

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 884**

51 Int. Cl.:

C07D 207/14 (2006.01)

A61K 31/402 (2006.01)

A61P 5/20 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2014 PCT/JP2014/073426**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015 WO15034031**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2014 E 14842038 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 3042893**

54 Título: **Nuevo compuesto cristalino de arilalquilamina y método para producir el mismo**

30 Prioridad:

05.09.2013 WO PCT/JP2013/073954

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2019

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

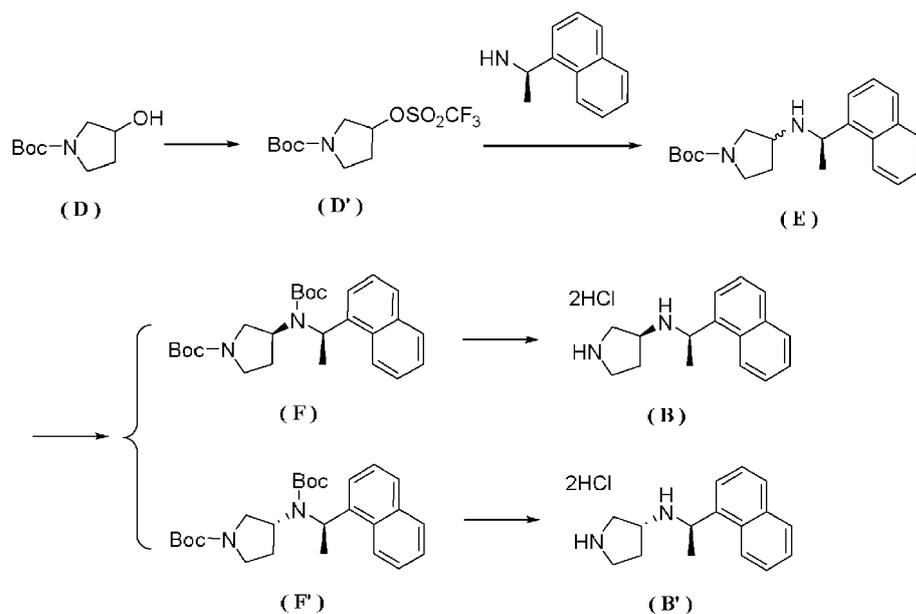
**MIYAZAKI, HIROSHI;
KOMASAKA, TAKAO;
TSURUMOTO, JOJI;
UEMURA, TAKESHI y
MORITA, YUUJI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 699 884 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).



Documento de la técnica anterior

5 Documento de patente

Documento de patente 1: WO 2005/115975

Divulgación de la invención

10

Problema que va a resolver la invención

15 Un objeto de la invención es proporcionar nuevos compuestos cristalinos de arilalquilamina usados para la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como hiperparatiroidismo, y procedimientos industrialmente ventajosos para producir dichos compuestos.

Medios para resolver el problema

20 Después de amplios estudios dirigidos a solucionar el problema anterior, los presentes inventores han encontrado que la sal de diclorhidrato del compuesto (A) descrita en el documento de patente 1 se produce en una forma amorfa y es necesario estudiar la estabilidad de la sal del compuesto (A). Los presentes inventores estudiaron entonces las propiedades y la estabilidad de las formas del compuesto (A) y diversas sales del mismo desde diversos aspectos. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que la forma libre del compuesto (A) es preferible como forma de principio activo farmacéutico, y también han encontrado que la forma libre del compuesto (A) existe en dos formas cristalinas. Además se ha encontrado que estas dos formas de cristales tienen una buena estabilidad en almacenamiento y en particular el cristal en forma A es más estable termodinámicamente.

30 El compuesto (E) descrito en el documento de patente 1 se produce como una mezcla de diastereómeros, y cada isómero no puede separarse fácilmente ni siquiera mediante purificación en columna. Debido a estos hechos, la producción del compuesto (B) implica la conversión del compuesto (E) en el compuesto (F) y el compuesto (F'), seguido por la separación de los diastereómeros mediante una purificación en columna complicada. Las numerosas etapas y la necesidad de cromatografía en columna hacen que el procedimiento de producción descrito en el documento de patente 1 sea menos atractivo a escala industrial.

35 Los presentes inventores realizaron entonces diversos estudios con el fin de desarrollar un procedimiento de producción industrialmente ventajoso. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que el compuesto (B) objetivo puede producirse con un rendimiento alto en virtud de la buena estereoselectividad y/o alta pureza obtenidas (1) usando el compuesto (D) ópticamente activo, (2) protegiendo el grupo hidroxilo del compuesto (D) con un grupo 2-nitrobenzenosulfonilo en lugar de un grupo protector tal como un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo metanosulfonilo, y (3) usando una base específica en la reacción. La presente invención se ha completado basándose en los hallazgos.

40

Un resumen de la presente invención es como sigue.

[1] Un cristal en forma A de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético que muestra picos a $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción expresados como 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo.

5 [2] Un cristal en forma B de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético que muestra picos a $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción expresados como 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo.

[3] Un medicamento que comprende el cristal según cualquiera de [1] o [2].

10 [4] Una composición farmacéutica que comprende el cristal según cualquiera de [1] o [2], y un portador farmacológicamente aceptable.

[5] Un agonista de CaSR que comprende el cristal según cualquiera de [1] o [2].

15 [6] Un fármaco para la prevención o el tratamiento de hiperparatiroidismo que comprende el cristal según cualquiera de [1] o [2].

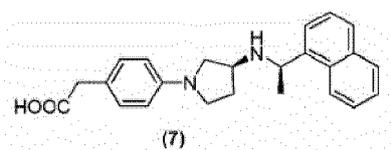
[7] Un procedimiento para producir un cristal en forma A de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético según [1], que comprende cristalizar ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético en un disolvente apropiado en presencia de una base añadiendo un ácido a de 50 a 70°C .

20 [8] Un procedimiento para producir un cristal en forma B de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético según [2], que comprende cristalizar rápidamente ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético en un disolvente apropiado en presencia de una base añadiendo un ácido a de 20°C a 40°C .

[9] Un procedimiento para producir un cristal en forma A de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético según [1], que comprende sembrar un cristal en forma A en una suspensión espesa de un cristal en forma B de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético y cristalizar el cristal en forma A a de 40°C a 70°C , o disolver un cristal en forma B en una disolución que comprende disolvente bueno y un disolvente pobre a de 40°C a 60°C y después recristalizar el cristal en forma A a de 20°C a 25°C .

[10] Un procedimiento para producir un cristal en forma A de un compuesto representado por la fórmula (7) según [1]:

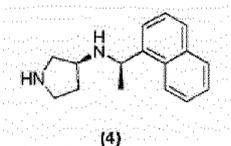
35 [Fórm. quím. 35]



40 que comprende:

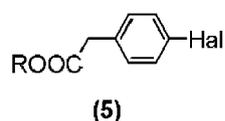
hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (4):

45 [Fórm. quím. 32]



o una sal del mismo, tras su tratamiento con una base cuando sea necesario, con un compuesto representado por la fórmula (5):

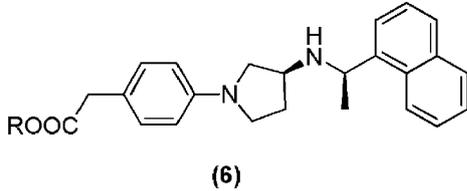
50 [Fórm. quím. 33]



(en la que Hal es un halógeno y R es un grupo protector de ácido carboxílico) en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando para formar un compuesto representado por la fórmula (6):

[Fórm. quím. 34]

5

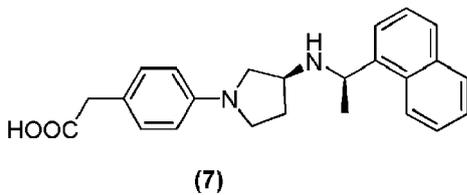


(en la que R es igual que se definió anteriormente) o una sal del mismo; e

10 hidrolizar el compuesto o la sal con una base seguido de neutralización con un ácido a de 50 °C a 70 °C.

[11] Un procedimiento para producir un cristal en forma B de un compuesto representado por la fórmula (7) según [2]:

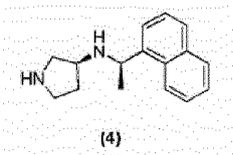
15 [Fórm. quím. 35]



que comprende:

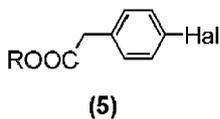
20 hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (4):

[Fórm. quím. 32]



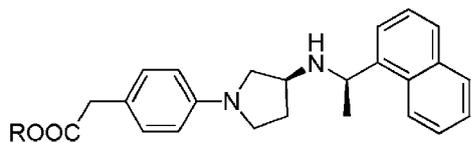
25 o una sal del mismo, tras su tratamiento con una base cuando sea necesario, con un compuesto representado por la fórmula (5):

30 [Fórm. quím. 33]



35 (en la que Hal es un halógeno y R es un grupo protector de ácido carboxílico) en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando para formar un compuesto representado por la fórmula (6):

[Fórm. quím. 34]



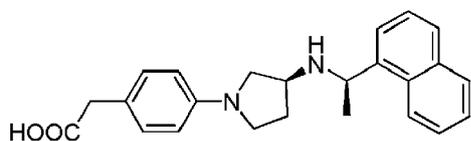
(6)

(en la que R es igual que se definió anteriormente) o una sal del mismo; e

5 hidrolizar el compuesto o la sal con una base seguido de neutralización rápida con un ácido a de 20 °C a 40 °C.

[12] Un procedimiento para producir un cristal en forma A de un compuesto representado por la fórmula (7) según [1]:

10 [Fórm. quím. 42]

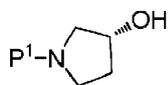


(7)

que comprende: hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1):

15

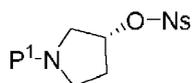
[Fórm. quím. 36]



(1)

20 (en la que P¹ es un grupo protector de amino) con un haluro de 2-nitrobenzenosulfonilo para formar un compuesto representado por la fórmula (2):

[Fórm. quím. 37]



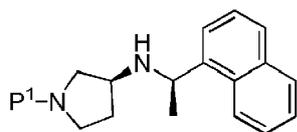
(2)

25

(en la que Ns es 2-nitrobenzenosulfonilo y P¹ es igual que se definió anteriormente);

30 hacer reaccionar el compuesto con 1R-(1-naftil)etilamina en presencia de una base para formar un compuesto representado por la fórmula (3):

[Fórm. quím. 38]



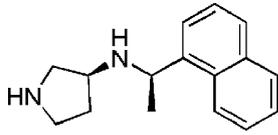
(3)

35

(en la que P¹ es igual que se definió anteriormente);

desproteger el compuesto para formar un compuesto representado por la fórmula (4):

[Fórm. quím. 39]



(4)

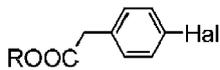
5

o una sal del mismo

hacer reaccionar el compuesto o la sal, tras su tratamiento con una base cuando sea necesario, con un compuesto representado por la fórmula (5):

10

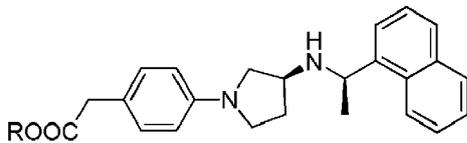
[Fórm. quím. 40]



(5)

15 (en la que Hal es un halógeno y R es un grupo protector de ácido carboxílico) en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando para formar un compuesto representado por la fórmula (6):

[Fórm. quím. 41]



(6)

20

(en la que R es igual que se definió anteriormente) o una sal del mismo; e

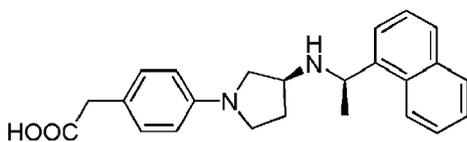
hidrolizar el compuesto o la sal con una base seguido de neutralización con un ácido a de 50 °C a 70 °C.

25

[13] Un procedimiento para producir un cristal en forma B de un compuesto representado por la fórmula (7) según [2]:

[Fórm. quím. 42]

30

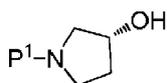


(7)

que comprende:

35 hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1):

[Fórm. quím. 36]

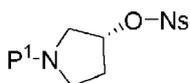


(1)

(en la que P¹ es un grupo protector de amino) con un haluro de 2-nitrobenzenosulfonilo para formar un compuesto representado por la fórmula (2):

5

[Fórm. quím. 37]



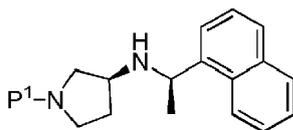
(2)

10 (en la que Ns es 2-nitrobenzenosulfonilo y P¹ es igual que se definió anteriormente);

hacer reaccionar el compuesto con 1R-(1-naftil)etilamina en presencia de una base para formar un compuesto representado por la fórmula (3):

15

[Fórm. quím. 38]



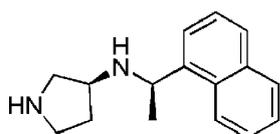
(3)

(en la que P¹ es igual que se definió anteriormente);

20

desproteger el compuesto para formar un compuesto representado por la fórmula (4):

[Fórm. quím. 39]



(4)

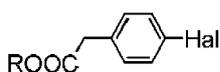
25

o una sal del mismo

hacer reaccionar el compuesto o la sal, tras su tratamiento con una base cuando sea necesario, con un compuesto representado por la fórmula (5):

30

[Fórm. quím. 40]



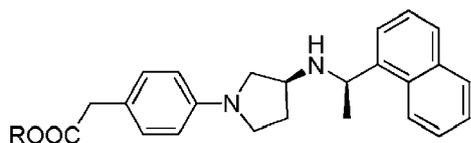
(5)

35

(en la que Hal es un halógeno y R es un grupo protector de ácido carboxílico) en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando para formar un compuesto representado por la fórmula (6):

40

[Fórm. quím. 41]



(6)

(en la que R es igual que se definió anteriormente) o una sal del mismo; e

- 5 hidrolizar el compuesto o la sal con una base seguido de neutralización rápida con un ácido a de 20 °C a 40 °C.

Efectos de la invención

- 10 Los cristales (el cristal en forma A y el cristal en forma B) del compuesto (A) según la presente invención son nuevos y altamente estables. En particular, los cristales de la invención del compuesto (A) pueden almacenarse en condiciones constantes con pequeña incidencia de sustancia relacionada. En virtud de tal estabilidad en almacenamiento excelente, los cristales se prefieren como principios farmacéuticos.

- 15 Los procedimientos de la invención para la producción de cristales del compuesto (A) son procedimientos industrialmente ventajosos capaces de producir compuesto (A) farmacéuticamente útil con buen rendimiento y mediante una etapa corta.

Breve descripción de los dibujos

- 20 [Figura 1] La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal en forma A del compuesto (A).

[Figura 2] La figura 2 muestra una curva de DSC de un cristal en forma A del compuesto (A).

- 25 [Figura 3] La figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal en forma B del compuesto (A).

[Figura 4] La figura 4 muestra una curva de DSC de un cristal en forma B del compuesto (A).

30 Mejor modo de llevar a cabo la invención

El sustituyente representado por cada símbolo en la memoria descriptiva indica el siguiente significado.

- 35 Como "grupo protector de amino" en P¹, se menciona el grupo protector de amino usado habitualmente en el campo de la química de síntesis orgánica, por ejemplo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y p-metoxibencilo, etc., siendo particularmente preferible el t-butoxicarbonilo.

- 40 Como "halógeno" en Hal, se mencionan un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, etc.

- 45 Como "grupo protector de ácido carboxílico" en R, hay un alquilo, un alquilo sustituido o tetrahidropiraniolo, etc. Los ejemplos de los alquilos incluyen alquilos lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y butilo terciario. Los ejemplos de los alquilos sustituidos incluyen los alquilos anteriores sustituidos con sustituyentes tales como alcoxilos y fenilos, incluyendo los ejemplos específicos metoximetilo, metoxietoximetilo, benciloximetilo, bencilo y trifenilmetilo. El "grupo protector de ácido carboxílico" en R es preferiblemente un alquilo, y de manera particularmente preferible etilo.

El cristal en forma A del compuesto (A) de la presente invención se caracteriza por una o más de las siguientes características.

- 50 (1) El cristal tiene preferiblemente un patrón de difracción de rayos X de polvo ilustrado en la figura 1 y/o una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) ilustrada en la figura 2.

- 55 (2) En un patrón de difracción de rayos X de polvo, el cristal en forma A puede tener picos característicos a $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción expresados como 2θ . Otros picos característicos pueden incluir aquellos que aparecen a $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $24,5^\circ \pm 0,2^\circ$, y además pueden incluir aquellos que aparecen a $12,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

- (3) El punto de fusión de DSC (la temperatura de inicio extrapolada) es de 174 °C a 177 °C, y es en particular de

alrededor de 175 °C.

El cristal en forma B del compuesto (A) de la presente invención se caracteriza por una o más de las siguientes características.

5 (1) El cristal tiene preferiblemente un patrón de difracción de rayos X de polvo ilustrado en la figura 3 y/o una curva de DSC ilustrada en la figura 4.

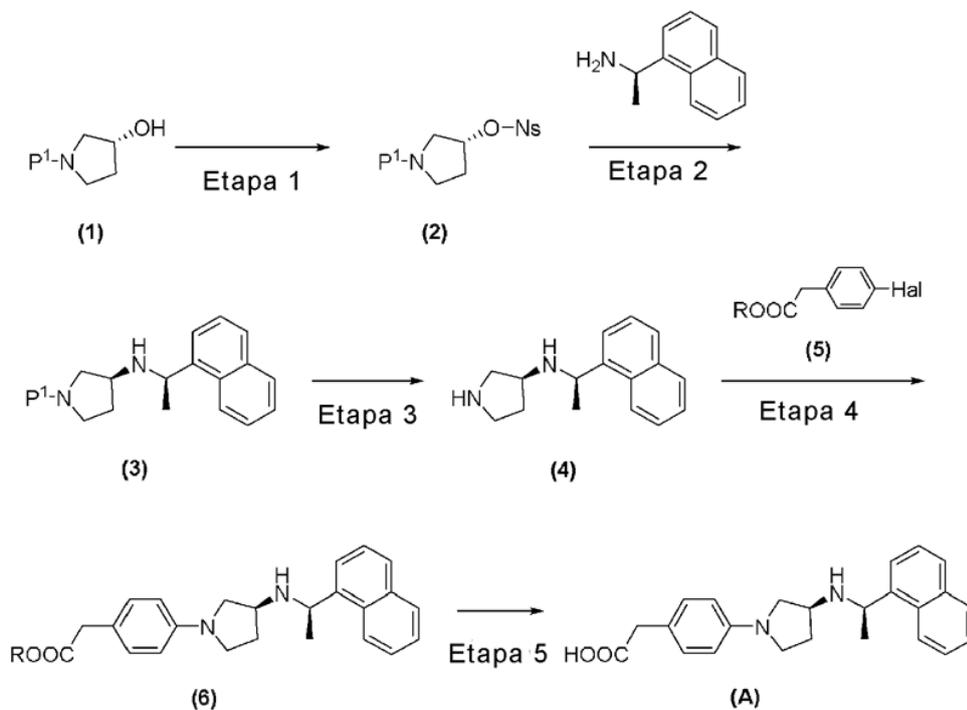
10 (2) En un patrón de difracción de rayos X de polvo, el cristal en forma B puede tener picos característicos a $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción expresados como 2θ . Otros picos característicos pueden incluir aquellos que aparecen a $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$, y además pueden incluir aquellos que aparecen a $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

15 (3) El punto de fusión de DSC (la temperatura de inicio extrapolada) es de 164 °C a 167 °C, y es en particular de alrededor de 166 °C.

El compuesto (A) de la presente invención puede producirse como se ilustra a continuación.

[Fórm. quím. 20]

20



25 (En las fórmulas, P^1 es un grupo protector de amino tal como t-butoxicarbonilo, Ns es un grupo 2-nitrobenzenosulfonilo, Hal es un halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R es un grupo protector de ácido carboxílico tal como un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, etilo).)

Etapa 1:

30 La reacción para introducir un grupo 2-nitrobenzenosulfonilo en el grupo hidroxilo en el compuesto (1) puede realizarse según el método descrito en Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 4.^a ed., John Wiley & Sons, Inc., 2007. Por ejemplo, el compuesto (1) y un haluro de 2-nitrobenzenosulfonilo pueden hacerse reaccionar entre sí en un disolvente en presencia de una base.

35 Los ejemplos de los haluros de 2-nitrobenzenosulfonilo incluyen cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo y bromuro de 2-nitrobenzenosulfonilo, siendo preferible cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo.

40 El disolvente no está limitado siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos de los disolventes incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como benceno, tolueno y xileno), disolventes apróticos polares (tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido), nitrilos (tales como acetonitrilo), cetonas (tales como acetona y metil etil cetona), ésteres (tales como acetato de etilo) y éteres (tales como dietil éter y tetrahidrofurano). De estos, son preferibles los nitrilos y es particularmente preferible el acetonitrilo.

Los ejemplos de las bases incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). De estos, es preferible la trietilamina.

- 5 Se usa haluro de 2-nitrobenzenosulfonilo en de 1,0 a 1,5 equivalentes, y preferiblemente de 1,0 a 1,1 equivalentes en relación con el compuesto (1). Se usa la base en de 1,0 a 1,5 equivalentes, y preferiblemente de 1,0 a 1,3 equivalentes en relación con el compuesto (1). Se usa el disolvente en una razón con respecto al compuesto (1) de 2 a 5 p/p, y preferiblemente de 2 a 3,5 p/p. La reacción puede realizarse a de 0 °C a temperatura ambiente.

10 Etapa 2:

La reacción del compuesto (2) y 1R-(1-naftil)etilamina puede realizarse en un disolvente en presencia de una base.

- 15 El disolvente no está limitado siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos de los disolventes incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como benceno, tolueno y xileno), disolventes apróticos polares (tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido), nitrilos (tales como acetonitrilo), cetonas (tales como acetona y metil etil cetona), éteres (tales como acetato de etilo) y éteres (tales como dietil éter y tetrahidrofurano). De estos, son preferibles los nitrilos y es particularmente preferible el acetonitrilo.

- 20 Los ejemplos de las bases incluyen bases inorgánicas (tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y fosfato de tripotasio), y bases orgánicas (tales como trietilamina, diisopropiletilamina y N-metilmorfolina). Las bases preferidas incluyen carbonato de potasio, fosfato de tripotasio y diisopropiletilamina, siendo particularmente preferible el fosfato de tripotasio.

- 25 Se usa 1R-(1-naftil)etilamina en de 1,1 a 1,3 equivalentes, y preferiblemente 1,2 equivalentes en relación con el compuesto (1). Se usa la base habitualmente en de 0,5 a 2 equivalentes. Se usa fosfato de tripotasio en de 0,5 a 1,5 equivalentes, y preferiblemente 0,7 equivalentes.

- 30 Se usa el disolvente en una razón de 2 a 3 p/p, y preferiblemente de 2,2 a 2,4 p/p.

La reacción puede realizarse a de 50 °C a 100 °C, y preferiblemente de 70 °C a 80 °C.

Etapa 3:

- 35 La reacción de desprotección del compuesto (3) puede realizarse, por ejemplo, en un disolvente en presencia de un ácido según el método descrito en Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, "Protective Grups in Organic Synthesis" 4.ª ed., John Wiley & Sons, Inc., 2007.

- 40 Los ejemplos de los disolventes incluyen alcoholes (tales como metanol, etanol e isopropanol) y éteres (tales como dietil éter y tetrahidrofurano). De estos, son preferibles los alcoholes y es particularmente preferible el isopropanol.

Los ejemplos de los ácidos incluyen ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, cloruro de acetilo, cloruro de propionilo y cloruro de trimetilsililo, siendo particularmente preferible el cloruro de acetilo.

- 45 Se usa el ácido en de 2 a 5 equivalentes, y preferiblemente de 3 a 4 equivalentes en relación con el compuesto (3). Se usa el disolvente en una razón con respecto al compuesto (3) de 3 a 10 p/p, y preferiblemente de 5 a 7 p/p. La reacción puede realizarse a de 0 °C a 100 °C, y preferiblemente de 50 °C a 70 °C.

Etapa 4:

- 50 La reacción del compuesto (4) y el compuesto (5) puede realizarse en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando.

- 55 El disolvente no está limitado siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos de los disolventes incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como benceno, tolueno y xileno), disolventes apróticos polares (tales como N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido), éteres (tales como dietil éter y 1,4-dioxano), alcoholes (tales como 1-butanol), nitrilos (tales como acetonitrilo), y mezclas de estos disolventes.

- 60 Los ejemplos de los catalizadores de paladio incluyen cloruro de paladio, acetato de paladio, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (PdCl₂(dppf)) y tetrakis-trifenilfosfinapaladio.

Los ejemplos de las bases incluyen alcóxidos inferiores de metales alcalinos (tales como t-butóxido de sodio) y bases inorgánicas (tales como carbonato de cesio, carbonato de potasio y carbonato de sodio).

- 65 Los ejemplos de los ligandos incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-PHOS), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (X-PHOS) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

(Xantphos).

5 Se usa el compuesto (5) en de 1,0 a 2,0 equivalentes, y preferiblemente de 1,1 a 1,5 equivalentes en relación con el compuesto (4). Se usa el catalizador de paladio en de 0,005 a 1 equivalente, y preferiblemente de 0,01 a 0,2 equivalentes en relación con el compuesto (4). Se usa el ligando en de 0,005 a 1 equivalente, y preferiblemente de 0,01 a 0,2 equivalentes en relación con el compuesto (4). Se usa la base en de 0,5 a 5 equivalentes, y preferiblemente de 2,5 a 3,5 equivalentes en relación con el compuesto (4).

10 La reacción se realiza a de 25 °C a 150 °C, y preferiblemente de 80 °C a 120 °C. El tiempo de reacción es variable dependiendo de las condiciones de reacción, pero es habitualmente de 10 minutos a 12 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 8 horas.

15 Cuando el compuesto (4) está en la forma de, por ejemplo, una sal (sal de clorhidrato) o un hidrato, tal compuesto (4) puede tratarse con una base mediante un método común, seguido de reacción con el compuesto (5). Los ejemplos de las bases incluyen hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

El compuesto (6) obtenido, y el compuesto (6) en el que R es preferiblemente etilo es un nuevo compuesto. Como sal del compuesto (6), es preferible la sal de clorhidrato.

20 Etapa 5:

La reacción de hidrólisis del compuesto (6) puede realizarse tratando el compuesto con una base en un disolvente según un método común.

25 Los ejemplos de los disolventes incluyen alcoholes (tales como metanol, etanol e isopropanol) y agua.

30 Los ejemplos de las bases incluyen bases inorgánicas (tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio) y bases orgánicas (tales como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y piridina). En particular, son preferibles bases inorgánicas y es particularmente preferible el hidróxido de sodio.

La reacción puede realizarse a de 0 °C a 100 °C.

35 Se neutraliza el compuesto resultante de la reacción de hidrólisis con un ácido para dar el compuesto (A).

Los ejemplos de los ácidos usados para la neutralización incluyen ácidos débiles tales como ácidos inorgánicos (tales como ácido carbónico y ácido bórico) y ácidos orgánicos (tales como ácido acético y ácido cítrico). En particular, son preferibles ácidos orgánicos y es particularmente preferible el ácido cítrico.

40 Los ejemplos de los disolventes incluyen alcoholes (tales como metanol, etanol e isopropanol) y agua.

45 Cuando la disolución de reacción del compuesto (A) obtenida mediante la reacción de hidrólisis en esta etapa se neutraliza con un ácido en unas condiciones de temperatura de 50 °C a 70 °C, puede obtenerse el compuesto (A) como el cristal en forma A. Puede formarse el cristal en forma A de manera eficaz tratando con ácido la disolución a la temperatura de reacción anterior durante de 1 a 10 horas, preferiblemente de 1 a 3 horas, y después enfriando la disolución lentamente desde 10 °C hasta temperatura ambiente.

50 Puede obtenerse el compuesto (A) como el cristal en forma B neutralizando rápidamente la disolución de reacción del compuesto (A) con un ácido a una temperatura de 20 °C a 40 °C. Puede formarse el cristal en forma B de manera eficaz separando por filtración el cristal rápidamente a la temperatura de reacción anterior, preferiblemente una vez que precipita el cristal mediante la adición del ácido. El tiempo entre la adición del ácido y la filtración del cristal en forma B es variable dependiendo de la escala de reacción, pero es habitualmente de 10 segundos a 3 minutos, y preferiblemente de 30 segundos a 1 minuto.

55 Puede transformarse el cristal en forma B del compuesto (A) en el cristal en forma A sembrando el cristal en forma A en una suspensión espesa del cristal en forma B en un alcohol (tal como metanol, etanol o isopropanol) o en una suspensión espesa del cristal en forma B resultante de la neutralización con ácido en la etapa 5 anterior, seguido de agitación. La temperatura de agitación es habitualmente de 40 °C a 70 °C, y preferiblemente de 40 °C a 60 °C. El tiempo de agitación depende de variables tales como la escala de reacción y la temperatura de agitación, pero es habitualmente de 1 hora a 3 días, y preferiblemente de 3 horas a 63 horas.

65 Alternativamente, puede transformarse el cristal en forma B del compuesto (A) en el cristal en forma A disolviendo el cristal en forma B con un disolvente bueno (tal como dimetilsulfóxido o dimetilacetamida) y un disolvente pobre (tal como un alcohol (tal como metanol, etanol o isopropanol), acetona, tolueno, metil t-butil éter, metil etil cetona, metil isobutil cetona, acetonitrilo, acetato de etilo o agua), seguido de recristalización. La temperatura de disolución es de 40 °C a 60 °C, y preferiblemente de 55 °C. Las condiciones de temperatura durante la recristalización son de 20 °C a

25 °C. La razón de mezclado (la razón en volumen) del disolvente bueno con respecto al disolvente pobre es preferiblemente de 1:1 a 1:3.

5 En cada reacción, puede realizarse un tratamiento después de la reacción mediante métodos comunes. Para aislar y purificar el compuesto, pueden seleccionarse adecuadamente métodos comunes tales como cristalización, destilación y separación de líquidos o pueden realizarse en cualquier combinación. El método de cristalización en la presente invención puede ser cualquier método conocido. En particular, es deseable un método industrialmente ventajoso. Por ejemplo, es preferible la recristalización.

10 Según el procedimiento de producción de la presente invención, el compuesto (A) puede obtenerse en una forma monocristalina como el cristal en forma A o el cristal en forma B. Además, en algunos casos, el compuesto (A) se obtiene como una mezcla. En el presente documento, la mezcla significa una mezcla que contiene el 1 % o más de uno o más tipos de formas cristalinas. La proporción de mezcla en la mezcla puede ser arbitraria. En la presente invención, el cristal preferiblemente tiene una forma monocristalina.

15 El cristal de la invención del compuesto (A) obtenido tal como se ha descrito anteriormente es tan estable que se vuelve viable la síntesis cuantitativa del compuesto y el compuesto se produce fácilmente en preparaciones tales como comprimidos. Por estas razones, el propio cristal es útil como un principio farmacéutico. Además, puede usarse una mezcla de las formas cristalinas de la presente invención como un principio farmacéutico.

20 Tal como se describirá más adelante en los ejemplos de referencia 2 y 3, la sal de diclorhidrato del compuesto (A) previamente conocida se produce como un producto amorfo que incluye un disolvente farmacéuticamente no aceptable, y es difícil obtener la sal en la forma de un cristal con equivalentes químicos estables del ácido clorhídrico y el disolvente. En cambio, pueden obtenerse cristales del compuesto (A) libre y del monoclorhidrato del mismo y del monobromhidrato del mismo con equivalentes químicos estables del ácido y un disolvente. En particular, el cristal en forma A y el cristal en forma B del compuesto (A) de la presente invención tienen buena estabilidad en almacenamiento. En particular, el cristal en forma A del compuesto (A) es más estable termodinámicamente que el cristal en forma B. En virtud de estas características, los cristales en forma A y en forma B del compuesto (A) de la presente invención pueden proporcionar principios farmacéuticos de alta calidad.

30 Los cristales en forma A y en forma B del compuesto (A) de la invención obtenidos tal como se ha descrito anteriormente son útiles para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades que se espera que mejoren patológicamente por la activación del CaSR y/o la supresión de la producción de HTP (y/o la reducción del nivel de HTP en sangre mediante cualquiera de los enfoques anteriores). Los ejemplos de tales enfermedades incluyen hiperparatiroidismo (tal como hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario e hiperparatiroidismo ectópico).

35 Para usos farmacéuticos, los cristales de la invención del compuesto (A) como principios activos pueden formularse junto con portadores inertes seleccionados según el modo de administración en preparaciones farmacéuticas comunes (tales como comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, inyecciones y gotas). Los ejemplos de tales portadores incluyen aglutinantes (tales como goma arábiga, gelatina, sorbitol y polivinilpirrolidona), excipientes (tales como lactosa, azúcar, almidón de maíz y sorbitol), lubricantes (tales como estearato de magnesio, talco y polietilenglicol) y disgregantes (tales como almidón de patata) farmacéuticamente aceptables generales. Los cristales pueden formularse para dar inyecciones y gotas con el uso de agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o disolución acuosa de glucosa, etc.

40 En usos farmacéuticos, los cristales de la invención del compuesto (A) pueden administrarse mediante cualquier método sin limitación. Puede aplicarse cualquier método general de administración oral o parenteral (tales como administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración transdérmica, administración nasal, otra administración transmucosa y administración entérica).

45 En usos farmacéuticos, los cristales de la invención del compuesto (A) pueden administrarse en cantidades determinadas adecuadamente según la potencia y las características del compuesto de principio activo a la vez que se garantiza que se obtienen suficientemente los efectos medicinales. La dosis es variable según el modo de administración y la edad, el peso corporal y el estado del paciente, y se selecciona en el intervalo general, por ejemplo, de 0,001 a 300 mg/kg por día.

Ejemplos

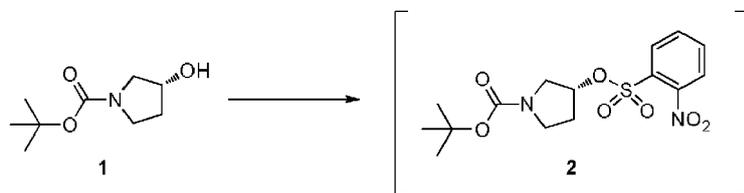
60 A continuación en el presente documento, se describirá la presente invención en detalle basándose en ejemplos, ejemplos de referencia y ejemplos experimentales sin limitar el alcance de la invención por dichos ejemplos.

Ejemplo 1

65 Producción de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (cristal en forma A)

(1)

[Fórm. quím. 21]



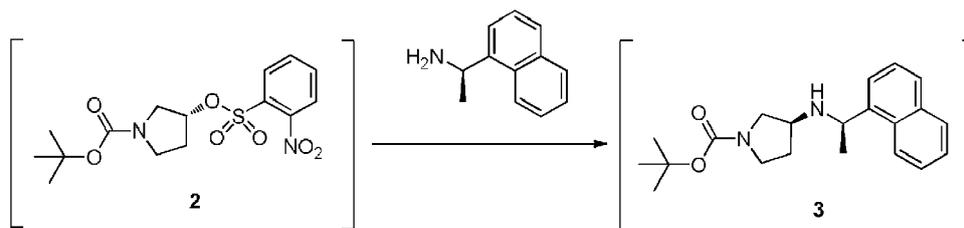
5

Se mezclaron juntos el compuesto 1 (25,0 g), clorhidrato de trimetilamina (2,33 g), acetonitrilo (81,0 g) y trietilamina (17,2 g), y se enfrió la mezcla hasta 5 °C. A la mezcla, se le añadió gota a gota una disolución en tolueno al 25 % (125 g) de cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo, y se añadió la disolución en tolueno restante lavando con acetonitrilo (8,53 g). Se hizo reaccionar la disolución de reacción a 7 °C durante 2 horas. Tras la reacción, se añadió agua (27,0 g). Después, se añadieron gota a gota una mezcla de agua (43,5 g) y ácido clorhídrico concentrado (5,05 g). Se llevó la disolución a temperatura ambiente y se separó. Se añadió agua (80,8 g) a la fase orgánica y se separó la mezcla. Se realizó la misma operación de nuevo. Se concentró la fase orgánica para dar una disolución en tolueno (108 ml) del compuesto 2. Se sometió la disolución a la siguiente etapa sin aislar el compuesto.

10

(2)

[Fórm. quím. 22]



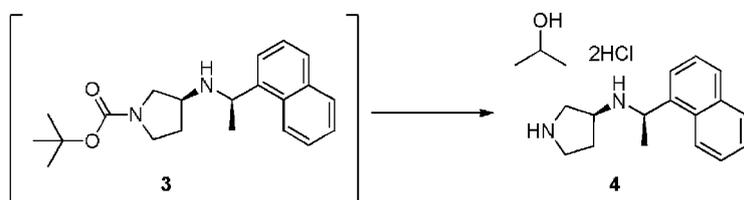
20

Se mezclaron juntos la disolución en tolueno (54 ml) del compuesto 2, 1R-(1-naftil)etilamina (13,7 g), fosfato de tripotasio (9,92 g) y acetonitrilo (29,6 g), y se hizo reaccionar la mezcla a de 70 °C a 75 °C durante 20 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta 50 °C, y se añadieron agua (100 g) y acetato de etilo (33,8 g). Se agitó la mezcla durante 10 minutos y después se separó. Se enfrió la fase orgánica hasta temperatura ambiente, y entonces se añadieron agua (50,0 g) y fosfato de tripotasio (2,83 g). Se agitó la mezcla resultante y se separó. Se añadió agua (50,0 g) a la fase orgánica, y se agitó la mezcla y se separó. Se concentró la fase orgánica para dar un residuo concentrado (51,5 ml) del compuesto 3. Se sometió el residuo a la siguiente etapa.

25

30 (3)

[Fórm. quím. 23]



35

Se enfrió isopropanol (79,1 g) hasta 5 °C, y se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (18,9 g), y se añadió el cloruro de acetilo restante lavando con isopropanol (5,29 g). Se hizo reaccionar la mezcla a de 0 °C a 10 °C durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota una mezcla del residuo concentrado (51,5 ml) del compuesto 3 e isopropanol (30,0 g), y se añadió la mezcla restante lavando con isopropanol (12,3 g). Se calentó la disolución de reacción hasta de 55 °C a 60 °C, y se hizo reaccionar durante 2 horas. Para que no precipitara ningún cristal en la disolución de reacción tras la reacción, se añadió un cristal simiente (12,5 mg) del compuesto 4 y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente en 2 horas y después se agitó durante 3 horas. Se separó por filtración el cristal del compuesto 4 y entonces se lavó con isopropanol (15,8 g). Se secó el cristal obtenido para dar un cristal blanco del compuesto 4 (18,44 g, rendimiento del 74,0 %).

40

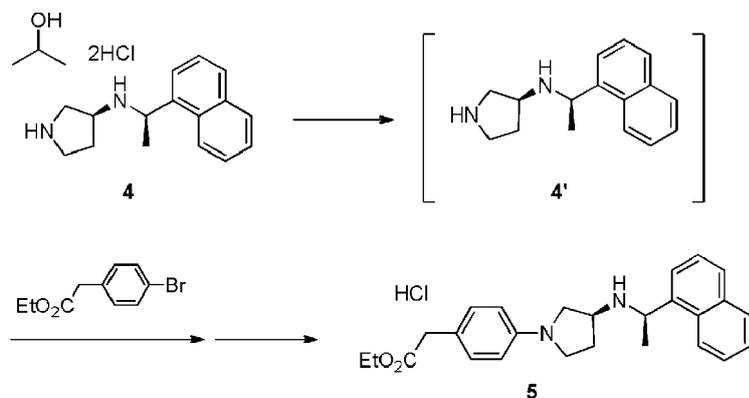
45

EM-APCI (m/z): 241 [M+H]⁺

(4)

5

[Fórm. quím. 24]



10 Se mezclaron juntos tolueno (1130 g), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 4 M (598 g) y el compuesto 4 (260 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se separó. Se concentró la fase orgánica hasta un volumen de 1 l, y se añadió tolueno (22 g). Se añadió una disolución en tolueno (90,0 g) de carbonato de cesio (681 g), acetato de paladio (II) (3,1 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-phos, 7,3 g), agua (3,4 g) y 4-bromofenilacetato de etilo (203 g), y se añadió la disolución en tolueno restante lavando con tolueno (140 g). Después de la sustitución del nitrógeno, se elevó la temperatura hasta de 95 °C a 105 °C y se hizo reaccionar la mezcla durante 8 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (2080 g) y se agitó la mezcla durante 10 minutos y después se separó. Mientras se agitaba, se añadió una solución salina al 7 % (1300 g) a la fase orgánica y se separó la mezcla. Se añadió etilendiamina (4,2 g) a la fase orgánica y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se llevó a cabo filtración en precapa usando carbón activado/KYOURYOKU SHIRASAGI (52,0 g), y se lavó el residuo con tolueno (338 g). Al filtrado, se le añadió una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (72,8 g) y etanol (268 g), y se añadió la mezcla restante lavando con t-butil metil éter (200 g). Además, se añadió gota a gota t-butil metil éter (1740 g) durante un período de 1 hora y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se separó por filtración el cristal resultante, se lavó con t-butil metil éter (1165 g) y se secó para dar un cristal blanco del compuesto 5 (239 g, rendimiento: 78,0 %).

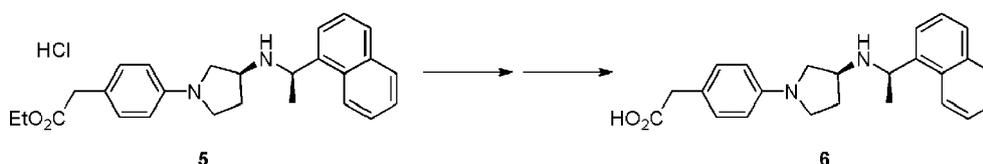
25

EM-APCI (m/z): 403 [M+H]⁺

(5)

30

[Fórm. quím. 25]



35 Se añadió hidróxido de sodio (3,80 g) a agua (47,4 g). Tras disolver, se añadió etanol (39,6 g). Mientras se agitaba, se calentó la mezcla hasta 50 °C y se añadió el compuesto 5 (16,5 g) en tres porciones. Se calentó la mezcla hasta 60 °C, y se hizo reaccionar durante 30 minutos. Se filtró la disolución de reacción y se lavó el residuo con una mezcla de agua (11,6 g), hidróxido de sodio (0,25 g) y etanol (9,90 g). A 60 °C, se añadió gota a gota una disolución de ácido cítrico monohidrato (4,34 g) en agua (39,8 g) al filtrado hasta que precipitó un cristal. Después se agitó durante 30 minutos y entonces se añadió gota a gota la porción restante de la disolución acuosa de ácido cítrico monohidrato. Después de completarse la adición gota a gota, se agitó la mezcla durante 1 hora y se enfrió hasta 10 °C en 1,5 horas. Se ajustó el pH a de 7,0 a 9,0 y entonces se separó por filtración el cristal. Se lavó de manera secuencial el cristal obtenido con etanol (19,6 g), agua (49,5 g) y etanol (19,6 g), y se secó para dar un cristal blanco del compuesto 6 (12,77 g, rendimiento: 90,7 %).

40

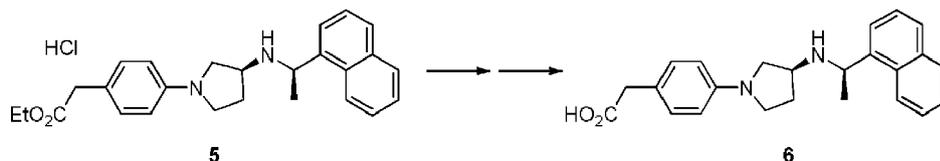
45 Además, se añadió el compuesto 6 (10,0 g) obtenido a una disolución de hidróxido de sodio (1,63 g) en agua (33,6 g) y etanol (28,1 g). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con una mezcla de agua (8,20 g), hidróxido de sodio (0,18 g) y etanol (7,00 g). A 60 °C, se añadió gota a gota una disolución de ácido cítrico monohidrato (3,20 g) en agua (29,8 g) al filtrado hasta que precipitó un cristal. Después,

se agitó la mezcla durante 30 minutos, y además se añadió gota a gota la porción restante de la disolución acuosa de ácido cítrico monohidrato. Después se agitó la mezcla durante 1 hora, se enfrió la mezcla hasta 10 °C en 1,5 horas y se filtró. Se lavó de manera secuencial el cristal obtenido con etanol (13,9 g), agua (35,2 g) y etanol (13,9 g), y después se secó para dar un cristal en forma A del compuesto 6 (9,58 g, cristal blanco, rendimiento: 95,8 %).

Ejemplo 2

Producción de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (cristal en forma B)

[Fórm. quím. 26]



Se añadió hidróxido de sodio (0,38 g) a agua (4,74 g). Tras agitar, se añadió etanol (3,96 g). Mientras se agitaba, se calentó la mezcla hasta 60 °C y se le añadió el compuesto 5 (1,65 g) en tres porciones. Se hizo reaccionar la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se filtró la disolución de reacción y se lavó el residuo con una mezcla de agua (1,16 g), hidróxido de sodio (25 mg) y etanol (0,99 g). Se enfrió el filtrado hasta 25 °C y se añadió gota a gota una disolución de ácido cítrico monohidrato (434 mg) en agua (3,98 g). Se filtró la mezcla en el plazo del 1 minuto posterior a la adición gota a gota. Se lavó de manera secuencial el cristal obtenido con etanol (1,96 g), agua (4,95 g) y etanol (1,96 g), y después se secó para dar un cristal en forma B del compuesto 6 (1,28 g, cristal blanco, rendimiento: 90,9 %).

Ejemplo 3 (Alternativo)

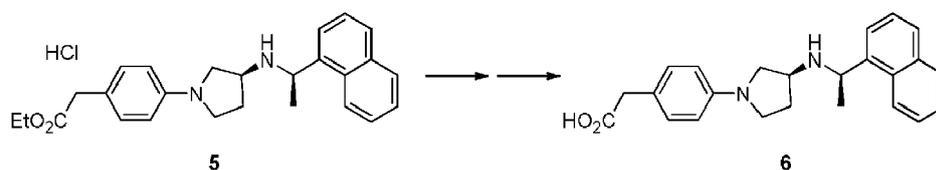
Producción de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (cristal en forma B)

Se añadieron etanol (30 ml) y agua (3 ml) a ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (150 mg) para dar una suspensión. Se calentó la suspensión para disolver parte del ácido y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se separó por filtración el polvo precipitado y se secó soplando aire a 50 °C durante la noche para dar un cristal en forma B de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (112 mg).

Ejemplo 4

Transformación del cristal en forma B al cristal en forma A del ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético

[Fórm. quím. 27]



Se añadieron etanol (10 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (7,4 ml) al compuesto 5 (1,00 g). Mientras se agitaba, se calentó la mezcla hasta 60 °C y se hizo reaccionar a la misma temperatura durante 30 minutos. Se enfrió la disolución de reacción hasta 25 °C, y se le añadió gota a gota una disolución acuosa de ácido cítrico monohidrato al 10 % hasta que el pH llegó a 7,0. En la suspensión espesa resultante (pH 7,0) de un cristal en forma B de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético, se sembró un cristal en forma A en una razón de 5 P/P. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 horas, y se separó por filtración la materia suspendida. La difracción de rayos X de polvo mostró que el cristal se había transformado en el cristal en forma A.

Por separado, se sembró un cristal en forma A en la suspensión espesa anterior del cristal en forma B en una razón de 5 P/P. Se agitó la mezcla a 40 °C durante 3 horas y se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 2,5 días. Después, se separó por filtración la materia suspendida. La difracción de rayos X de polvo mostró que el cristal se había transformado en el cristal en forma A.

Ejemplo 5

Se añadió dimetilacetamida (5 v/p) a un cristal en forma B de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético a 55 °C. A esa temperatura, se añadió gota a gota etanol (15 v/p) durante un período de 2 horas. Tras la adición gota a gota, se enfrió la disolución hasta 25 °C y se separó por filtración el cristal. Se lavó el cristal
 5 obtenido con etanol (3 v/p) dos veces y se secó a presión reducida a 60 °C. La difracción de rayos X de polvo mostró que el cristal obtenido era un cristal en forma A.

Ejemplo de referencia 1

10 Producción de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (amorfo)

Se calentó una suspensión de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (150 mg) en 6 ml de tetrahidrofurano para dar una disolución. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se le añadieron 3 ml de acetona. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos.
 15 Además, se le añadieron 15 ml de dietil éter y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se dejó reposar la disolución de reacción en una nevera durante la noche. Se separó por filtración el polvo precipitado y se secó soplando aire a 50 °C durante la noche para dar ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (amorfo, 13 mg, que contenía de 0,1 a 0,2 equivalentes de tetrahidrofurano como el disolvente residual).

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,33 (a d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89-8,12 (a, 1H), 7,68-7,89 (a, 2H), 7,30-7,67 (a, 3H), 7,02 (a d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,41 (a, 2H), 4,75 (a, 1H), 3,60 (m, 0,52H, asignado a THF), 3,37 (s, 2H), 2,80-3,18 (a, 2H), 1,81-2,20 (a, 2H), 1,76 (m, 0,52H, asignado a THF), 1,43 (a, 3H).

Ejemplo de referencia 2

Producción de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético·1,5 clorhidrato

30 Se añadió una disolución 4 N de ácido clorhídrico/dioxano (200 μl) a una suspensión de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (cristal en forma B, 200 mg) en tetrahidrofurano (5 ml). Además, se añadieron tetrahidrofurano (5 ml) y disolución 4 N de ácido clorhídrico/dioxano (200 μl). Se separó por filtración el polvo precipitado, se lavó con tetrahidrofurano y dietil éter, y se secó para dar ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético·1,5 clorhidrato (amorfo, 73 mg, que contenía de 0,2 a 0,3 equivalentes de tetrahidrofurano y de 0,02 a 0,03 equivalentes de dietil éter como los disolventes residuales).

35 Se identificaron el tetrahidrofurano y el dietil éter como los disolventes residuales mediante RMN.

Análisis elemental:

40 (Valores teóricos para sal de 1,5HCl 0,2THF 0,3Et₂O 0,75H₂O)

C: 65,16 H: 6,78 N: 6,10 Cl: 11,58

(Valores medidos)

45 C: 65,16 H: 6,87 N: 6,15 Cl: 11,47

Ejemplo de referencia 3

50 Producción de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético·1,7 clorhidrato

Se calentó una suspensión de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (200 mg) en tetrahidrofurano (30 ml) para dar una disolución. Se añadió a la disolución una disolución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (280 μl) y se concentró parcialmente la disolución de reacción. Mientras se calentaba la
 55 disolución de reacción, se añadió tetrahidrofurano de nuevo para disolver el precipitado en polvo. Mientras se agitaba la disolución de reacción, se añadió dietil éter bajo enfriamiento con hielo. Se separó por filtración el precipitado en polvo, se lavó con dietil éter, y se secó para dar ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético·1,7 clorhidrato (amorfo, 110 mg, que contenía de 0,2 a 0,3 equivalentes de tetrahidrofurano como el disolvente residual).

60 Se identificó el tetrahidrofurano como el disolvente residual mediante RMN.

Análisis elemental:

65 (Valores teóricos para sal de 1,7HCl 0,3THF 1,0H₂O)

C: 63,57 H: 6,80 N: 5,88 Cl: 12,66

(Valores medidos)

5 C: 63,48 H: 6,80 N: 5,96 Cl: 12,66

Ejemplo de referencia 4

Producción de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético·monoclorhidrato

10 Se añadió 1 ml de acetonitrilo a ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (cristal en forma B, 100 mg). Se sometió a reflujo la mezcla y se le añadió una disolución 0,1 mol/l de ácido clorhídrico/acetonitrilo (2,7 ml). Se agitó suspensión a reflujo durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó por filtración el polvo resultante, se lavó con aproximadamente 1 ml de dietil éter y entonces se
15 secó a presión reducida a 40 °C durante 3 horas para dar ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético·monoclorhidrato (cristal, 97 mg, que contenía de 0,05 a 0,06 equivalentes de acetonitrilo y de 0,03 a 0,04 equivalentes de dietil éter como los disolventes residuales).

Se identificaron el acetonitrilo y el dietil éter como los disolventes residuales mediante RMN.

20 Análisis elemental:

(Valores teóricos para sal de 1HCl 0,05CH₃CN 0,03Et₂O 0,35H₂O)

25 C: 69,01 H: 6,73 N: 6,81 Cl: 8,41

(Valores medidos)

C: 68,82 H: 6,60 N: 6,93 Cl: 8,75

30 Ejemplo de referencia 5

Producción de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético·monoclorhidrato·solvato de
35 monotetrahidrofurano

Se calentó una suspensión de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (cristal en forma B, 200 mg) en tetrahidrofurano (30 ml) para dar una disolución. Se le añadió una disolución 4 N de ácido clorhídrico/dioxano (280 µl), y se concentró la disolución de reacción. Se disolvió el concentrado mediante la adición de tetrahidrofurano y se dejó reposar la disolución durante 2 días. Se separó por filtración el polvo precipitado, se
40 lavó con dietil éter y entonces se secó para dar 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético·monoclorhidrato·solvato de monotetrahidrofurano (cristal, 100 mg).

Análisis elemental:

45 (Valores teóricos para sal de 1HCl 1THF 0,15H₂O)

C: 69,23 H: 7,32 N: 5,77 Cl: 7,30

(Valores medidos)

50 C: 69,17 H: 7,26 N: 5,83 Cl: 7,34

Ejemplo de referencia 6

55 Producción de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético·monobromhidrato

Se añadió acetona (42 ml) al ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético (cristal en forma A, 100 mg). Se calentó la mezcla a 50 °C para dar una disolución. Se añadió disolución acuosa de ácido bromhídrico al 47 % (aproximadamente 50 mg) y entonces se añadió heptano (30 ml). Mientras se agitaba, se enfrió la mezcla hasta 30 °C y se le añadió adicionalmente heptano (5 ml). Se calentó la mezcla hasta 50 °C, y se agitó durante
60 45 minutos y entonces a temperatura ambiente durante la noche. Se separó por filtración el polvo precipitado, se lavó con heptano (1 ml) y se secó a presión reducida a 40 °C durante 2 horas para dar ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético·monobromhidrato (cristal, 71 mg).

65 Análisis elemental:

(Valores teóricos para sal de 1HBr)

C: 63,30 H: 5,98 N: 6,15 Br: 17,55

5 (Valores medidos)

C: 63,19 H: 5,98 N: 6,17 Br: 17,66

10 Ejemplo experimental 1: Medición de ángulos de difracción (2θ) de picos de difracción de rayos X de polvo

Las figuras 1 y 3 muestran patrones de difracción de rayos X de polvo de los cristales en forma A y en forma B del compuesto (A), respectivamente. Las tablas 1 y 2 describen los ángulos de difracción (2θ) de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cristales en forma A y en forma B, respectivamente.

15 Los datos de las propiedades de los cristales descritos en el ejemplo experimental 1 se obtuvieron mediante mediciones en las condiciones siguientes.

(1) Difractometría de rayos X de polvo

20 Difractómetro: X'Pert Pro (Panalytical B. V.)

Condiciones de funcionamiento:

Tubo de rayos X: anticátodo: cobre, tensión del tubo: 45 kV, corriente del tubo: 40 mA

25 Sistema óptico incidente: espejo colector de enfoque

Sistema óptico receptor: detector por red de semiconductores de alta velocidad (X-Celerator)

30 Platina de muestras: platina de muestras HTS (que se hace oscilar a lo largo de una anchura de 4 mm en la dirección del eje X)

Número de exploraciones: 5 exploraciones (mientras se cambia el ángulo incidente en $-2, -1, 0, 1$ y 2°)

35 Intervalo de medición: $2\theta =$ de 3 a 40°

(2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

<Cristal en forma A>

40 Calorímetro: DSC 1 (Mettler-Toledo International Inc.)

Condiciones de funcionamiento:

45 Velocidad de calentamiento: 10 K/min

Atmósfera: nitrógeno, 40 ml/min

<Cristal en forma B>

50 Calorímetro: DSC 821e (Mettler-Toledo International Inc.)

Condiciones de funcionamiento:

55 Velocidad de calentamiento: 10 K/min

Atmósfera: nitrógeno, 40 ml/min

[Tabla 1]

60

N.º	Ángulo de difracción (2θ)	Valor de d (Å)	Intensidad relativa [%]
1	4,1392	21,34752	8,79
2	8,3105	10,63964	1,5
3	12,7069	6,96661	12,95
4	14,1945	6,23969	4,33

ES 2 699 884 T3

5	14,62	6,05904	21,18
6	14,7751	5,99576	8,86
7	16,4002	5,40512	1,16
8	17,3495	5,11146	46,85
9	18,6402	4,76034	100
10	19,0741	4,65302	66,43
11	20,4864	4,33532	8,47
12	22,0633	4,02891	4,68
13	22,4189	3,9658	6,66
14	22,5666	3,94018	22,7
15	24,1462	3,68588	4,54
16	24,521	3,63038	20,02
17	25,0085	3,56071	2,54
18	25,185	3,53615	6,18
19	25,5772	3,48282	1,25
20	27,2981	3,26704	1,83
21	28,127	3,17262	17,6
22	28,4637	3,13585	3,92
23	29,4275	3,0353	8,37
24	30,945	2,88983	7,89
25	31,1409	2,87209	5,37
26	31,5631	2,83463	5,2
27	31,855	2,80933	1,22
28	32,2324	2,77729	2,28
29	32,9189	2,72092	3,31
30	33,6933	2,66013	1,08
31	35,1931	2,55013	2
32	35,9056	2,50115	1,13
33	37,6781	2,38746	1,25
34	38,1112	2,36132	11,67
35	38,8618	2,31743	1,89
36	39,6763	2,27171	1,15

[Tabla 2]

N.º	Ángulo de difracción (2θ)	Valor de d (Å)	Intensidad relativa [%]
1	4,1698	21,19124	12,16
2	8,2648	10,69835	3,35
3	10,3535	8,54428	1,1
4	12,0506	7,34451	1,72
5	12,6064	7,02193	14,64
6	13,4367	6,58986	2,83
7	14,4444	6,1323	9,56
8	14,9031	5,94455	1,32
9	15,6078	5,67773	6,61
10	15,8625	5,58711	32,57
11	17,7447	4,99851	4,42
12	18,6339	4,76192	100
13	19,1085	4,64472	42,24
14	19,6868	4,50957	13,98
15	20,5409	4,32394	14,32
16	21,4208	4,14828	23,46
17	22,0796	4,02596	1,59
18	22,4944	3,95267	3,02
19	23,7951	3,73946	15,91
20	24,2819	3,66559	15
21	24,7185	3,60182	2,82
22	25,1763	3,53735	3,56
23	26,667	3,34291	1,91
24	27,1188	3,28823	1,93
25	27,961	3,19108	26,56
26	28,2599	3,158	8,29
27	28,8417	3,0956	2,71

28	29,2769	3,05058	1,69
29	29,5564	3,02236	2,23
30	29,954	2,98314	7,75
31	30,7941	2,90365	6,55
32	31,2477	2,86252	3,03
33	31,7231	2,82071	3,78
34	32,8207	2,72883	3,24
35	33,9923	2,63742	2,81
36	35,239	2,54691	2,26
37	36,6121	2,45449	2,91
38	38,0171	2,36695	9,94
39	39,3672	2,28883	3,02

Ejemplo experimental 2: Calorimetría diferencial de barrido

5 Se envasaron cada uno del cristal en forma A y el cristal en forma B del compuesto (A) en una cubeta de aluminio convencional de 40 μ l y se sometieron a la medición.

10 Como resultado, se observó el punto de fusión (la temperatura de inicio extrapolada) del cristal en forma A del compuesto (A) cerca de los 175 °C, mientras que se observó el punto de fusión (la temperatura de inicio extrapolada) del cristal en forma B del compuesto (A) cerca de los 166 °C.

Ejemplo experimental 3: Determinación de la forma cristalina estable a temperatura ambiente

15 Se añadieron cantidades iguales del cristal en forma A y el cristal en forma B del compuesto (A) al mismo recipiente y se suspendieron en cloroformo. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se separó por filtración la materia suspendida y se analizó mediante difracción de rayos X de polvo para determinar el tipo de la forma cristalina. El resultado mostró que el cristal obtenido era de la forma A. Por tanto, se demostró que el cristal en forma A del compuesto (A) era más estable a temperatura ambiente.

Ejemplo experimental 4: Prueba de estabilidad

20 Se almacenó el compuesto (A) y sales del mismo en las condiciones de almacenamiento descritas en la tabla 3, y se midió el aumento total en las cantidades de la sustancia relacionada.

[Tabla 3]

25

N.º	Compuesto	Sal, solvato	Cristal, amorfo (forma de cristal)	Condiciones de almacenamiento			Aumento total en las cantidades de sustancia relacionada (%)
				Temperatura	Humedad	Longitud	
1	Compuesto (A)	-	Cristal (Forma A)	60 °C	Natural	1 Semana	0,03
2	Compuesto (A)	-	Cristal (Forma B)	60 °C	Natural	1 Semana	0,00
3	Compuesto (A)	-	Amorfo	60 °C	Natural	1 Semana	3,32
4	Compuesto (A)	1,5HCl	Amorfo	60 °C	Natural	1 Semana	8,21
5	Compuesto (A)	1,7HCl	Amorfo	60 °C	Natural	1 Semana	8,33
6	Compuesto (A)	1HBr	Cristal	60 °C	Natural	1 Semana	0,21
7	Compuesto (A)	1HCl	Cristal	60 °C	Natural	1 Semana	0,18
8	Compuesto (A)	1HCl·1THF	Cristal	60 °C	Natural	1 Semana	0,75
9	Compuesto (A)	-	Cristal (Forma A)	60 °C	75 % HR	1 Semana	0,01
10	Compuesto (A)	-	Cristal (Forma B)	60 °C	75 % HR	1 Semana	0,00
11	Compuesto (A)	-	Amorfo	60 °C	75 % HR	1 Semana	14,16
12	Compuesto (A)	1,5HCl	Amorfo	60 °C	75 % HR	1 Semana	3,11
13	Compuesto (A)	1,7HCl	Amorfo	60 °C	75 % HR	1 Semana	3,06
14	Compuesto (A)	1HBr	Cristal	60 °C	75 % HR	1 Semana	0,13
15	Compuesto (A)	1HCl	Cristal	60 °C	75 % HR	1 Semana	1,02
16	Compuesto (A)	1HCl·1THF	Cristal	60 °C	75 % HR	1 Semana	1,04

Tal como se describe en la tabla 3, los cristales en forma A y en forma B del compuesto (A) no mostraron un aumento marcado en las cantidades de sustancia relacionada y por tanto se demostró que estas formas cristalinas tienen buena estabilidad en almacenamiento.

- 5 En cambio, las cantidades de sustancia relacionada estaban aumentadas significativamente en el compuesto (A) amorfo, el compuesto (A) amorfo 1,5 clorhidrato y el compuesto (A) amorfo 1,7 clorhidrato. Además, se observó un aumento en las cantidades de la sustancia relacionada en el compuesto (A) monobromhidrato, el compuesto (A) monoclóhidrato y el compuesto (A) monoclóhidrato solvato de monotetrahidrofurano.
- 10 El almacenamiento del compuesto (A) monoclóhidrato solvato de monotetrahidrofurano en las condiciones descritas en el n.º 16 de la tabla 3 dio como resultado la conversión del mismo en el compuesto (A) monoclóhidrato (cristal).

Aplicabilidad industrial

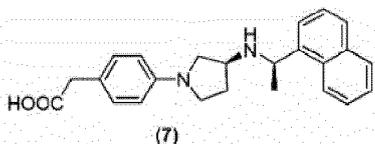
- 15 Los nuevos cristales de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético muestran estabilidad en almacenamiento excelente. En particular, el cristal en forma A puede existir de manera altamente estable en un amplio intervalo de temperaturas incluyendo temperatura ambiente, y por tanto es útil como principio farmacéutico.

- 20 Además, los procedimientos para producir cristales de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético son procedimientos industrialmente ventajosos capaces de producir los cristales con buen rendimiento y mediante una etapa corta.

REIVINDICACIONES

1. Cristal en forma A de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético que muestra picos a $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción expresados como 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo.
2. Cristal en forma B de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético que muestra picos a $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$ como ángulos de difracción expresados como 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo.
3. Medicamento que comprende el cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.
4. Composición farmacéutica que comprende el cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y un portador farmacológicamente aceptable.
5. Agonista de CaSR que comprende el cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.
6. Fármaco para la prevención o el tratamiento del hiperparatiroidismo que comprende el cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.
7. Procedimiento para producir un cristal en forma A de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético según la reivindicación 1, que comprende cristalizar el ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético en un disolvente apropiado en presencia de una base añadiendo un ácido a de 50°C a 70°C .
8. Procedimiento para producir un cristal en forma B de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético según la reivindicación 2, que comprende cristalizar rápidamente el ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético en un disolvente apropiado en presencia de una base añadiendo un ácido a de 20°C a 40°C .
9. Procedimiento para producir un cristal en forma A de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético según la reivindicación 1, que comprende sembrar un cristal en forma A en una suspensión espesa de un cristal en forma B de ácido 4-(3S-(1R-(1-naftil)etilamino)pirrolidin-1-il)fenilacético según la reivindicación 2 y cristalizar el cristal en forma A a de 40°C a 70°C , o disolver un cristal en forma B en una disolución que comprende un disolvente bueno y un disolvente pobre a de 40°C a 60°C y después recristalizar el cristal en forma A a de 20°C a 25°C .
10. Procedimiento para producir un cristal en forma A de un compuesto representado por la fórmula (7) según la reivindicación 1:

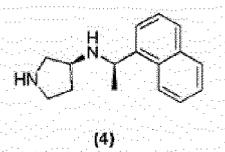
[Fórm. quím. 35]



que comprende:

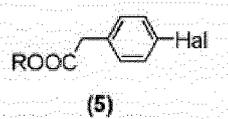
hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (4):

[Fórm. quím. 32]



o una sal del mismo, tras su tratamiento con una base cuando sea necesario, con un compuesto representado por la fórmula (5):

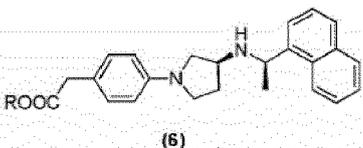
[Fórm. quím. 33]



(en la que Hal es un halógeno y R es un grupo protector de ácido carboxílico) en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando para formar un compuesto representado por la fórmula (6):

5

[Fórm. quím. 34]



10

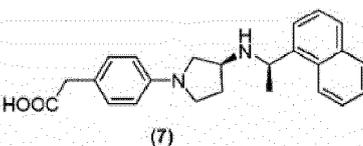
(en la que R es igual que se definió anteriormente) o una sal del mismo; e

hidrolizar el compuesto o la sal con una base seguido de neutralización con un ácido a de 50 °C a 70 °C.

11. Procedimiento para producir un cristal en forma B de un compuesto representado por la fórmula (7) según la reivindicación 2:

15

[Fórm. quím. 35]



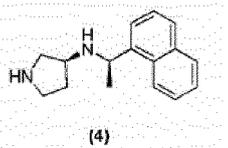
20

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (4):

25

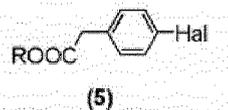
[Fórm. quím. 32]



o una sal del mismo, tras su tratamiento con una base cuando sea necesario, con un compuesto representado por la fórmula (5):

30

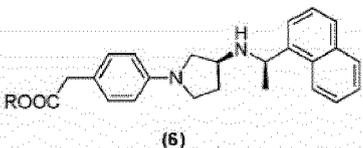
[Fórm. quím. 33]



(en la que Hal es un halógeno y R es un grupo protector de ácido carboxílico) en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando para formar un compuesto representado por la fórmula (6):

35

[Fórm. quím. 34]



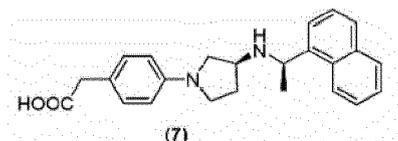
40

(en la que R es igual que se definió anteriormente) o una sal del mismo; e

hidrolizar el compuesto o la sal con una base seguido de neutralización rápida con un ácido a de 20 °C a 40 °C.

12. Procedimiento para producir un cristal en forma A de un compuesto representado por la fórmula (7) según la reivindicación 1:

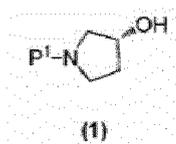
[Fórm. quím. 42]



que comprende:

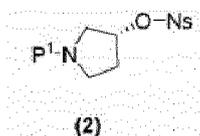
hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1):

[Fórm. quím. 36]



(en la que P¹ es un grupo protector de amino) con un haluro de 2-nitrobenzenosulfonilo para formar un compuesto representado por la fórmula (2):

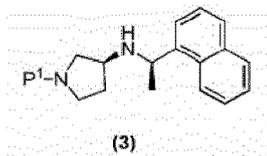
[Fórm. quím. 37]



(en la que Ns es 2-nitrobenzenosulfonilo y P¹ es igual que se definió anteriormente);

hacer reaccionar el compuesto con 1R-(1-naftil)etilamina en presencia de una base para formar un compuesto representado por la fórmula (3):

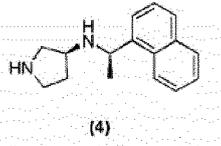
[Fórm. quím. 38]



(en la que P¹ es igual que se definió anteriormente);

desproteger el compuesto para formar un compuesto representado por la fórmula (4):

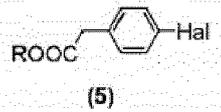
[Fórm. quím. 39]



o una sal del mismo

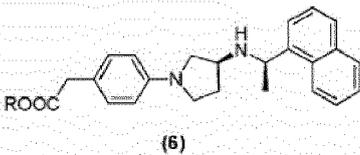
5 hacer reaccionar el compuesto o la sal, tras su tratamiento con una base cuando sea necesario, con un compuesto representado por la fórmula (5):

[Fórm. quím. 40]



10 (en la que Hal es un halógeno y R es un grupo protector de ácido carboxílico) en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando para formar un compuesto representado por la fórmula (6):

15 [Fórm. quím. 41]

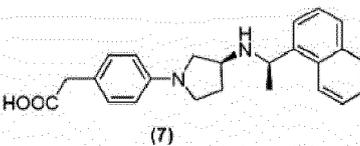


20 (en la que R es igual que se definió anteriormente) o una sal del mismo; e

hidrolizar el compuesto o la sal con una base seguido de neutralización con un ácido a de 50 °C a 70 °C.

13. Procedimiento para producir un cristal en forma B de un compuesto representado por la fórmula (7) según la reivindicación 2:

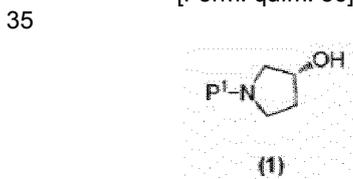
25 [Fórm. quím. 42]



30 que comprende:

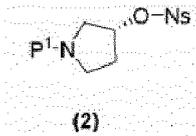
hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1):

[Fórm. quím. 36]



40 (en la que P¹ es un grupo protector de amino) con un haluro de 2-nitrobenzenosulfonilo para formar un compuesto representado por la fórmula (2):

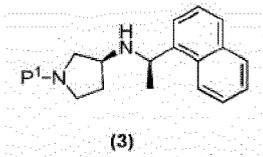
[Fórm. quím. 37]



(en la que Ns es 2-nitrobenzenosulfonilo y P¹ es igual que se definió anteriormente);

- 5 hacer reaccionar el compuesto con 1R-(1-naftil)etilamina en presencia de una base para formar un compuesto representado por la fórmula (3):

[Fórm. quím. 38]



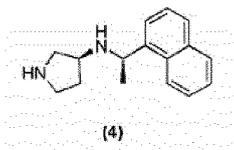
10

(en la que P¹ es igual que se definió anteriormente);

desproteger el compuesto para formar un compuesto representado por la fórmula (4):

15

[Fórm. quím. 39]



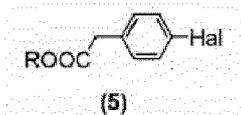
20

o una sal del mismo

hacer reaccionar el compuesto o la sal, tras su tratamiento con una base cuando sea necesario, con un compuesto representado por la fórmula (5):

25

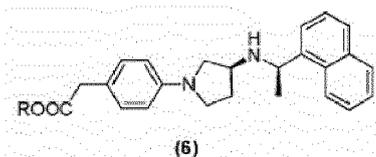
[Fórm. quím. 40]



30

(en la que Hal es un halógeno y R es un grupo protector de ácido carboxílico) en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando para formar un compuesto representado por la fórmula (6):

[Fórm. quím. 41]



35

(en la que R es igual que se definió anteriormente)

o una sal del mismo; e

- 40 hidrolizar el compuesto o la sal con una base seguido de neutralización rápida con un ácido a de 20 °C a 40 °C.

Fig. 1

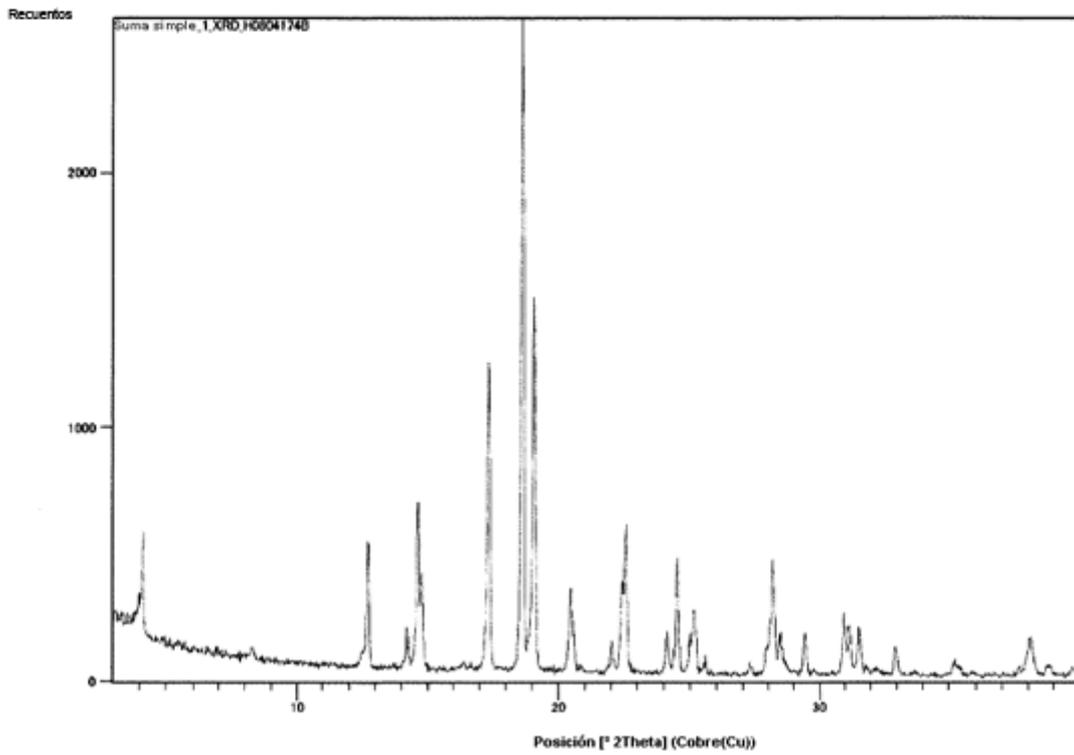


Fig. 2

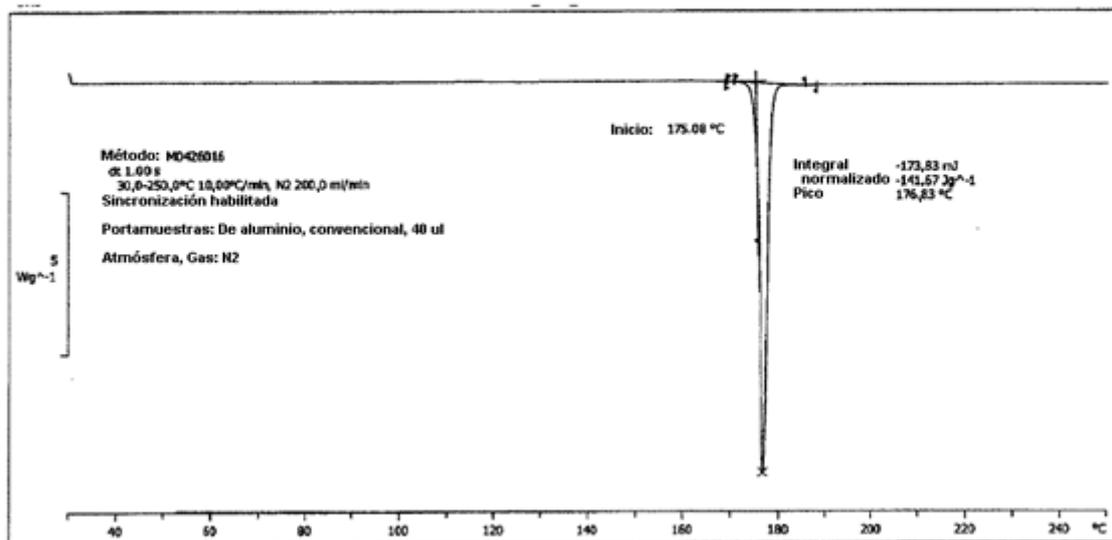


Fig. 3

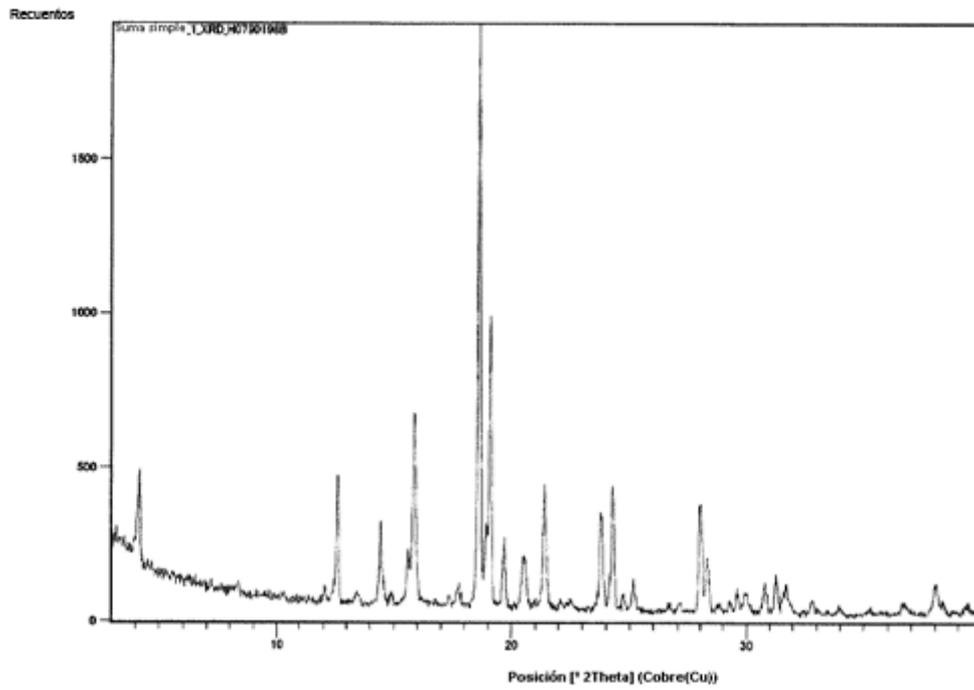


Fig. 4

