

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 939**

51 Int. Cl.:

C07C 215/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2010 PCT/EP2010/006038**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12041358**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2010 E 10760618 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2621889**

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:
09.03.2020

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

72 Inventor/es:
WESTHEIM, RAYMOND JOZEF HUBERTUS

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

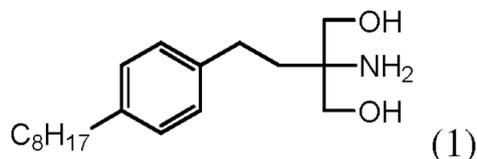
ES 2 746 939 T3

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



- 10 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 627 406 de Yoshitomi, en el que se describieron también dos rutas básicas para su preparación.

- El clorhidrato de fingolimod existe en una forma cristalina estable. Tal producto cristalino se obtuvo por primera vez en el documento EP 627 406 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 JP-H-11310556 divulga el uso de etanol y éter etílico para la recristalización del clorhidrato de fingolimod.
- 20

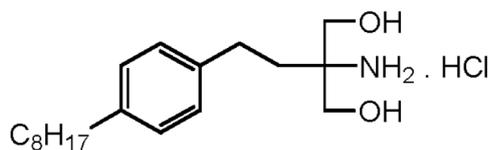
- El presente inventor ha descubierto que, tras repetir los procedimientos de cristalización del estado de la técnica, el clorhidrato de fingolimod se puede obtener solamente en forma de un sólido ceroso o similar al algodón con muy baja filtrabilidad y fluidez. Debido a estas propiedades, tal hábito cristalino no es adecuado para un procesamiento a gran escala y para la formulación posterior en composiciones farmacéuticas.
- 25

- 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.
- 30

Breve descripción de la presente invención

- La presente invención se basa en un descubrimiento de un procedimiento mejorado para la preparación de clorhidrato de fingolimod cristalino.
- 35

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



(1a)

- 40 que comprende una etapa de poner una solución de clorhidrato de fingolimod en un disolvente en contacto con un antidisolvente, en el que el antidisolvente es un hidrocarburo C5-C10 alifático, cíclico o aromático, o un éter C4-C10 alifático, mediante lo cual el clorhidrato de fingolimod cristalino precipita, y aislar el clorhidrato de fingolimod cristalino del medio líquido formado.
- 45

En un aspecto preferente, la temperatura de la solución de clorhidrato de fingolimod en el disolvente es de 15 °C a la temperatura de reflujo y/o la temperatura del contacto con el antidisolvente es de 0 °C a 40 °C.

- 50 **Breve descripción de las figuras**

Figura 1. Patrón de XRPD de la "Forma I" del clorhidrato de fingolimod
 Figura 2. Patrón de XRPD de la "Forma II" del clorhidrato de fingolimod
 Figura 3. Patrón de XRPD de la "Forma III" del clorhidrato de fingolimod

Figura 4. Espectro de DSC de la "Forma I" del clorhidrato de fingolimod
 Figura 5. Espectro de IR de la "Forma I" del clorhidrato de fingolimod

Descripción detallada de la presente invención

5 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.

10 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.

15 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 a una velocidad de enfriamiento relativamente baja causando, por tanto, de forma inadvertida un crecimiento gradual de los cristales con propiedades indeseables. Por el contrario, se obtienen cristales de clorhidrato de fingolimod mediante una precipitación rápida en un medio líquido, en el que el compuesto es inherentemente insoluble, mediante lo cual se obtiene una gran cantidad de cristales pequeños sin posibilidad de un crecimiento posterior de los mismos. Tales cristales tienen una forma más regular y, por tanto, exhiben buena filtrabilidad y fluidez tras el secado. Como resultado, los procedimientos de aislamiento y elaboración del clorhidrato de fingolimod sólido son más cortos, lo cual es ventajoso, en particular en un procedimiento de producción a gran escala.

25 La segunda característica ventajosa del procedimiento de la presente invención es que proporciona la Forma I cristalina definida anteriormente sin contaminación de otras formas cristalinas. El estudio cuidadoso de las propiedades de estado sólido del clorhidrato de fingolimod cristalino llevado a cabo por el presente inventor 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 (véanse las Figuras 2 y 3), tras el calentamiento de la Forma I a 40-60 °C u 80 °C, respectivamente. El calentamiento a una temperatura superior a 107 °C proporciona una transición sólido-líquido que da lugar a una forma cristalina líquida, indicada en el presente documento como T1. Cada una de las formas metaestables se convierte en la Forma I estable 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 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). 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.

45 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).

50 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.

55 El disolvente de la presente invención es preferentemente un alcohol alifático con de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y/o n-butanol, y mezclas de los mismos con agua.

60 En la segunda etapa tecnológica, la solución de clorhidrato de fingolimod en el disolvente, que se mantiene a una temperatura en el intervalo entre 15 °C y la temperatura de reflujo, se pone en contacto con un antidisolvente con agitación.

65 El "antidisolvente" es un líquido orgánico en el que el clorhidrato de fingolimod es esencialmente insoluble. Asimismo, el antidisolvente preferentemente debe ser completamente miscible con el disolvente. El antidisolvente normal es un hidrocarburo C5-C10 alifático, cíclico o aromático, por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, benceno, tolueno, etc., o un éter C4-C10 alifático, por ejemplo, dietil éter o di-isopropil éter. Es preferente que la solución de clorhidrato de

fingolimod en el disolvente sea vertida lentamente en el antidisolvente agitado, y no a la inversa. La temperatura del antidisolvente es preferentemente inferior a 40 °C, ventajosamente en el intervalo de a 0 a 40 °C. Una proporción útil entre el disolvente y el antidisolvente es de 1:2 a 1:20 (v/v), normalmente de 1:4 a 1:10 (v/v). El antidisolvente se puede sembrar ventajosamente con cristales de siembra de la Forma I de clorhidrato de fingolimod. En un modo ventajoso, la suspensión formada en la mezcla disolvente/antidisolvente se agita después de finalizar el proceso de mezcla durante un tiempo, normalmente de 30 minutos a 2 horas, y a 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).

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.

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

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

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

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 rendimiento fue de 0,70 g (70 %).

DSC: transiciones sólido-sólido por debajo de 75°C y fusión a 107-110 °C.

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

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 0,86 g (86 %).

DSC: Similar al espectro DSC del Ejemplo comparativo 1.

Ejemplo 1. Precipitación de cristales de clorhidrato de fingolimod

Se disolvieron 10 g de clorhidrato de fingolimod en 100 ml de 2-propanol a reflujo (agitación). La solución caliente se añadió lentamente a 400 ml de n-heptano, agitado mecánicamente a 0 °C (250 r.p.m.). Como resultado se formó una suspensión lechosa. La temperatura de la mezcla se elevó temporalmente hasta 21 °C. Tras enfriamiento, la suspensión se agitó a una temperatura inferior a 5 °C durante unos pocos minutos.

Una parte de la suspensión (50-75 ml) se filtró a través de un filtro de vidrio P3 (presión reducida, sin obstrucción del filtro). El sólido se secó al aire durante la noche a temperatura ambiente. Se obtuvo un polvo fino blanquecino. La fluidez era claramente mejor en comparación con la de los ejemplos comparativos. El rendimiento fue de 1,43 g. El patrón de XRPD mostraba los picos de la Forma I, (Véase la Figura 1).

La suspensión restante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas adicionales (250 r.p.m.). De nuevo se filtró una parte de la suspensión (50-75 ml) a través de un filtro de vidrio P3 (presión reducida, sin obstrucción del filtro). El sólido se secó al aire durante la noche a T.A. Se obtuvo un polvo fino blanquecino con pequeños grumos. La fluidez era similar a la del primer producto recogido. El rendimiento fue de 1,47 g. El patrón XRPD mostraba los picos de la Forma I.

La suspensión restante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas adicionales (250 r.p.m., tiempo total de agitación = 3 h). La suspensión se filtró a través de un filtro de vidrio P3 (presión reducida, sin obstrucción del filtro). El sólido se secó al aire durante la noche a T.A. Se obtuvo un polvo fino blanquecino con pequeños grumos. La fluidez era similar a la del producto recogido anterior. El rendimiento fue de 5,35 g. El patrón XRPD mostraba los picos de la Forma I.

Ejemplo 2. Precipitación de cristales de clorhidrato de fingolimod

Se disolvieron 0,25 g de clorhidrato de fingolimod en 10 ml de etanol a T.A. La solución transparente se añadió gota a gota a 100 ml de di-isopropil éter (IPE), y se agitó a temperatura ambiente. Como resultado se formó un

sólido. El sólido se aisló mediante filtración sobre un filtro de vidrio P3 (presión reducida) y se secó al aire durante el fin de semana a T.A. Se obtuvo un sólido fino de blanco a blanquecino y con grumos. El rendimiento fue de 0,21 g. El patrón XRPD mostraba los picos de la Forma I.

5 Ejemplo 3. Forma II del clorhidrato de fingolimod y su conversión en la Forma I

Se transfirieron aproximadamente 0,1 g de clorhidrato de fingolimod a una botella de vidrio. La muestra se mantuvo en un horno a 60 °C (presión ambiente) durante aproximadamente 2 horas. El patrón de XRPD del sólido mostraba los picos de la Forma II.

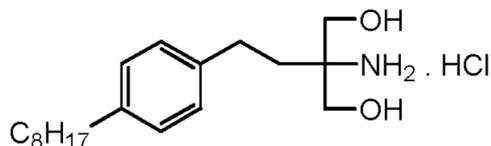
10 El sólido se sometió a enfriamiento por choque con un baño de CO₂-hielo/acetona. El patrón de XRPD mostraba solamente picos de la Forma I.

15 Se repitió el mismo experimento aunque, tras el recocido, la muestra se enfrió al aire hasta T.A. El espectro de XRPD mostraba picos tanto de la Forma I como de la Forma II. La muestra se dejó al aire y en condiciones ambientales y se registraron los espectros de XRPD después de 1, 3, 14, 25 y 50 días. Solamente se observó una transición parcial y muy lenta de la Forma II a la Forma I.

20 Sin embargo, cuando la muestra se mantuvo posteriormente durante la noche a -20 °C y se calentó hasta T.A., se produjo la transición completa de la Forma II a la Forma I.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación del clorhidrato de fingolimod cristalino de fórmula (1a),



(1a)

5

que comprende una etapa de poner una solución de clorhidrato de fingolimod en un disolvente en contacto con un antidisolvente, en donde el antidisolvente es un hidrocarburo C5-C10 alifático, cíclico o aromático, o un éter C4-C10 alifático, mediante lo cual el clorhidrato de fingolimod cristalino precipita, y aislar el clorhidrato de fingolimod cristalino del medio líquido formado.

10

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente es un alcohol alifático C1-C6.

3. El procedimiento de acuerdo las reivindicaciones 1-2, 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.

15

4. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que la temperatura de la solución está en el intervalo de 15 °C a la temperatura de reflujo.

20

5. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en el que la concentración de clorhidrato de fingolimod en el disolvente es superior a 2,5 g/100 ml, preferentemente superior a 10 g/100 ml.

6. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que el antidisolvente de hidrocarburo C5-C10 alifático, cíclico o aromático es hexano, heptano, ciclohexano, benceno o tolueno.

25

7. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que el antidisolvente de éter C4-C10 alifático es dietil éter o di-isopropil éter.

8. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en el que la puesta en contacto de la solución con el antidisolvente se efectúa vertiendo la solución en el antidisolvente agitado.

30

9. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en el que el antidisolvente se siembra con cristales de la Forma I del clorhidrato de fingolimod.

10. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, en el que la temperatura del antidisolvente está en el intervalo de 0 a 40 °C.

35

11. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, en el que la proporción entre el disolvente y el antidisolvente es de aproximadamente 1:2 a 1:20 (v/v), preferentemente de 1:4 a 1:10 (v/v).

40

12. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 en el que la suspensión formada en la mezcla disolvente/antidisolvente se agita después de finalizar el proceso de mezcla durante un tiempo de 30 minutos a 2 horas y, preferentemente, a temperatura ambiente.

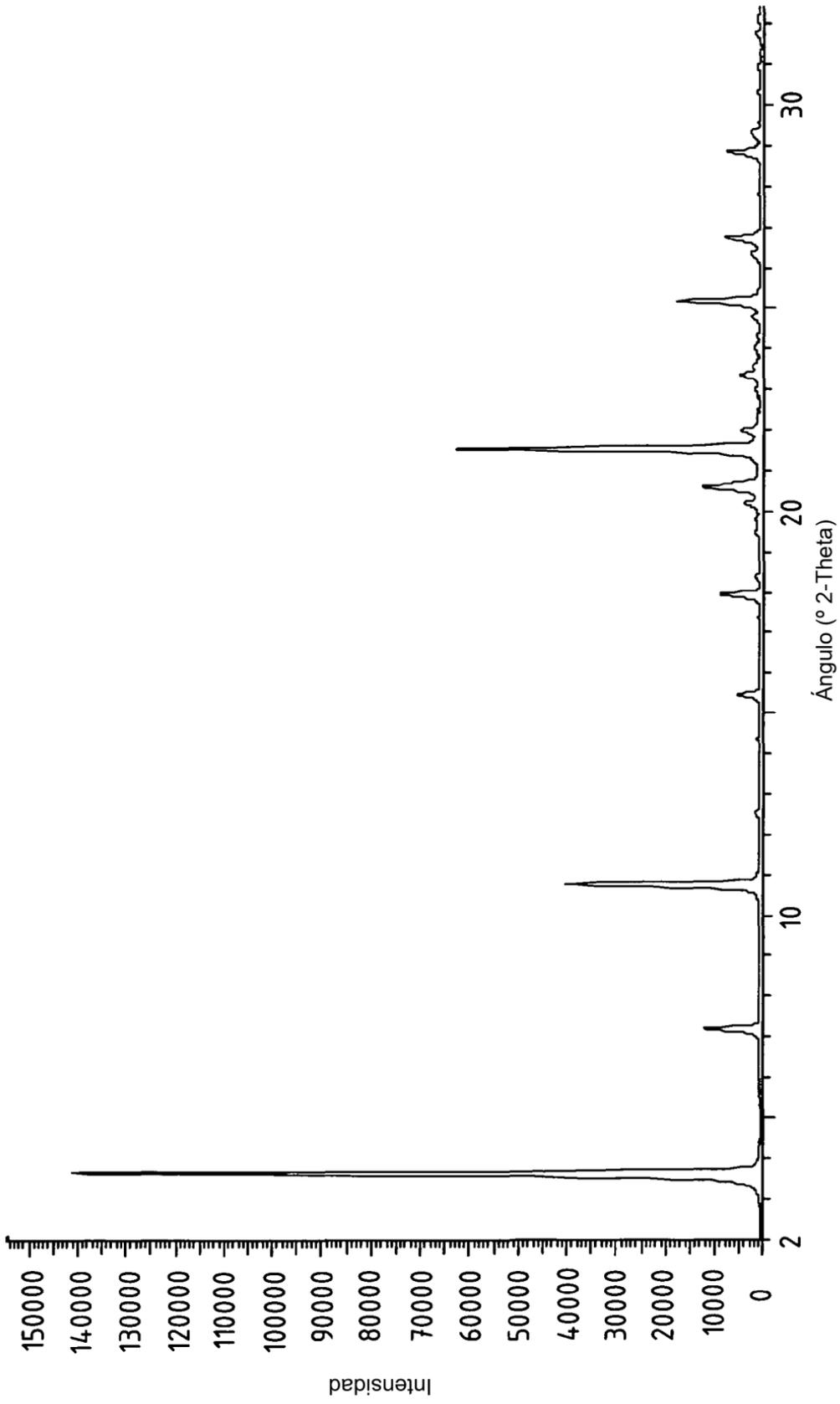


FIG. 1 Espectro de XRPD de la Forma I del clorhidrato de fingolimod (Ejemplo 1)

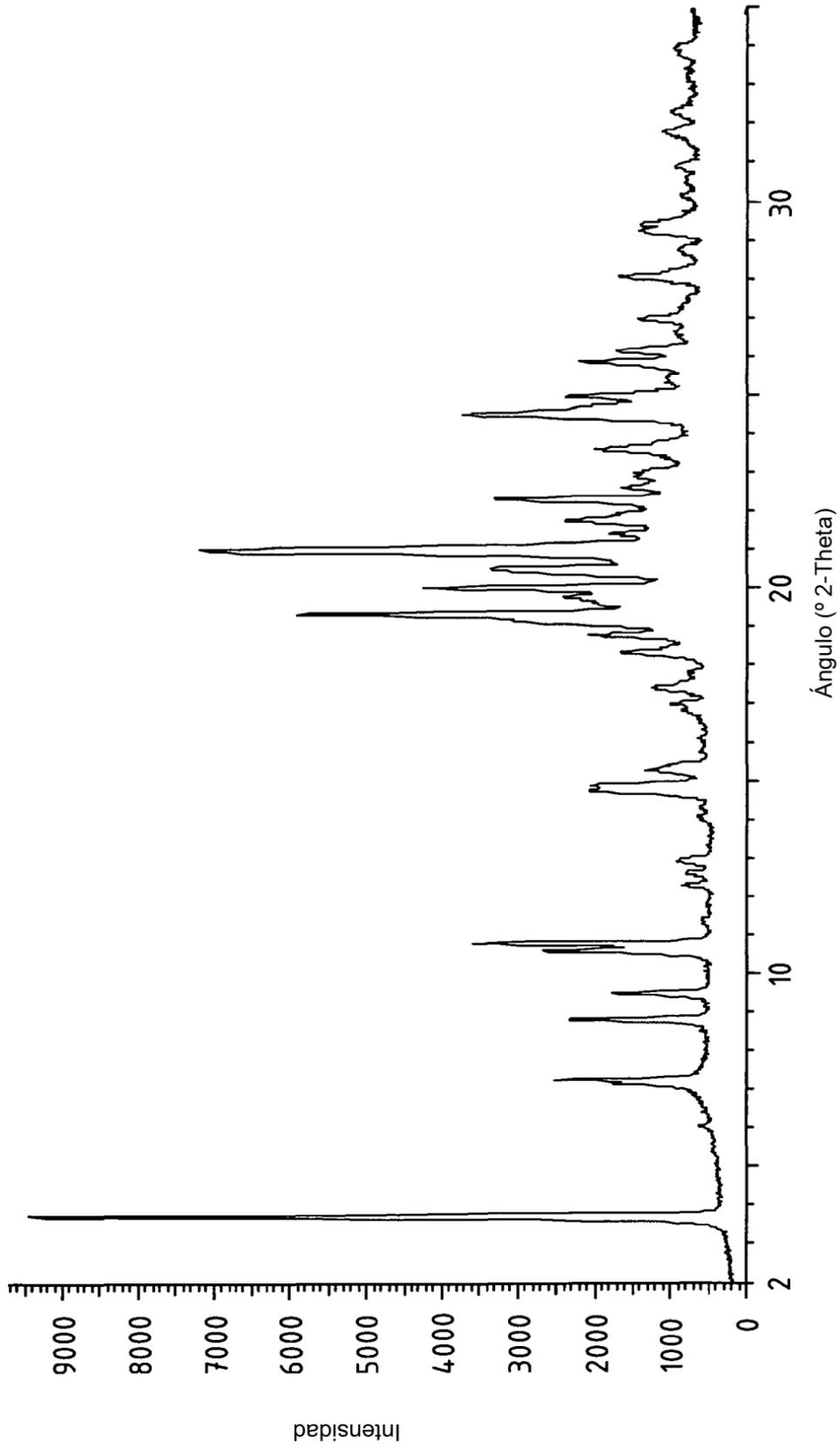


FIG. 2 Espectro de XRPD de la Forma II del clorhidrato de fingolimod

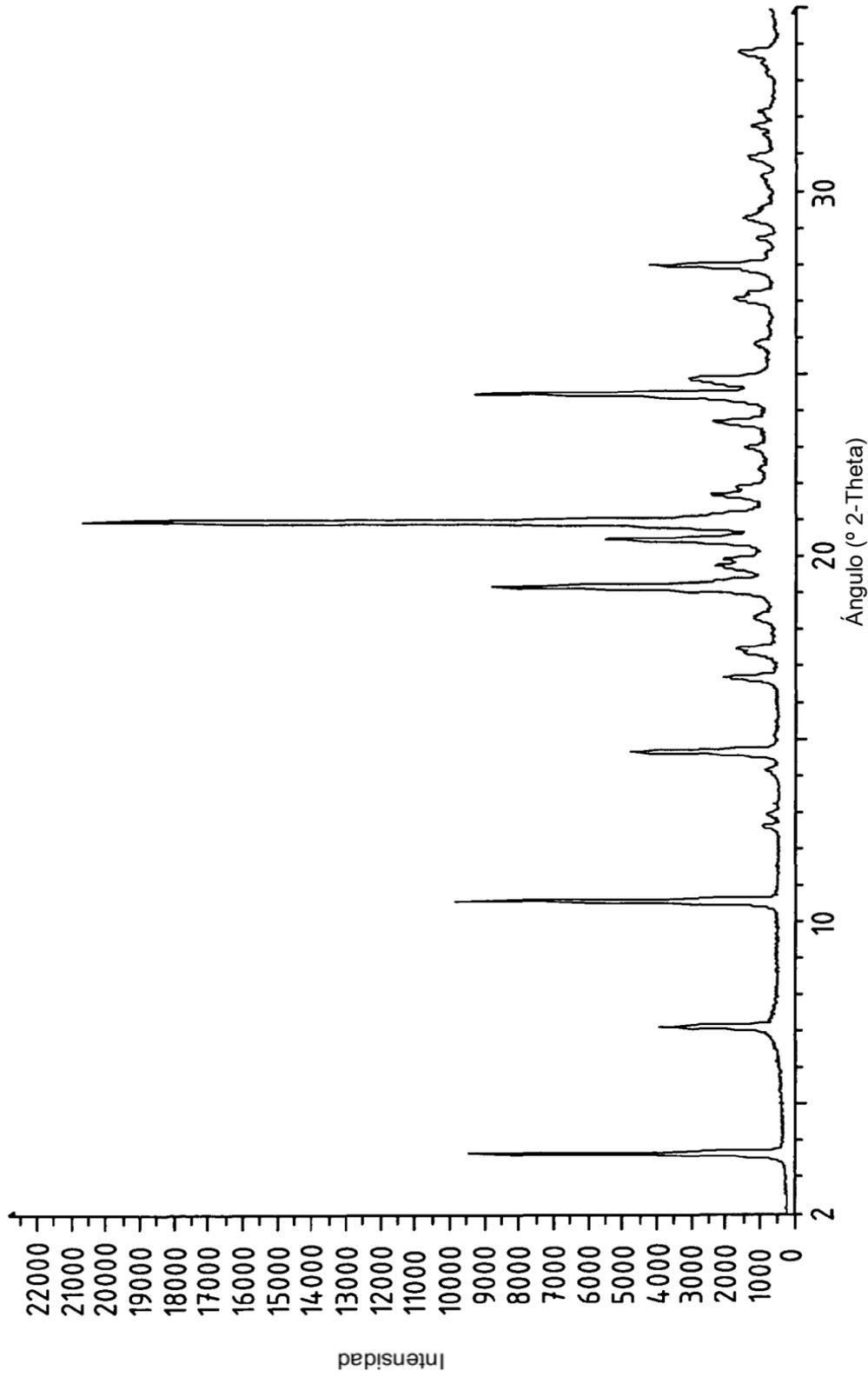


FIG. 3 Espectro de XRPD de la Forma III del clorhidrato de fingolimod

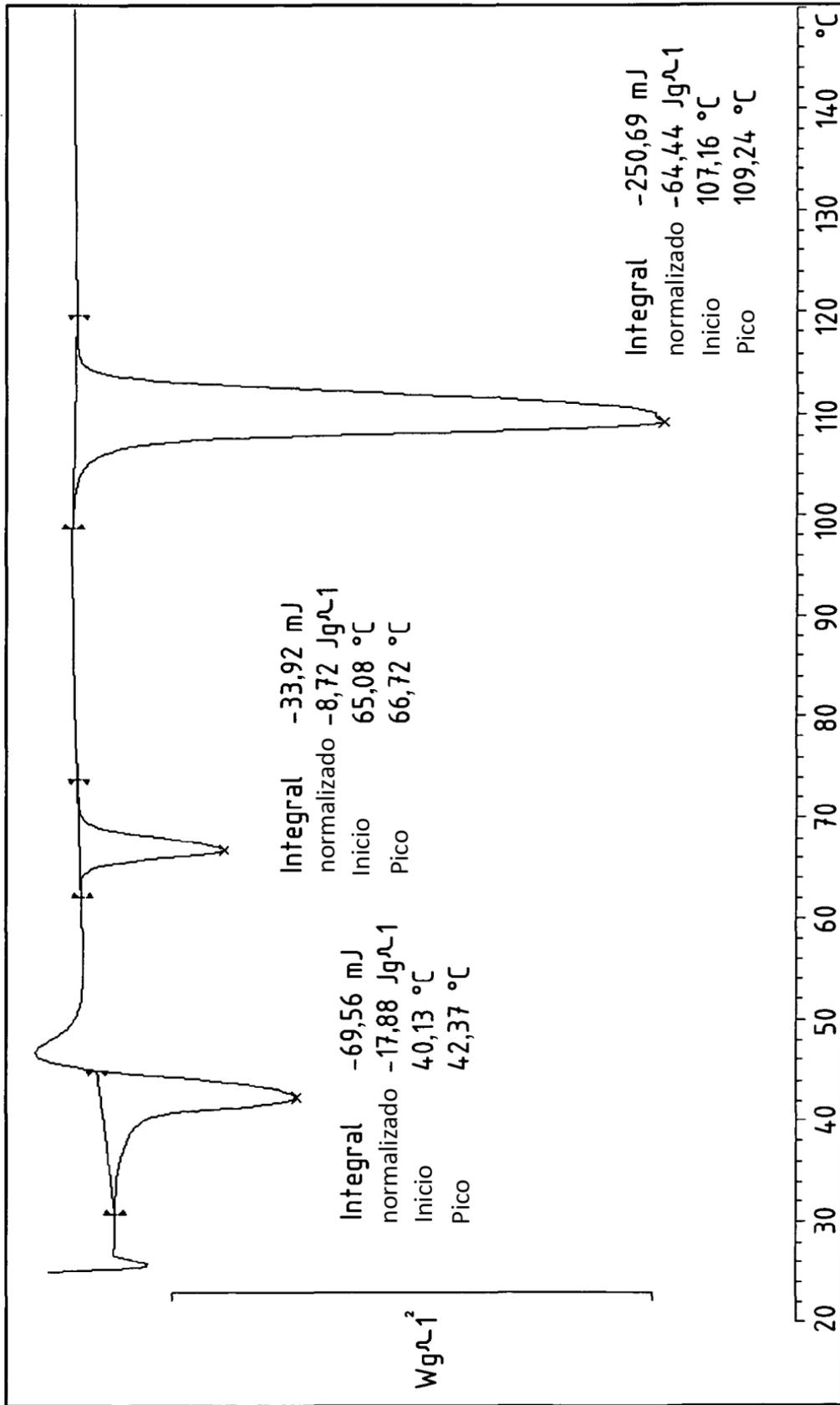


FIG. 4 Espectro de DSC de la Forma I del clorhidrato de fingolimod registrado con 10 °C/min

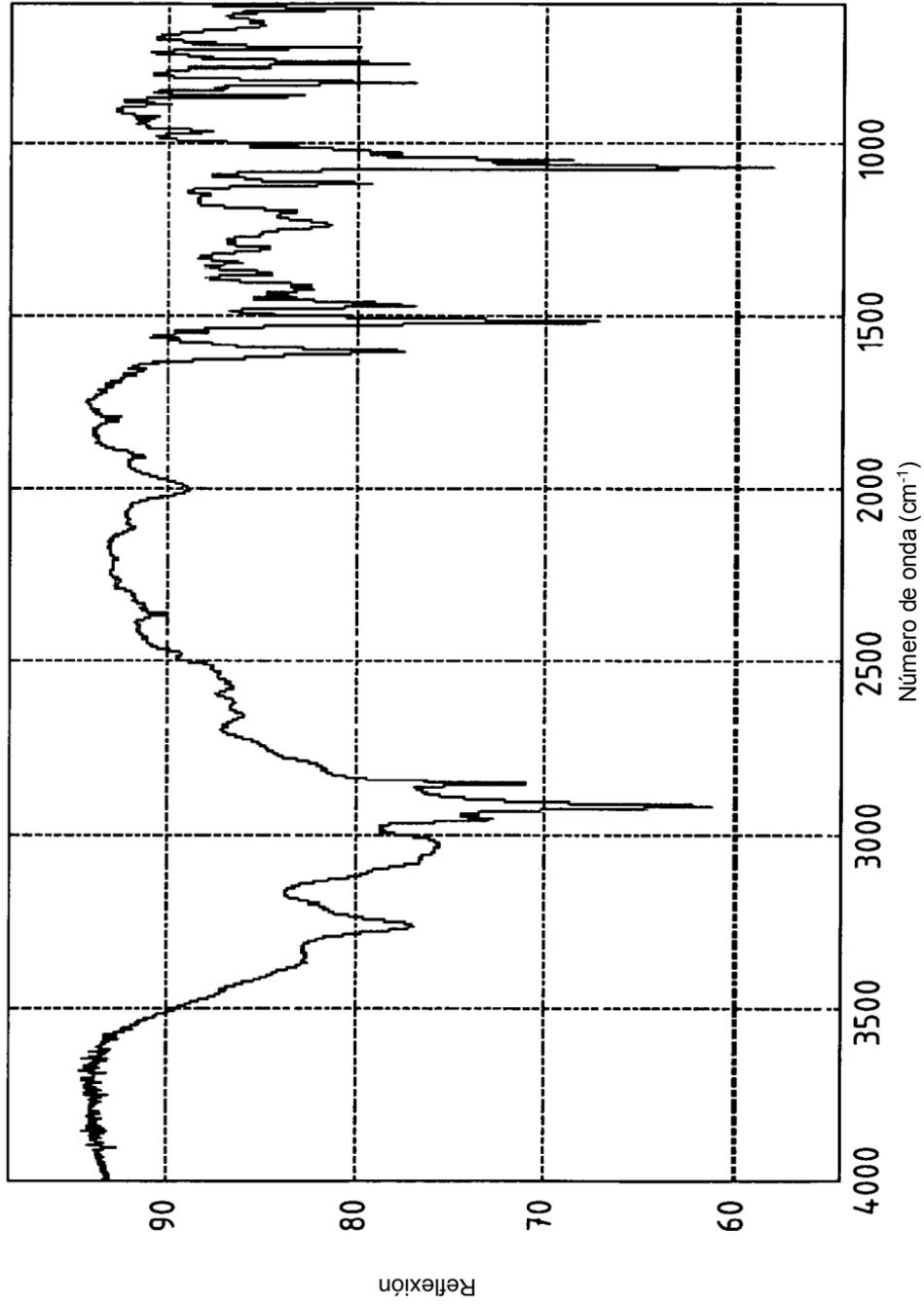


FIG. 5 Espectro de IR de la Forma I del clorhidrato de fingolimod