

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 893**

51 Int. Cl.:

**C07C 319/28** (2006.01)

**C07C 323/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2009 E 09724232 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2269982**

54 Título: **Método para la cristalización de hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol**

30 Prioridad:

**24.03.2008 JP 2008076124**

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

**02.06.2016**

73 Titular/es:

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
6, Kanda Surugadai 2-chome  
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311, JP**

72 Inventor/es:

**KOMATSU, HIDETAKA y  
SATOH, HIROYA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 572 893 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

Método para la cristalización de hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol

### Antecedentes de la técnica

5 El hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol (denominado en lo sucesivo el "compuesto de la presente invención") es un compuesto que tiene una estructura de sulfuro de diarilo sustituido y también una excelente acción inmunosupresora; se ha indicado que el compuesto de la presente invención es eficaz para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, tales como la artritis reumatoide crónica (véase el documento de patente 1).

10 El documento de patente 1 describe un método para la cristalización del compuesto de la presente invención, que comprende la etapa de cristalizar el compuesto mediante la adición de una disolución de ácido clorhídrico en acetato de etilo a una disolución del compuesto en metanol (véase el ejemplo 36). Además, el documento de patente 2 describe un método para la cristalización del compuesto de la presente invención, que comprende las etapas de añadir 6 mol/l de ácido clorhídrico a una disolución del compuesto de la presente invención en alcohol etílico y después añadir acetato de etilo a la disolución resultante (véase el ejemplo 4). Estos métodos son métodos en los  
15 que el ácido clorhídrico se disuelve en acetato de etilo y después la disolución de ácido clorhídrico resultante se añade a una disolución del compuesto de la presente invención en un alcohol; o el ácido clorhídrico se añade a una disolución alcohólica del compuesto de la presente invención y después se añade acetato de etilo a la mezcla resultante.

Documento de patente 1: WO 03/029205, panfleto;

20 Documento de patente 2: WO 06/041049, panfleto.

### Descripción de la invención

#### *Problemas que resuelve la invención*

25 Los métodos de cristalización descritos en estas técnicas convencionales tienen la desventaja de que los cristales de tipo fibroso inmediatamente precipitan de la disolución al mismo tiempo que se añade el ácido clorhídrico, y que los cristales de tipo fibroso rápida y densamente sufren una aglomeración y, por tanto, se convierten en grandes masas o granos cristalinos. A este respecto, los cristales de tipo fibroso son extremadamente densos hasta tal punto de que el sistema de cristalización no puede agitarse aunque se quiera. Por esta razón surgen diversos problemas, de modo que los cristales resultantes se retiran del dispositivo de cristalización con gran dificultad y, por consiguiente, se reduce la eficacia de filtración de los cristales. Además, los cristales se aglomeran hasta tal punto de que las masas cristalinas aglomeradas resultantes no presentan ningún espacio vacío y, por tanto, esto, a su vez, produce mayores desventajas, de modo que las impurezas, tales como el disolvente utilizado, se quedan atrapadas dentro de los cristales y estas impurezas remanentes reducen con seguridad la pureza del producto cristalino resultante. A este respecto, es habitual que las masas cristalinas puedan convertirse en gramos cristalinos finos mediante la pulverización de las masas. Sin embargo, este método tiene más problemas, de modo que requiere otra  
30 etapa más para pulverizar las masas cristalinas, y esto, por consiguiente, puede requerir más etapas que acompañen a la etapa de pulverización y la eficacia de producción del cristal se reduce en gran medida durante la preparación de un producto cristalino para el mercado.

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para la producción de cristales, que permite la producción de cristales de un compuesto en forma de partículas cristalinas que tienen un tamaño de partícula pequeño y relativamente uniforme, a través de la cristalización, y que permite, como resultado, una producción muy eficaz de sus cristales con un contenido bajo en impurezas.

#### *Medios para la solución de los problemas*

45 Los inventores de esta invención han realizado estudios intensivos para resolver los anteriores problemas, y han descubierto que el compuesto de la presente invención puede cristalizarse, de modo inesperado, sin que a esto le acompañe la solidificación del hidrocloreuro del compuesto después de la cristalización si se cambia el orden de la adición del ácido clorhídrico y, así, han completado la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para la cristalización de hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol, que comprende las siguientes etapas:

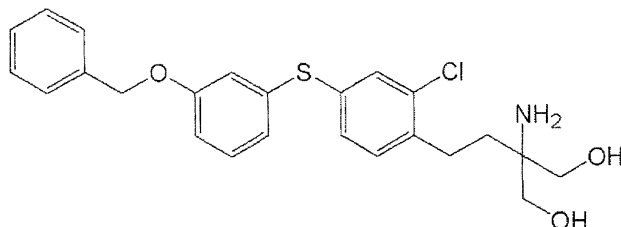
50 (1) disolver el 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol en un disolvente mixto que comprende un disolvente en el que el compuesto, en forma de su hidrocloreuro, es muy soluble, y un disolvente en el que el hidrocloreuro es menos soluble para preparar así una disolución de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol; y después

(2) añadir ácido clorhídrico a la anterior disolución con agitación para así cristalizar el hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol.

**Mejor modo de realizar la invención**

A continuación se describirá con más detalle la presente invención.

El compuesto de la presente invención es el 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol, representado por la siguiente fórmula química. Este compuesto es conocido y muestra un excelente efecto inmunosupresor y se ha reconocido que es eficaz para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, tales como la artritis reumatoide crónica.



Fórmula química 1

En el método de la presente invención, el compuesto de la presente invención primero se disuelve en un disolvente mixto. El disolvente mixto comprende un disolvente en el que el compuesto de la presente invención, en forma de su hidrocloreto, es muy soluble (un disolvente bueno) y un disolvente en el que el compuesto, en su forma de hidrocloreto, es menos soluble (un disolvente malo). El disolvente bueno comprende un disolvente orgánico hidrófilo y se selecciona de metanol, etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, butanol, t-butanol, acetonitrilo y propionitrilo. Por otra parte, el disolvente malo se selecciona de agua, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, propionato de etilo, éter dietílico, éter diisopropílico, y etilenglicol dimetil éter.

Resulta adecuado que la cantidad de disolvente mixto que se vaya a utilizar, por ejemplo, no sea menor que 20 veces la masa del compuesto de la presente invención, y preferiblemente que sea de 20 a 50 veces su masa.

El disolvente mixto particularmente adecuado para su uso en la presente es, por ejemplo, etanol y alcohol isopropílico como disolvente bueno, y acetato de etilo, agua y éter isopropílico como disolvente malo.

Por ejemplo, resulta adecuado que la proporción de mezclado del disolvente bueno al disolvente malo (la proporción de disolvente bueno/disolvente malo, en masa) varíe, por ejemplo, de 1/4 a 1/1, y preferiblemente de 1/2 a 2/3. Por ejemplo, en el caso de las proporciones de metanol/acetato de etilo, por ejemplo, estas pueden ser de 1/4 a 1/1 y preferiblemente de 1/2 a 2/3. Por ejemplo, la proporción es en particular preferiblemente 2/3.

En la etapa (1) del método según la presente invención, el compuesto de la presente invención se disuelve en un disolvente bueno con calentamiento, después se añade un disolvente malo a la disolución resultante, seguido del inicio de la agitación de la mezcla.

El compuesto de la presente invención se disuelve de modo adecuado en el disolvente mixto a una temperatura que varía de 50 a 90 °C y preferiblemente de 60 a 70 °C.

Cuando se disuelve el compuesto de la presente invención en dicho disolvente mixto, se prefiere agitar el disolvente mixto utilizando un rotor (o un agitador) o una pala rotatoria. Sin embargo, a este respecto, el medio para agitar el disolvente mixto que se utiliza en la presente puede ser un método para agitar el mismo mediante sacudidas, y un método de agitación puede ser la aplicación de ultrasonidos. Cuando se agita el disolvente mixto utilizando un agitador o una pala rotatoria, la velocidad de agitación puede ser una velocidad que pueda utilizarse en el proceso de cristalización habitual, pero preferiblemente no es menor que 50 m/min, y más preferiblemente no es menor que 100 m/min, según se expresa en términos de velocidad máxima. El uso de esta operación de agitación de alta velocidad permite la formación de cristales de partículas más finas.

En la etapa (2) se añade ácido clorhídrico a la disolución del compuesto de la presente invención en un disolvente mixto con calentamiento y con agitación. Por tanto, el compuesto de la presente invención en forma de su hidrocloreto inicia la cristalización.

La temperatura necesaria para la anterior operación de calentamiento puede ajustarse arbitrariamente a un nivel adecuado para mantener el hidrocloreto del compuesto de la presente invención en su condición disuelta, pero se prefiere ajustar la temperatura a un nivel que varía preferiblemente de 50 a 90 °C y más preferiblemente de 60 a 70 °C. La operación de agitación puede ser la misma que la analizada anteriormente en conexión con la etapa (1). En particular, si la temperatura se reduce a un nivel no mayor que aproximadamente 60 °C, el compuesto de la presente invención se convierte activamente en sus cristales.

Además, la concentración de ácido clorhídrico empleada en la presente puede ser cualquiera con la condición de que sea suficiente para convertir el compuesto de la presente invención en su hidrocloreto, pero resulta adecuado

que la concentración preferiblemente varíe de 1 a 12 mol/l, y más preferiblemente que varíe de 3 a 6 mol/l.

Además, el método de la presente invención comprende, de modo adecuado, como etapa (3), una etapa de enfriamiento, con agitación, de la disolución preparada en la etapa (2). La temperatura de enfriamiento puede ajustarse arbitrariamente a un nivel adecuado para precipitar activamente el hidrocloruro del compuesto de la presente invención. Resulta adecuado que la temperatura de enfriamiento varíe, por ejemplo, de 0 a 30 °C, y preferiblemente de 5 a 25 °C.

Los cristales preparados de esta manera se filtran del sistema de cristalización, después se lavan y por último se secan.

Las condiciones para la operación de agitación en la anterior etapa opcional (3) y la temperatura de enfriamiento utilizadas en la presente son las mismas que las descritas anteriormente en conexión con la etapa (2).

En la anterior etapa de lavado, puede seleccionarse y utilizarse arbitrariamente cualquier disolvente apropiado, pero preferiblemente en la presente se utiliza un disolvente mixto que comprende un disolvente bueno y un disolvente malo, y un ejemplo específico que se emplea preferiblemente en la presente invención es un disolvente mixto que comprende acetato de etilo y etanol.

El compuesto 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol utilizado en la presente invención puede prepararse según el método descrito en el documento de patente 1 o 2.

Además, los cristales resultantes de hidrocloruro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol pueden formularse en una preparación farmacéutica mediante la adición, a los cristales, de cualquier excipiente descrito en el documento WO 2007/043433 según el método descrito en dicho documento.

## Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle referida a los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

Se disuelven en etanol (pureza: 99,5%, 42,0 ml) 6,00 g de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol con calentamiento (temperatura de disolución: 43 °C) y después se añaden 108 ml de acetato de etilo a la disolución resultante.

Se introdujeron 6 mol/l de ácido clorhídrico (2,48 ml) en la anterior disolución a una temperatura interna que varía de 60 a 70 °C con agitación y calentamiento, con la disolución a una velocidad máxima de 157 m/min (pala de agitación: 10 cm; número de rotaciones: 500 rpm). Después de confirmar la precipitación de los cristales (temperatura de depósito de los cristales: 63 °C), el sistema de cristalización se agitó a una temperatura interna que varía de 60 a 70 °C durante 10 minutos. Después el sistema de cristalización se enfrió y se agitó a una temperatura interna no mayor que 25 °C durante 30 minutos. Después de filtrar los cristales precipitados, los cristales recuperados mediante la filtración se lavaron con 36,0 ml de un disolvente mixto de acetato de etilo/etanol (al 99,5%) preparado antes (proporción de mezclado: 1:1) y el líquido después se retiró. Los cristales resultantes se secaron a presión reducida a una temperatura predeterminada de 60 °C para producir 5,49 g (rendimiento: 84,6%) del hidrocloruro del compuesto de la presente invención.

En el ejemplo 1, los cristales se separaron del sistema de cristalización durante la operación de agitación en forma de partículas finas, comparadas con las preparadas según el ejemplo comparativo 1, tal como se detallará a continuación. La figura 1 es una micrografía electrónica que muestra la estructura fina de los cristales preparados en el ejemplo 1, y la figura 2 es una fotografía que muestra el estado precipitado de los cristales obtenidos mediante la cristalización. Así, según el ejemplo 1 de la presente invención, pueden obtenerse cristales finos que tienen espacios vacíos en su interior disolviendo el compuesto de la presente invención en un disolvente mixto que comprende un disolvente bueno y un disolvente malo, y añadiendo, por último, ácido clorhídrico, y el compuesto de la presente invención (en forma de su hidrocloruro) se cristaliza en forma de partículas más finas. Por consiguiente, a diferencia de las técnicas convencionales, la presente invención nunca requiere el uso de ningún tratamiento de pulverización para obtener un producto deseado con una alta eficacia. Además, los cristales resultantes tienen una alta pureza, puesto que se obtienen en forma de partículas finas.

### Ejemplo comparativo 1 (Método descrito en el documento de patente 2)

A 95,0 ml de etanol se le añadieron 19,0 g (42,8 mmol) de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol, y después la mezcla resultante se agitó con calentamiento a una temperatura externa que varía de 50 a 60 °C para disolver así el compuesto en el disolvente. La disolución se filtró cuando aún estaba caliente y el precipitado se lavó con 38,0 ml de etanol. El filtrado resultante se agitó con calentamiento, y se añadió al filtrado de una vez un disolvente mixto que comprende 3,92 ml (47,1 mmol) de ácido clorhídrico y 3,92 ml de agua purificada a una temperatura interna de 60 a 70 °C. Después de la precipitación de los cristales, el sistema de cristalización se agitó durante 5 minutos, después se añadieron 266 ml de acetato de etilo y la mezcla después se agitó a una

temperatura interna que varía de 50 a 60 °C durante 10 minutos. El sistema se enfrió con agitación y después se volvió a agitar a una temperatura interna no mayor que 25 °C durante 30 minutos. Los cristales así precipitados se filtraron y se lavaron con un líquido mixto que comprende 28,5 ml de etanol y 28,5 ml de acetato de etilo. Los cristales resultantes se secaron soplando aire a través de ellos durante 30 minutos (los cristales húmedos se pulverizaron o trituraron antes de la etapa de secado mediante aire soplado) y el secado mediante aire soplado después continuó a 60 °C durante 20 horas para obtener así un polvo blanco y masas blancas. El producto resultante se pulverizó utilizando un mortero y una mano de mortero para producir 19,3 g (40,1 mmol, rendimiento: 94%) de hidrocioruro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol como cristales pulverulentos blancos.

En el ejemplo comparativo 1, el ácido clorhídrico no se añade después de que el compuesto de la presente invención se disuelva en un disolvente mixto que comprende un disolvente bueno y un disolvente malo, sino que el ácido clorhídrico se añade después de que el compuesto de la presente invención se disuelva en etanol, como disolvente bueno, y después se añade acetato de etilo, como disolvente malo, a la mezcla resultante. Por esta razón, el hidrocioruro del compuesto rápidamente sufre una cristalización y por tanto sus cristales se obtienen en forma de masas densas. La figura 3 es una micrografía electrónica que muestra la estructura fina de los cristales preparados en el ejemplo comparativo 1, y la figura 4 es una fotografía que muestra las formas cristalinas de los cristales obtenidos mediante la cristalización. Los datos mostrados en la figura 3 claramente indican que el método de cristalización descrito en el ejemplo comparativo 1 proporciona cristales fibrosos que no presentan espacios vacíos dentro de ellos y que están en un estado densamente aglomerado. Además, los cristales obtenidos en el ejemplo comparativo 1 son una masa unificada, tal como puede observarse en la figura 4.

Según el método de cristalización del ejemplo comparativo 1, surgen diversos problemas, de modo que los cristales obtenidos pueden retirarse del reactor de cristalización con gran dificultad, y cuando se prepara un producto cristalino para el mercado, el método requiere también el uso de una etapa de pulverización, y las impurezas, tales como los disolventes utilizados, siguen permaneciendo dentro de los cristales. Por consiguiente, el método no es eficaz y no proporciona un producto con una alta pureza.

#### **Aplicabilidad industrial**

Tal como se ha analizado anteriormente en detalle, la presente invención permite la producción eficaz de cristales finos y muy puros de hidrocioruro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una micrografía electrónica que muestra la estructura fina de los cristales obtenidos en el ejemplo 1.

La figura 2 es una fotografía que muestra la condición de los cristales obtenidos en el ejemplo 1.

La figura 3 es una micrografía electrónica que muestra la estructura fina de los cristales obtenidos en el ejemplo comparativo 1.

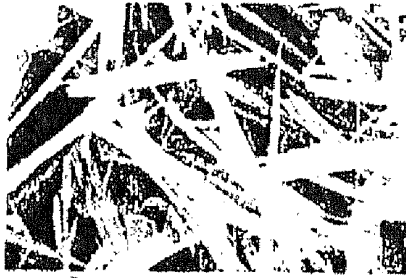
La figura 4 es una fotografía que muestra la condición de los cristales obtenidos en el ejemplo comparativo 1.

35

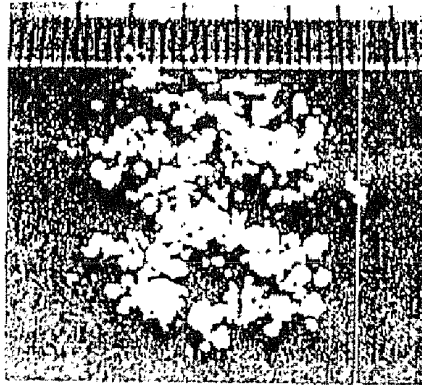
## REIVINDICACIONES

- 1.- Un método para la cristalización de hidrocioruro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol, que comprende las etapas de:
- 5 (1) disolver el 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol en un disolvente mixto que comprende un disolvente en el que el compuesto, en forma de su hidrocioruro, es muy soluble, y un disolvente en el que el hidrocioruro es menos soluble para preparar así una disolución de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol; y después
- (2) añadir ácido clorhídrico a dicha disolución con agitación para así cristalizar el hidrocioruro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol;
- 10 en el que el disolvente en el que el hidrocioruro del compuesto es muy soluble se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, butanol, t-butanol, acetnitrilo y propionitrilo; y
- en el que el disolvente en el que el hidrocioruro del compuesto es menos soluble se selecciona del grupo que consiste en agua, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, propionato de etilo, éter dietílico, éter diisopropílico, y etilenglicol dimetil éter.
- 15 2.- El método de la reivindicación 1, que comprende además, como una etapa (3), una etapa para enfriar dicha disolución preparada en la etapa (2), con agitación.
- 3.- El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la cantidad del disolvente mixto no es menor que 20 veces la masa de dicho 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol.
- 20 4.- El método de la reivindicación 3, en el que la cantidad del disolvente mixto varía de 20 a 50 veces la masa de dicho 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol.
- 5.- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente en el que el hidrocioruro del compuesto es muy soluble es etanol, y el disolvente en el que el hidrocioruro del compuesto es menos soluble es acetato de etilo.
- 25 6.- El método de la reivindicación 5, en el que la proporción de mezclado de etanol a acetato de etilo (etanol/acetato de etilo) es 2/3.
- 7.- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que, en la etapa (3), la cristalización se realiza mientras se agita la disolución a una velocidad máxima no menor que 50 m/min.
- 8.- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que el enfriamiento en la etapa (3) se realiza a una temperatura que varía de 0 a 30 °C.
- 30 9.- Un método para la preparación de una composición para tratar una enfermedad autoinmunitológica que comprende hidrocioruro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol, comprendiendo dicho método las etapas de:
- (1) preparar cristales de hidrocioruro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol según el método de la reivindicación 1; y
- 35 (2) añadir un excipiente farmacéuticamente aceptable a los cristales preparados en la anterior etapa (1).

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

