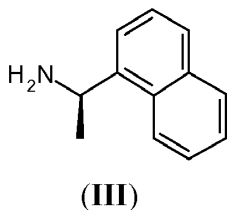
35



40

y (*R*)-1-(1-naftil)etilamina de fórmula (III)

45



50

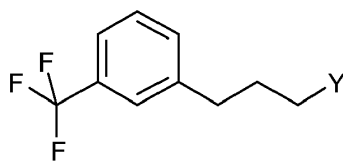
mediante la formación de una imina intermediaria y la subsiguiente reducción con cianoborohidruro de sodio.

55

Se puede observar que los procesos mencionados, hacen uso de reactivos tóxicos, tal como el cianoborohidruro de sodio, o involucran la resolución del racemato, que afecta significativamente los costos.

60

Por otra parte, el documento WO 06/125026 sugiere la síntesis del Cinacalcet de fórmula (I) mediante la reacción entre un agente alquilante de fórmula (IV) derivado del 3-[3-(trifluorometil)fenil]propanol

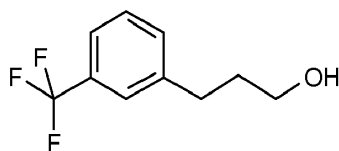


(IV)

en donde Y es un grupo saliente, y (*R*)-1-(1-naftil)etilamina de fórmula (III).

El proceso mencionado involucra el uso de un gran exceso del agente alquilante (IV) para obtener Cinacalcet libre de (*R*)-1-(1-naftil)etilamina (III), lo que afecta negativamente los costos y los tiempos de producción y es, por lo tanto, poco adecuado para la aplicación industrial.

Además, la preparación de un compuesto de fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (V)



(V)

frecuentemente resulta en rendimientos bajos o no reproducibles.

Con respecto a esto, el proceso descrito en Tetrahedron Letters 2004, 45(45), páginas 8355-8358 para preparar un compuesto análogo de fórmula (II) supera las desventajas anteriormente mencionadas. Además, los procesos de oxidación sobre una variedad de sustratos alcohólicos descritos en "Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones" sección 2,4: "Albright-Onodera Oxidation (Phosphorous Pentoxide-Mediated Moffatt Oxidation)", Springer, 2006, páginas 118-120 o en Journal of American Chemical Society 1965, 87, páginas 4651-4652 o en Journal of Organic Chemistry 1987, 52, páginas 5621-5622 o en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1993, vol. 3, núm. 6, páginas 1283-1286 también sufren de las desventajas anteriormente mencionadas.

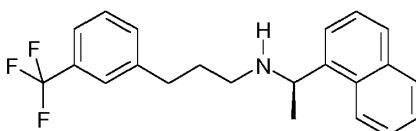
Por lo tanto, existe la necesidad de una ruta sintética alternativa que proporcione Cinacalcet o una sal del mismo con elevada pureza, a partir de materiales de partida de bajo costo.

Resumen de la invención

Se ha encontrado un proceso alternativo que permite obtener Cinacalcet o una sal del mismo a partir de materiales de partida no tóxicos, no costosos, y con pocos pasos de síntesis. Ello hace el proceso de la invención más ventajoso que los procesos conocidos.

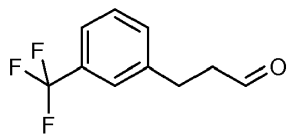
Descripción detallada de la invención

El objeto de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



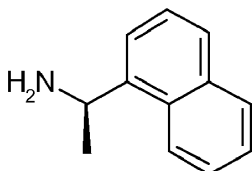
(I)

que comprenda la aminación reductiva de un compuesto de fórmula (II)



(II)

5
10 mediante la reacción con (*R*)-1-(1-naftil)etilamina de fórmula (III) o una sal de la misma



(III)

15
20 en presencia de un agente reductor selectivo de las iminas.

25 Un agente reductor selectivo de las iminas se selecciona, por ejemplo, del grupo que comprende triacetoxiborohidruro de sodio; el sistema InCl_3 /triethylsilano; el sistema $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ /polimetilhidrosiloxano; Bu_2SnClH ; Bu_2SnIH ; el sistema $\text{PhMe}_2\text{SiH}/\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$; $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ /gel de sílice; $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ e hidrógeno en condiciones de hidrogenación catalítica; preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio.

30 Una sal de un compuesto de fórmula (I) o (III) es preferentemente una sal aceptable farmacéuticamente, por ejemplo el clorhidrato, maleato, sulfato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato y tartrato, preferentemente la sal de clorhidrato.

El sistema InCl_3 /triethylsilano puede estar en presencia de una sal de $\text{Fe}(\text{II})$ o $\text{Zn}(\text{II})$, por ejemplo, FeSO_4 .

35 Los agentes reductores selectivos de las iminas reportados anteriormente están disponibles y/o conocidos comercialmente. Por ejemplo, el triacetoxiborohidruro de sodio está comercialmente disponible o puede prepararse *in situ* a partir de ácido acético y borohidruro de sodio.

40 La hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo con hidrógeno y un catalizador metálico homogéneo o heterogéneo, basado en paladio, platino, níquel, rodio o rutenio, usando hidrógeno bajo una presión que puede comprender entre aproximadamente 1 atm y 20 atm.

Cuando el catalizador metálico es heterogéneo, es preferentemente depositado sobre un portador inerte, tal como carbón, hidróxido de bario, alúmina, carbonato de calcio, preferentemente carbón. La concentración del metal en el portador puede comprender entre aproximadamente 1 % y 30 %, preferentemente entre 5 % y 10 %.

45 La aminación reductiva se realiza preferentemente en presencia de un solvente seleccionado de un solvente dipolar aprótico, típicamente dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo y dimetilsulfóxido; un éter, típicamente tetrahidrofurano o dioxano; un alcohol lineal o ramificado de C_1 - C_6 , preferentemente un alcohol lineal o ramificado de C_1 - C_4 tal como el metanol, etanol o isopropanol; un ácido carboxílico de C_1 - C_6 tal como el ácido acético o propiónico; o una mezcla de dos o más, preferentemente dos o tres, de los mencionados solventes; o en agua o en una solución acuosa de un ácido prótico orgánico o mineral tal como el ácido trifluoroacético, metanosulfónico y clorhídrico, o una mezcla de ellos con uno o más, preferentemente dos o tres de los mencionados solventes.

50 Después de completada la reacción, el compuesto de fórmula (I) puede recuperarse como la base libre, por medio de los métodos conocidos.

55 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse por los métodos conocidos. Por ejemplo, una sal del mismo puede obtenerse disolviendo la base libre en acetato de etilo y después ponerlo a reaccionar con un ácido orgánico prótico, por ejemplo, ácido acético, cítrico, tartárico, fumárico o succínico, o con un ácido mineral prótico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, preferentemente ácido clorhídrico acuoso o gaseoso.

60 La recuperación de una sal de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo el clorhidrato, puede realizarse de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo por filtración.

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, una sal del compuesto de fórmula (I) puede obtenerse por la

recristalización de un solvente en el que la sal sea poco soluble a una temperatura comprendida entre aproximadamente - 10 °C y 20 °C, en donde la misma sal sea soluble a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 °C y la temperatura de reflujo del solvente de cristalización. Típicamente, un solvente de cristalización puede seleccionarse de isopropanol, acetato de etilo o una mezcla de acetonitrilo/agua.

5

El clorhidrato de Cinacalcet, cuando se obtiene de acuerdo con estas condiciones de cristalización, tiene un XRPD (patrón de difracción por rayos X) en donde los picos más intensos corresponden a aquellos reportados en la figura 1 de WO 06/127933, que es la forma cristalina I.

10

El tamaño de los cristales de un compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo, obtenidos de acuerdo con la invención, se caracteriza por un valor de D_{50} comprendido entre aproximadamente 25 y 250 μm . Si se desea, el mencionado valor puede reducirse mediante micronización o molienda fina, de acuerdo con los métodos conocidos.

15

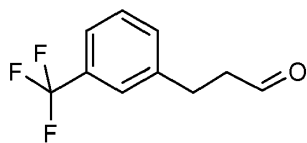
El clorhidrato de Cinacalcet resultante tiene una pureza igual o mayor que 99,5 %, típicamente igual o mayor que 99,9 %.

20

Un compuesto of fórmula (III) o una sal de mismo está comercialmente disponible. Una sal por adición de ácido de un compuesto (III) puede prepararse a partir de la base libre correspondiente mediante el tratamiento con un ácido prótico orgánico o mineral, como se ha definido anteriormente, de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Los métodos conocidos para la preparación de un aldehído de fórmula (II)

25

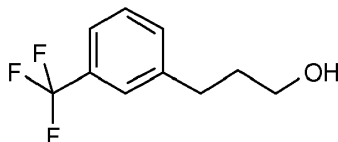


(II)

30

comprenden la oxidación selectiva de Swern del alcohol (V) correspondiente

35



(V)

40

con cloruro de oxalilo (COCl_2) y dimetilsulfóxido (DMSO) como se reporta en Tetrahedron Letters 2004, 45(45), 8355-8358. La oxidación de Swern mencionada es un problema notable desde el punto de vista industrial, principalmente porque hace uso del cloruro de oxalilo, que es inestable y con condiciones de reacción, tales como baja temperatura de reacción (generalmente -60 °C), que hace difícil que pueda realizarse industrialmente. Un intento para realizar la oxidación del compuesto de fórmula (V) a aldehído (II) también se efectuó usando DMSO activado con diferentes agentes activantes y bajo condiciones de temperatura más fácilmente reproducibles en la industria. Los agentes activantes de DMSO más comúnmente usados, tales como anhídrido acético o trifluoroacético y cloruro de cianurilo, proporcionaron, sin embargo, pobres resultados. De hecho, esta ruta involucra la formación de demasiados intermediarios reactivos, aún a -10 °C, y siempre se forman subproductos indeseables durante la reacción de oxidación.

45

50

Existe, por lo tanto, la necesidad de un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula (II), que supere las desventajas reportadas anteriormente y que pueda realizarse a escala industrial.

55

Se ha encontrado ahora que la oxidación de la función hidroxílica de un compuesto de fórmula (V), cuando se realiza con DMSO activado con un agente activante seleccionado, por ejemplo, de P_2O_5 , el complejo piridina/ SO_3 y dicitlohexilcarbodiimida (DCC), preferentemente P_2O_5 , puede sorprendentemente y ventajosamente realizarse a una temperatura de reacción comprendida, por ejemplo, entre 0 °C y 25 °C. La reacción es, de hecho, extremadamente eficiente y ahorra costos, y la recuperación del producto de la mezcla de reacción es muy simple, dado que no se forman subproductos orgánicos, particularmente cuando se usa P_2O_5 .

60

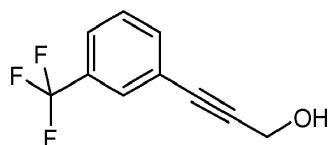
Por lo tanto, es un objeto adicional de la invención un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) que comprenda la oxidación de un compuesto de fórmula (V) con DMSO activado con un agente activante seleccionado, por ejemplo, de P_2O_5 , el complejo piridina/ SO_3 y dicitlohexilcarbodiimida (DCC), preferentemente P_2O_5 .

La reacción de oxidación puede llevarse a cabo al tratar un compuesto de fórmula (V) con al menos una cantidad estequiométrica de DMSO y tratar la mezcla obtenida con el agente activante de DMSO. La relación molar del agente activante de DMSO respecto al compuesto de fórmula (V) está típicamente comprendido entre aproximadamente 1:1 y 8:1, preferentemente entre aproximadamente 1:1 y 3:1. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación por un tiempo que está en el intervalo entre aproximadamente 10 minutos y una hora, después se trata con una base y se deja reaccionar por el tiempo necesario para el completamiento de la oxidación, generalmente menos de 10 horas. Una base puede ser orgánica o inorgánica. Una base es preferentemente una amina terciaria, en particular trietilamina, diisopropiltilamina, diazabicicloudeceno o diazabiciclooctano.

La reacción de oxidación puede realizarse en un intervalo de temperatura comprendido entre aproximadamente -10 °C y 50 °C, preferentemente entre aproximadamente 0 °C y 25 °C.

La reacción de oxidación se realiza preferentemente en presencia de un solvente, seleccionado de, por ejemplo, un solvente dipolar aprótico, típicamente dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido; un éter, típicamente tetrahidrofurano, dioxano o metil-tert.butil éter; un solvente clorado, típicamente diclorometano; un solvente apolar, típicamente tolueno o hexano; un éster, típicamente acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; o una mezcla de dos o más de los solventes mencionados. El solvente es preferentemente diclorometano.

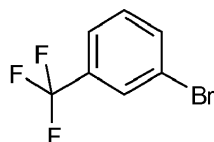
El compuesto de fórmula (V) puede obtenerse por la reducción del triple enlace del compuesto (VI)



(VI)

por ejemplo, por hidrogenación catalítica, por métodos conocidos.

El compuesto (VI) puede prepararse del 3-bromo-benzotrifluoruro (VII)



(VII)

de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo, de acuerdo con lo reportado en EP 2022777.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1: Síntesis del 3-[3-(trifluorometil)fenil]propanol (V)

50 g de 3-bromo benzotrifluoruro (0,22 mol, 31 ml) se disuelven en 75 ml de trietilamina y 25 ml de dimetilacetamida bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta a 50 °C, después se adicionan 340 mg (1,76 mmol) de yoduro de cobre (I), 155 mg (0,88 mmol) de cloruro de paladio(II) y 930 mg (3,55 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se ajusta a 70 °C, después se le adicionan lentamente, gota a gota, 16 ml (16 g, 0,29 mol) de propargil alcohol. Después de 17 horas, la mezcla de reacción se diluye con tolueno y se filtra. El filtrado se lava sucesivamente con una solución acuosa de HCl 1N, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. La fase tolueno después se concentra bajo presión reducida y el compuesto (VI) resultante se disuelve en metanol (200 ml) y trata con 13,0 g de Pd/C al 5 % (que contiene aproximadamente 49,0 % de agua). La mezcla se trata con hidrógeno bajo presión atmosférica y temperatura ambiente por 3 días y se filtra subsecuentemente a través de Celite. La solución resultante se concentra bajo presión reducida para obtener 39,5 g del compuesto (V) crudo. El compuesto (V) resultante puede usarse directamente en la reacción subsiguiente o purificarse por destilación y se recupera como un aceite incoloro (b.p.: 58-60 °C, 1,5 mbares o 82-86 °C, 6-7 mbares).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), ppm: 7,46-7,38 (m, 4H), 3,68 (t, 2H, J 6,3 Hz), 2,78 (t, 2H, J 7,7 Hz), 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 2: Síntesis del 3-[3-(trifluorometil)fenil]-propionaldehído (II)

Una solución del compuesto (V) (1,0 g, 4,90 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfría en agua / baño de hielo, se trata sucesivamente con DMSO (770 mg, 9,80 mmol) y P₂O₅ (1,39 g, 9,80 mmol) y se deja agitar por 30 minutos, mientras la temperatura sube a 20 °C. La mezcla de reacción después se enfría en agua / baño de hielo y trietilamina (2,4 ml, 17,15 mmol). La solución resultante se mantiene bajo agitación mientras la temperatura sube a 20 °C. Después de una hora, la mezcla se trata con HCl al 5 %, las fases se separan y la orgánica se lava más aún con HCl al 5 %. La fase orgánica después se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra bajo presión reducida, para obtener 0,99 g del aldehído de fórmula (II) con un rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), ppm: 9,83 (t, 1H, J 0,9 Hz), 7,48-7,38 (m, 4H), 3,02 (t, 2H, J 7,2 Hz), 2,82 (m, 2H).

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto (I): clorhidrato de Cinacalcet

Una solución del compuesto (II) (1,0 g, 4,95 mmol) y clorhidrato de (*R*)-1-(1-naftil)etilamina (III) (1,03 g, 4,95 mmol) en metanol (10 ml), se mantiene bajo agitación a 20 °C, se trata con porciones de NaBH(OAc)₃ sólido (2,10 g, 9,89 mmol). Después de 2 horas el sólido suspendido se filtra y la solución se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge con tolueno y se lava primero con HCl al 1 %, después con NaOH al 5 %. Las fases se separan y la orgánica se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo que sustancialmente consiste de la base Cinacalcet.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), ppm: 8,20 (d, 1H, J 7,5 Hz), 7,88 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J 8,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J 7,2 Hz), 7,55-7,43 (m, 5H), 7,38-7,30 (m, 2H), 4,63 (q, 1H, J 6,6 Hz), 2,80-2,56 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,50 (d, 2H, J 6,6 Hz).

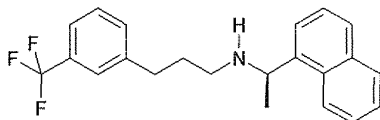
El residuo después se diluye en acetato de etilo y la solución resultante se enfría a 10°C, después se burbujea ácido clorhídrico gaseoso a través de la misma hasta una marcada acidez (pH 2). Después de una hora, el sólido resultante se filtra (1,56 g) para obtener un rendimiento del 80 % y 99 % de pureza. El sólido después se disuelve en isopropanol bajo reflujo y se recristaliza por enfriamiento lento de la solución resultante. Los cristales de clorhidrato de Cinacalcet se lavan con agua y se secan, para obtener 1,40 g de producto con un rendimiento del 90% y una pureza mayor que 99,5 %. El producto resultante tiene un XRPD en donde los picos característicos más intensos corresponden a los reportados en la figura 1 de WO 06/127833, correspondiente a la forma I, como se ha definido en la presente. El tamaño de los cristales se caracteriza por un valor de D₅₀ entre aproximadamente 25 y 250 μm.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆), ppm: 9,80 (bs, 1H), 9,30 (bs, 1H), 8,22 (d, 1 H, J 7,8 Hz), 8,02-7,94 (m, 3H), 7,62-7,44 (m, 7H), 5,28 (q, 1H, J 6,6 Hz), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,67 (d, 2H, J 6,6 Hz).

Reivindicaciones

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo

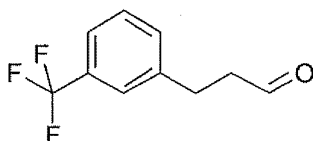
5



(I)

que comprende la aminación reductiva de un compuesto de fórmula (II)

15

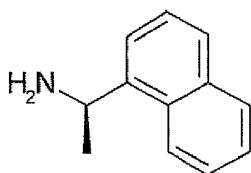


20

(II)

por la reacción con (R)-1-(1-naftil)etilamina de fórmula (III) o una sal de la misma

25

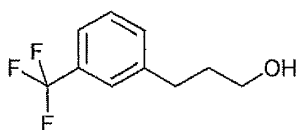


30

(III)

en la presencia de un agente reductor selectivo de las iminas **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (II) se prepara por la oxidación de un compuesto de fórmula (V)

40



45

(V)

50 con dimetil sulfóxido (DMSO) activado con P₂O₅.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción de oxidación se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente -10 °C y 50 °C.

55 3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la relación molar entre el agente activante del DMSO y un compuesto de fórmula (V) está comprendida entre aproximadamente 1:1 y 8:1.

60 4. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde la reacción de oxidación se realiza en presencia de un solvente, seleccionado de un solvente dipolar aprótico; un éter; un solvente clorado; un solvente apolar; un éster y una mezcla de dos o más de los mencionados solventes.

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el solvente es diclorometano.

- 5 **6.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente reductor selectivo se selecciona de triacetoxiborohidruro de sodio; el sistema InCl_3 /trietilsilano; el sistema $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ /polimetilhidrosiloxano; Bu_2SnClH ; Bu_2SnIH ; el sistema $\text{PhMe}_2\text{SiH}/\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$; $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ /gel de sílice; $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$; e hidrógeno en condiciones de hidrogenación catalítica.
- 10 **7.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente reductor selectivo es triacetoxiborohidruro de sodio.
- 15 **8.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la aminación reductiva se realiza en presencia de un solvente seleccionado de un solvente aprótico dipolar; un éter; un alcohol lineal o ramificado C_1 - C_6 ; y un ácido carboxílico C_1 - C_6 o una mezcla de dos o más de los solventes mencionados; o en agua o en una solución acuosa de un ácido prótico orgánico o mineral o una mezcla de los mismos con uno o más de los mencionados solventes.
- 20 **9.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, que comprende además la preparación de una sal de un compuesto de fórmula (I), mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), como una base libre, con un ácido prótico orgánico o mineral en presencia de acetato de etilo.
- 25 **10.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además la recristalización de una sal de un compuesto de fórmula (I), de un solvente en el que la mencionada sal es poco soluble a una temperatura comprendida entre aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $20\text{ }^\circ\text{C}$, en donde la misma sal es soluble a una temperatura comprendida entre aproximadamente $20\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura de reflujo del solvente de cristalización.
- 30 **11.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en donde la sal de un compuesto de fórmula (I) es la sal del clorhidrato.
- 12.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el solvente de cristalización se selecciona de isopropanol, acetato de etilo y una mezcla acetonitrilo/agua.