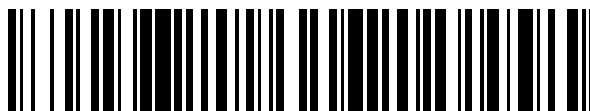


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 312**

51 Int. Cl.:

C07C 323/20 (2006.01)

C07C 319/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2013** **PCT/JP2013/002585**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013** **WO13157255**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2013** **E 13778567 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018** **EP 2840079**

54 Título: **Cristal de 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno**

30 Prioridad:

18.04.2012 JP 2012094758

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

25.04.2018

73 Titular/es:

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
6, Kanda Surugadai 4-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP

72 Inventor/es:

TSUBUKI, TAKESHI y
SATO, HIROYA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 665 312 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

Cristal de 4-(3-benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno

Campo técnico

- 5 La presente invención hace referencia a un cristal de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno, por ejemplo, utilizado como un producto intermedio para producir clorhidrato de 2-amino-2- [2- [4- (3-benciloxifeniltio) -2-clorofenil]etil] -1,3-propanodiol y a un método de cristalización de 4-(3-benciloxifeniltio) -2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno.

Técnica anterior

- 10 El clorhidrato de 2-amino-2- [2- [4- (3-benciloxifeniltio) -2-clorofenil]etil] -1,3-propanodiol es un compuesto que tiene una estructura de sulfuro de diarilo sustituido que tiene una acción inmunosupresora excelente. Se ha descrito que este compuesto tiene efectividad contra enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide (bibliografía de Patentes 1). Un método de producción de este compuesto se ha descrito en la bibliografía de Patentes 2.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

- 15 Bibliografía de patentes 1: WO03/029205 panfleto

Bibliografía de patentes 2: WO06/041019

Compendio de la invención

Problema técnico

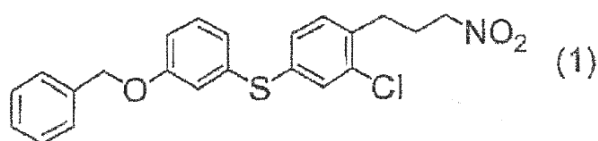
- 20 En los Ejemplos en la bibliografía de Patentes 2, se obtuvo 4- (3-benciloxifeniltio) -2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno como un producto oleoso.

Desde el punto de vista de la facilidad de almacenamiento y transporte, estabilidad durante un almacenamiento a largo plazo, etc., es preferible que incluso un producto intermedio para producir el compuesto se obtenga en forma de cristal. Es un objeto de la presente invención proporcionar un cristal de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno.

- 25 Solución al problema

Los presentes inventores han dirigido estudios extensos para lograr el objeto anterior y de forma inesperada encontraron un cristal de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno representado por la siguiente fórmula (1) .

[Fórmula química 1]



- 30 Los presentes inventores también han dirigido estudios extensos sobre un método de cristalización del compuesto y observaron que la cristalización es posible mezclando 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno con un alcohol.

- 35 Los presentes inventores también han dirigido estudios extensos sobre el método de cristalización y observaron que la cristalización puede realizarse de forma más eficaz utilizando, como cristal simiente, una pequeña cantidad de un cristal que puede ser obtenido situando una mezcla del compuesto 1 y un alcohol a una temperatura muy baja.

Los presentes inventores también han observado que el cristal de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno puede ser purificado fácilmente suspendiendo y agitando el cristal en un disolvente lipófilo en el que el cristal muestre una pobre solubilidad.

- 40 La presente invención incluye los siguientes aspectos.

[1] Un cristal de 4- (3-benciloxifeniltio) -2-cloro-1- (3-nitropropil)benceno, en donde, en la difracción de rayos X de polvo que utiliza radiación $\text{CuK}\alpha$, donde 2θ representa un ángulo de difracción, se observó una imagen de difracción de rayos X de polvo que incluye los siguientes picos de 2θ :

2 θ : 9.7, 12.9, 16.4, 16.8, 17.6, 19.5, 21.7, 22.6, 22.9, 23.3, 24.5, 24.8, 26.0, 26.4, 27.2.

[2] El cristal de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se obtiene una imagen de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual a la imagen de la Fig. 1 por difracción de rayos X de polvo que utiliza radiación CuK α , donde 2 θ representa un ángulo de difracción.

5 [3] El cristal de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno de acuerdo con el aspecto [1] o [2], en donde el punto de fusión del cristal medido por el método de la placa caliente es de 46°C a 49°C.

[4] El cristal de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos [1] a [3], en donde en un análisis termogravimétrico/térmico diferencial (TG/ATD) del cristal, no se observa ninguna reducción en el peso hasta 49°C, y se observa un único pico endotérmico a 50°C.

10 [5] Un método de producción del cristal de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos [1] a [4], donde el método incluye la etapa de mezclar 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno con un alcohol.

[6] El método de producción de acuerdo con el aspecto [5], en donde se disuelve 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno en un disolvente soluble que pueda disolver el compuesto para obtener una solución, y la solución obtenida del 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno se mezcla con el alcohol para formar una
15 mezcla del 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno y el alcohol.

[7] Método de producción de acuerdo con el aspecto [6], en donde el disolvente soluble es acetato de etilo.

[8] Método de producción de acuerdo con una cualquiera de los aspectos [5] a [7], en donde el alcohol es metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, o una mezcla de los mismos.

20 [9] Método de producción de acuerdo con uno cualquiera de [5] a [8], donde el método incluye la etapa de añadir agua a la mezcla que contiene el 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno y el alcohol

[10] Método de producción de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos [5] a [9], en donde el cristal se precipita mientras la temperatura de la mezcla que contiene el 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno y el alcohol se controla dentro de un intervalo de -80°C a +10°C.

25 [11] Método de purificación de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno, donde el método incluye la etapa de suspender y agitar el cristal de acuerdo a uno cualquiera de los aspectos [1] a [4] en un disolvente lipófilo en el que el cristal muestra una pobre solubilidad.

[12] Método de purificación de acuerdo con el aspecto [11], en donde el disolvente lipófilo es una mezcla disolvente de hexano y éter diisopropílico.

Efectos ventajosos de la invención

30 De acuerdo con la presente invención, puede proporcionarse un cristal de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno.

Breve descripción de los Dibujos

La Fig. 1 es un diagrama que muestra los resultados de la medición de la difracción de rayos X de polvo en un cristal de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno en un Ejemplo.

35 La Fig. 2 es un diagrama que muestra los resultados de análisis termogravimétricos/térmico diferencial (TG/ATD) del cristal de 4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno en un Ejemplo.

Descripción de las realizaciones

40 El "4-(3-benciloxifeniltio)-2-cloro-1-(3-nitropropil)benceno" de acuerdo con una realización (de aquí en adelante denominado como compuesto 1), puede ser, por ejemplo, utilizado como producto intermedio para producir clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil)etil]-1,3-propanodiol. El compuesto 1 puede ser producido como un producto oleoso utilizando, por ejemplo, el método descrito en la bibliografía de Patentes 2.

Método de cristalización del compuesto 1

45 Los cristales del compuesto 1 pueden ser precipitados mezclando el compuesto 1 oleoso y un alcohol. Ejemplos del alcohol puede incluir metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y mezclas de los mismos, y ejemplos preferidos del alcohol incluyen metanol y etanol. El uso de metanol o etanol como el alcohol utilizado para realizar la mezcla permite que los cristales sean precipitados fácilmente.

Desde el punto de vista de facilitar la cristalización y la operación de cristalización, es preferible mezclar el compuesto 1 y el alcohol, disolviendo el compuesto 1 en un disolvente soluble y a continuación mezclar la solución obtenida del compuesto 1 con el alcohol. La mezcla puede ser realizada añadiendo la solución obtenida al disolver el

compuesto 1 en el disolvente soluble al alcohol, o añadiendo el alcohol a la solución obtenida al disolver el compuesto 1 en el disolvente soluble.

Para mejorar la recuperación, es preferible añadir agua a la mezcla del compuesto 1 y el alcohol. Específicamente, por ejemplo, después de que se obtenga la mezcla del alcohol y la solución del compuesto 1 en el disolvente soluble, se puede añadir agua a la mezcla obtenida.

En la presente especificación, el término “disolvente soluble” hace referencia a un disolvente que puede disolver el compuesto 1 a una temperatura usual. En la presente descripción, una temperatura usual hace referencia a una de 15 a 25°C, según se define por la Farmacopea Japonesa.

Entre los ejemplos del disolvente soluble se pueden incluir: disolventes de nitrilo, tales como acetonitrilo; disolventes de cetona, tales como acetona y 2-butanona; disolventes de éster tales como acetato de etilo y acetato de butilo; disolventes de éter tales como tetrahidrofurano; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno; y mezclas de los mismos. Las mezclas de éter diisopropílico y alcoholes pueden ser utilizadas como el disolvente soluble. Entre los ejemplos de alcoholes contenidos en el disolvente soluble pueden incluirse metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y mezclas de los mismos.

Desde el punto de vista de facilitar la cristalización y la operación de cristalización, el disolvente soluble es preferiblemente una mezcla de éter diisopropílico y un alcohol, acetona, o acetato de etilo y es particularmente preferible acetato de etilo.

Para facilitar la precipitación de los cristales, es preferible precipitar los cristales mientras la temperatura de la mezcla que contiene el compuesto 1 y el alcohol, es controlada por, por ejemplo, enfriando la mezcla. La temperatura de la mezcla que contiene el compuesto 1 y el alcohol es de -80°C a +10°C, preferiblemente -30°C a 0°C, y más preferiblemente -20°C a -15°C.

Puede obtenerse una pequeña cantidad de cristales enfriando, a una temperatura muy baja (por ejemplo, -78°C), una pequeña cantidad del compuesto 1 disuelta en una mezcla del disolvente soluble y el alcohol. Los cristales obtenidos pueden añadirse como cristales simientes al compuesto 1 oleoso o a su solución, para cristalizar el compuesto 1.

La cantidad de disolvente utilizado, es decir, el disolvente soluble, puede ser de 0,1 a 20 veces la cantidad del compuesto 1, y es preferible de 1 a 5 veces. La cantidad del alcohol mezclado con el compuesto 1 es de 1 a 20 veces la cantidad del compuesto 1, y preferiblemente de 5 a 15 veces. Cuando se añade agua a la mezcla del compuesto 1 y el alcohol, la cantidad de agua utilizada es de 1 a 10 veces la cantidad del compuesto 1 y preferiblemente de 3 a 7 veces. En la presente especificación, por ejemplo, la frase “un disolvente se utiliza en una cantidad de 10 veces la cantidad de un compuesto”, hace referencia a que se utilizan 10 mL del disolvente para 1 g del compuesto.

Sometiendo una suspensión del compuesto 1 obtenido mediante cristalización del mismo, a filtración bajo condiciones de temperatura ambiente, pueden obtenerse cristales húmedos. Los cristales húmedos pueden secarse a una temperatura de, por ejemplo, 40°C o menos.

Propiedades de los cristales del compuesto 1

Los cristales del compuesto 1 en esta realización son un polvo cristalino de un color blanco a amarillo pálido. El punto de fusión de los cristales del compuesto 1 en esta realización es de 46°C a 49°, según se mide utilizando un medidor del punto de fusión por el método de la placa caliente, con los cristales intercalados entre cubreobjetos. Una imagen de difracción de rayos X de polvo de los cristales del compuesto 1 en esta realización, que se observa por un método de difracción de rayos X de polvo que utiliza radiación $\text{CuK}\alpha$, donde 2θ representa un ángulo de difracción, contiene los siguientes picos.

2θ : 9.7, 12.9, 16.4, 16.8, 17.6, 19.5, 21.7, 22.6, 22.9, 23.3, 24.5, 24.8, 26.0, 26.4, 27.2.

Específicamente, por ejemplo, con los cristales del compuesto 1 en esta realización, se obtiene sustancialmente la misma imagen de difracción de rayos X de polvo que la que se muestra en la FIG. 1 mediante difracción de rayos X de polvo.

La difracción de rayos X de polvo puede ser realizada, por ejemplo, utilizando un aparato y condiciones de operación utilizadas en el Ejemplo de ensayo 2 descrito más adelante.

En el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (TG/ATD) de los cristales del compuesto 1 en esta realización, no se observa ninguna pérdida de peso hasta los 49°C, que es una temperatura relacionada con la fusión, y se observa un único pico endotérmico a aproximadamente 50°C. Específicamente, por ejemplo, los cristales del compuesto 1 en esta realización muestran sustancialmente el mismo patrón del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (TG/ATD) que el que se muestra en la FIG. 2.

El análisis termogravimétrico/térmico diferencial (TG/ATD) puede realizarse, por ejemplo, utilizando el aparato y las

condiciones operativas utilizadas en el Ejemplo de ensayo 3 descrito más adelante.

Purificación por suspensión de cristales del compuesto 1

Los cristales del compuesto 1 en esta realización pueden ser purificados suspendiendo y agitando los cristales, por ejemplo, en un disolvente lipófilo en el que los cristales muestran una pobre solubilidad. La expresión “disolvente lipófilo en el que los cristales del compuesto 1 muestran una pobre solubilidad” hace referencia a un disolvente lipófilo que puede ser utilizado para la agitación de la suspensión de los cristales del compuesto 1 cuando la temperatura del disolvente es igual a o inferior que el punto de fusión del compuesto 1.

Entre los ejemplos del disolvente lipófilo en el que los cristales del compuesto 1 muestran una pobre solubilidad se pueden incluir: disolventes de hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano, y heptano; disolventes de éter tales como éter diisopropílico y metil-terc-butil éter; y mezclas de los mismos. El disolvente lipófilo en el que los cristales del compuesto 1 muestran una pobre solubilidad pueden contener el disolvente descrito anteriormente siempre que el disolvente resultante tenga la propiedad de que la solubilidad de los cristales del compuesto 1 en el disolvente resultante sea baja.

Desde el punto de vista de la eficacia de la purificación, el disolvente lipófilo en el que los cristales del compuesto 1 muestran una pobre solubilidad es preferiblemente un disolvente que pueda ser utilizado para la agitación de la suspensión de los cristales del compuesto 1 cuando la temperatura del disolvente es de 20°C a 40°C y más preferiblemente un disolvente que pueda ser utilizado para la agitación de la suspensión de los cristales del compuesto 1 cuando la temperatura del disolvente es de 25°C a 35°C. Aún más preferiblemente, pueden utilizarse éter diisopropílico o una mezcla de hexano y éter diisopropílico como el disolvente lipófilo en el que los cristales del compuesto 1 muestran una pobre solubilidad. La relación de la mezcla de hexano con respecto a éter diisopropílico puede ser de 0 a 10 partes por volumen de hexano, a una parte por volumen de éter diisopropílico, y preferiblemente 1 parte por volumen de hexano a 1 parte por volumen de éter diisopropílico.

La temperatura de agitación puede ser una temperatura a la cual los cristales no se fusionan y es preferiblemente de 20°C a 40°C, y más preferiblemente de 25°C a 35°C. La duración del tiempo de agitación no está particularmente limitada. Sin embargo, desde el punto de vista de mejorar la pureza de los cristales, el tiempo de agitación es, por ejemplo, de 1 hora a 100 horas y preferiblemente de 20 horas a 40 horas.

En la bibliografía de patentes 2, el compuesto 1 fue obtenido en forma de un producto oleoso de alta viscosidad. Los cristales del compuesto 1 en esta realización pueden ser almacenados y transportados más fácilmente, en comparación con el compuesto oleoso de alta viscosidad que se conoce convencionalmente, y tiene una excelente estabilidad al almacenamiento. Además, la purificación de los cristales es sencilla. Los cristales del compuesto 1 en esta realización, por ejemplo, pueden ser utilizados como un producto intermedio ventajoso para la producción de clorhidrato de 2-amino-2- [2- [4- (3-benciloxifenil)tió] -2-clorofenil]etil] -1,3-propanodiol.

[Ejemplos]

La presente invención se describirá a continuación de forma más específica mediante los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los siguientes Ejemplos.

(Ejemplo 1)

Cristalización del compuesto 1 (1)

Se cargó un matraz de cuatro bocas con el compuesto 1 oleoso (115 g) y 230 ml de acetato de etilo para disolver el compuesto 1. Se añadió 115 ml de metanol a la solución del compuesto 1 obtenida. Después de que se confirmó que el compuesto 1 se disolvió, se enfrió la solución. Se observó que la cristalización ocurría -18,9°C, y se realizó agitación durante 15 minutos. Se añadió 1.035 ml de metanol gota a gota a la suspensión a -19,6°C hasta -16,6°C, y a continuación se añadió 575 ml de agua gota a gota a -18,1 hasta -2,7°C. La suspensión se enfrió a -20,0°C, y los cristales precipitados se filtraron utilizando un embudo Kiriya de 9,5 cm (filtro de papel N° 3). Los cristales precipitados se lavaron con una mezcla de disolvente de 518 ml de metanol y 57,5 ml de agua, y a continuación se sometió a deshidratación durante 30 minutos para obtener 118 g de cristales húmedos. Los cristales húmedos se secaron utilizando un secador de aire a 35°C durante 19 horas para obtener 110 g de cristales del compuesto 1 en forma de un polvo de color blanco (recuperación: 45,8%).

Punto de fusión: 47,3 a 47,8°C (método de la placa caliente)

Análisis elemental: Calculado para $C_{22}H_{20}ClNO_3S$: C, 63.84; H, 4.87; N, 3.38.

Medido: C, 63.78; H, 4.85; N, 3.24.

EI-EM: m/z 413 (M^+).

1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 2.32 (2H, quin, J = 6.9 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.40 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.03 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.11-7.41 (9H, m).

TF-IR (ATR): 2937, 1586, 1548, 1473 cm^{-1} .

(Ejemplo 2)

Cristalización del compuesto 1 (2)

Etapas de preparación de una solución del compuesto 1

- 5 Un matraz Erlenmeyer de 50 ml se cargó con el compuesto 1 (7,00 g) y 7,0 ml de acetato de etilo, y la mezcla se calentó en un baño de agua a 35°C para disolver el compuesto 1. La solución obtenida se filtró bajo presión reducida utilizando un filtro de vidrio, y el filtrado se recogió en un matraz de tres bocas de 200 ml. El matraz Erlenmeyer de 50 ml se lavó con 7,0 ml de acetato de etilo, y a continuación se añadió 7,0 ml de metanol al filtrado.

Etapas de producción de cristales simientes

- 10 Se tomó como muestra 0,10 ml de la solución (la solución del compuesto 1 en acetato de etilo (en una cantidad de 2 veces la cantidad del compuesto 1) y metanol (en una cantidad igual a la cantidad del compuesto 1)). Se añadió 0,20 ml de metanol a la solución tomada como muestra, y la solución resultante produjo de este modo una turbidez de color blanco. La solución turbia se enfrió en un baño de enfriamiento a -76°C para cristalizar el compuesto 1. Los cristales obtenidos se utilizaron como cristales simientes para la siguiente recristalización.

- 15 Etapas de recristalización

- La solución del compuesto 1 obtenida en la etapa anterior (la etapa de preparación de la solución del compuesto 1) se enfrió y se agitó, y se añadieron los cristales simientes obtenidos en la etapa anterior (la etapa de producción de los cristales simientes) a -18,5°C. Después de confirmar que la cristalización tuvo lugar, la solución se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente 63,0 ml de metanol gota a gota a la suspensión a -19,8°C hasta -15,2°C, y a continuación 35,0 ml de agua purificada se añadieron lentamente gota a gota a -19,9 hasta -14,3°C. La suspensión se agitó a -20,2 hasta -16,2°C durante 10 minutos, y los cristales precipitados se filtraron utilizando un filtro de vidrio de 6,5 cm ϕ . Los cristales precipitados se lavaron con una mezcla de disolvente de 31,5 ml de metanol y 3,5 ml de agua purificada. Los cristales lavados se sometieron a deshidratación durante 1 hora para obtener 6,81 g de cristales húmedos. Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida a temperatura ambiente durante 3 horas y 20 minutos para obtener 6,81 g de cristales del compuesto 1 en forma de un polvo de color blanco (recuperación: 97,2%).

Punto de fusión: 47,3 a 47,8°C (método de la placa caliente)

(Ejemplo 3)

Purificación de la suspensión de cristales del compuesto 1

- 30 Se cargó un matraz de tres bocas de 200 ml con los cristales del compuesto 1 (7,00 g) obtenidos en el Ejemplo 1, 28,0 ml de hexano, y 28,0 ml de éter diisopropílico, y la mezcla se agitó a 30,0 hasta 35,0°C durante 36 horas (9 horas/día, agitada durante 4 días: la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche). Durante este proceso, parte de los cristales se tomaron como muestras de la suspensión de 1 a 3 días después del comienzo de la agitación, para verificar el grado de purificación de la suspensión.
- 35 Después de haber completado la purificación de la suspensión, la suspensión se agitó a 20,2 hasta 20,4°C durante 30 minutos, y los cristales precipitados se filtraron utilizando un filtro de vidrio (17G3,5). Los cristales precipitados se lavaron con una mezcla de disolvente de 31,5 ml de hexano y 10,5 ml de éter diisopropílico y a continuación se sometió a deshidratación durante 15 minutos para obtener 5,91 g de cristales húmedos. Los cristales húmedos se secaron bajo presión reducida a temperatura ambiente durante 4 horas y 10 minutos para obtener 5,90 g de cristales del compuesto 1 como un polvo de color blanco (recuperación: 84,3%).

Punto de fusión : 47,4 a 47,7°C (método de la placa caliente)

(Ejemplo 4)

Cristalización del compuesto 1 (3)

- 45 Una solución compuesta por el compuesto 1, el disolvente A y el disolvente B, que se muestra en la TABLA 1, se enfrió a una temperatura que se muestra como una temperatura de cristalización en la TABLA 1 para precipitar cristales bajo enfriamiento y agitación. A continuación, el disolvente C y el disolvente D que se muestran en la TABLA 1, se añadieron a la suspensión, y la suspensión resultante se filtró a una temperatura que se muestra como una temperatura de filtración en la TABLA 1 para filtrar los cristales.

Por ejemplo, el ciclo 2 se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento.

- 50 Procedimiento en el ciclo 2: se calentó una mezcla del compuesto 1 (104 mg), IPE (0,50 ml), y metanol (0,10 ml)

para disolver el compuesto 1 y a continuación se enfrió a -20°C, y se añadió metanol (0,20 ml). Después de confirmar que la cristalización tuvo lugar (-20°C), la mezcla se calentó a 28°C para disolver parte de los cristales (parte de los cristales permanecieron sin disolver). Se añadió metanol (0,70 ml) a la mezcla resultante a 27°C, y a continuación se añadió agua (0,50 ml) a 27°C. Después de que se enfriara la mezcla a 0°C, los cristales recogidos mediante filtración y secados para obtener el compuesto 1 (90,4 mg) en un rendimiento del 86,9%.

El mismo procedimiento se realizó para el Ciclo 1 y el Ciclo 3 al 16. Sin embargo, únicamente en el Ciclo 16, se añadieron los cristales simientes (peso no medido) junto con la adición de metanol.

Los resultados se muestran en la TABLA 1. En la TABLA 1, IPE hace referencia a éter diisopropílico, e IPA hace referencia a 2-propanol.

[TABLA 1]

Ciclo	CANTIDAD DE COMUESTO 1 UTILIZADO	DISOLVENTE A (CANTIDAD UTILIZADA)	DISOLVENTE B (CANTIDAD UTILIZADA)	DISOLVENTE C (CANTIDAD UTILIZADA)	DISOLVENTE D (CANTIDAD UTILIZADA)	TEMPERATURA DE CRISTALIZACIÓN ^{a)} (TEMPERATURA DE FILTRACIÓN)	RECUPERACIÓN	PUNTO DE FUSIÓN (MÉTODO DE LA PLACA CALIENTE)
1	103 mg	IPE (0,50 ml)	METANOL (0,20 ml)	METANOL (0,30 ml)	—	-20°C (-18°C)	66,5%	46°~47°C
2	104 mg	IPE (0,50 ml)	METANOL (0,30 ml)	METANOL (0,70 ml)	AGUA (0,50 ml)	-20°C (0°C)	89,9%	46°~47°C
3	113 mg	IPE (0,50 ml)	ETANOL (0,20 ml)	—	—	-15°C (-15°C)	61,9%	46°~47°C
4	106 mg	IPE (0,50 ml)	ETANOL (0,20 ml)	—	—	-10°C (-10°C)	71,7%	46°~47°C
5	102 mg	IPE (0,50 ml)	ETANOL (0,20 ml)	—	—	-21°C (-21°C)	68,6%	46°~47°C
6	100 mg	IPE (0,50 ml)	ETANOL (0,50 ml)	—	—	-20°C (-20°C)	76,0%	46°~47°C
7	116 mg	IPE (0,23 ml)	ETANOL (0,23 ml)	ETANOL (0,46 ml)	—	-20°C (-20°C)	77,6%	46°~47°C
8	107 mg	IPE (0,50 ml)	ETANOL (0,15 ml)	ETANOL (0,25 ml)	AGUA (0,10 ml)	-20°C (-20°C)	80,4%	46°~47°C
9	102 mg	IPE (0,40 ml)	ETANOL (0,30 ml)	ETANOL (0,50 ml)	AGUA (0,40 ml)	-19°C (-19°C)	81,4%	46°~47°C
10	112 mg	Acetato de etilo (0,20 ml)	METANOL (0,10 ml)	METANOL (0,90 ml)	—	-21°C (-21°C)	83,9%	46°~48°C
11	102 mg	Acetato de etilo (0,20 ml)	METANOL (0,40 ml)	METANOL (0,60 ml)	AGUA (0,50 ml)	-16°C (0°C)	88,4%	47°C
12	112 mg	Acetato de etilo (0,20 ml)	ETANOL (0,20 ml)	ETANOL (0,80 ml)	—	-20°C (-20°C)	83,9%	46°~47°C
13	107 mg	Acetato de etilo	1-Propanol (0,60 ml)	1-Propanol (0,40 ml)	—	-21°C (-21°C)	75,7%	46°~47°C

		(0,20 ml)						
14	105 mg	Acetato de etilo (0,20 ml)	IPA (0,20 ml)	IPA (0,80 ml)	—	-20°C (-20°C)	80,0%	46°~47°C
15	102 mg	Acetona (0,20 ml)	METANOL (0,10 ml)	METANOL (0,90 ml)	—	-19°C (-17°C)	82,5%	46°~47°C
16	102 mg	IPE (0,1 ml)	ETANOL (0,5 ml)		—	0°C (-20°C)	69,9%	46°~47°C

a) TEMPERATURA A LA QUE LA SOLUCIÓN SE ENFRIÓ PARA COMENZAR LA CRISTALIZACIÓN

b) TEMPERATURA A CUAL LOS CRISTALES SIMIENTES SE AÑADIERON PARA COMENZAR LA CRISTALIZACIÓN

5 (Ejemplo de ensayo 1)

Efectos de purificación de la suspensión del compuesto 1 en el Ejemplo 3 (purificación relativa por HPLC)

10 Durante el método de purificación de la suspensión en el Ejemplo 3, se tomó de muestra una muy pequeña cantidad de cristales de la suspensión cada día (9 horas) de agitación y se sometió a medición por HPLC. Los resultados se muestran en la TABLA 3. Un pico en un tiempo de retención de aproximadamente 10,7 minutos es el pico del compuesto 1.

Método de medición por HPLC

Se sometió a ensayo 10 µl de una solución a 0,5 ,g/ml preparada utilizando los cristales tomados como muestra mediante cromatografía bajo las siguientes condiciones.

Diluir el disolvente: disolvente de acetonitrilo mezclado para cromatografía líquida /agua (17 : 3)

15 Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 220 nm)

Columna: se utilizó una columna en fase inversa preparada para rellenar un tubo de acero inoxidable que tiene un diámetro interno de 4,6 mm y una longitud de 15 cm con gel de sílice modificada con octadecilsilano de 5 µm para cromatografía líquida (Inertsil ODS-3, fabricado por GL Sciences Inc.).

Temperatura de la columna: temperatura constante de aproximadamente 30°C

20 Fase móvil A: ácido fosfórico diluido (1 → 1.000)

Fase móvil B: Acetonitrilo para cromatografía líquida

Alimentación de fases móviles: la relación de la mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B se controló tal como se muestra en la TABLA 2.

25 Aquí, ácido fosfórico diluido (1 →1.000) significa que 1 ml de ácido fosfórico se disolvió en agua para obtener 1.000 ml.

[TABLA 2]

TIEMPO TRAS LA INYECCIÓN (MINUTOS)	FASE MÓVIL A (vol%)	FASE MÓVIL B (vol%)
0~5	20	80
15~30	20 → 5	80 → 95
30~60	5	95

TASA DE FLUJO: 1,0 ml POR MINUTO
INTERVALO DE MEDICIÓN DE ÁREA: 60 MINUTOS

[TABLA 3]

	TIEMPO (MINUTOS)	PORCENTAJE ANTES DE LA PURIFICACIÓN DE LA SUSPENSIÓN (%)	PORCENTAJE DE ÁREA (%) EN LA SUSPENSIÓN			
			UN DÍA DESPUÉS (9 HORAS DESPUÉS)	2 DÍAS DESPUÉS (18 HORAS DESPUÉS)	3 DÍAS DESPUÉS (27 HORAS DESPUÉS)	4 DÍAS DESPUÉS (36 HORAS DESPUÉS)
COMPUESTO 1	10,629	97,55	98,39	98,49	98,56	98,59
IMPUREZA 1	11,662	0,90	0,57	0,55	0,54	0,52
IMPUREZA 2	23,617	0,49	0,30	0,29	0,29	0,28
IMPUREZA 3	41,862	0,35	0,30	0,28	0,28	0,27

- 5 Tal como queda claro a partir de la TABLA 3, las principales impurezas durante la producción del compuesto 1, es decir, impureza 1 (tiempo de retención: aproximadamente 11,7 (minutos)), impureza 2 (tiempo de retención: aproximadamente 23,6 (minutos)), e impureza 3 (tiempo de retención: aproximadamente 41,9 (minutos)), pueden ser retiradas simplemente suspendiendo y agitando los cristales del compuesto 1 en un disolvente.

(Ejemplo de ensayo 2)

Difracción de rayos X de polvo de cristales del compuesto 1

- 10 Los cristales del compuesto 1 obtenido en el Ejemplo 1 se introdujeron en una parte de llenado de un portamuestras de placa plana realizada en vidrio y se moldearon, y se realizó la medición por un método de medición de difracción por rayos X de polvo bajo las siguientes condiciones operativas. Los resultados de la medición se muestran en la Fig. 1. Los valores de 2θ (grados) de los picos principales se muestran en la TABLA 4.

Aparatos utilizados

SmartLab (fabricado por Rigaku Corporation)

- 15 Condiciones operativas

Corriente del tubo: 30 mA

Tensión del tubo: 40 kV

Velocidad de barrido: 2° por minuto

Ranura de divergencia: 1°

- 20 Ranura receptora: 0,15 mm

Ranura de difusión: 1°

Anticátodo: cobre

Rango de barrido: 5 a 40°

Longitud de onda: Cuka / 1,541867 angstroms

- 25 [TABLA 4]

2 θ (grados)
9,736
12,913

16,423
17,771
17,596
19,543
21,699
22,553
22,903
23,272
24,461
24,785
26,023
26,363
27,227

(Ejemplo de ensayo 3)

Análisis termogravimétrico/térmico diferencial (TG/ATD) de cristales del compuesto 1

- 5 Los cristales del compuesto 1 obtenidos en el Ejemplo 1 se sometieron a prueba por un primer método de análisis térmico (análisis térmico diferencial: ATD) y un segundo método (método termogravimétrico: TG). Los resultados de medición se muestran en la Fig. 2.

Aparatos utilizados

Tipo EXSTAR 6000, fabricado por Seiko Instruments Inc.

Condiciones de funcionamiento

- 10 Cantidad de la muestra recogida: 10 mg

Recipiente de la muestra: (abierto) cubeta de aluminio

Velocidad de calentamiento: 5°C por minuto

Intervalo de temperatura de medición: 30 a 200°C

Gas atmosférico: nitrógeno seco

- 15 Tasa de flujo del gas atmosférico: 100 ml por minuto

(Ejemplo de ensayo 4)

Ensayo de estabilidad

- 20 Los cristales del compuesto 1 obtenidos en el Ejemplo 1 se sometieron a un ensayo de estabilidad bajo condiciones aceleradas (40°C/75%HR) y condiciones de almacenamiento a largo plazo (25°C/60% HR). No se observó ningún cambio en el aspecto de los cristales 6 meses después del comienzo del ensayo bajo las condiciones aceleradas y también bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo, y no se formaron productos de descomposición.

- 25 Tal como se describe anteriormente, aunque los cristales del compuesto 1 de acuerdo con la presente realización presentan un punto de fusión muy bajo de 46 a 49°C, los cristales fueron estables no solamente bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo, sino también bajo condiciones aceleradas, y no se observó ningún cambio en las propiedades.

Aplicabilidad Industrial

El compuesto 1 puede ser utilizado como un producto intermedio para producir clorhidrato de 2-amino-2- [2- [4- (3-

benciloxifeniltio) -2-clorofenil]etil] -1,3-propanodiol que tiene una acción inmunosupresora excelente. Debido a que el compuesto 1 puede ser recogido en forma de cristales, el compuesto 1 es fácil de manejar y puede ser almacenado durante un largo periodo. Además, las impurezas pueden ser retiradas fácilmente de los cristales en la presente realización. Desde los puntos de vista anteriores, la presente invención es industrialmente aplicable.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno, en donde, en una difracción de rayos X de polvo que utiliza radiación $\text{CuK}\alpha$, donde 2θ representa un ángulo de difracción, se observa una imagen de difracción de rayos X de polvo que contiene los siguientes picos:
- 5 2θ : 9.7, 12.9, 16.4, 16.8, 17.6, 19.5, 21.7, 22.6, 22.9, 23.3, 24.5, 24.8, 26.0, 26.4, 27.2.
2. El cristal de 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno según la reivindicación 1, en donde una imagen de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual a una imagen de la Fig. 1 se obtiene por difracción de rayos X de polvo que utiliza radiación $\text{CuK}\alpha$, donde 2θ representa un ángulo de difracción.
- 10 3. El cristal de 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno según la reivindicación 1 o 2, en donde el punto de fusión del cristal medido por un método de la placa caliente es de 46°C a 49°C.
4. El cristal de 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno según la reivindicación 1 a 3, en donde, en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (TG/ATD) del cristal, no se observa reducción alguna en el peso hasta los 49°C, y se observa un único pico endotérmico a 50°C.
- 15 5. Un método de producción del cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el método incluye la etapa de mezclar el 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno con un alcohol.
6. El método de producción del cristal según la reivindicación 5, en donde el 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno se disuelve en un disolvente soluble que puede disolver el compuesto para obtener una solución, y la solución obtenida del 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno se mezcla con el alcohol para formar una mezcla de 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno y el alcohol.
- 20 7. El método de producción según la reivindicación 6, en donde el disolvente soluble es acetato de etilo.
8. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el alcohol es metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, o una mezcla de los mismos.
9. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, donde el método comprende la etapa de adición de agua a la mezcla que contiene el 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno y el alcohol.
- 25 10. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde el cristal se precipitó mientras que una temperatura de la mezcla que contiene el 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno y el alcohol se controla dentro de un intervalo de -80°C a +10°C.
- 30 11. Un método de purificación del 4-(3 -benciloxifeniltio) - 2-cloro-1-(3 -nitropropil)benceno, donde el método comprende la etapa de suspender y agitar el cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en un disolvente lipófilo en el que el cristal muestra una pobre solubilidad.
12. El método de purificación según la reivindicación 11, en donde el disolvente lipófilo es una mezcla de disolvente de hexano y éter diisopropílico.

FIG.1

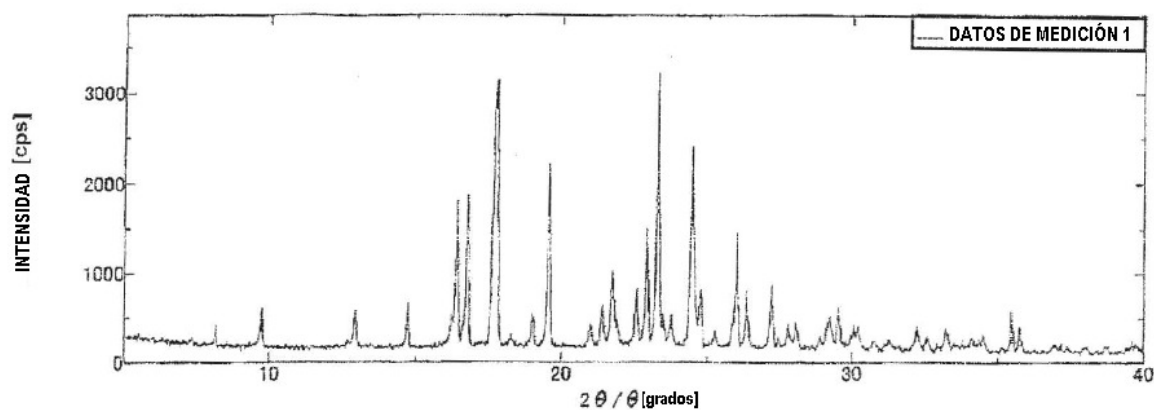


FIG.2

