



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 798**

51 Int. Cl.:  
**C07C 217/74** (2006.01)  
**C07C 213/10** (2006.01)  
**A61K 31/215** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02780917 .7**  
96 Fecha de presentación : **27.06.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1404641**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2004**

54 Título: **Forma cristalina de una feniletanolamina, su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen.**

30 Prioridad: **28.06.2001 FR 01 08562**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2008**

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**  
**174, avenue de France**  
**75013 Paris, FR**

72 Inventor/es: **Caron, Antoine;**  
**Monnier, Olivier;**  
**Obert, Sabrina;**  
**Roche, Jérôme y**  
**Ziri, Isabelle**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 307 798 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).

# ES 2 307 798 T3

## DESCRIPCIÓN

Forma cristalina de una feniletanolamina, su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen.

5 La presente invención tiene por objeto una nueva forma cristalina, denominada de aquí en adelante forma B, del hidrocloreto de [(7S)7-[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]-acetato de etilo, su preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

10 Este compuesto, denominado según una nomenclatura antigua hidrocloreto de N-[(2S)-7-etoxicarbonilmetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il]-[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino], y denominado SR 58611A, así como su preparación y su actividad en la motricidad intestinal se han descrito en EP 303546, ejemplo 12. Más tarde, se ha mostrado que este compuesto posee una actividad excepcional en el sistema nervioso central, lo que permite considerar su utilización como antidepresivo (EP 0489640).

15 Ahora se ha encontrado que este compuesto existe en tres formas polimorfas, I, II y III, denominadas de aquí en adelante respectivamente formas A, B y C, de las que una, denominada forma B, presenta propiedades físicas ventajosas para la preparación de un medicamento a escala industrial.

20 El compuesto SR 58611A se describe en el ejemplo 12 de EP 0303546 como un sólido vítreo (temperatura de fusión indeterminada), que tiene un poder rotatorio de  $-72,9^\circ$  ( $c=0,5\%$ , metanol), con 4 valores de desplazamiento por RMN  $^1\text{H}$  y 3 picos característicos en IR. Se trata aquí, como se ha encontrado más adelante, de una mezcla de los tres polimorfos A, B y C, aparentemente con una mayoría de la forma A ya que el pico de absorción  $1.203\text{ cm}^{-1}$  indica que es específico (en realidad,  $1.206\text{ cm}^{-1}$  según una medida más precisa).

25 Ahora, las tres formas polimorfas A, B, C del compuesto denominado SR 58611A pueden diferenciarse claramente:

Puntos de fusión determinados por análisis térmico diferencial de barrido (DSC):

- forma A (o forma I):  $pF = 158\pm 2^\circ\text{C}$

30 - forma B (o forma II):  $pF = 129\pm 2^\circ\text{C}$

- forma C (o forma III):  $pF = 120\pm 2^\circ\text{C}$ .

35 Espectros de infrarrojos, picos de absorción característicos:

- forma A:  $2.816\text{ cm}^{-1}$ ,  $2.740\text{ cm}^{-1}$ ,  $1.745\text{ cm}^{-1}$ ,  $1.206\text{ cm}^{-1}$ ;

40 - forma B:  $2.780\text{ cm}^{-1}$ ,  $2.736\text{ cm}^{-1}$ ,  $1.722\text{ cm}^{-1}$ ,  $1.211\text{ cm}^{-1}$ ;

- forma C:  $2.801\text{ cm}^{-1}$ ,  $2.750\text{ cm}^{-1}$ ,  $1.760\text{ cm}^{-1}$ ,  $1.200\text{ cm}^{-1}$ .

45 Asimismo, los diagramas de difracción de rayos X de polvo de cada forma son específicos.

Así, la presente invención tiene por objeto la forma B del hidrocloreto de [(7S)7-[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]-acetato de etilo que presenta principalmente las características físicas siguientes:

50 - picos de absorción IR característicos ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2.780, 2.736, 1.722, 1.211;

- punto de fusión:  $129\pm 2^\circ\text{C}$ ;

55 - rayas características del diagrama de difracción de rayos X en polvo (a  $0,1(2\theta)$  aproximadamente): 7,69-9,83-13,95-16,58-18,70-20,40-21,57-23,40-24,15-25,64. El compuesto se caracteriza más particularmente en las figuras 1 y 2 adjuntas:

- la Figura 1 representa el espectro infrarrojo del compuesto de forma B según la invención; y

60 - la Figura 2 representa el diagrama de difracción X en polvo del compuesto de forma B (obtenido con una fuente  $\text{Cu K}\alpha 1$  en una configuración  $\theta/\theta$ , monocromador secundario).

65 En la presente descripción y en las reivindicaciones se entiende por forma B de SR 58611A o por compuesto de la invención, un producto que comprende al menos 95% en peso y preferentemente al menos 99% en peso de la forma B junto a los demás polimorfos. Según un aspecto preferido, la invención tiene por objeto la forma B esencialmente libre de las demás formas polimorfas según los métodos de análisis actuales.

## ES 2 307 798 T3

La invención comprende también un procedimiento de preparación del compuesto según la invención, caracterizado porque se añade una disolución de HCl concentrado a una disolución de [(7S)7-[(2R)2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]-acetato de etilo en un disolvente elegido entre propan-2-ol, 2-metilpropan-2-ol y butan-2-ol a una temperatura que va de 40 a 70°C, se ceba la cristalización sembrando una pequeña cantidad de la forma B y se enfría progresivamente la disolución.

Preferentemente, la cristalización se efectúa a una temperatura de 50 a 70°C.

Preferentemente, dicho disolvente es propan-2-ol.

El ácido clorhídrico concentrado puede ser el comercial titulado generalmente de 35 a 38% en peso.

El compuesto de la invención también puede prepararse por un procedimiento de recristalización, caracterizado porque se pone en suspensión el hidrocloreto de [(7S)7-[(2R)2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]-acetato de etilo, en forma bruta o mezcla de formas cristalinas, en propan-2-ol, 2-metilpropan-2-ol o butan-2-ol a una temperatura que va de la temperatura ambiente a 70°C y se mantiene la suspensión en isoterma hasta la transformación de los cristales en forma B.

Ventajosamente, se efectúa la recristalización cebando con una pequeña cantidad de forma B con el fin de provocar la nucleación específica deseada. Si no está disponible ningún cebador, es posible sin embargo obtener espontáneamente la transformación en forma B manteniendo las demás formas cristalinas o las mezclas en suspensión principalmente en un alcohol tal como se ha mencionado anteriormente durante un tiempo suficiente dependiente de la temperatura, en particular entre la temperatura ambiente e inferior a la temperatura de ebullición del alcohol.

Según otra variante, el producto de la invención puede prepararse por calentamiento de una disolución de hidrocloreto de [(7S)7-[(2R)2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]-acetato de etilo, en un disolvente orgánico tal como un alcohol o una cetona, a una temperatura de 45 a 70°C, concentración de la disolución por evaporación o destilación y enfriamiento progresivo de la disolución con agitación a una temperatura de 10 a 40°C.

De hecho, se ha comprobado de manera inesperada que la forma B es la forma más estable termodinámicamente a temperatura ambiente o más generalmente a una temperatura inferior o igual a 70°C, porque las demás formas A y C o sus mezclas terminan por transformarse en forma B cuando se las mantiene en disolución o suspensión a una determinada temperatura durante un tiempo suficientemente largo (véanse los ejemplos 3 y 4), cualquiera que sea el disolvente. Más aún, además de la posibilidad de tener un producto más puro y homogéneo, la forma B puede obtenerse con una productividad mejor tanto con la cristalización como con la filtración y el secado, sobre todo cuando se prepara en propan-2-ol.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

### Ejemplo 1

#### *Preparación de la forma B del hidrocloreto de SR58611 (SR58611A)*

Se añade 1 equivalente de ácido clorhídrico concentrado a una disolución propan-2-ólica de SR58611 base (obtenido según EP0303546) a la concentración de 100 g/l a temperatura ambiente. Se calienta con agitación la mezcla a 70°C para disolver el conjunto de los gérmenes que pueden formarse y se efectúa una rampa de enfriamiento lineal hasta 50°C (+/- 2°C). En cuanto se alcanza esta temperatura, se ceba la cristalización con 2% de semilla SR58611A forma B. Se mantiene la suspensión con agitación en isoterma a esta temperatura durante una hora y se enfría el medio con una rampa de enfriamiento controlada hasta 20°C para permitir una recuperación superior al 90% del producto en forma B. El producto se separa de las aguas madres por filtración, se lava con propan-2-ol y se seca a 50°C bajo presión reducida para proporcionar el hidrocloreto SR58611A de forma B, punto de fusión 125-130°C. IR conforme.

### Ejemplo 2

#### *Recristalización del hidrocloreto de SR58611. (SR58611A)*

El hidrocloreto de SR58611 mezcla de polimorfos (200 g) obtenido según EP0303546 se solubiliza en 1,6 litros de propan-2-ol a la temperatura de 80°C. Se añade 2% (respecto a la masa de SR58611A introducida) de carbón activo negro CX y se mantiene la suspensión con agitación a 80°C durante 15 minutos. Se filtra el carbón activo y se concentra el filtrado por destilación de 407 volúmenes de propan-2-ol.

Una vez terminada la destilación, con agitación (Propulsor - PN= 120 W/m<sup>3</sup>), se enfría el medio homogéneo a 60°C con una rampa de enfriamiento lineal de -20°C/h. En cuanto se alcanza la temperatura de 60°C, se ceba el medio con 2% (respecto a la masa de SR58611A introducida) de SR58611A forma B en suspensión en propan-2-ol.

Después de 1 hora de isoterma a la temperatura de siembra, se enfría la suspensión hasta 20°C con una rampa de enfriamiento lineal de -10°C/h.

## ES 2 307 798 T3

El producto se separa por filtración, se lava con propan-2-ol (1 x 400 ml) y se seca a 50°C bajo presión reducida para proporcionar el hidrocloreto de SR58611 de forma B (190 g), punto de fusión 125-130°C.

### Ejemplo 3

5

#### *Transformación cinética de SR58611A mezcla polimorfa en forma B*

10

El hidrocloreto de SR58611 polimorfo (4,46 g) se pone en suspensión a temperatura ambiente en 0,3 litros de propan-2-ol. Después de 70 h de isotermita, la suspensión está constituida por el hidrocloreto de SR58611A, forma B, >96%. IR y RX conformes.

### Ejemplo 4

15

#### *Transformación cinética de SR58611A mezcla polimorfa en forma B.*

El hidrocloreto de SR58611 polimorfo (95,2 g) se pone en suspensión a 70°C en 0,3 litros de propan-2-ol. Después de 12 h 30 de isotermita, la suspensión está constituida por el hidrocloreto de SR58611, forma B, >98%. IR y RX conformes.

### Ejemplo 5

20

#### *Preparación industrial de SR58611A de forma B*

25

Se carga un reactor seco y purgado con nitrógeno con 24,7 kg de SR58611A mezcla de polimorfos (pF=159°C), 185 l de propan-2-ol y se calienta hasta 75°C (la temperatura de disolución total es 68°C). Se introducen 0,49kg de carbón activo CX y 5 l de propan-2-ol y se lleva la temperatura a 80°C durante 30 minutos. Se filtra el contenido mantenido a 75-78°C por presión de nitrógeno, se lava la cubeta con 7 l de disolvente y se mantiene 10 minutos a 78°C y se concentra el medio bajo presión atmosférica hasta un volumen residual de 99 l en aprox. 1 h. Se enfría el medio hasta 60°C (velocidad 0,4°C/min.) y se introducen inmediatamente 0,5kg de cebador (forma B) con 2,5 l de propan-2-ol y se mantiene a 60°C durante una hora. Se enfría a 20°C (velocidad 0,2°C/min), se filtra, se lava con 25 l de propan-2-ol y se seca en vacío a 40°C y 70°C hasta una pérdida de peso < 0,1%. Se obtienen 23,04kg del producto esperado (Rt; 93,3%). IR y RX conformes.

30

### Ejemplo 6

35

#### *Comparación de secado*

El secado, en filtro secador agitado, de una torta de filtración húmeda de SR58611A de forma A da lugar en menos de dos horas a un cambio de forma cristalina y a la obtención de una torta constituida por 90% de forma C. Para volver a la forma A, se continúa el secado a una temperatura superior a 60°C con agitación durante aproximadamente 48 h.

40

La forma B presenta el interés de no cambiar de forma cristalina con el secado. Por otra parte, la forma de los cristales obtenidos (placas hexagonales anchas) permite reducir la humedad residual de la torta de filtración a contenidos inferiores a 20% y, de hecho, facilita el secado del producto con objeto de su utilización como principio activo de medicamento.

45

### Ejemplo 7

#### *Composición farmacéutica*

50

El producto según la invención puede administrarse para el tratamiento de la depresión a una dosis que va de 100 a 800 mg/día (calculada en base), principalmente 300 a 600 mg/día por vía oral, según la gravedad de la enfermedad y el peso del paciente.

55

Las formulaciones típicas son comprimidos o cápsulas o grageas. Ejemplos de cápsulas con dosis de 100 y 200 mg de principio activo (en base, correspondientes respectivamente a 109,0 y 218,0 mg de hidrocloreto):

60

65

SR58611A forma B	100	200
Lactosa monohidratada	330,5(QS)	217,3
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,2	8,4
Estearato de magnesio	6,3	6,3
Total (mg)	450	450

# ES 2 307 798 T3

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma B del hidrocloreto de [(7S)7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxiethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ilo-  
xi]-acetato de etilo cuyo espectro de infrarrojos presenta los picos de absorción característicos siguientes: 2.780, 2.736,  
1.722, 1.211  $\text{cm}^{-1}$ .
- 10 2. Forma B del hidrocloreto de [(7S)7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxiethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ilo-  
xi]-acetato de etilo, que tiene un punto de fusión de  $129 \pm 2^\circ\text{C}$  determinado por análisis térmico diferencial de barrido.
- 10 3. Forma B del hidrocloreto de [(7S)7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxiethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ilo-  
xi]-acetato de etilo cuyo diagrama de difracción de rayos X de polvo presenta las rayas características siguientes: 7,69-  
9,83-13,95-16,58-18,70-20,40-21,57-23,40-24,15-25,64.
- 15 4. Procedimiento de preparación del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado**  
porque se añade una disolución de HCl concentrado a una disolución de [(7S)7-[(2R)2-(3-clorofenil)-2-hidroxiethyla-  
mino]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ilo-  
xi]-acetato de etilo en un disolvente elegido entre propan-2-ol, 2-metilpropan-2-  
ol y butan-2-ol a una temperatura que va de 40 a  $70^\circ\text{C}$ , se ceba la cristalización sembrando una pequeña cantidad de la  
forma B y se enfría progresivamente la disolución.
- 20 5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque se efectúa la cristalización a una temperatura de  
50 a  $70^\circ\text{C}$ .
- 25 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, **caracterizado** porque el disolvente es propan-2-  
ol.
- 30 7. Procedimiento de preparación del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado**  
porque se pone en suspensión el hidrocloreto de [(7S)7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxiethylamino]-5,6,7,8-tetrahidro-  
naftalen-2-ilo-  
xi]-acetato de etilo en propan-2-ol, 2-metilpropan-2-ol y butan-2-ol a una temperatura que va de la  
temperatura ambiente a  $70^\circ\text{C}$  y se mantiene la suspensión en isoterma hasta la transformación de los cristales en  
forma B.
- 35 8. Procedimiento de preparación del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado**  
porque se calienta una disolución de hidrocloreto de [(7S)7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxiethylamino]-5,6,7,8-tetrahi-  
dronaftalen-2-ilo-  
xi]-acetato de etilo en un disolvente orgánico elegido entre un alcohol o una cetona, a una temperatura  
de 45 a  $70^\circ\text{C}$ , se concentra la disolución por evaporación o destilación y se enfría progresivamente la disolución con  
agitación a una temperatura de 10 a  $40^\circ\text{C}$ .
- 40 9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el disolvente es propan-2-ol.
- 40 10. Composición farmacéutica que comprende como principio activo el compuesto según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 3, así como uno o varios excipientes aceptables farmacéuticamente.
- 45 11. Medicamento **caracterizado** porque comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

50

55

60

65

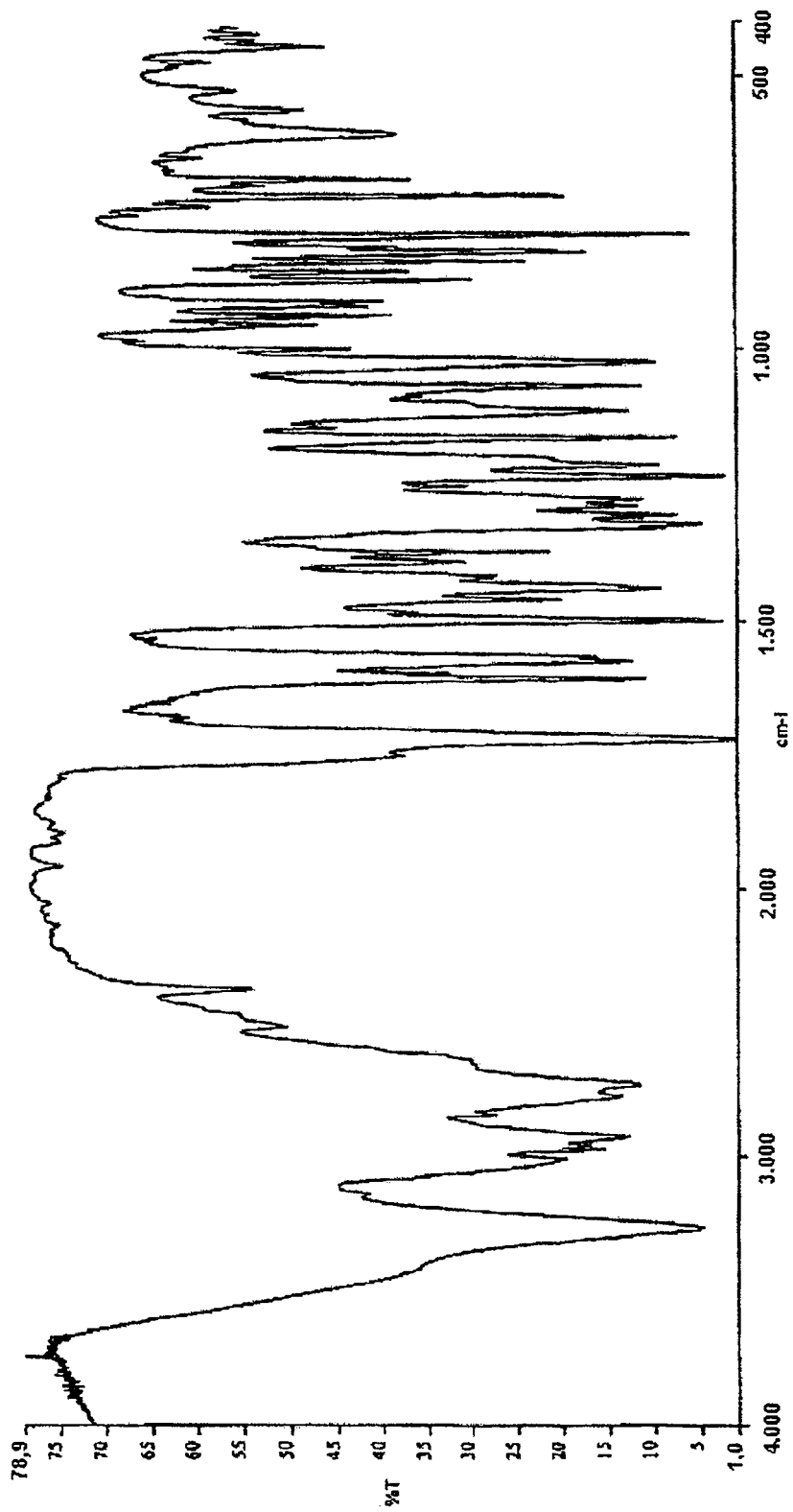


Fig.1

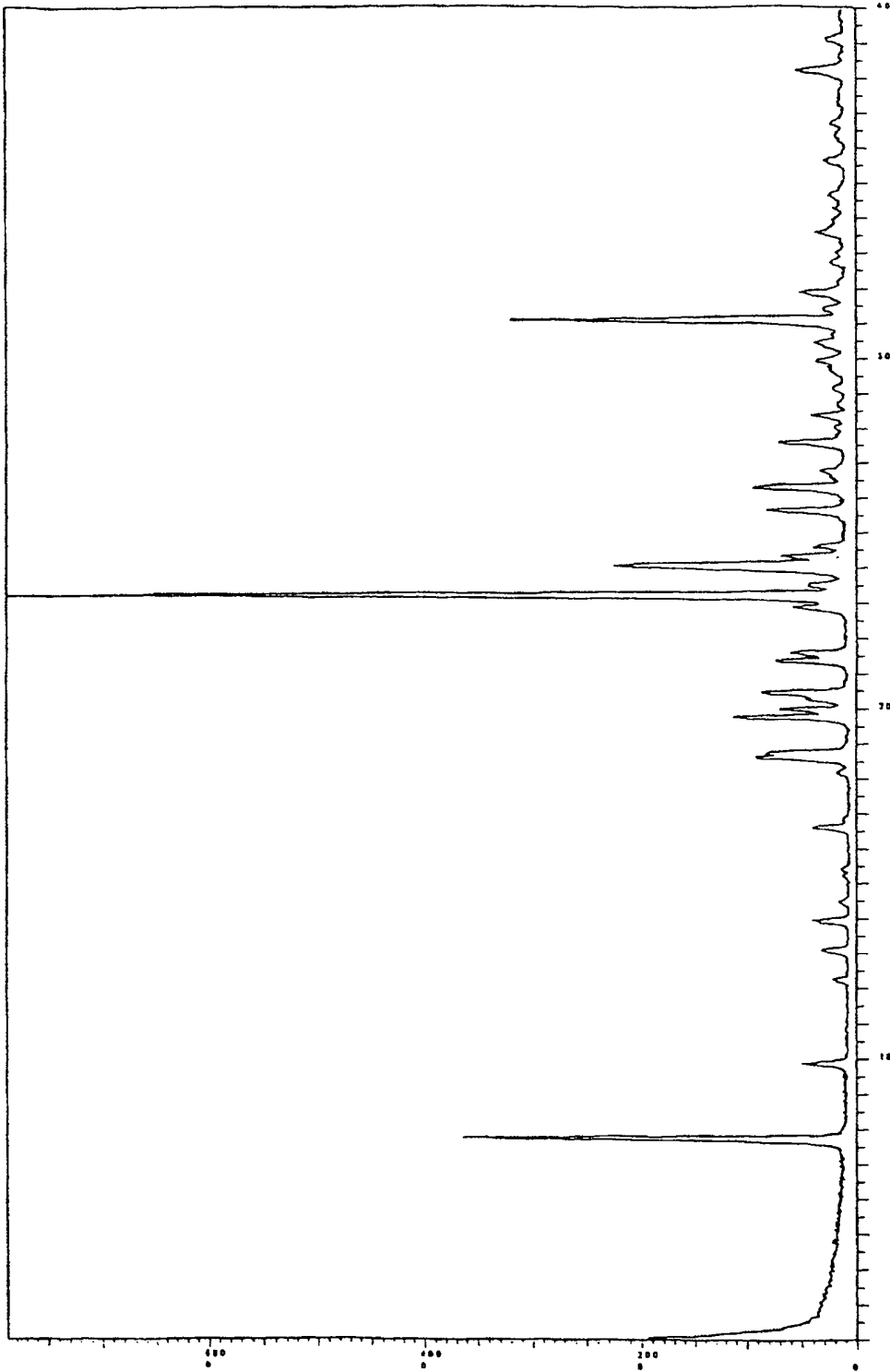


Fig. 2