

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 942 618**

51 Int. Cl.:

C07D 233/86 (2006.01)

C07C 331/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2016** **PCT/JP2016/065729**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016** **WO16194813**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2016** **E 16803248 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023** **EP 3305770**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de una forma cristalina de enzalutamida**

30 Prioridad:

29.05.2015 JP 2015109805

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

05.06.2023

73 Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP

72 Inventor/es:

SUZUKI YUSUKE;
NAKAGAWA SHUICHI y
KITAMURA TSUYOSHI

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 942 618 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 fabricación de una forma cristalina de enzalutamida

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la fabricación de una forma cristalina de enzalutamida.

10 Estado de la técnica anterior

La enzalutamida (MDV3100) es un inhibidor del receptor de andrógenos oral que es capaz de prevenir el crecimiento de un cáncer de próstata resistente a la castración promovido por andrógenos y es muy útil.

15 Como forma de fármaco a granel de enzalutamida, se está desarrollando una forma cristalina sin disolvente (en lo sucesivo denominada también "cristales de tipo A"), pero se sugiere que existe la posibilidad de que la enzalutamida se forme frecuentemente como un solvato, que es una forma de adición de disolvente en el proceso de cristalización, y no se conocen los detalles del mismo (Documentos de Patente 1 y 2).

20 Técnica relacionada

Documentos de Patente

25 [Documento de patente 1] JP-T-2008-540523
[Documento de patente 2] JP-T-2013-520519
[Documento de patente 3] WO2014/041487

Descripción de la invención

30 Problemas a resolver por la invención

Según el procedimiento de fabricación de enzalutamida dado a conocer en el Documento de Patente 2, se utilizan principalmente 2-propanol y acetato de isopropilo (IPAc) como disolvente de cristalización final. Si se utilizan estos disolventes, existe la posibilidad de que, además de los cristales de tipo A de enzalutamida, se mezclen cristales que son hemisolvatos de 2-propanol (en lo sucesivo denominados también "cristales de tipo B"). Por lo tanto, es necesario pasar por una etapa de secado durante un período de tiempo largo para realizar la transición de los cristales de tipo B a cristales de tipo A. Además, se ha descubierto que, en algunos casos, la transición de los cristales de tipo A a cristales de tipo B se produce en la etapa de secado dependiendo de las condiciones de secado.

40 Un problema a resolver por la presente invención es dar a conocer un nuevo procedimiento de fabricación de una forma cristalina de enzalutamida en el que se obtengan cristales húmedos de enzalutamida en una etapa de cristalización en el proceso de fabricación de la forma cristalina de enzalutamida y, a continuación, a partir de los cristales húmedos, se reduzcan el propio 2-propanol que se solvata con la enzalutamida y los cristales de tipo B. Además, otro problema que debe resolver la presente invención es dar a conocer un nuevo procedimiento de fabricación de una forma cristalina de enzalutamida en el que también se examinen otros disolventes que se solvatan con la enzalutamida y sus formas cristalinas y también se reduzcan dichas otras formas cristalinas.

50 Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención han realizado amplios estudios y, como resultado, han descubierto que, al incluir de forma novedosa una etapa de lavado con un disolvente específico después de una etapa de cristalización, es posible fabricar cristales de enzalutamida de tipo A, en los que se ha reducido un solvato de una forma de adición de disolvente y han completado la presente invención.

55 Es decir, la presente invención se refiere a los siguientes puntos <1> y <2>.

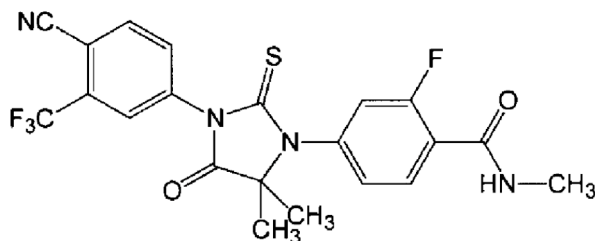
60 <1> Un procedimiento de fabricación de una forma cristalina de enzalutamida representada por la siguiente fórmula, que comprende una etapa de cristalización para obtener cristales húmedos de enzalutamida y una etapa de secado de los cristales húmedos,

en el que el procedimiento de fabricación comprende una etapa de lavado utilizando un disolvente mixto de un buen disolvente y un mal disolvente después de la etapa de cristalización,
en el que el buen disolvente es acetato de isopropilo y el mal disolvente es n-heptano,
65 en el que la proporción del buen disolvente y el mal disolvente en el disolvente mixto es de 25:75 a 35:65 en proporción en volumen, y

en el que la forma cristalina de enzalutamida es de tipo A que tiene picos en el análisis cristalino de rayos X en polvo utilizando un haz de CuK α en $13,2 \pm 0,5$, $16,7 \pm 0,5$, $18,9 \pm 0,5$, $19,8 \pm 0,5$, $21,2 \pm 0,5$, $21,8 \pm 0,5$, $25,4 \pm 0,5$ y $26,4 \pm 0,5$ para un ángulo de difracción de 2θ .

5

[Estructura química 1]



10 <2> El procedimiento de fabricación de la forma cristalina de enzalutamida descrito en el punto <1> anterior, en el que la etapa de lavado se realiza antes de la etapa de secado.

Efectos de la invención

15 Según el procedimiento de fabricación de una forma cristalina de enzalutamida, según la presente invención, es posible obtener una forma cristalina de enzalutamida sin disolvente (cristales de tipo A) en la que se han reducido los cristales que son hemisolvatos de 2-propanol de enzalutamida (cristales de tipo B), sin pasar por una etapa de secado a temperatura elevada y durante un periodo de tiempo largo.

20 Además, es posible obtener cristales de tipo A de enzalutamida en los que se ha reducido también una forma cristalina de enzalutamida que es un solvato con un disolvente distinto del 2-propanol.

Descripción breve de los dibujos

25 La figura 1 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de cristales de tipo A de enzalutamida.
La figura 2 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de cristales de tipo B de enzalutamida.
La figura 3 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de cristales de tipo C de enzalutamida.
La figura 4 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de cristales de tipo D de enzalutamida.
La figura 5 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de cristales de tipo E de enzalutamida.
La figura 6 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de cristales de tipo F de enzalutamida.
30 La figura 7 muestra imágenes de microscopio electrónico de barrido de los cristales de tipo A y los cristales de tipo B de enzalutamida.

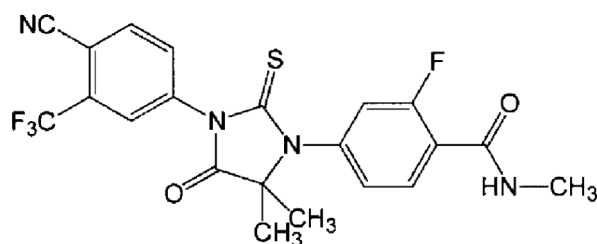
Realizaciones para llevar a cabo la invención

35 En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle, pero la presente invención no queda limitada por la siguiente realización, y se puede realizar cualquier modificación sin apartarse de la esencia de la presente invención.

Además, en la presente memoria descriptiva, “% en peso” y “% en masa” tienen el mismo significado.

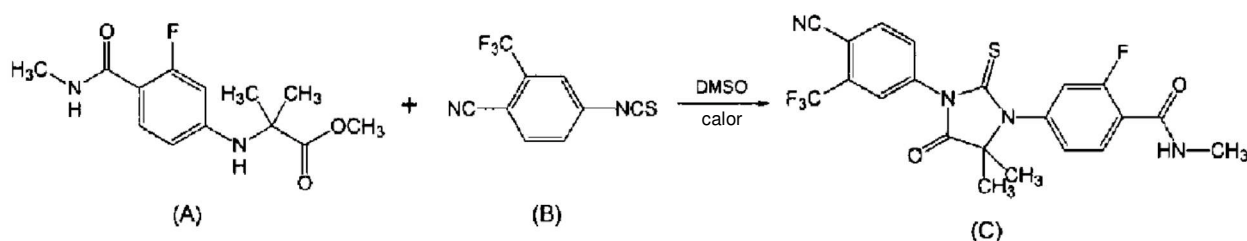
40 La presente invención es un procedimiento de fabricación de una forma cristalina de enzalutamida representada por la siguiente fórmula, que comprende una etapa de cristalización para obtener cristales húmedos de enzalutamida y una etapa de secado de los cristales húmedos, y mediante la inclusión de una etapa de lavado con un disolvente mixto de un buen disolvente y un mal disolvente después de la etapa de cristalización, es posible obtener una forma cristalina de enzalutamida libre de disolvente (cristales de tipo A), en la que se han reducido los cristales que son hemisolvatos de 2-propanol (cristales de tipo B).
45

[Estructura química 2]



- 5 Por ejemplo, la enzalutamida se puede preparar mediante la siguiente reacción. Es decir, la enzalutamida se puede obtener haciendo reaccionar 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoyl-fenilamino)-2-metil-propionato de metilo (en lo sucesivo denominado en algunos casos "compuesto (A)") e isotiocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo (en lo sucesivo denominado en algunos casos "compuesto (B)") en presencia de dimetilsulfóxido (DMSO) mediante calentamiento.

10 [Esquema químico 3]



- 15 Tanto el compuesto (A) como el compuesto (B) se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante el procedimiento conocido dado a conocer en el Documento de Patente 2, pero en la síntesis del compuesto (B) es difícil controlar las impurezas, en particular, las impurezas diméricas. De este modo, cuando se utiliza el siguiente procedimiento de goteo en lugar de un procedimiento de la técnica relacionada en el que se añade tiofosgeno gota a gota a una solución mixta en heptano y agua de 4-ciano-3-trifluorometilfenilamina, es posible obtener el compuesto (B) controlando de manera favorable las impurezas y, por tanto, esto es más preferente.

- 20 El tiofosgeno se disuelve en un disolvente mixto de un disolvente orgánico de base hidrocarburo o un disolvente orgánico de base cloro y agua, y se le añade gota a gota una solución en la que se ha disuelto 4-ciano-3-trifluorometilfenilamina en un disolvente orgánico de base hidrocarburo o un disolvente orgánico de base cloro. A continuación, se lleva a cabo agitación a una temperatura de 0 °C a 30 °C y la fase orgánica se recoge por separación. Después de añadir una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio a la fase orgánica, se extrae la fase acuosa y se lleva a cabo la concentración. Después de añadirle un disolvente orgánico de base hidrocarburo, se llevan a cabo agitación y filtración y, como resultado, se puede obtener el compuesto (B).

- 30 Dado que la reacción transcurre en un sistema de dos fases de líquido-líquido de principio a fin, y es posible controlar de manera favorable las impurezas, que incluyen el exceso de producto de reacción, es posible obtener el compuesto (B) con un rendimiento elevado.

- 35 Como disolvente para disolver el tiofosgeno, es preferente un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico de base hidrocarburo, tal como hexano, un disolvente orgánico de base éter, tal como éter, un disolvente orgánico de base éster de ácido acético, tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo, o un disolvente orgánico de base cloro, tal como cloruro de metileno, y es más preferente un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico de base éster de ácido acético, tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo.

- La proporción de mezcla entre un disolvente de base éster de ácido acético y agua es, preferentemente, de 0,1:1 a 20:1 en una proporción en volumen.

- 40 Como disolvente de la 4-ciano-3-trifluorometilfenilamina, es preferente un disolvente orgánico de base hidrocarburo general, tal como hexano, un disolvente orgánico de base éter, tal como éter, un disolvente orgánico de base éster de ácido acético, tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo, o un disolvente orgánico de base cloro, tal como cloruro de metileno, y es más preferente un disolvente orgánico de base éster de ácido acético, tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo. La concentración de una solución de 4-ciano-3-trifluorometilfenilamina en disolvente de base éster de ácido acético es, preferentemente, de 1 g/ml o menos.

La velocidad de goteo de la solución de 4-ciano-3-trifluorometilanilina en disolvente de base éster de ácido acético es, preferentemente, de 10 litros o menos por minuto.

5 La temperatura de reacción después del goteo es, preferentemente, de -10 °C a 50 °C y, más preferentemente, de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción es, preferentemente, de 0,1 horas a 24 horas y, más preferentemente, de 1 hora o más.

10 La solución acuosa a añadir a la fase orgánica puede ser agua o una solución acuosa básica que contenga una sal de sodio o potasio, y, más preferentemente, es una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio.

10 En lugar del disolvente de base hidrocarburo que se añade después de extraer la fase acuosa y realizar la concentración, se puede añadir agua.

15 Es posible preparar enzalutamida a partir de los compuestos (A) y (B), por ejemplo, siguiendo las siguientes etapas en este orden:

- a. una etapa de agitación después de que los compuestos (A) y (B) se disuelvan en un disolvente mixto de DMSO e IPAC,
- 20 b. una etapa de adición de 2-propanol (IPA) gota a gota,
- c. a continuación, una etapa de recogida de la fase orgánica mediante separación,
- d. una etapa de adición de cristales de siembra de enzalutamida (cristales de tipo A) a la fase orgánica recogida mediante la separación descrita anteriormente,
- e. una etapa de obtención de cristales húmedos de enzalutamida, y
- 25 f. una etapa de secado de los cristales húmedos.

25 En la presente invención, al realizar una etapa de lavado utilizando un disolvente mixto de un buen disolvente y un mal disolvente después de la etapa e. de obtención de cristales húmedos de enzalutamida en el procedimiento de preparación anterior (en lo sucesivo denominada en algunos casos "etapa de cristalización"), es posible obtener una forma cristalina de enzalutamida sin disolvente (cristales de tipo A) en la que se han reducido los cristales de tipo B.

30 Además, si la etapa de lavado se realiza antes de la etapa de secado de los cristales húmedos (en lo sucesivo denominada en algunos casos "etapa de secado"), los cristales de tipo B pueden fácilmente realizar la transición a los cristales de tipo A mediante la etapa de secado en condiciones suaves y, por tanto, esto es preferente.

35 Si los cristales de siembra de los cristales de tipo B están presentes en el sistema, al suspender los cristales de tipo A en presencia de IPA, la transición a los cristales de tipo B se produce fácilmente, incluso a temperatura ambiente. Por esta razón, existe la preocupación de que la transición de los cristales de tipo A a cristales de tipo B tenga lugar en todos los estados, en la etapa de cristalización o entre la etapa de cristalización y la etapa de secado, durante la etapa de secado, o después de la etapa de secado. Por lo tanto, para obtener de forma estable los cristales de tipo A de enzalutamida en los que se han reducido los cristales de tipo B, es necesario realizar la transición de los

40 cristales de tipo B a cristales de tipo A y eliminar el IPA que se convierte en la fuente de cristales de tipo B, mediante secado por calentamiento a presión reducida durante un período de tiempo largo.

45 Sin embargo, al lavar los cristales húmedos con un disolvente mixto de un buen disolvente y un mal disolvente después de la etapa de cristalización, los cristales de tipo B pueden fácilmente realizar la transición a cristales de tipo A. Además, también es posible eliminar el IPA residual en los cristales húmedos, que provoca una transición a cristales de tipo B mediante el lavado. Por lo tanto, es posible evitar la transición de los cristales de tipo A a cristales de tipo B y es posible obtener cristales de tipo A de enzalutamida en los que se han reducido completamente los cristales de tipo B, mediante la etapa de secado en condiciones suaves, sin pasar por una etapa de secado a temperatura elevada y durante un período de tiempo largo.

50 Se cree que los cristales de tipo B en el sistema realizan la transición a cristales de tipo A mediante una transición mediada por disolvente utilizando un disolvente mixto de un buen disolvente y un mal disolvente. Además, se cree que el IPA que queda en los cristales húmedos se elimina como solución de lavado de filtración mediante la sustitución del disolvente por el disolvente mixto.

55 El buen disolvente en el disolvente mixto es un disolvente en el que la solubilidad de los cristales húmedos es de 10 g/l o más a 25 °C y, preferentemente, de 30 g/l o más.

60 De manera específica, el buen disolvente utilizado es el acetato de isopropilo.

60 El mal disolvente en el disolvente mixto es un disolvente en el que la solubilidad de los cristales húmedos es inferior a 5 g/l a 25 °C y, preferentemente, inferior a 1 g/l.

65 De manera específica, el mal disolvente utilizado es n-heptano.

La proporción entre el buen disolvente y el mal disolvente es de 25:75 a 35:65 en proporción en volumen, desde el

punto de vista de la solubilidad.

Como combinación del buen disolvente y el mal disolvente, lo más preferente es un disolvente mixto en el que la proporción en volumen entre acetato de isopropilo y n-heptano sea 30:70.

En la etapa de lavado, los cristales húmedos se suspenden en el disolvente mixto, seguido de agitación. El tiempo de agitación es, preferentemente, de 5 minutos o más, más preferentemente, de 10 minutos o más y, aún más preferentemente, de 15 minutos o más. Además, si se realiza la agitación durante 1 hora, aproximadamente, como límite superior, los cristales de tipo B realizan la transición a cristales de tipo A y, por tanto, esto es suficiente.

La etapa de lavado se puede realizar una vez o el lavado se puede realizar repetidamente dos o más veces eliminando el disolvente después del lavado. Repitiendo el lavado y la eliminación de disolvente, es posible realizar una transición más completa de los cristales de tipo B a cristales de tipo A y la eliminación del IPA restante.

No se requiere calentamiento durante la agitación y la temperatura es, preferentemente, de 0 °C a 40 °C y, más preferentemente, de 5 °C a 30 °C.

Después de la etapa de lavado, preferentemente, se realiza la etapa de secado.

En la etapa de secado, se realiza el secado a presión reducida, preferentemente, a una temperatura externa de 25 °C a 65 °C y, más preferentemente, a una temperatura externa de 45 °C a 55 °C. El tiempo de secado es, preferentemente, de 1 hora a 68 horas.

Además, incluso en el caso de que se lleve a cabo la etapa de lavado utilizando el disolvente mixto, o en lugar de la etapa de lavado, se utilice el disolvente mixto del buen disolvente y el mal disolvente en lugar de IPA como disolvente utilizado en la etapa de cristalización, es posible obtener los cristales de tipo A de enzalutamida deseados.

Como forma cristalina de enzalutamida, además de los cristales de tipo A sin disolvente y los cristales de tipo B que son hemisolvatos de 2-propanol, según el disolvente utilizado, están presentes los cristales de tipo C que son hemisolvatos de metanol, cristales de tipo D que son monosolvatos de dioxano, cristales de tipo E que son hemisolvatos de dioxano y cristales de tipo F que son monosolvatos de dimetilsulfóxido.

Para estos cristales de tipo C a cristales de tipo E, realizando una purificación en suspensión utilizando un disolvente mixto de un buen disolvente y un mal disolvente de la misma manera que en los cristales de tipo B, los cristales de tipo C a los cristales de tipo E pueden realizar la transición a cristales de tipo A. Además, es posible eliminar los disolventes que constituyen los cristales de tipo C a los cristales de tipo E, es decir, metanol y dioxano de los cristales húmedos.

Además, como disolvente mixto en la etapa de lavado utilizado en la obtención de cristales de tipo A de enzalutamida en los que se han reducido los cristales de tipo C a cristales de tipo E, se puede utilizar el mismo disolvente que el disolvente mixto utilizado para la reducción de los cristales de tipo B.

La identificación de los cristales de tipo A, los cristales de tipo B y los cristales de tipo C a los cristales de tipo F de enzalutamida se puede realizar mediante RMN de ^1H , análisis elemental y difracción de rayos X de polvo (XRD), y se pueden confirmar las propiedades térmicas mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC, *differential scanning calorimetry*).

Ejemplos

En lo sucesivo la presente invención se describirá específicamente con referencia a los ejemplos, pero la presente invención no queda limitada por los mismos.

<Procedimiento de evaluación>

En estos ejemplos, en la forma cristalina obtenida, se realizaron la medición de RMN de ^1H mediante un aparato de resonancia magnética nuclear (JNM-ECS400, fabricado por JEOL, Ltd., 400 MHz), la medición de XRD mediante un aparato de difracción de rayos X de polvo (Miniflex, fabricado por Rigaku Corporation), la medición mediante un aparato de análisis elemental (Micro cube fabricado por Elementar Analysensysteme GmbH y el cromatograma iónico ICS-3000 fabricado por Thermo Fisher Scientific Inc.) y medición de DSC mediante un calorímetro diferencial de barrido (Q2000 V24.4 Build 116, fabricado por Ta Instruments).

Como disolvente para la RMN de ^1H , se utilizó DMSO- d_6 para los cristales de tipo A a los cristales de tipo E, y se utilizó $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ para los cristales de tipo F.

Las condiciones de la medición de XRD fueron las siguientes.

Rayos X: CuK α , tensión-corriente: 30 kV - 15 mA, intervalo de medición: $2\theta = 0^\circ$ a 35° , velocidad de rastreo: $2^\circ/\text{min}$, amplitud de rendija de divergencia: variable, amplitud de rendija de dispersión: $4,2^\circ$, amplitud de la rendija de fotorrecepción: 0,3 mm, error de medición: $\pm 0,5^\circ$

Las condiciones de la medición de DSC fueron las siguientes.

Intervalo de temperatura: de 20°C a 230°C , velocidad de barrido: $10^\circ\text{C}/\text{min}$, atmósfera de medición: gas N_2 (40 ml/min), crisol de muestra fabricado de acero inoxidable, completamente sellado.

(Ejemplo 1) Síntesis de isotiocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo

Se preparó una solución acuosa (56 ml)/acetato de isopropilo (IPAc) (20 ml) de tiofosgeno (14,9 g), y se le añadió gota a gota una solución obtenida disolviendo 4-ciano-3-trifluorometilfenilamina (20 g) en una solución de IPAc (90 ml) durante un período de 30 minutos. La temperatura interna era de 4°C . Después de agitar durante 5 minutos a la temperatura interna de 4°C , se dejó reposar el producto resultante durante 30 minutos o más y se separó la fase acuosa. La fase orgánica obtenida se concentró a presión reducida, a continuación, se añadió n-heptano al residuo concentrado y se concentró adicionalmente a presión reducida para obtener 80 ml o menos. Se añadió IPAc (1 ml) al residuo concentrado obtenido y el producto resultante se agitó a una temperatura interna de 40°C durante 5 minutos. Se le añadieron cristales de siembra (10 mg) a 25°C , a continuación, se agitó durante 1 hora, seguido de agitación a una temperatura interna de 4°C y filtración, para obtener isotiocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo (22,1 g).

(Ejemplo 2) Síntesis de cristales de tipo A de enzalutamida

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoyl-fenilamino)-2-metil-propionato de metilo (33,0 g) e isotiocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo (56,1 g) obtenido en el ejemplo 1, en un disolvente mixto de dimetilsulfóxido (DMSO) (33 ml) e IPAc (66 ml), a continuación, la temperatura interna se elevó hasta una temperatura de 75°C a 85°C , seguido de agitación a la misma temperatura durante 12 horas o más. Una vez finalizada la reacción, se le añadió gota a gota metanol (4,95 ml) a una temperatura de 55°C a 80°C , y el producto resultante se agitó a la misma temperatura durante un período de 60 minutos a 90 minutos. A continuación, después de enfriar hasta una temperatura de 15°C a 25°C , el producto resultante se diluyó con IPAc (198 ml) y agua purificada (99 ml), a continuación, se agitó a la misma temperatura durante un período de 10 minutos a 30 minutos y se dejó en reposo durante un período de 30 minutos a 45 minutos. Se le añadió lentamente gota a gota 2-propanol (IPA) (49,5 ml) a una temperatura interna de 15°C a 25°C para destruir la emulsión. La fase orgánica se recogió por separación y la interfase se lavó con IPAc (15 ml).

La fase orgánica separada se concentró a presión reducida, de manera que la cantidad de la solución pasó a ser de, aproximadamente, 165 ml. La solución después de la concentración se calentó hasta una temperatura de 80°C a 85°C y se agitó a la misma temperatura durante un período de 30 minutos a 60 minutos para disolver completamente la suspensión.

Se añadió IPA (330 ml), sometido previamente a filtración para depuración a una temperatura de 60°C a 70°C , a la solución después de la concentración mientras se mantenía la temperatura a 70°C o superior. La concentración se llevó a cabo a presión ordinaria, de manera que la cantidad de la solución pasó a ser de, aproximadamente, 660 ml. Se añadió IPA (165 ml), sometido previamente a filtración para depuración a una temperatura de 60°C a 70°C , a la solución después de la concentración mientras se mantenía la temperatura a 70°C o superior. La concentración se llevó a cabo a presión ordinaria, de manera que la cantidad de la solución de la misma pasó a ser de, aproximadamente, 264 ml.

La temperatura interna se ajustó a un intervalo de 75°C a 85°C y se le añadieron cristales de siembra, seguido de enfriamiento hasta una temperatura interna de 55°C a 65°C a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{hora}$ a $20^\circ\text{C}/\text{hora}$, y agitación a la misma temperatura durante un período de 30 minutos a 60 minutos. A continuación, el producto resultante se enfrió hasta una temperatura interna de 0°C a 10°C a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{hora}$ a $20^\circ\text{C}/\text{hora}$. Después de confirmar que la temperatura interna alcanzó de 0°C a 10°C , la suspensión se filtró y se lavó con IPA (138 ml). Esta operación se realizó dos veces.

A continuación, se le añadió una solución (99 ml, aproximadamente) de IPAc/n-heptano = 3:7 (proporción en volumen) preparada anteriormente, seguido de agitación a una temperatura de 5°C a 30°C durante 10 minutos. Una vez finalizada la agitación, se realizó la eliminación del disolvente. Esta operación se realizó dos veces. Posteriormente, se le añadió una solución (165 ml, aproximadamente) de IPAc/n-heptano = 3:7 (proporción en volumen) preparada anteriormente, seguido de agitación a una temperatura de 20°C a 30°C durante 1 hora o más. Una vez finalizada la agitación, se realizó la eliminación del disolvente y los cristales obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura externa de 45°C a 55°C durante 240 minutos. Los cristales de tipo A de enzalutamida obtenidos pesaron 45,79 g y el rendimiento fue del 80,2 %.

Los resultados de RMN de ^1H de los cristales de tipo A obtenidos se muestran a continuación, los resultados del análisis elemental de los cristales de tipo A obtenidos se muestran en la tabla 1, los resultados de una medición de XRD de los cristales de tipo A obtenidos se muestran en la figura 1 y los valores de 2θ de los máximos de los picos del espectro XRD de los cristales de tipo A obtenidos se muestran a continuación, respectivamente. Además, en el análisis por DSC, se observó un pico endotérmico cerca de los 200 °C.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) = 1,55 (6H, s), 2,81 (3H, d, J = 4,8 Hz), 7,34 (1H), 7,43 (1H), 7,79 (1H), 8,09 (1H), 8,30 (1H), 8,41 (1H), 8,46 (1H)

XRD: 2θ (°) = 13,2, 16,7, 18,9, 19,8, 21,2, 21,8, 25,4, 26,4

[Tabla 1]

Elemento	C	H	N	O	S	F
Valor teórico	54,31	3,47	12,06	6,89	6,90	16,36
Valor medido	54,21	3,44	12,04	-	6,89	16,31

(Ejemplo de referencia 1-1) Síntesis de cristales de tipo B de enzalutamida

En atmósfera de nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente una solución de cristales pequeños (10,0 g) de cristales de tipo A de enzalutamida en IPA (80 ml). Se le añadieron cristales de siembra (10,2 mg = 0,1 % en masa) de cristales de tipo B de enzalutamida a una temperatura de 20 °C a 30 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 4 días. Después de la agitación, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. A continuación, los cristales precipitados se lavaron con IPA (10 ml) y se secaron a presión reducida a 55 °C durante 4 horas, aproximadamente, para obtener 10,3 g de cristales de tipo B de enzalutamida, que eran hemisolvatos de IPA. El rendimiento fue del 96,2 %

Los resultados de RMN de ^1H de los cristales de tipo B obtenidos se muestran a continuación, los resultados del análisis elemental de los cristales de tipo B obtenidos se muestran en la tabla 2, los resultados de una medición de XRD de los cristales de tipo B obtenidos se muestran en la figura 2 y los valores de 2θ de los máximos de los picos del espectro XRD de los cristales de tipo B obtenidos se muestran a continuación, respectivamente. Además, en el análisis por DSC, se observaron picos endotérmicos cerca de 109 °C y 200 °C.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) = 1,04 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,55 (6H, s), 2,81 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,77 (0,5H, m), 4,36 (0,5H, d, J = 4,4 Hz), 7,34 (1H), 7,43 (1H), 7,79 (1H), 8,09 (1H), 8,30 (1H), 8,41 (1H), 8,46 (1H)

XRD: 2θ (°) = 4,6, 7,4, 9,1, 10,8, 13,6, 14,8, 16,2, 20,9, 23,4, 25,6

[Tabla 2]

Elemento	C	H	N	O	S	F
Valor teórico	54,65	4,08	11,33	8,09	6,48	15,37
Valor medido	54,50	4,10	11,31	-	6,48	15,37

(Ejemplo 3) Transición de cristales de tipo B de enzalutamida a cristales de tipo A

En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una solución mixta de acetato de isopropilo (3,0 ml), que era un buen disolvente, y n-heptano (7,0 ml), que era un mal disolvente, para los cristales de tipo B de enzalutamida (2,0 g), a una temperatura interna de 20 °C a 30 °C durante 1 hora o más. Después de la agitación, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con n-heptano (4,0 ml). Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida a 55 °C durante 3 horas, mediante lo cual se obtuvieron cristales de tipo A de enzalutamida.

En la figura 7 se muestran las imágenes de microscopio electrónico de barrido de los cristales de tipo A y los cristales de tipo B de enzalutamida obtenidos. A partir de esto, se descubrió que, mientras que los cristales de tipo A sin disolvente eran cristales cúbicos, los cristales de tipo B, que eran hemisolvatos de IPA, eran cristales aciculares.

(Ejemplo de referencia 1-2) Dependencia con el tiempo de la etapa de lavado

Se obtuvieron cristales de tipo A de enzalutamida de la misma manera que anteriormente (ejemplo 3), excepto por que se cambió el tiempo de agitación de la solución mixta de acetato de isopropilo (3,0 ml), que era un buen disolvente, y n-heptano (7,0 ml), que era un mal disolvente, a 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos o 1 hora.

En el espectro XRD de los cristales obtenidos, a partir de cada valor de la integral del pico derivado de los cristales de tipo A y el pico derivado de IPA, se determinó el contenido de IPA y la proporción de la presencia de cristales de tipo A y cristales de tipo B. En este caso, dado que los cristales de tipo B son hemisolvatos de IPA, el contenido de IPA corresponde a 1/2 equivalente molar del contenido de cristales de tipo B. Los resultados se muestran en la tabla

3. A partir de los mismos, incluso en un caso en el que se realizó una etapa de lavado utilizando el disolvente mixto del buen disolvente y el mal disolvente durante 1 minuto, se descubrió que se producía la transición de los cristales de tipo B a cristales de tipo A de enzalutamida. Además, si la etapa de lavado se realizaba durante 5 minutos o más, el 95 % o más de los cristales de tipo B realizaban la transición a cristales de tipo A, y si la etapa de lavado se realizaba durante 15 minutos o más, los cristales de tipo B realizaban la transición completa a cristales de tipo A. Además, en la tabla 3, "N. D." indica que el contenido no fue detectado.

[Tabla 3]

Tiempo de agitación	Contenido de IPA	Cristales de tipo A:cristales de tipo B
- (en el caso de que los cristales de tipo B sean el 100 %)	60770 ppm	0:100
1 minuto	26980 ppm	55,6:44,4
5 minutos	2672 ppm	95,6:4,4
15 minutos	N. D.	100:0
30 minutos	N. D.	100:0
1 hora	N. D.	100:0

10 (Ejemplo de referencia 2) Síntesis de cristales de tipo C de enzalutamida

En una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución de cristales pequeños (10,0 g) de cristales de tipo A de enzalutamida en metanol (45 ml) hasta una temperatura interna de 50 °C a 60 °C y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de la agitación, se añadió gota a gota n-heptano (105 ml) a una temperatura interna cercana a 50 °C durante un período de 45 minutos, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos o más. Después de la agitación, el producto resultante se enfrió hasta una temperatura interna de 20 °C a 30 °C y se agitó a la misma temperatura durante toda la noche. Para obtener el producto precipitado, se realizó la decantación y la concentración a presión reducida a 40 °C o menos, mediante lo cual se eliminó por completo el disolvente.

20 Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida a temperatura ambiente, mediante lo cual se obtuvieron 8,86 g de cristales de tipo C de enzalutamida, que eran hemisolvatos de metanol. El rendimiento fue del 86,0 %.

Los resultados de RMN de ¹H de los cristales de tipo C obtenidos se muestran a continuación, los resultados del análisis elemental de los cristales de tipo C obtenidos se muestran en la tabla 4, los resultados de una medición de XRD de los cristales de tipo C obtenidos se muestran en la figura 3 y los valores de 2θ de los máximos de los picos del espectro de XRD de los cristales de tipo C obtenidos se muestran a continuación, respectivamente. Además, en el análisis por DSC, se observaron picos endotérmicos cerca de 137 °C, 142 °C y 200 °C.

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) = 1,55 (6H, s), 2,81 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,17 (1,5H, d, J = 5,2 Hz), 4,11 (0,5H, c, J = 5,2 Hz), 7,34 (1H), 7,43 (1H), 7,79 (1H), 8,09 (1H), 8,30 (1H), 8,41 (1H), 8,46 (1H)
XRD: 2θ (°) = 4,8, 9,6, 11,2, 13,8, 15,8, 16,7, 18,1, 22,6, 24,2, 25,4

[Tabla 4]

Elemento	C	H	N	O	S	F
Valor teórico	53,75	3,78	11,66	8,33	6,67	15,82
Valor medido	53,43	3,74	11,75	-	6,72	15,87

35 (Ejemplo 4) Transición de cristal de tipo C de enzalutamida a cristal de tipo A

En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una solución mixta de acetato de isopropilo (0,45 ml), que era un buen disolvente, y n-heptano (1,05 ml), que era un mal disolvente, para los cristales de tipo C de enzalutamida (0,3 g), a una temperatura interna de 50 °C a 60 °C durante 1 hora o más. Después de la agitación, el producto resultante se enfrió hasta una temperatura interna de 20 °C a 30 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos o más. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con n-heptano (1,0 ml). Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida a 25 °C durante 4 horas, mediante lo cual se obtuvieron cristales de tipo A de enzalutamida.

45 (Ejemplo de referencia 3) Síntesis de cristales de tipo D de enzalutamida

En una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución de cristales pequeños (6,0 g) de cristales de tipo A de enzalutamida en dioxano (30 ml) hasta una temperatura interna cercana a los 70 °C, y se confirmó la disolución.

Después de confirmar la disolución, el producto resultante se enfrió lentamente hasta cerca de 15 °C. En este momento, se observó la precipitación de cristales cerca de los 20 °C. El producto resultante se agitó a una temperatura interna de 15 °C durante toda la noche y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. A continuación, los cristales precipitados se lavaron con dioxano (6 ml) y se secaron a presión reducida a temperatura ambiente durante 1 hora, mediante lo cual se obtuvieron 4,72 g de cristales de tipo D de enzalutamida, que eran monosolvatos de dioxano. El rendimiento fue del 66,1 %.

Los resultados de RMN de ^1H de los cristales de tipo D obtenidos se muestran a continuación, los resultados del análisis elemental de los cristales de tipo D obtenidos se muestran en la tabla 5, los resultados de una medición de XRD de los cristales de tipo D obtenidos se muestran en la figura 4 y los valores de 2θ de los máximos de los picos del espectro XRD de los cristales de tipo D obtenidos se muestran a continuación, respectivamente.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) = 1,55 (6H, s), 2,81 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,57 (8H, s), 7,34 (1H), 7,43 (1H), 7,79 (1H), 8,09 (1H), 8,30 (1H), 8,41 (1H), 8,46 (1H)
XRD: 2θ (°) = 10,7, 14,1, 14,8, 15,4, 18,2, 21,4, 24,1

[Tabla 5]

Elemento	C	H	N	O	S	F
Valor teórico	54,34	4,38	10,14	11,58	5,80	13,75
Valor medido	54,25	4,40	10,33	-	5,91	14,04

(Ejemplo 5) Transición de cristales de tipo D de enzalutamida a cristales de tipo A

En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una solución mixta de acetato de isopropilo (0,45 ml), que era un buen disolvente, y n-heptano (1,05 ml), que era un mal disolvente, para los cristales de tipo D de enzalutamida (0,3 g), a una temperatura interna de 70 °C a 80 °C durante 1 hora o más. Después de la agitación, el producto resultante se enfrió hasta una temperatura interna de 20 °C a 30 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos o más. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con n-heptano (1,0 ml). Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida a 25 °C durante 2 horas, mediante lo cual se obtuvieron cristales de tipo A de enzalutamida.

(Ejemplo de referencia 4) Síntesis de cristales de tipo E de enzalutamida

En una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución de cristales pequeños (10,0 g) de cristales de tipo A de enzalutamida en dioxano (30 ml) hasta una temperatura interna de 55 °C y se agitó a la misma temperatura. Después de la agitación, se le añadió gota a gota n-heptano (70 ml) a una temperatura interna de 50 °C a 60 °C durante un período de 45 minutos o más. Después de terminar el goteo, el producto resultante se enfrió hasta una temperatura interna de 20 °C a 30 °C y se agitó a la misma temperatura durante toda la noche. Después de la agitación, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales precipitados se lavaron con n-heptano y se secaron a presión reducida a temperatura ambiente durante 2 horas, mediante lo cual se obtuvieron 10,71 g de cristales de tipo E de enzalutamida, que eran hemisolvatos de dioxano. El rendimiento fue del 97,8 %.

Los resultados de RMN de ^1H de los cristales de tipo E obtenidos se muestran a continuación, los resultados del análisis elemental de los cristales de tipo E obtenidos se muestran en la tabla 6, los resultados de una medición de XRD de los cristales de tipo E obtenidos se muestran en la figura 5 y los valores de 2θ de los máximos de los picos del espectro XRD de los cristales de tipo E obtenidos se muestran a continuación, respectivamente. Además, en el análisis por DSC, se observaron picos endotérmicos cerca de 118 °C y 200 °C.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) = 1,55 (6H, s), 2,80 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,57 (4H, s), 7,34 (1H), 7,43 (1H), 7,79 (1H), 8,09 (1H), 8,30 (1H), 8,41 (1H), 8,46 (1H)
XRD: 2θ (°) = 11,7, 13,3, 17,5, 20,9, 23,6, 29,0

[Tabla 6]

Elemento	C	H	N	O	S	F
Valor teórico	54,33	3,96	11,02	9,44	6,31	14,94
Valor medido	54,32	4,02	11,00	-	6,27	14,93

(Ejemplo 6) Transición de cristal de tipo E de enzalutamida a cristal de tipo A

En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una solución mixta de acetato de isopropilo, que era un buen disolvente, y n-heptano, que era un mal disolvente, para los cristales de tipo E de enzalutamida (0,2 g), a una temperatura interna de 70 °C a 80 °C durante 1 hora o más. Después de la agitación, el producto resultante se enfrió hasta una

temperatura interna de 20 °C a 30 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos o más. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con n-heptano (1,0 ml). Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida a 25 °C durante 4 horas, mediante lo cual se obtuvieron cristales de tipo A de enzalutamida.

(Ejemplo de referencia 5) Síntesis de cristal de tipo F de enzalutamida

En una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución de cristales pequeños (30,0 g) de cristales de tipo A de enzalutamida en DMSO (30 ml) hasta una temperatura interna cercana a los 100 °C y se confirmó la disolución de los cristales. Después de confirmar la disolución, el producto resultante se enfrió hasta una temperatura interna cercana a los 40 °C y se confirmó la precipitación de cristales. A continuación, el producto resultante se enfrió hasta una temperatura interna cercana a los 25 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración a la misma temperatura y se lavaron con DMSO (40 ml). Los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida a 55 °C durante toda la noche, mediante lo cual se obtuvieron 7,2 g de cristales de tipo F de enzalutamida, que eran monosolvatos de DMSO. El rendimiento fue del 20,5 %.

Los resultados de RMN de ^1H de los cristales de tipo F obtenidos se muestran a continuación, los resultados del análisis elemental de los cristales de tipo F obtenidos se muestran en la tabla 7, los resultados de una medición de XRD de los cristales de tipo F obtenidos se muestran en la figura 6 y los valores de 2θ de los máximos de los picos del espectro XRD de los cristales de tipo F obtenidos se muestran a continuación, respectivamente.

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$, 400 MHz): δ (ppm) = 1,62 (6H, s), 2,62 (6H, s), 3,07 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 6,74 (1H, m), 7,15 (1H), 7,25 (1H), 7,83 (1H), 7,95 (1H), 7,99 (1H), 8,28 (1H)
XRD: 2θ (°) = 17,1, 20,2, 24,6

[Tabla 7]

Elemento	C	H	N	O	S	F
Valor teórico	50,91	4,09	10,33	8,85	11,82	14,01
Valor medido	50,41	4,15	10,19	-	11,85	13,81

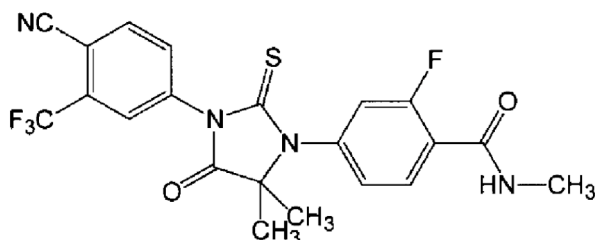
Si bien la presente invención se ha descrito en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, será evidente para un experto en la materia que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma. La presente solicitud se basa en la Solicitud de Patente Japonesa No. 2015-109805 presentada el 29 de mayo de 2015 y el contenido se incorpora en la presente memoria descriptiva por referencia.

Aplicabilidad Industrial

Según la presente invención, es posible obtener cristales de enzalutamida sin disolvente en los que los cristales solvatados se han reducido en condiciones suaves.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de una forma cristalina de enzalutamida:



5 que comprende una etapa de cristalización para obtener cristales húmedos de enzalutamida y una etapa de secado de los cristales húmedos.

10 en el que el procedimiento de producción comprende una etapa de lavado utilizando un disolvente mixto de un buen disolvente y un mal disolvente después de la etapa de cristalización,
 en el que el buen disolvente es acetato de isopropilo y el mal disolvente es n-heptano,
 en el que la proporción entre el buen disolvente y el mal disolvente en el disolvente mixto es de 25:75 a 35:65 en proporción en volumen, y
 en el que la forma cristalina de enzalutamida es de tipo A que tiene picos en el análisis cristalino de rayos X en polvo
 15 utilizando un haz de CuK α en $13,2 \pm 0,5$, $16,7 \pm 0,5$, $18,9 \pm 0,5$, $19,8 \pm 0,5$, $21,2 \pm 0,5$, $21,8 \pm 0,5$, $25,4 \pm 0,5$ y $26,4 \pm 0,5$ para un ángulo de difracción de 2θ .

Fig. 1

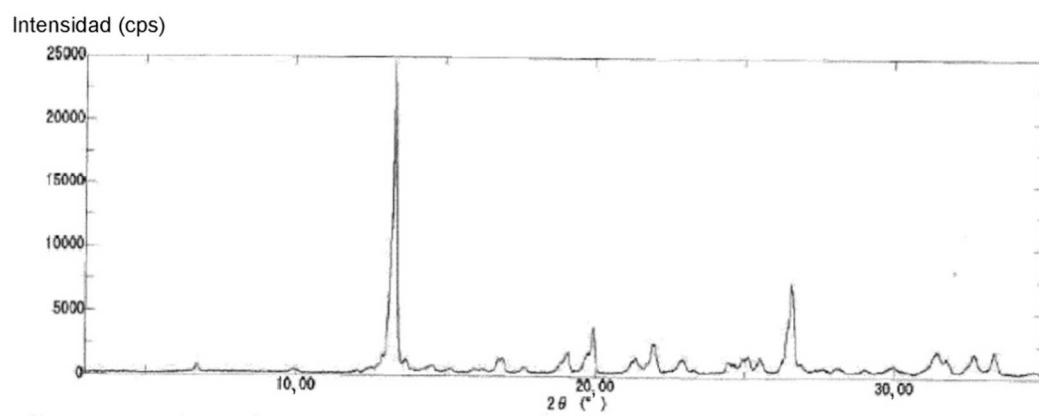


Fig. 2

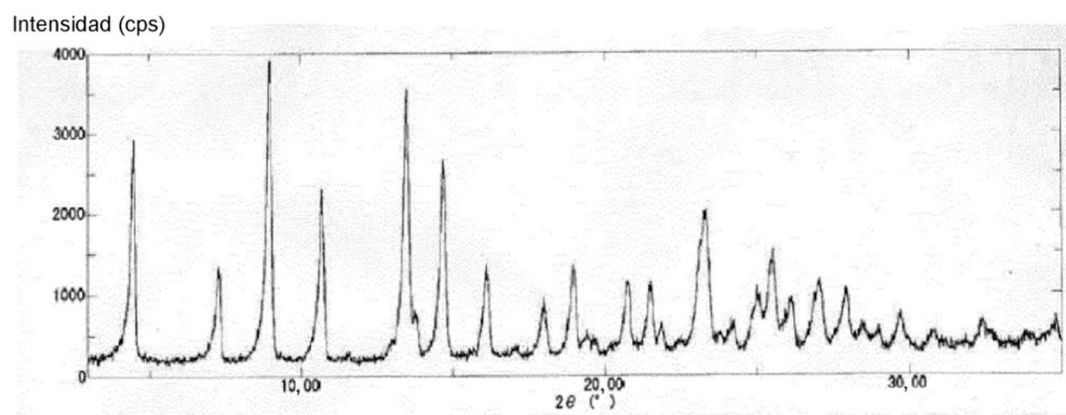


Fig. 3

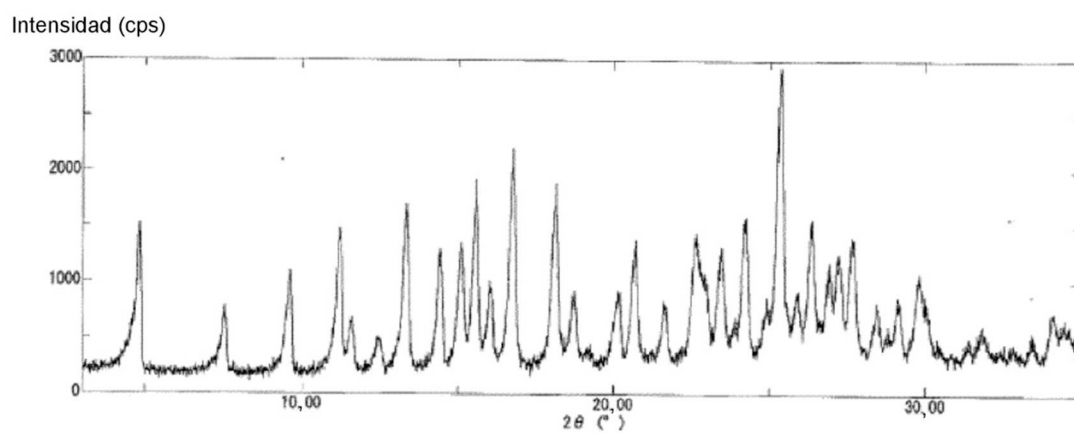


Fig. 4

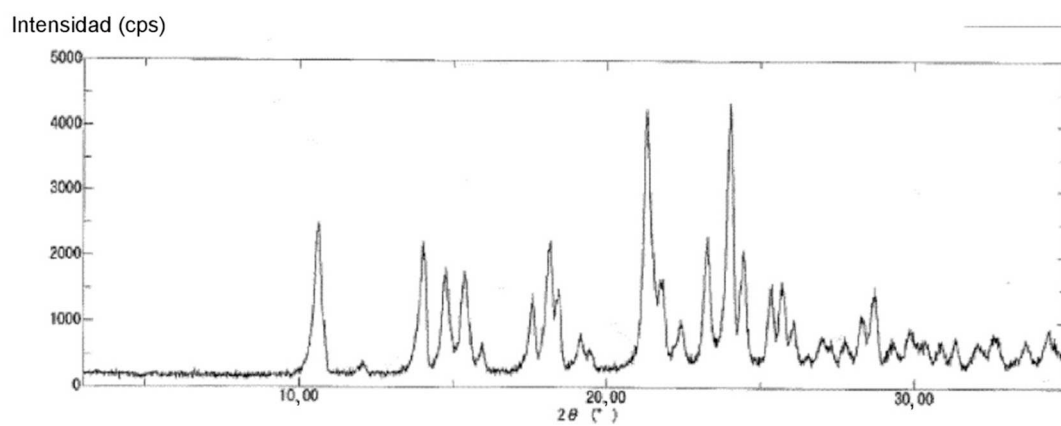


Fig. 5

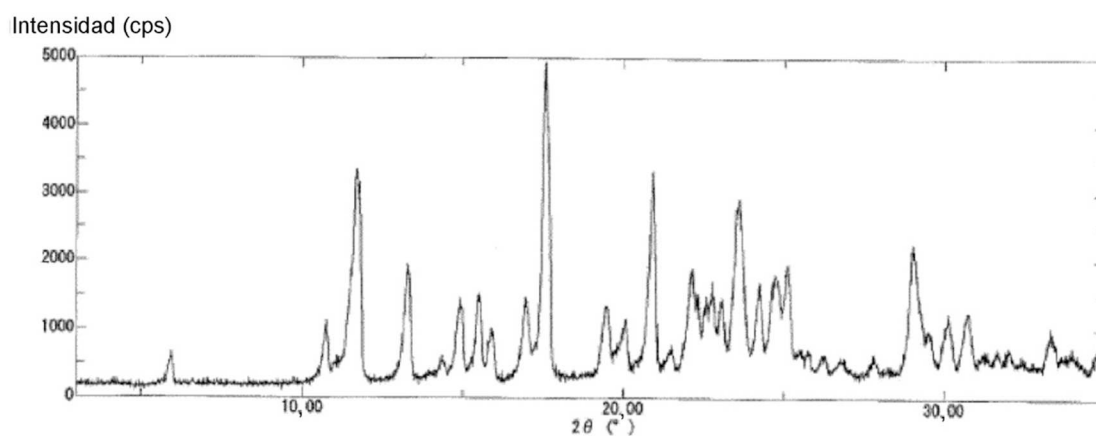


Fig. 6

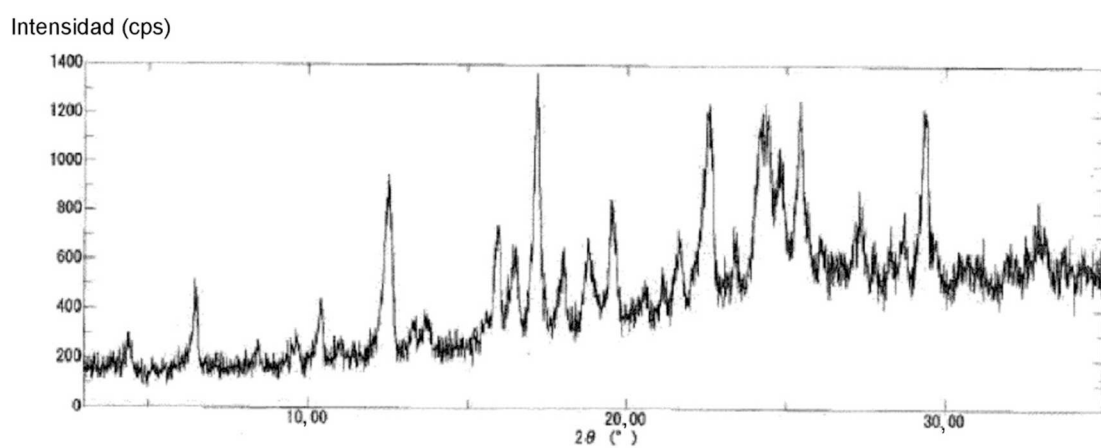
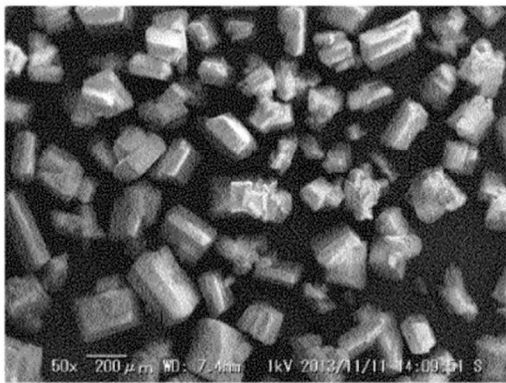
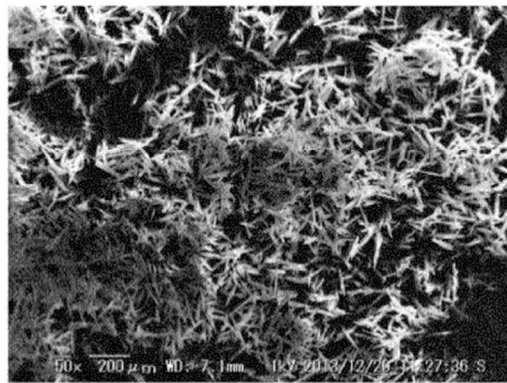


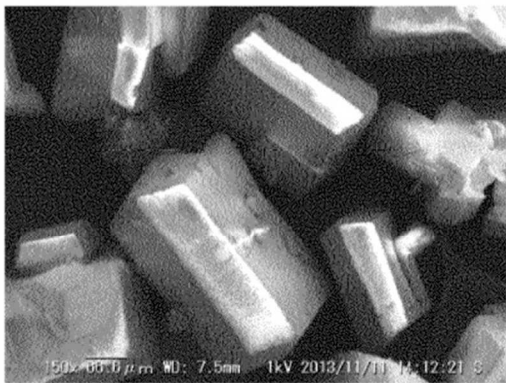
Fig. 7



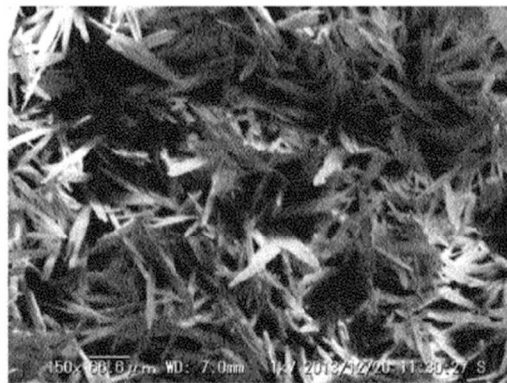
Cristal de tipo A



Cristal de tipo B



Cristal de tipo A (aumentado)



Cristal de tipo B (aumentado)

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- JP 2008540523 T
- JP 2013520519 T
- WO 2014041487 A
- JP 2015109805 A