

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 016**

51 Int. Cl.:

C07C 213/10 (2006.01)

C07C 215/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2010 PCT/EP2010/070780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO12089238**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2010 E 10800762 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 2658840**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de cristales de clorhidrato de fingolimod**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2020

73 Titular/es:
**SYNTHON BV (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:
KRAJCOVIC, JOZEF

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 746 016 T3

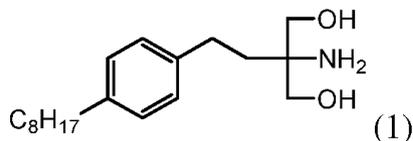
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para la preparación de cristales de clorhidrato de fingolimod

5 Antecedentes de la invención

El fingolimod (con frecuencia codificado como FTY 720), químicamente el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol de fórmula (1),



es un compuesto farmacéuticamente activo que se ha ensayado actualmente como fármaco inmunosupresor y como agente activo en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Puede formar sales de adición de ácidos estables, de las cuales el clorhidrato de fingolimod es la más común.

15 El fingolimod se divulgó por primera vez en el documento EP 627406 de Yoshitomi, en el que se describieron también dos rutas básicas para su preparación.

20 El clorhidrato de fingolimod existe en una forma cristalina estable. Tal producto cristalino se obtuvo por primera vez en el documento EP 627406 anterior mediante recristalización del clorhidrato de fingolimod en una solución del mismo en etanol. En el Ejemplo 5 del documento WO 2000/027798 se obtuvieron cristales de clorhidrato de fingolimod mediante cristalización en una mezcla de acetato de etilo y etanol. En el Ejemplo 3 del mismo, se obtuvieron cristales mediante precipitación tras la concentración de la solución etanólica. El documento WO 25 2010/055028 divulga la existencia de diferentes formas cristalinas del clorhidrato de fingolimod, en particular la Forma I, la II y la III. Se ha comunicado que la Forma I es estable a temperatura ambiente y se obtiene por lo general a una temperatura inferior a 40 °C.

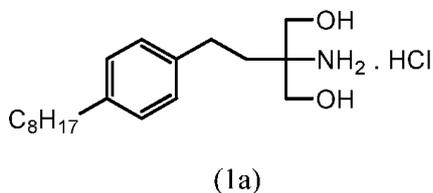
30 El presente inventor ha descubierto que, tras repetir los procedimientos de cristalización del estado de la técnica, el clorhidrato de fingolimod se puede obtener solamente en forma de un sólido ceroso o similar al algodón con muy baja filtrabilidad y fluidez. Debido a estas propiedades, tal hábito cristalino no es adecuado para un procesamiento a gran escala ni para la formulación posterior en composiciones farmacéuticas.

35 Así pues, aunque los procedimientos para la preparación de clorhidrato de fingolimod cristalino son conocidos en la técnica, aún es deseable una mejora en la materia.

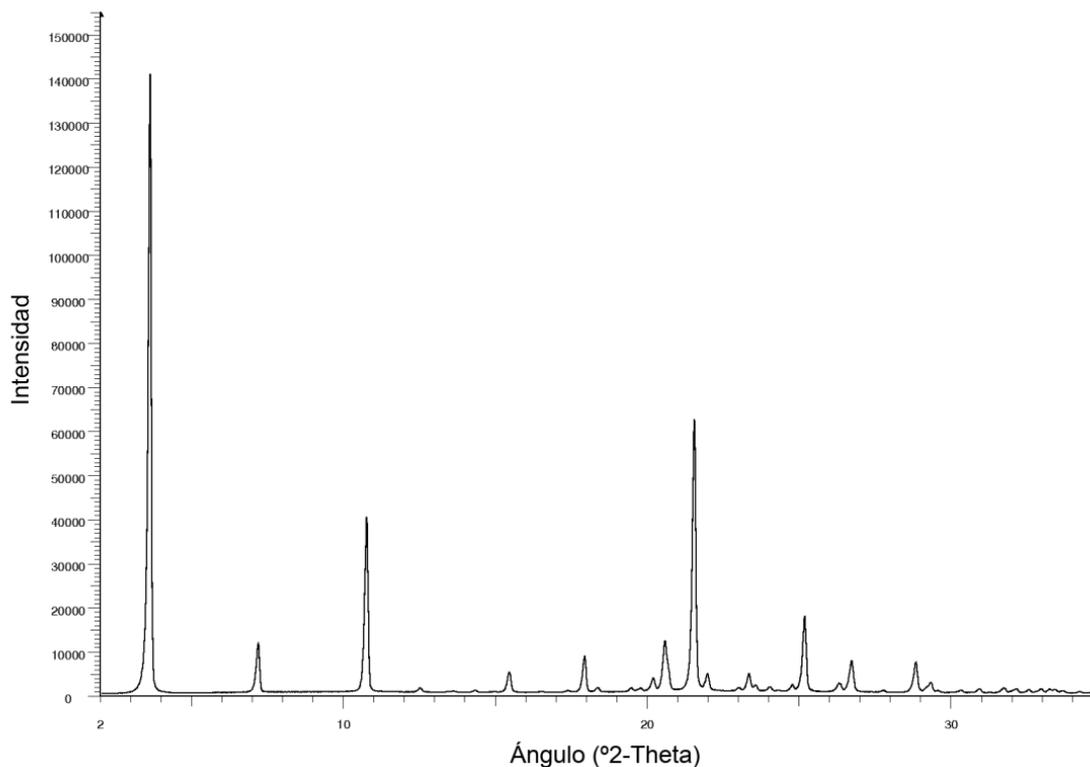
Sumario de la invención

40 La presente invención se basa en un descubrimiento de un procedimiento mejorado para la preparación de clorhidrato de fingolimod cristalino.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de la Forma 1 del clorhidrato de fingolimod cristalino de fórmula (1a)



representada por el patrón de XRPD



que comprende una secuencia de etapas de

- 5 a) poner una solución de clorhidrato de fingolimod en un disolvente en contacto con un antidisolvente a una temperatura de al menos 50 °C, en el que la temperatura del antidisolvente antes y durante el contacto del mismo con el disolvente es de al menos 40 °C,
- 10 b) enfriar la solución obtenida hasta una temperatura inferior a 40 °C, mediante lo cual el clorhidrato de fingolimod cristalino precipita, y
- 15 c) aislar el clorhidrato de fingolimod cristalino de la mezcla, en el que el disolvente es un alcohol alifático C1-C6 y el antidisolvente es n-heptano.

Breve descripción de las figuras

- Figura 1. Patrón de XRPD de la "Forma I" del clorhidrato de fingolimod
- Figura 2. Espectro de DSC de la "Forma I" del clorhidrato de fingolimod
- 20 Figura 3. Espectro de IR de la "Forma I" del clorhidrato de fingolimod

Descripción detallada de la invención

25 El clorhidrato de fingolimod cristalino obtenible mediante procedimientos de los documentos de la técnica anterior divulgados anteriormente se caracteriza por un patrón de XRPD y un espectro de IR distintivos, lo que permite concluir que cada uno de estos procedimientos proporciona una forma cristalina estable, la cual se indica para los fines de la presente invención como Forma I.

30 El procedimiento de la presente invención proporciona la misma forma cristalina, aunque en un hábito mejor que lleva a una mejor filtrabilidad y fluidez. En particular, la población de cristales obtenible por el procedimiento de la presente invención se caracteriza por cristales regulares pequeños con baja tendencia a adherirse entre sí y a adsorber disolvente sobre la superficie de los cristales.

35 El rasgo general que caracteriza al procedimiento de la presente invención es que el clorhidrato de fingolimod cristalino no cristaliza en una solución sobresaturada en un disolvente. Por el contrario, se obtienen cristales de clorhidrato de fingolimod mediante cristalización a partir de una solución en una mezcla de un disolvente y un antidisolvente (tal como se define más adelante). La selección cuidadosa de la naturaleza de ambos líquidos así

como de la proporción de los mismos entre sí y de la concentración del clorhidrato de fingolimod en la mezcla se lleva a cabo con el fin de obtener un sistema, el cual permite disolver el clorhidrato de fingolimod en la mezcla a temperaturas de al menos 50 °C, mediante lo cual, simultáneamente, el mismo sistema permite precipitar el clorhidrato de fingolimod a temperaturas de 40 °C e inferiores. Tal precipitación proporciona cristales regulares
5 pequeños, que exhiben buena filtrabilidad y fluidez tras el secado. Como resultado, los procedimientos de aislamiento y elaboración del clorhidrato de fingolimod sólido son cortos, lo cual es ventajoso, en particular en un procedimiento de producción a gran escala.

La segunda característica ventajosa del procedimiento de la presente invención es que proporciona la Forma I
10 cristalina definida anteriormente sin contaminación de otras formas cristalinas. El estudio cuidadoso de las propiedades de estado sólido del clorhidrato de fingolimod cristalino ha confirmado la enseñanza recientemente divulgada en el documento WO 2010/055028, que demostraba que el clorhidrato de fingolimod puede formar formas cristalinas metaestables tras el calentamiento. Se forman al menos dos formas cristalinas, indicadas en el presente documento como Forma II y Forma III, respectivamente, tras el calentamiento de la Forma I a 40-60 °C u 80 °C,
15 respectivamente. Cada una de las formas metaestables se convierte en la Forma I tras el enfriamiento, sin embargo, al menos en el caso de la Forma II, tal conversión es muy lenta. Así pues, la precipitación del clorhidrato de fingolimod a temperaturas superiores a aproximadamente 40 °C, que es una característica normal de los procedimientos de cristalización de la técnica anterior, puede producir clorhidrato de fingolimod como una mezcla de formas cristalinas, lo que es indeseable.

La segunda posibilidad de producción conocida en la técnica, concretamente la cristalización en una solución que se ha concentrado mediante evaporación, tiene sin embargo otra desventaja ya que es posible que se formen cristales solvatados y/o cristales líquidos en caso de un grado demasiado elevado de concentración (tales formas se han detectado tras una concentración exhaustiva de soluciones de clorhidrato de fingolimod en agua o en metanol).
20 Tales formas cristalinas liotrópicas son metaestables, sin embargo podrían impurificar la Forma I deseada (y alterar, por tanto, las propiedades físicas de la misma) en caso de una eliminación incompleta del disolvente.

En la primera etapa tecnológica del procedimiento de la presente invención se proporciona una solución de clorhidrato de fingolimod en un disolvente. El clorhidrato de fingolimod de partida puede ser preferentemente un material sólido aislado obtenido tras la separación del sólido de una mezcla de reacción que lo comprende. Como alternativa, se puede usar también una mezcla de reacción que comprende clorhidrato de fingolimod y el disolvente (tal como se define en lo sucesivo en el presente documento). Como alternativa adicional, el clorhidrato de fingolimod se puede producir directamente en el disolvente mediante tratamiento de base de fingolimod con cloruro de hidrógeno.
30

El "disolvente", tal como se usa a lo largo de la presente invención, es un líquido en el que el clorhidrato de fingolimod es suficientemente soluble, al menos a una temperatura aumentada. Preferentemente, la concentración del clorhidrato de fingolimod en el disolvente a tal temperatura es superior a 2,5 g/100 ml, ventajosamente superior a 10 g/100 ml.
35

El disolvente de la presente invención es un alcohol alifático con de 1 a 6 átomos de carbono, tanto lineal como ramificado, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y/o n-butanol.
40

A la solución obtenida, que se mantiene a la temperatura de al menos 50 °C, se añade el antidisolvente de tal modo que la temperatura de la mezcla durante la etapa de mezclado no caiga por debajo de 40 °C.
45

El "antidisolvente" es un líquido orgánico en el que el clorhidrato de fingolimod es esencialmente insoluble, al menos a temperatura ambiente. Asimismo, el antidisolvente es miscible con el disolvente. El antidisolvente es n-heptano.

Ventajosamente, la temperatura del antidisolvente antes y durante la mezcla con el disolvente es la misma que la de la solución de clorhidrato de fingolimod en el disolvente. Esta no es superior a 40 °C. La cantidad final del antidisolvente es tal que el clorhidrato de fingolimod sigue disuelto en la mezcla final obtenida. Si este no es el caso, se debe aumentar la temperatura del sistema o bien se debe diluir la mezcla con el disolvente. Una proporción útil entre el disolvente y el antidisolvente es de 1:2 a 1:20 (v/v), normalmente de aproximadamente 1:4 a 1:10 (v/v).
50

Tras obtener la solución de clorhidrato de fingolimod en la mezcla disolvente/antidisolvente, esta se enfría a una temperatura inferior a 40 °C y se agita a esta temperatura, por medio de lo cual se separan de la solución cristales de clorhidrato de fingolimod. Tal como se ha mostrado anteriormente, la temperatura de 40 °C es la temperatura crítica, por encima de la cual podría no producirse la cristalización para obtener la Forma I cristalina adecuada. La solución enfriada se puede sembrar ventajosamente con cristales de siembra de la Forma I de clorhidrato de fingolimod. De modo ventajoso, la suspensión de clorhidrato de fingolimod formada en la mezcla disolvente/antidisolvente se agita durante un tiempo, normalmente de 30 minutos a 2 horas, preferentemente a temperatura ambiente o inferior a la temperatura ambiente. Una prolongación adicional de la agitación no tiene esencialmente un efecto de mejora (a veces se ha observado solamente un crecimiento aceptable de los cristales formados).
55
60
65

En la tercera etapa tecnológica, el clorhidrato de fingolimod cristalino formado se separa de las aguas madre, por ejemplo mediante filtración o centrifugación, se lava, ventajosamente con el antidisolvente, y se seca hasta que se eliminan los residuos volátiles, si hay alguno. No es esencialmente necesario un tratamiento adicional, por ejemplo un molido, aunque tampoco se excluye.

5 El clorhidrato de fingolimod cristalino producido se puede usar como compuesto farmacéuticamente activo en la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de diversas enfermedades, tal como es conocido en la técnica.

10 La presente invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1 (ejemplo 29 del documento EP 0627406 B1)

15 Se disolvió 1,0 g de clorhidrato de fingolimod en 3 ml de etanol a reflujo. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Como resultado se formó un sólido (torta gruesa). El sólido se aisló mediante filtración sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida) y se dejó secar al aire durante la noche a T.A. Se obtuvo un sólido blanquecino, de untoso a pegajoso y con grumos. El
20 rendimiento fue de 0,70 g (70 %).
DSC: transiciones sólido-sólido por debajo de 75 °C y fusión alrededor de 107-110 °C.

Ejemplo comparativo 2 (ejemplo 5 del documento WO 2000/27798)

25 Se disolvió 1,0 g de clorhidrato de fingolimod en 4 ml de etanol/acetato de etilo (1:1 v/v) a reflujo. La solución se agitó y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Como resultado se formó un sólido (torta gruesa, cristalización repentina). El sólido se aisló mediante filtración sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida) y se dejó secar al aire durante la noche a T.A. Se obtuvo un sólido blanquecino, de untoso a pegajoso y con grumos. El rendimiento fue de
30 0,86 g (86 %).

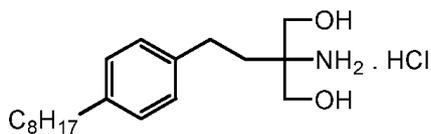
DSC: Similar al espectro DSC del Ejemplo comparativo 1.

Ejemplo 1: Precipitación de cristales de la Forma I del clorhidrato de fingolimod

35 Se agitó fingolimod (5 g, 16,1 mmol) con 2-propanol (30 ml). A la mezcla heterogénea se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 2-propanol (21 %) (3,7 ml). La mezcla heterogénea se calentó hasta 50 °C. A la solución transparente resultante se añadió lentamente n-heptano precalentado (120 ml), mientras se mantenía la homogeneidad de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción transparente se agitó a una temperatura de 50 °C durante 10 min. La solución se enfrió hasta 0 °C durante 15 min. La suspensión resultante se agitó a 0-3 °C durante
40 40 min, se separó mediante filtración, se lavó con 2 x 15 ml de n-heptano. El rendimiento de clorhidrato de fingolimod fue de 5,1 g (91 %) de cristales blanquecinos.

REIVINDICACIONES

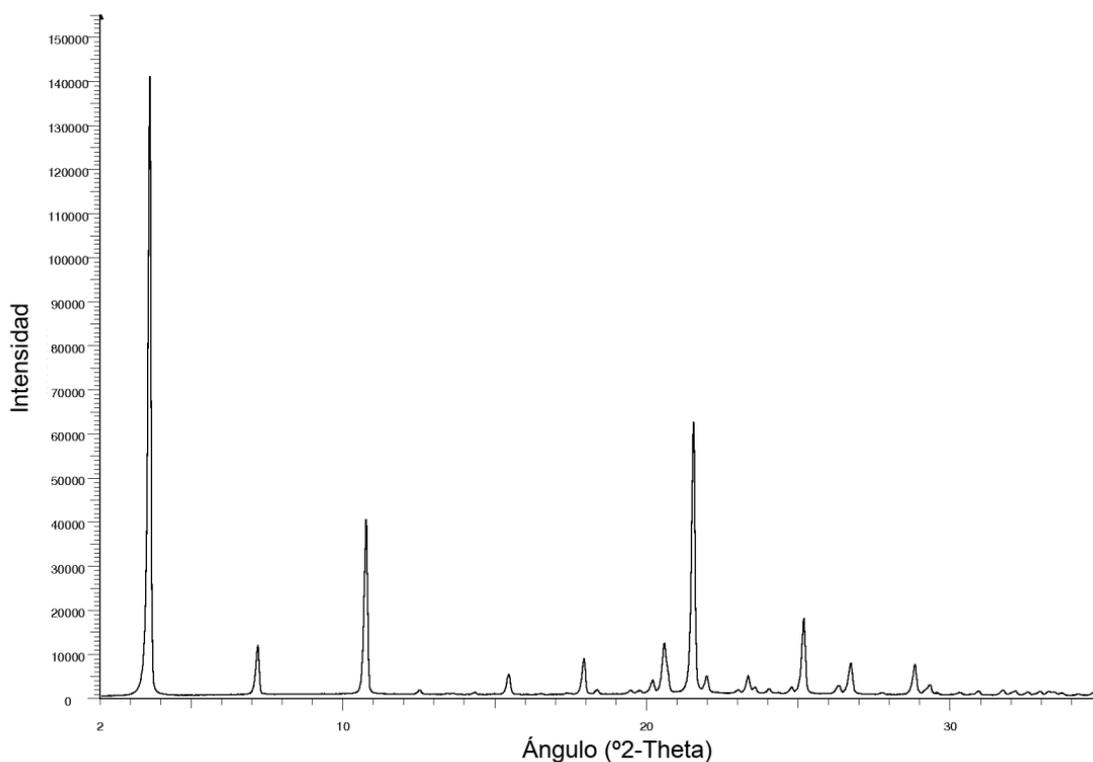
1. Un procedimiento de preparación de la Forma 1 del clorhidrato de fingolimod cristalino de fórmula (1a):



(1a)

5

representada por el patrón de XRPD



10

que comprende una secuencia de etapas de

- 15 a] poner una solución de clorhidrato de fingolimod en un disolvente en contacto con un antidisolvente a una temperatura de al menos 50 °C, en donde la temperatura del antidisolvente antes y durante el contacto del mismo con el disolvente es de al menos 40 °C,
 b] enfriar la solución obtenida hasta una temperatura inferior a 40 °C, mediante lo cual el clorhidrato de fingolimod cristalino precipita, y
 c] aislar el clorhidrato de fingolimod cristalino de la mezcla,
 20 en donde el disolvente es un alcohol alifático C1-C6 y el antidisolvente es n-heptano.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que comprende metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y/o n-butanol, y mezclas de los mismos con agua.

25 3. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la concentración del clorhidrato de fingolimod en el disolvente es superior a 2,5 g/100 ml.

4. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la concentración del clorhidrato de fingolimod en el disolvente es superior a 10 g/100 ml.

30

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la proporción entre el disolvente y el antidisolvente es de 1:2 a 1:20 (v/v).

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la proporción entre el disolvente y el antidisolvente es de 1:4 a 1:10 (v/v).
- 5 7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la suspensión formada en la mezcla disolvente/antidisolvente se agita después de finalizar el proceso de precipitación durante un tiempo de 30 minutos a 2 horas.

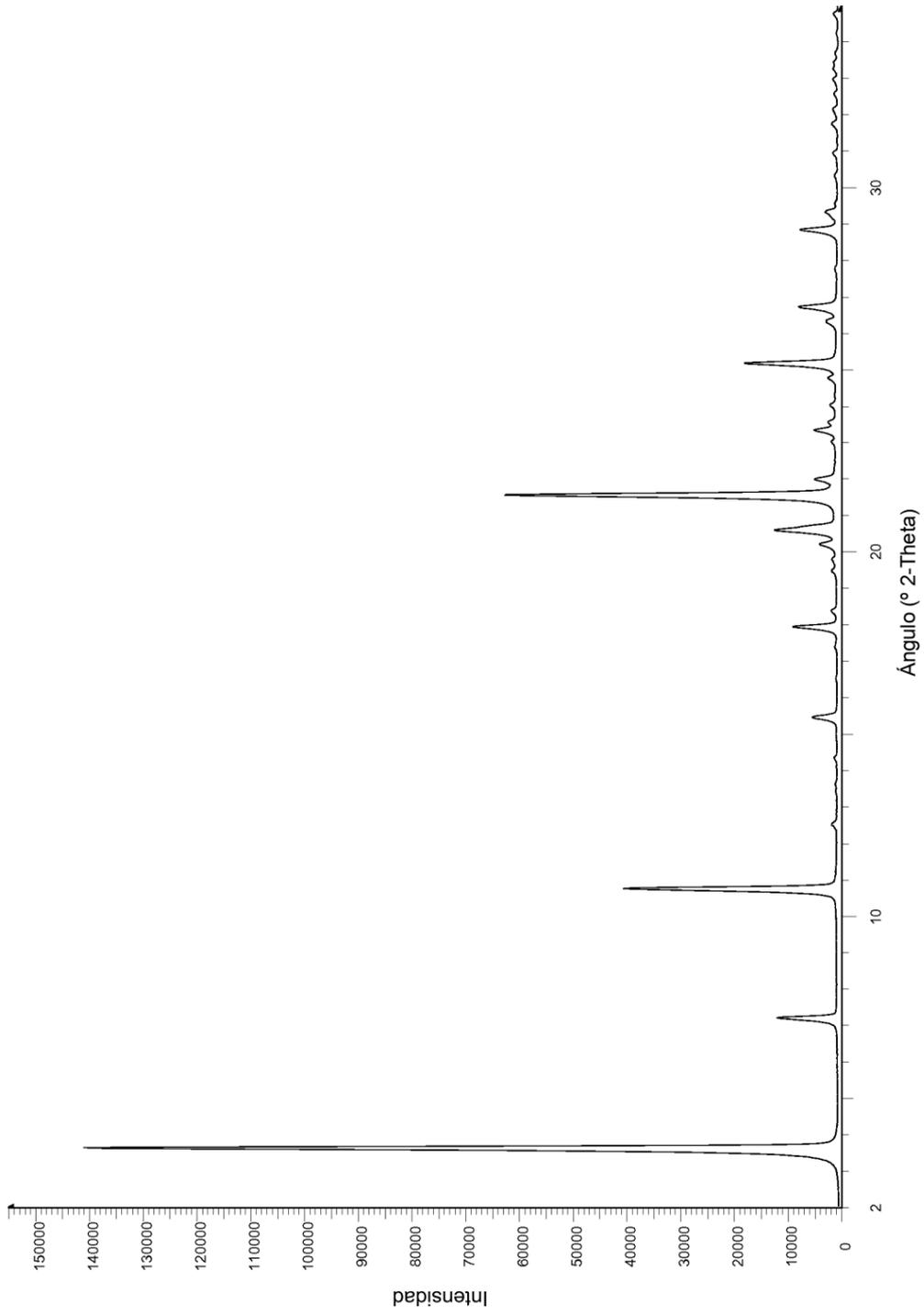


FIGURA 1: ESPECTRO DE XRPD DE LA FORMA I DEL CLORHIDRATO DE FINGOLIMOD

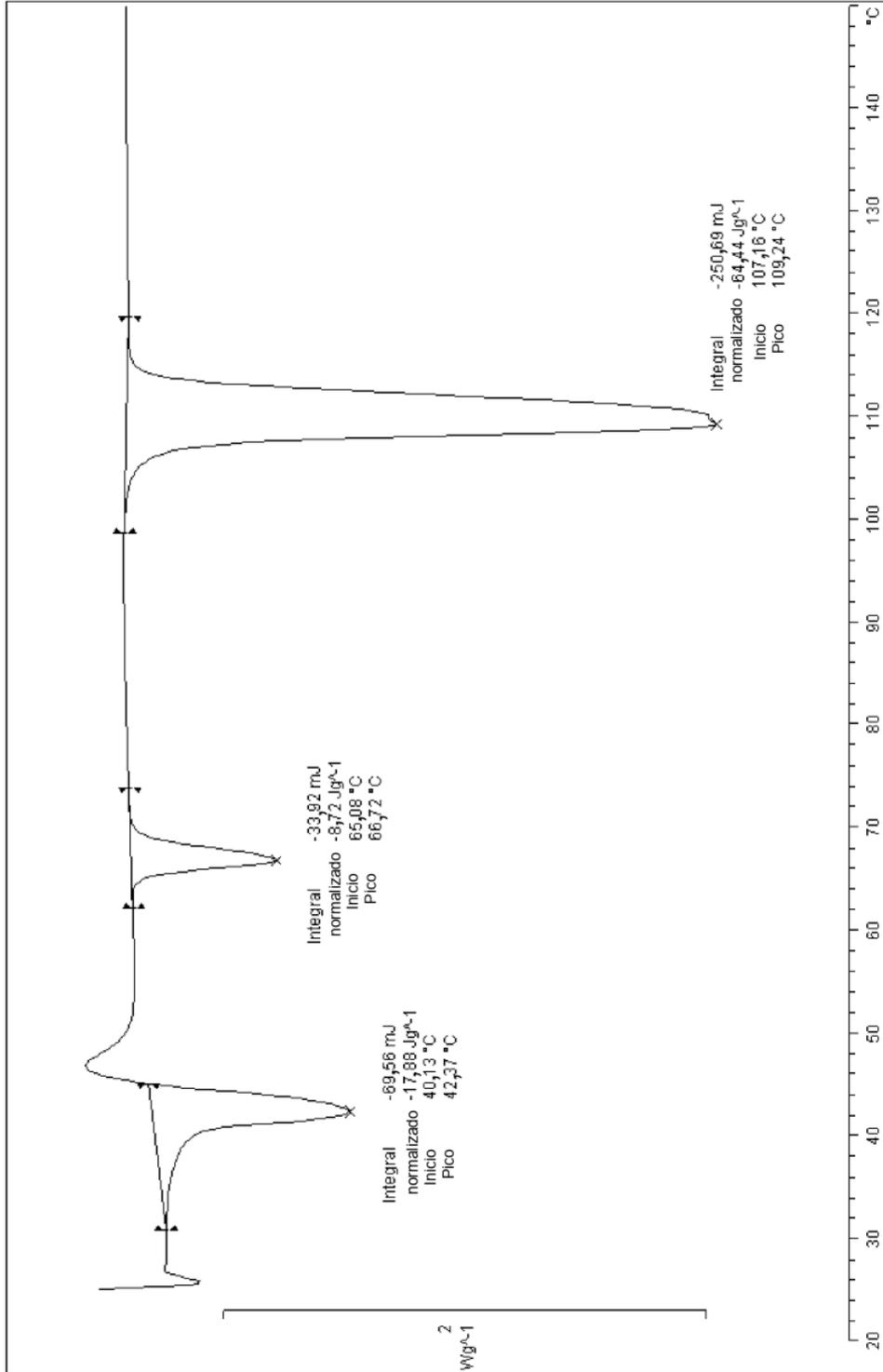


FIGURA 2: ESPECTRO DE DSC DE LA FORMA I DEL CLORHIDRATO DE FINGOLIMOD REGISTRADO CON 10 °C/MIN

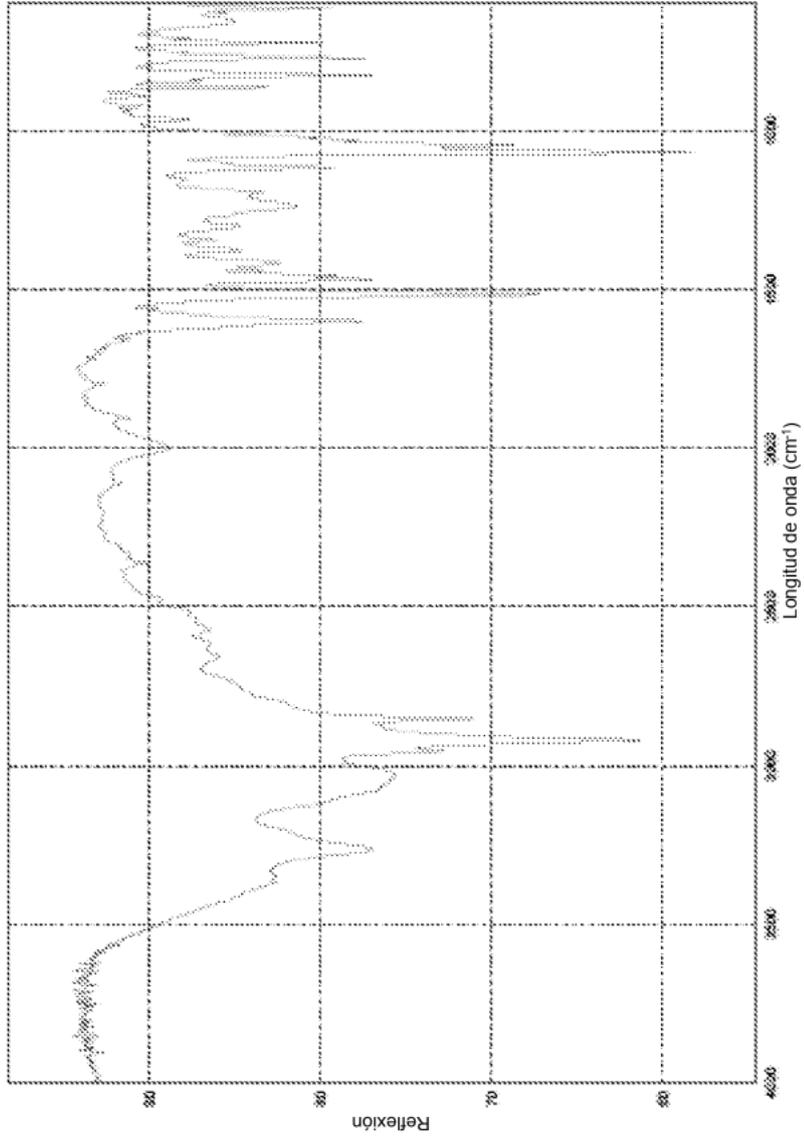


FIGURA 3: ESPECTRO DE IR DE LA FORMA I DEL CLORHIDRATO DE FINGOLIMOD