

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 786**

51 Int. Cl.:
C07D 277/56 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08005934 .8**
96 Fecha de presentación: **18.06.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1956015**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **POLIMORFO DE ÁCIDO 2-(3-CIANO-4-ISOBUTILOXIFENIL)-4-METIL-5-TIAZOLOCARBOXÍLICO Y MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN.**

30 Prioridad:
19.06.1998 JP 17307998

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.01.2012

73 Titular/es:
TEIJIN PHARMA LIMITED
2-1, KASUMIGASEKI 3-CHOME CHIYODA-KU
TOKYO 100-0013, JP

72 Inventor/es:
Matsumoto, Koichi;
Watanabe, Kenzo;
Hiramatsu, Toshiyuki y
Kitamura, Mitsutaka

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 371 786 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

Polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico y método para su preparación.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una técnica para controlar los polimorfos, que es importante en el caso en el que una composición farmacéutica que contiene un compuesto útil como fármaco, se proporciona de una manera cualitativamente estable. Más particularmente, se refiere a un método de producir un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico. Este compuesto tiene una actividad para regular la biosíntesis de ácido úrico *in vivo*, y puede utilizarse como agente terapéutico para la hiperuricemia.

Antecedentes de la técnica

10 Cuando un cierto compuesto forma dos o más estados cristalinos, estos diferentes estados cristalinos se denominan polimorfismos. Se sabe generalmente que la estabilidad varía con cada polimorfo (forma de cristal) del polimorfismo. Por ejemplo, la Publicación de Patente Japonesa No Examinada (KOKAI) N° 62-226980, describe que dos polimorfos de hidrocloreuro de prazosín, tienen cada uno una estabilidad diferente, lo que ejerce una influencia sobre los resultados de la estabilidad de almacenamiento a largo plazo. También la Publicación de Patente Japonesa No
15 Examinada (KOKAI) N° 64-71816 describe que, uno específico entre diferentes polimorfos de hidrocloreuro de buspirona tiene ventajas, ya que retiene sus propiedades físicas específicas bajo condiciones de almacenamiento o fabricación.

20 Como se describió anteriormente, un polimorfo específico es superior en estabilidad, a veces. De acuerdo con esto, en el caso en el que existe una pluralidad de polimorfos, es importante desarrollar una técnica para producir preferentemente cada polimorfo. Particularmente, en el caso en el que se produce una composición farmacéutica que contiene un compuesto útil como fármaco, es adecuado controlar los polimorfismos, de tal forma que se formule una composición farmacéutica que contenga solo un polimorfo específico, que sea superior.

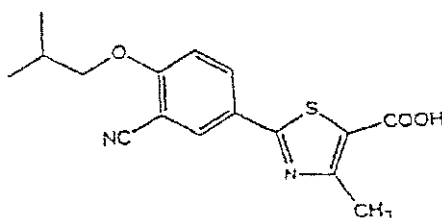
25 El Documento JP-A-6345724 describe un método para "obtener un derivado de 2-(3-cianofenil)tiazol o sus sales, útil como inhibidor, etc., de la xantina oxidasa, en tres etapas, comenzando a partir de 4-nitrobenzonitrilo, y haciendo pasar el compuesto a través de una nueva 4-alcoxi-3-cianobencenocarbotoamida durante su curso."

El Documento JP-A-10045733 describe un método para "obtener el compuesto sujeto útil como un intermediario para producir una medicina que tiene actividad inhibidora contra la xantina oxidasa, haciendo reaccionar un derivado de fenol específico, en presencia de hexametilentetramina y un ácido polifosfórico."

30 El Documento EP513379 describe "una composición farmacéutica para tratar la gota, la hiperuricemia y otras, que contiene un compuesto eficaz de una nueva categoría, es decir, un derivado 2-ariltiazol representado por la fórmula general (I), en la que Ar representa piridilo, tienilo, furilo, naftilo o fenilo (no) sustituidos; X representa hidrógeno, alquilo o carboxilo protegido opcionalmente; e Y representa hidrógeno, alquilo o hidroxilo o carbonilo protegidos opcionalmente.

35 Hasegawa, Masaichi. "A facile one-pot síntesis of 4-alcoxy-1,3-benzenedicarbonitrile" Heterocycles (1998), 47(2), 857-864, describe la preparación de un ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico. "La introducción de un grupo ciano en el 4-nitrobenzonitrilo con KCN en DMSO seco, seguido de ramificación con haluro de alquilo para obtener los intermediarios necesarios, 4-alcoxi-1,3-benzenedicarbonitrilos, con buen rendimiento."

Como se describe en la Publicación Internacional WO92/09279, se sabe que el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico representado por la siguiente fórmula, tiene una actividad para inhibir la xantina oxidasa.



40 Sin embargo, la publicación arriba mencionada no describe polimorfismos, y de ese modo, la forma de cristal del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico estudiada en la publicación no está clara. Solo se asume de la operación experimental descrita en ella, que es un etanolato. La evaluación de la actividad descrita en dicha publicación no está conducida en un estado sólido y, de ese modo, no existe una descripción sobre las
45 características del polimorfo.

El polimorfismo no tiene sentido a no ser que las propiedades físicas sólidas ejerzan una influencia sobre la actividad biológica, las propiedades físico-químicas o el método de fabricación industrial de la sustancia. Por ejemplo, cuando se utiliza como una preparación sólida en animales, es importante que la presencia o ausencia de polimorfismos se confirme por adelantado, y que se desarrolle una técnica para producir selectivamente un polimorfo deseado. En el caso en el que la sustancia se almacene durante un periodo largo de tiempo, un problema es como puede ser retenida de una manera estable la forma del cristal. Es también un objetivo importante que se desarrolle una técnica para producir la forma de cristal de una manera que sea industrialmente fácil y reproducible.

Descripción de la invención

De acuerdo con esto, un objetivo de la presente invención es confirmar el polimorfo cristalino del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, y proporcionar una técnica para producir selectivamente los diversos polimorfos deseados si el polimorfismo está presente después de confirmar la presencia o ausencia de polimorfismo.

Los presentes inventores han estudiado intensamente, y han encontrado que al menos seis polimorfismos incluyendo un compuesto amorfo y un solvato están presentes para el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico. Se ha observado que el solvato incluye dos miembros (metanolato e hidrato). También se ha observado que todos los polimorfos diferentes del compuesto amorfo, exhiben patrones de poder de difracción de rayos X (XRD) característicos. Cada polimorfo tiene un valor específico 2θ . Incluso en el caso en el que dos o más polimorfos estén presentes simultáneamente, el contenido de alrededor del 0,5% puede detectarse mediante análisis de poder de difracción de rayos X.

Cada uno de los polimorfos incluidos en el compuesto amorfo exhibe un patrón de absorción característico en un análisis de espectroscopia de infrarrojos (IR). Además, algunas veces, cada polimorfo exhibe un diferente punto de fusión. En este caso, el polimorfismo también puede analizarse mediante escáner de calorimetría diferencial (DSC).

También los presentes inventores han estudiado un método para producir esos polimorfos y han encontrado una técnica para obtener ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico en la forma de cristal deseado.

Así, la presente descripción proporciona un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (denominado a partir de aquí cristal A), que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión de 2θ de alrededor de 6,62, 7,18, 12,80, 13,26, 16,48, 19,58, 21,92, 22,68, 25,84, 26,70, 29,16 y 36,70 °;

un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (denominado a partir de aquí cristal B), que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión de 2θ de alrededor de 6,76, 8,08, 9,74, 11,50, 12,22, 13,56, 15,76, 16,20, 17,32, 19,38, 21,14, 21,56, 23,16, 24,78, 25,14, 25,72, 26,12, 26,68, 27,68 y 29,36°;

un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (denominado a partir de aquí cristal C; el polimorfo de la presente invención), que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión de 2θ de alrededor de 6,62, 10,82, 13,36, 15,52, 16,74, 17,40, 18,00, 18,70, 20,16, 20,62, 21,90, 23,50, 24,78, 25,18, 34,08, 36,72 y 38,04°;

un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (denominado a partir de aquí cristal D), que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión de 2θ de alrededor de 8,32, 9,68, 12,92, 16,06, 17,34, 19,38, 21,56, 24,06, 26,00, 30,06, 33,60 y 40,34°;

un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (denominado a partir de aquí cristal G), que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión de 2θ de alrededor de 6,86, 8,36, 9,60, 11,76, 13,74, 14,60, 15,94, 16,74, 17,56, 20,00, 21,26, 23,72, 24,78, 25,14, 25,74, 26,06, 26,64, 27,92, 28,60, 29,66 y 29,98°.

Según el análisis de espectroscopia de infrarrojos, el cristal A tiene una absorción característica, que puede ser distinguida de la de otros polimorfos, de alrededor de 1678 cm^{-1} ; el cristal B tiene unas absorciones características, que pueden ser distinguidas de las de otros polimorfos, de alrededor de 1715 , 1701 y 1682 cm^{-1} ; el cristal C (el polimorfo de la presente invención) tiene unas absorciones características, que pueden ser distinguidas de las de otros polimorfos, de alrededor de 1703 y 1219 cm^{-1} ; el cristal D tiene una absorción característica, que puede ser distinguida de la de otros polimorfos, de alrededor de 1705 cm^{-1} ; y; el cristal G tiene unas absorciones características, que pueden ser distinguidas de las de otros polimorfos, de alrededor de 1703 y 1684 cm^{-1} .

Esto es, la presente descripción proporciona un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (cristal A), que tiene una absorción característica, que puede ser distinguida de la de otros polimorfos, de alrededor de 1678 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos;

un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (cristal B), que tiene unas absorciones características, que pueden ser distinguidas de las de otros polimorfos, de alrededor de 1715 , 1701 y 1682 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos;

- un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (cristal C; el polimorfo de la presente invención), que tiene unas absorciones características, que pueden ser distinguidas de las de otros polimorfos, de alrededor de 1703 y 1219 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos;
- 5 un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (cristal D), que tiene una absorción característica, que puede ser distinguida de la de otros polimorfos, de alrededor de 1705 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos; y
- un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (cristal G), que tiene unas absorciones características, que pueden ser distinguidas de las de otros polimorfos, de alrededor de 1703 y 1684 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos.
- 10 La presente descripción también proporciona un compuesto amorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que muestra un patrón de absorción como el que se muestra en la Figura 12 en análisis de espectroscopia de infrarrojos.
- Además, la presente descripción proporciona un método para producir el cristal A, que comprende cristalizar el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo las condiciones mostradas en la región I en la Figura 1, que están definidas por una temperatura y una composición de una mezcla de disolventes de metanol y agua;
- 15 un método para producir el cristal D, que comprende la cristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo las condiciones mostradas en la región II en la Figura 1, que están definidas por una temperatura y una composición de una mezcla de disolventes de metanol y agua;
- 20 un método para producir el cristal G, que comprende la cristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo las condiciones mostradas en la región III en la Figura 1, que están definidas por una temperatura y una composición de una mezcla de disolventes de metanol y agua;
- un método para producir el cristal B, que comprende secar el cristal G bajo una presión reducida con calentamiento;
- un método para producir el cristal C (el polimorfo de la presente invención), que comprende calentar el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, suspendido en una mezcla de disolventes de metanol y agua, en presencia de una pequeña cantidad de cristal C de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico;
- 25 un método para producir el cristal G, que comprende la recristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico de una mezcla de disolventes de 2-propanol y agua;
- un método para producir el cristal G, que comprende secar al aire el cristal D bajo una atmósfera normal; y
- 30 un método para producir un compuesto amorfo, que comprende secar el cristal D bajo presión reducida con calentamiento.
- Además, la presente descripción proporciona un polimorfo (cristal A) obtenido mediante cristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo las condiciones mostradas en la región I en la Figura 1, que son definidas por una temperatura y una composición de una mezcla de disolventes de metanol y agua;
- 35 un polimorfo (cristal D), obtenido mediante cristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo las condiciones mostradas en la región II en la Figura 1, que se definen por una temperatura y una composición de una mezcla de disolventes de metanol y agua;
- un polimorfo (cristal G), obtenido mediante cristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo las condiciones mostradas en la región III en la Figura 1, que se definen por una temperatura y una composición de una mezcla de disolventes de metanol y agua;
- 40 un polimorfo (cristal B) del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (cristal B), obtenido secando el cristal G bajo presión reducida con calentamiento;
- un polimorfo (cristal C; el polimorfo de la presente invención), obtenido mediante calentamiento del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico suspendido en una mezcla de disolventes de metanol y agua en presencia de una pequeña cantidad de cristal C;
- 45 un polimorfo (cristal G) obtenido mediante cristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, a partir de una mezcla de disolventes de 2-propanol y agua;
- un polimorfo (cristal G) del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, obtenido mediante secado al aire del cristal D bajo una atmósfera normal; y
- 50 un compuesto amorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, obtenido mediante secado de un polimorfo de cristal D bajo presión reducida con calentamiento.

Breve descripción de los Dibujos

La Figura 1 es un gráfico de la condición de cristalización para polimorfos de la presente invención en metanol/agua como disolvente.

La Figura 2 es un gráfico que muestra una realización de un patrón XRD del cristal A.

5 La Figura 3 es un gráfico que muestra una realización de un patrón XRD del cristal B.

La Figura 4 es un gráfico que muestra una realización de un patrón XRD del cristal C de la presente invención.

La Figura 5 es un gráfico que muestra una realización de un patrón XRD del cristal D.

La Figura 6 es un gráfico que muestra una realización de un patrón XRD del cristal G.

La Figura 7 es un gráfico que muestra una realización de una curva de absorción IR del cristal A.

10 La Figura 8 es un gráfico que muestra una realización de una curva de absorción IR del cristal B.

La Figura 9 es un gráfico que muestra una realización de una curva de absorción IR del cristal C de la presente invención.

La Figura 10 es un gráfico que muestra una realización de una curva de absorción IR del cristal D.

La Figura 11 es un gráfico que muestra una realización de una curva de absorción IR del cristal G.

15 La Figura 12 es un gráfico que muestra una realización de una curva de absorción IR de un compuesto amorfo.

Mejor forma de llevar a cabo la Invención

El método para producir varios polimorfos según la presente descripción incluye varios métodos, y a continuación se exponen algunos ejemplos típicos de los mismos.

20 El cristal A está en forma de una forma de cristal metaestable, y se obtiene bajo las condiciones mostradas en la región I en la Figura 1, que se definen por una temperatura y una composición de una mezcla de disolventes de metanol y agua, utilizando un método de reprecipitación en metanol/agua.

25 El método de reprecipitación en metanol/agua es un método de disolver el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico en metanol que contiene agua, o en metanol anhidro con calentamiento, añadiendo agua lentamente mientras se agita, iniciando el enfriamiento después o durante la adición de agua, enfriándolo hasta una temperatura predeterminada, recolectando el cristal mediante filtración, y secando el cristal.

30 En este momento, la siguiente condición de cristalización es la preferida para obtener exclusivamente un cristal A deseado. Con respecto al disolvente utilizado cuando se disuelve el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico con calentamiento, la razón de metanol a agua es desde 100:0 hasta 80:20, y preferiblemente desde 100:0 hasta 90:10. La temperatura de disolución puede ser 50°C o mayor, pero es preferiblemente una temperatura de reflujo. La razón es la que sigue. Si la cantidad de agua se aumenta o la temperatura de disolución es baja, la solubilidad baja drásticamente, y debe utilizarse una gran cantidad de disolvente, para disolver una cantidad predeterminada de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico con calentamiento, lo que no resulta económico. La cantidad de disolvente está influenciada por la composición, pero puede ser una cantidad capaz de disolverlo completamente durante el calentamiento. Específicamente, el disolvente se añade en una cantidad de 5 a 20 veces mayor, preferiblemente de 8 a 15 veces mayor por peso relativo de la cantidad de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico. La razón es la que sigue. Si la cantidad es demasiado pequeña, la pureza química del cristal resultante es pobre. Por otra parte, si la cantidad del disolvente es demasiado grande, no es económico, y la recuperación del producto purificado se disminuye a veces.

40 Cuando se agita una solución uniforme de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, se añade agua para generar un cristal. En este caso, la cantidad de agua que debe añadirse puede definirse como la cantidad tal en la que la razón de metanol a agua está dentro del intervalo de 70:30 a 55:45. En el caso en el que la razón de metanol a agua esté alrededor de 70:30, la temperatura final de enfriamiento se ajusta preferiblemente a 45° o mayor. En el caso en que la razón de metanol a agua esté alrededor de 60:40, la temperatura final de enfriamiento se ajusta preferiblemente a 35°C o mayor. En el caso en el que la razón de metanol a agua esté alrededor de 55:45, la temperatura final de enfriamiento se ajusta preferiblemente a 30°C o mayor. El enfriamiento se inicia preferiblemente después de que la razón de metanol a agua alcanza alrededor de 80:20, pero puede iniciarse inmediatamente después de que se complete la adición de agua.

45 Cualquier forma de cristal del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico puede utilizarse, siempre que el cristal se disuelva completamente antes de que se inicie la adición de agua.

La temperatura del agua que se añade no es crítica; pero puede controlarse en caso de que se espere un cambio de la temperatura interna, dependiendo de la escala de una operación. La temperatura es adecuada en un intervalo de desde 5 hasta 95°C, pero está preferiblemente desde alrededor de temperatura ambiente hasta 80°C. Una cantidad pequeña del cristal A como cristal semilla del cristal A puede suspenderse en el agua que va a añadirse.

5 Un cristal B se obtiene secando un cristal G bajo presión reducida con calentamiento. En este caso, la temperatura de calentamiento es generalmente de 50°C o mayor, y preferiblemente desde 65 hasta 100°C. Si la temperatura es demasiado baja, lleva un largo tiempo liberar agua de la cristalización, lo que no es adecuado para uso práctico. Por otra parte, si la temperatura es demasiado alta, la pureza química puede disminuir por la descomposición de la sustancia deseada. El grado de vacío se ajusta según la temperatura de calentamiento, pero es generalmente de 25 mmHg (3325Pa) o menos, preferiblemente varios mmHg (varias veces 133Pa) o menos.

10 El cristal C (el polimorfo de la presente invención) se produce mediante transición polimórfica mediada por disolvente. El disolvente a utilizar es preferiblemente un disolvente en el que el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico es débilmente soluble. Se utiliza generalmente una solución mezclada de metanol y agua. La razón de metanol a agua está entre 80:20 y 50:50, y preferiblemente entre 70:30 y 60:40. Un exceso de cristal se suspende en dicho disolvente, y se añade una pequeña cantidad de cristal C, seguido de calentamiento con agitación. La cantidad del cristal C a añadir o la temperatura de calentamiento ejercen una influencia sobre el tiempo en que se completa la conversión en cristal C. Generalmente, la cantidad del cristal C es preferiblemente del 2% por peso o menos, en relación con la cantidad de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico que se va a convertir en el cristal C, y generalmente es del 1% por peso o menos. La forma de cristal del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico que va a convertirse en el cristal C no ejerce una influencia sobre los resultados de la conversión. La temperatura de calentamiento ejerce una influencia sobre el tiempo requerido para completar la conversión, pero no es crítico en tanto en cuanto la conversión ocurra finalmente. La temperatura de calentamiento es generalmente 50°C o mayor, y generalmente 60°C o mayor.

15 El cristal D es un metanolato y se obtiene secando un producto húmedo, que se ha obtenido mediante recristalización a partir de un disolvente de metanol o de una mezcla de disolventes de metanol y agua, a temperatura baja, bajo presión reducida. Cuando este producto húmedo se seca al aire a temperatura ambiente bajo presión normal, se obtiene el cristal G. Por otra parte, cuando el producto húmedo se seca a alta temperatura bajo presión reducida, se obtiene un compuesto amorfo. En cuanto a las condiciones de secado para obtener el cristal D, la temperatura es generalmente 35°C o menor, y preferiblemente 25°C o menor. En el caso en el que el producto húmedo se seque a temperatura ambiente bajo presión reducida para obtener un compuesto amorfo, la temperatura de calentamiento es generalmente de 50°C o mayor, y preferiblemente entre 65 y 100°C. Si la temperatura de calentamiento es demasiado baja, lleva un largo tiempo liberar el metanol, lo que no es adecuado para uso práctico. Por otra parte, si la temperatura es demasiado alta, la pureza química puede disminuir por la descomposición de la sustancia deseada. El grado de vacío se ajusta según la temperatura de calentamiento, pero es generalmente 25 mmHg (3325Pa) o menos, preferiblemente varios mmHg (varias veces 133Pa) o menos. Otro método para obtener el producto húmedo descrito anteriormente incluye un método de reprecipitación en metanol/agua para obtener el cristal A, en el que la adición de agua se termina cuando la razón de metanol a agua alcanza 70:30 y la mezcla se enfría mientras se agita durante largo tiempo. En este caso, la temperatura en agitación durante un largo tiempo varía dependiendo de la cantidad de metanol, pero el producto húmedo deseado puede obtenerse manteniendo la temperatura a 30°C o menor en el caso en el que la razón de metanol a agua sea de 70:30.

20 El cristal G es un hidrato y se obtiene mediante cristalización a partir de una sal del sodio del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico a partir de un ácido, o secando un producto húmedo, que ha sido obtenido mediante recristalización a partir de una mezcla de disolventes de 2-propanol y agua, a baja temperatura bajo presión reducida, o secando al aire el producto húmedo bajo presión normal. Se ha descrito previamente que el cristal B se obtiene cuando el producto húmedo resultante se seca bajo presión reducida con calentamiento. La razón de 2-propanol a agua es desde alrededor de 90:10 hasta 50:50. Sin embargo, cuando la cantidad de agua aumenta, la solubilidad disminuye drásticamente y, por lo tanto, es necesario seleccionar la cantidad apropiadamente. La cantidad de la mezcla de disolvente de 2-propanol y agua no es un factor crítico, pero la mezcla de disolventes se utiliza en una cantidad 5 a 20 veces mayor, preferiblemente 8 a 15 veces mayor, cantidad por peso en relación a la cantidad de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico que se utilice habitualmente. El cristal G también se obtiene secando al aire un producto húmedo del cristal D, que se obtiene mediante el método descrito anteriormente, a temperatura ambiente bajo presión normal.

25 Por otra parte, un compuesto amorfo puede obtenerse secando el cristal D bajo presión reducida con calentamiento. En este caso, la temperatura de calentamiento es generalmente de 50°C o mayor, y preferiblemente de 65 a 100°C. Si la temperatura de calentamiento es demasiado baja, lleva un largo tiempo liberar el metanol contenido, lo que no es adecuado para uso práctico. Por otra parte, deben evitarse temperaturas demasiado altas, para prevenir la disminución de la pureza química ocasionada por la descomposición de la sustancia deseada. El grado de vacío se ajusta de acuerdo a la temperatura de calentamiento, pero es generalmente 25 mmHg (3325 Pa) o menor, preferiblemente varios mmHg (varias veces 133 Pa) o menor.

30 Cada uno de estos diversos polimorfos de la presente descripción tienen características para la producción industrial y características físico-químicas para fármacos originales como se describe más adelante.

El cristal A está posicionado como un cristal metaestable dentro de un intervalo de operación normal en la región I. Esta forma de cristal se retiene durante un largo periodo de tiempo bajo condiciones de almacenamiento normal (por ejemplo, humedad relativa del 75%, 25°C, etc.) y es químicamente estable.

5 El cristal C (el polimorfo de la presente invención) se posiciona como un cristal estable dentro de un intervalo de operación normal en la región I. Sin embargo, la transición polimórfica mediada por disolvente en esta forma de cristal requiere generalmente varios días y es difícil producir el cristal C de una manera industrial adecuada y reproducible. Por lo tanto, era necesario que la conversión se alcanzara en un tiempo corto, acelerando la conversión mediante un determinado método. Para acelerar la conversión, se requiere la operación de añadir un cristal semilla del cristal C en un estado en el que el cristal se suspende, y se requiere de nuevo el calentamiento.

10 Esta forma de cristal se retiene durante un largo periodo de tiempo bajo condiciones de almacenamiento normales (por ejemplo, humedad relativa del 75%, 25°C, etc.) y es químicamente estable.

15 El cristal G pierde el agua de la cristalización mediante una operación de secado bajo presión reducida con calentamiento, transformándose de esta forma en el cristal B. Esta forma de cristal se retiene durante un largo periodo de tiempo bajo condiciones de almacenamiento normales (por ejemplo humedad relativa del 75%, 25°C, etc.) y es químicamente estable.

El cristal B absorbe agua, convirtiéndose así en el cristal G, en el caso en que el cristal B se almacene bajo condiciones de almacenamiento normales (por ejemplo, humedad relativa del 75%, 25°C, etc.). Esto es, el cristal G puede producirse solo permitiendo permanecer al cristal B bajo una condición de humedad normal, y es una forma de cristal significativa en una situación en la que puedan producirse selectivamente varias formas de cristal.

20 De la misma manera que en el caso del cristal B, el cristal D se convierte en el cristal G solo permitiéndole permanecer bajo condiciones de humedad normal, y es una forma de cristal significativa en una situación en la que se pueden producir selectivamente varias formas de cristal. El cristal D es solo un intermediario capaz de producir un compuesto amorfo, mediante secado bajo presión reducida con calentamiento.

25 Como se ha descrito antes, cualquier forma de cristal es útil, pero los cristales A, C y G son útiles a la vista de la retención de la forma del cristal durante el almacenamiento durante un largo periodo de tiempo. Entre ellos, se prefiere el cristal A, a la vista de su superioridad industrial.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran mejor la presente invención en detalle.

[Ejemplo de referencia 1]

30 Producción de cristal A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico

A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, se le añadieron 114 ml de metanol, y el compuesto se disolvió calentándolo a 65°C con agitación. A la solución resultante, se le añadieron 114 ml de agua, a los que se habían añadido 20 mg de cristal A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico durante 1 hora. Después, la solución mezclada se dejó enfriar hasta 35°C. El cristal se recolectó mediante filtración a 35 80°C, bajo presión reducida de 2 mmHg (266 Pa) durante 4 horas. Como resulta aparente de los datos de XRD e IR, el cristal resultante era el cristal A.

[Ejemplo 1]

Producción de cristal C de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico

40 A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, se le añadieron 100 ml de una solución mezclada de metanol y agua en una razón de mezcla de 70:30, seguido de calentamiento a 65°C con agitación. A la solución resultante, se le añadieron 20 mg de cristal C de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico. El cristal se recolectó y se agitó hasta que su conversión en cristal C se confirmó mediante análisis IR. Después de enfriarse, el cristal se recolectó mediante filtración y se secó a 80°C bajo presión reducida de 2 mmHg (266 Pa) durante 4 horas. Como es aparente de los datos de XRD e IR, el cristal resultante era el cristal C.

45

[Ejemplo de referencia 2]

Producción de cristal D de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico

50 A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, se le añadieron 80 ml de metanol, seguido de calentamiento a 65°C con agitación. Después, el cristal se recolectó y se agitó hasta que su conversión en cristal C se confirmó mediante análisis IR. Después de enfriarse, el cristal se recolectó mediante filtración y se secó a 25°C, bajo presión reducida de 2 mmHg (266 Pa) durante 4 horas. Como era aparente de los datos de XRD e IR, el cristal resultante era el cristal D.

[Ejemplo de referencia 3]

Producción de cristal G de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico

5 A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, se le añadieron 90 ml de metanol y el compuesto se disolvió calentándolo a 65°C con agitación. A la mezcla, se añadieron 90 ml de agua durante 30 segundos. La solución se enfrió a 25°C. El cristal se recolectó mediante filtración y se secó al aire durante 2 días. Como es aparente por los datos de XRD e IR, el cristal resultante es el cristal G.

[Ejemplo de referencia 4]

Producción de cristal G de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (recristalización a partir de disolvente de 2-propanol-agua)

10 A 30 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, se le añadieron 900 ml de una solución mezclada de 2-propanol y agua, en una razón de mezcla de 50:50, seguido de calentamiento a 80°C con agitación. Esta mezcla se filtró en estado caliente, se disolvió otra vez con calentamiento, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El cristal depositado se recolectó mediante filtración y se secó al aire sobre un filtro de papel durante la noche. Como resultado de la medición del contenido de agua de Kart Fisher, el cristal resultante tenía un contenido de agua de 2,7% por peso. Como es aparente de los datos de XRD e IR, el cristal resultante era el cristal G.

[Ejemplo de referencia 5]

Producción de cristal G de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (rescristalización a partir de disolvente de metanol/agua)

20 33,4 de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico se disolvieron en 334 ml de una mezcla de metanol y agua en una razón de mezcla de 95:5, mediante calentamiento con agitación. Mientras la mezcla se calentaba con reflujo a una temperatura externa de 85°C, se le añadieron 119 ml de agua gradualmente. Después, se le añadieron 150 mg de cristal C, mientras la mezcla se calentaba continuamente con reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse, el producto de reacción se secó a 80°C bajo presión reducida de 2 mmHg (266 Pa) con calentamiento durante 6 horas, para obtener 33 g de cristal G. Como es aparente de los datos de XRD e IR, el cristal resultante era cristal G.

[Ejemplo de referencia 6]

Producción de cristal G de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico (producción a partir de cristal D)

30 El cristal D resultante, obtenido en el Ejemplo 3, se secó al aire sobre un papel de filtro durante la noche. Como resultado de la medición del contenido de agua de Karl Fisher, el cristal resultante tenía un contenido de agua de 2,6% por peso. Como es aparente de los datos de XRD e IR, el cristal resultante era el cristal G.

[Ejemplo de referencia 7]

Producción de cristal B de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico

35 El cristal G obtenido en el Ejemplo 4 se secó al aire a 80°C bajo presión reducida de 2 mmHg (266 Pa) con calentamiento durante 2 días. Como es aparente de los datos de XRD e IR, el cristal resultante era cristal B.

[Ejemplo de referencia 8]

Producción de compuesto amorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico.

El cristal D obtenido en el Ejemplo 3 se secó a 80°C bajo presión reducida de 2 mmHg (266 Pa) con calentamiento durante 4 días. Como es aparente de los datos de XRD e IR, el cristal resultante era un compuesto amorfo.

40 [Ejemplo 2]

Ensayo de estabilidad

El ensayo de estabilidad de los cristales A de la presente invención, B, C, D y G se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

45 Condición de almacenamiento 1: almacenado bajo condiciones de 40°C/75% de densidad relativa, en estado sellado, durante 3 y 6 meses

Condición de almacenamiento 2: almacenado bajo condiciones de 40°C/75% de densidad relativa en estado no sellado durante 1 y 3 meses.

- 5 Como resultado, la conversión de cristales B y D en cristal G pudo confirmarse mediante análisis de poder de difracción de rayos X y de espectroscopia de infrarrojos, después de tres meses bajo la condición de almacenamiento 1, y después de un mes bajo la condición de almacenamiento 2. Se confirmó que el cristal G, después de la conversión, retiene una forma de cristal G después de seis meses bajo la condición de almacenamiento 1, y después de tres meses bajo la condición de almacenamiento 2.
- Por otra parte, la conversión de los cristales A, C y G en otros polimorfos no pudo confirmarse después de seis meses bajo la condición de almacenamiento 1 y después de tres meses bajo la condición de almacenamiento 2.
- Durante todo el periodo de ensayo, no se reconoció ningún cambio en la cantidad total de impurezas de cada polimorfo, comparada con la que tenían al comienzo del ensayo.
- 10 El aspecto 1 de la presente descripción es un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión de 2θ de alrededor de 6,62, 7,18, 12,80, 13,26, 16,48, 19,58, 21,92, 22,68, 25,84, 26,70, 29,16 y 36,70°.
- 15 El aspecto 2 de la presente descripción es un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión de 2θ de alrededor de 6,76, 8,08, 9,74, 11,50, 12,22, 13,56, 15,76, 16,20, 17,32, 19,38, 21,14, 21,56, 23,16, 24,78, 25,14, 25,72, 26,12, 26,68, 27,68 y 29,36°.
- 20 El aspecto 1 de la presente descripción es un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión de 2θ de alrededor de 6,62, 10,82, 13,36, 15,52, 16,74, 17,40, 18,00, 18,70, 20,16, 20,62, 21,90, 23,50, 24,78, 25,18, 34,08, 36,72 y 38,04°.
- 25 El aspecto 3 de la presente descripción es un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión de 2θ de alrededor de 8,32, 9,68, 12,92, 16,06, 17,34, 19,38, 21,56, 24,06, 26,00, 30,06, 33,60 y 40,34°.
- El aspecto 4 de la presente descripción es un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión de 2θ de alrededor de 6,86, 8,36, 9,60, 11,76, 13,74, 14,60, 15,94, 16,74, 17,56, 20,00, 21,26, 23,72, 24,78, 25,14, 25,74, 26,06, 26,64, 27,92, 28,60, 29,66 y 29,98°.
- 30 El aspecto 5 de la presente descripción es un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que tiene una absorción característica, que puede ser distinguida de la de otros polimorfos, de alrededor de 1678 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos.
- 35 El aspecto 6 de la presente descripción es un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que tiene unas absorciones características, que pueden ser distinguidas de las de otros polimorfos, de alrededor de 1715, 1701 y 1682 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos.
- El aspecto 2 de la presente invención es un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que tiene unas absorciones características, que pueden ser distinguidas de las de otros polimorfos, de alrededor de 1703 y 1219 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos.
- 40 El aspecto 7 de la presente descripción es un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que tiene una absorción característica, que puede ser distinguida de la de otros polimorfos, de alrededor de 1705 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos.
- El aspecto 8 de la presente descripción es un polimorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que tiene unas absorciones características, que pueden ser distinguidas de las de otros polimorfos, de alrededor de 1703 y 1684 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos.
- 45 El aspecto 9 de la presente descripción es un compuesto amorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico.
- El aspecto 10 de la presente descripción es un polimorfo obtenido mediante cristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo las condiciones mostradas en la región I de la Figura 1, que están definidas por una temperatura y una composición de una mezcla de disolvente de metanol y agua.
- 50 El aspecto 11 de la presente descripción es un polimorfo obtenido mediante cristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo las condiciones mostradas en la región II de la Figura 1, que están definidas por una temperatura y una composición de una mezcla de disolvente de metanol y agua.

- El aspecto 12 de la presente descripción es un polimorfo obtenido mediante cristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo las condiciones mostradas en la región III de la Figura 1, que están definidas por una temperatura y una composición de una mezcla de disolvente de metanol y agua.
- 5 El aspecto 13 de la presente descripción es un polimorfo obtenido mediante secado del cristal G del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo presión reducida con calentamiento.
- El aspecto 3 de la presente descripción es un polimorfo obtenido mediante calentamiento del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, suspendido en una mezcla de disolvente de metanol y agua, en presencia de una pequeña cantidad de un cristal C del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico.
- 10 El aspecto 14 de la presente descripción es un polimorfo obtenido mediante cristalización del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, a partir de una mezcla de disolvente de 2-propanol y agua.
- El aspecto 15 de la presente descripción es un polimorfo obtenido mediante secado del cristal D del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo una atmósfera normal.
- El aspecto 16 de la presente descripción un compuesto amorfo obtenido mediante secado del cristal D del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo una presión reducida con calentamiento.
- 15 El aspecto 17 de la presente descripción es un método para producir el cristal A del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que comprende cristalizarlo bajo las condiciones mostradas en la región I de la Figura 1, que están definidas por una temperatura y una composición de una mezcla de disolvente de metanol y agua.
- 20 El aspecto 18 de la presente descripción es un método para producir el cristal B del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que comprende secar el cristal G del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo presión reducida con calentamiento.
- El aspecto 4 de la presente descripción es un método para producir el cristal C del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que comprende calentar el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico suspendido en una mezcla de disolvente de metanol y agua, en presencia de una pequeña cantidad de cristal C de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico.
- 25 El aspecto 19 de la presente descripción es un método para producir el cristal D del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que comprende cristalizarlo bajo las condiciones mostradas en la región II de la Figura 1, que están definidas por una temperatura y una composición de una mezcla de disolvente de metanol y agua.
- 30 El aspecto 20 de la presente descripción es un método para producir el cristal G del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que comprende cristalizarlo bajo las condiciones mostradas en la región III de la Figura 1, que están definidas por una temperatura y una composición de una mezcla de disolvente de metanol y agua.
- 35 El aspecto 21 de la presente descripción es un método para producir el cristal G del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que comprende cristalizarlo a partir de una mezcla de disolvente de 2-propanol y agua.
- El aspecto 22 de la presente descripción es un método para producir el cristal G del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que comprende secar al aire el cristal D del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico bajo una atmósfera normal.
- 40 El aspecto 23 de la presente descripción es un método para producir un compuesto amorfo del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que comprende secar el cristal D del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, bajo una presión reducida con calentamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo, Cristal C, del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que muestra un patrón de poder de difracción de rayos X que tiene picos característicos en un ángulo de reflexión 2θ de 6,62, 10,82, 13,36, 15,52, 16,74, 17,40, 18,00, 18,70, 20,16, 20,62, 21,90, 23,50, 24,78, 25,18, 34,08, 36,72 y 38,04°.
- 5 2. Un polimorfo, Cristal C, según la reivindicación 1, del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que tiene unas absorciones características, que pueden distinguirlo de los otros polimorfos, a 1703 cm^{-1} y 1219 cm^{-1} en análisis de espectroscopia de infrarrojos.
3. Un método para producir el cristal C según las reivindicaciones 1 ó 2, del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico, que comprende calentar el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico suspendido en una mezcla de disolvente de metanol y agua en presencia de una pequeña cantidad de cristal C del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico.
- 10 4. Un polimorfo, Cristal C, según la reivindicación 1, del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolocarboxílico para utilizar en el tratamiento de la hiperuricemia.

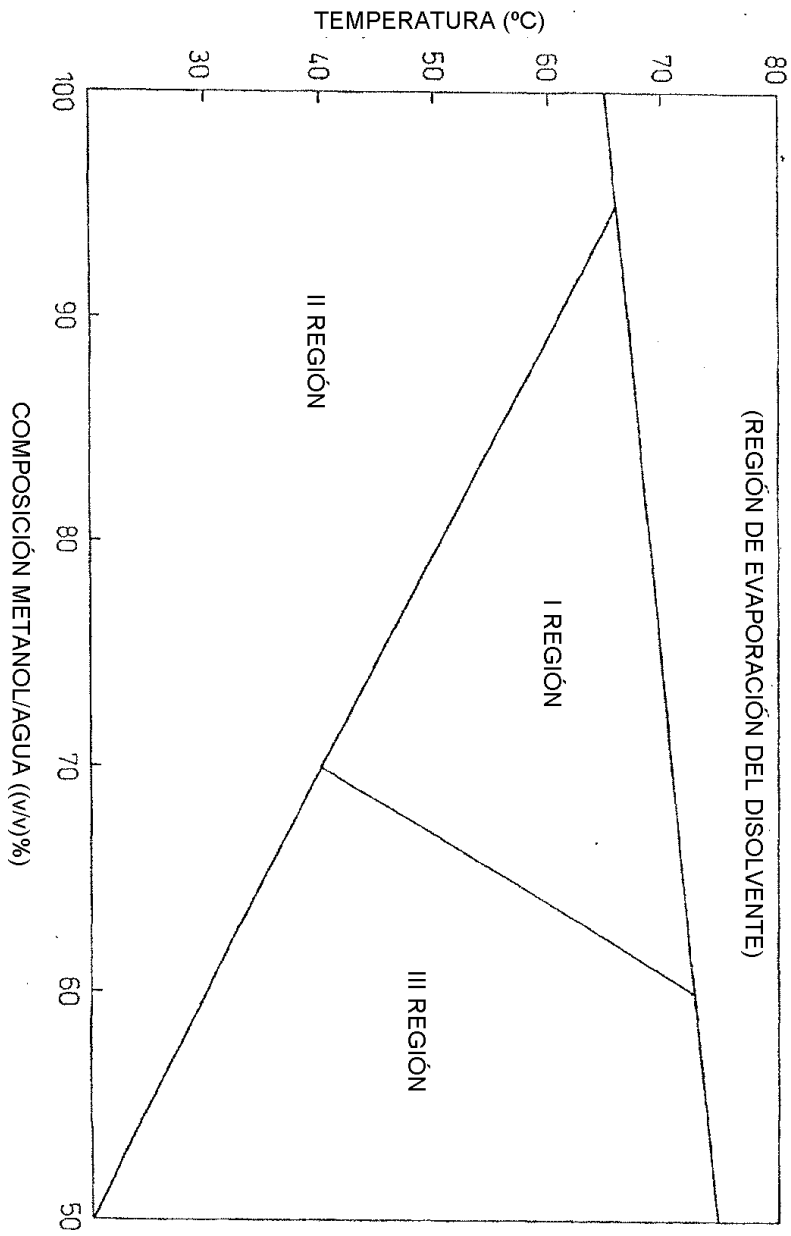


Fig.1

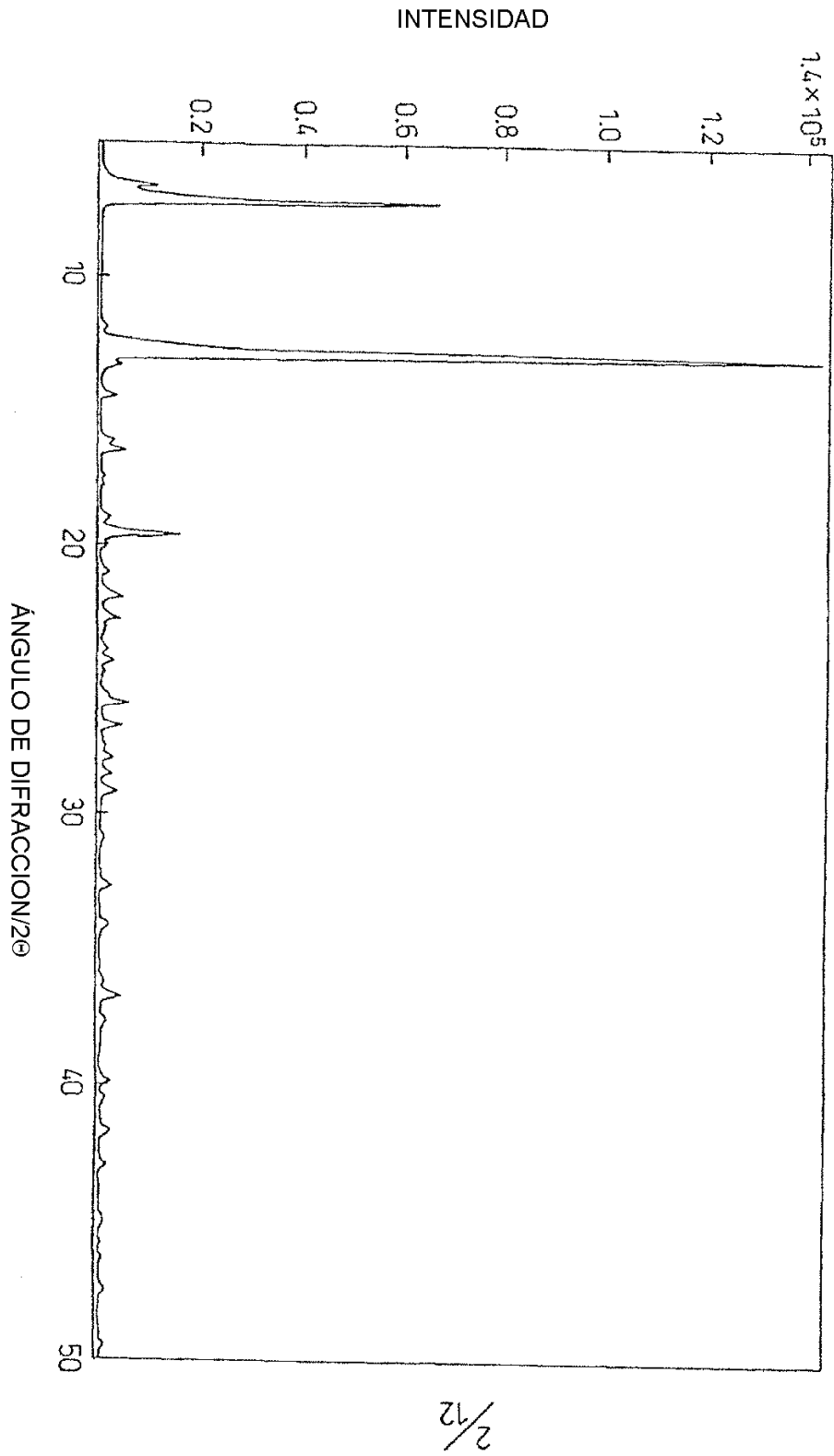


Fig.2

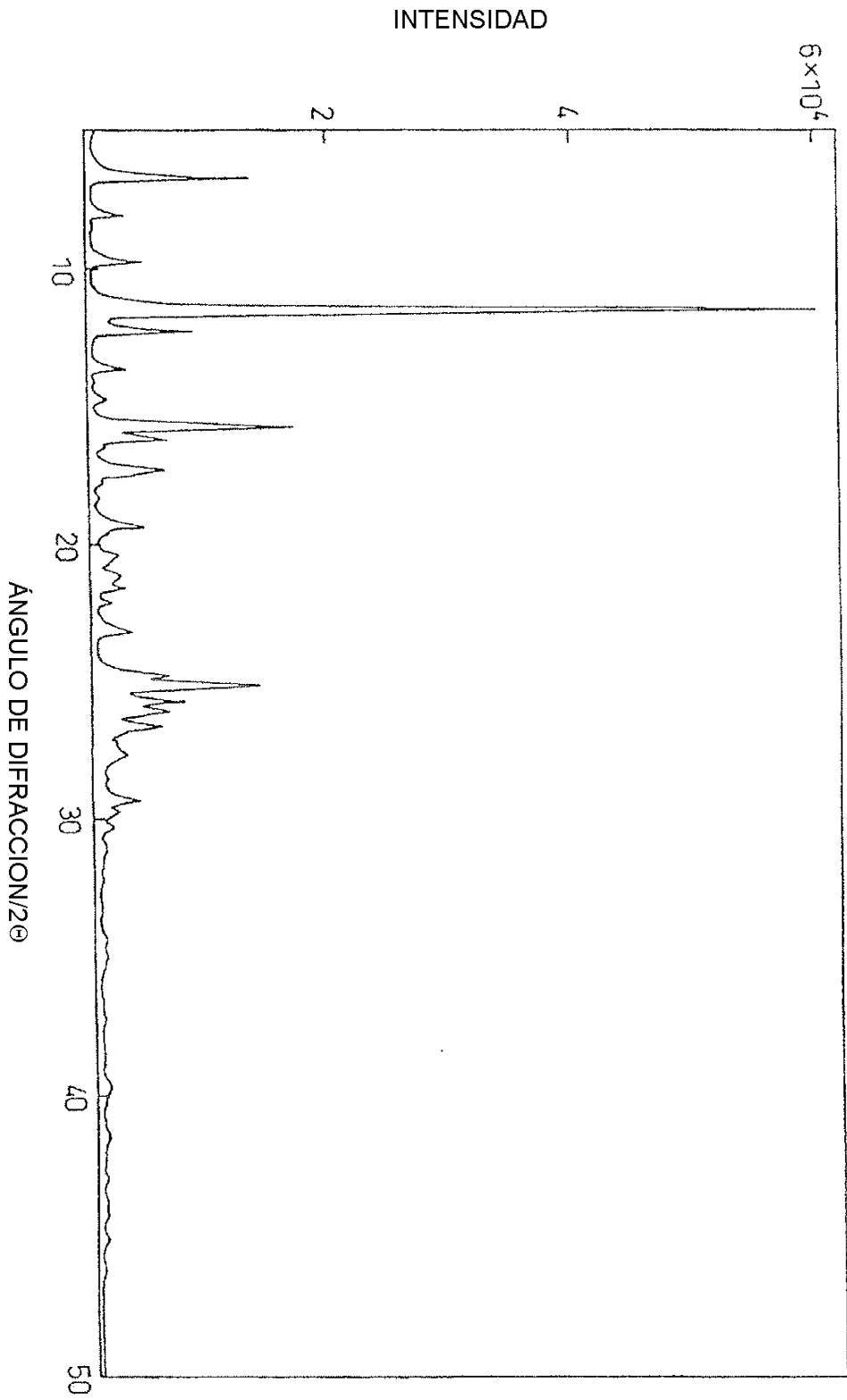


Fig.3

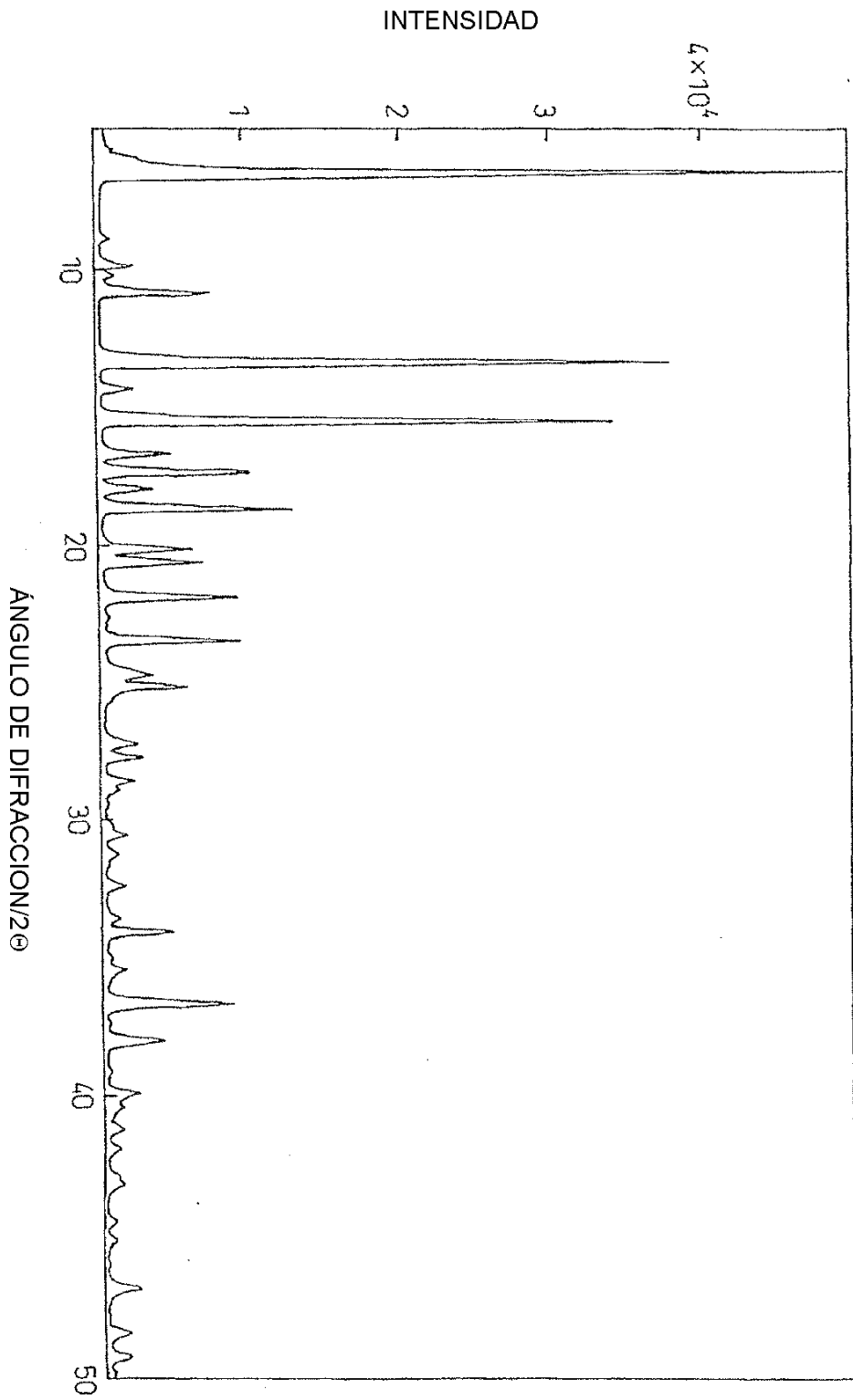


Fig.4

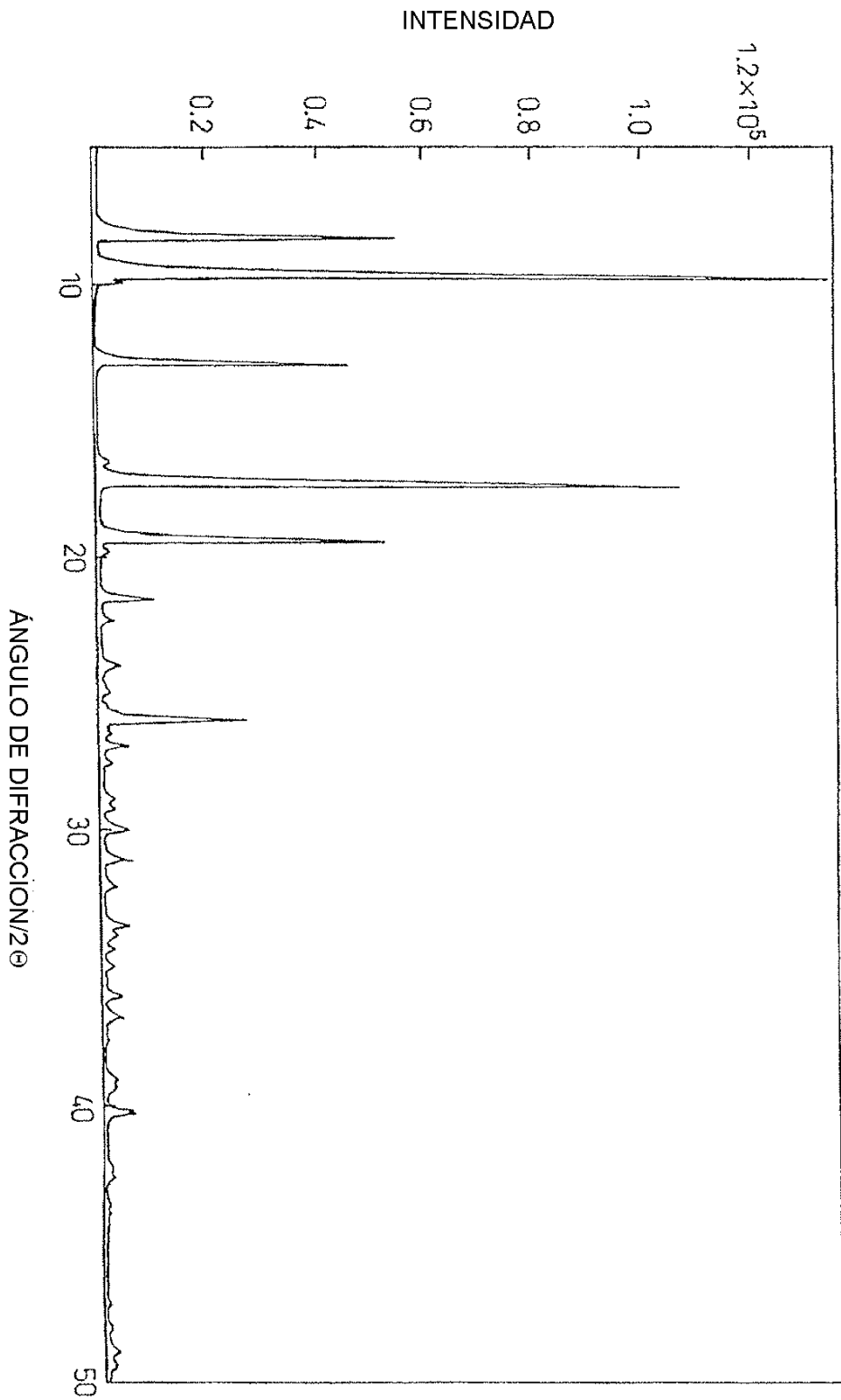


Fig.5

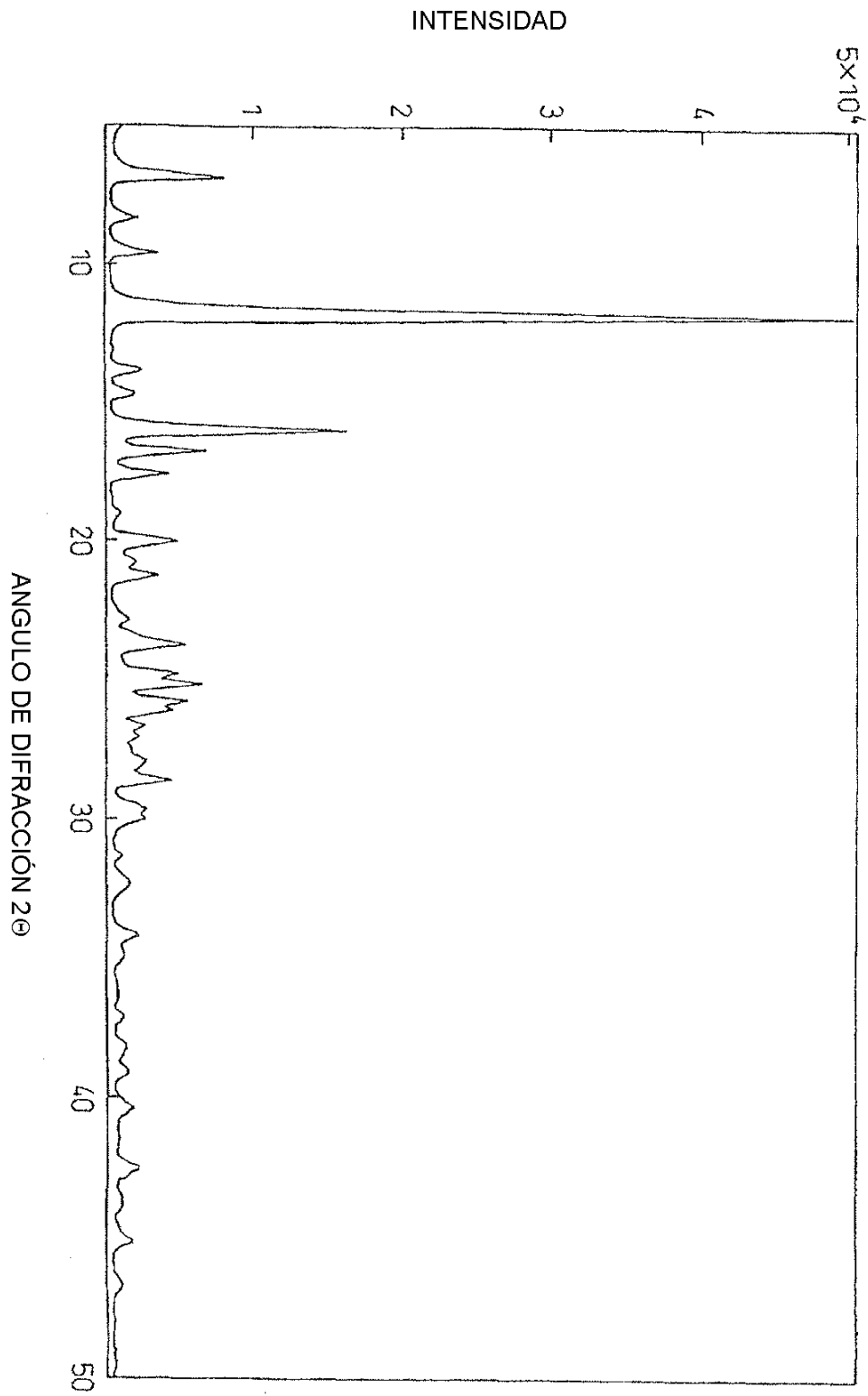


Fig.6

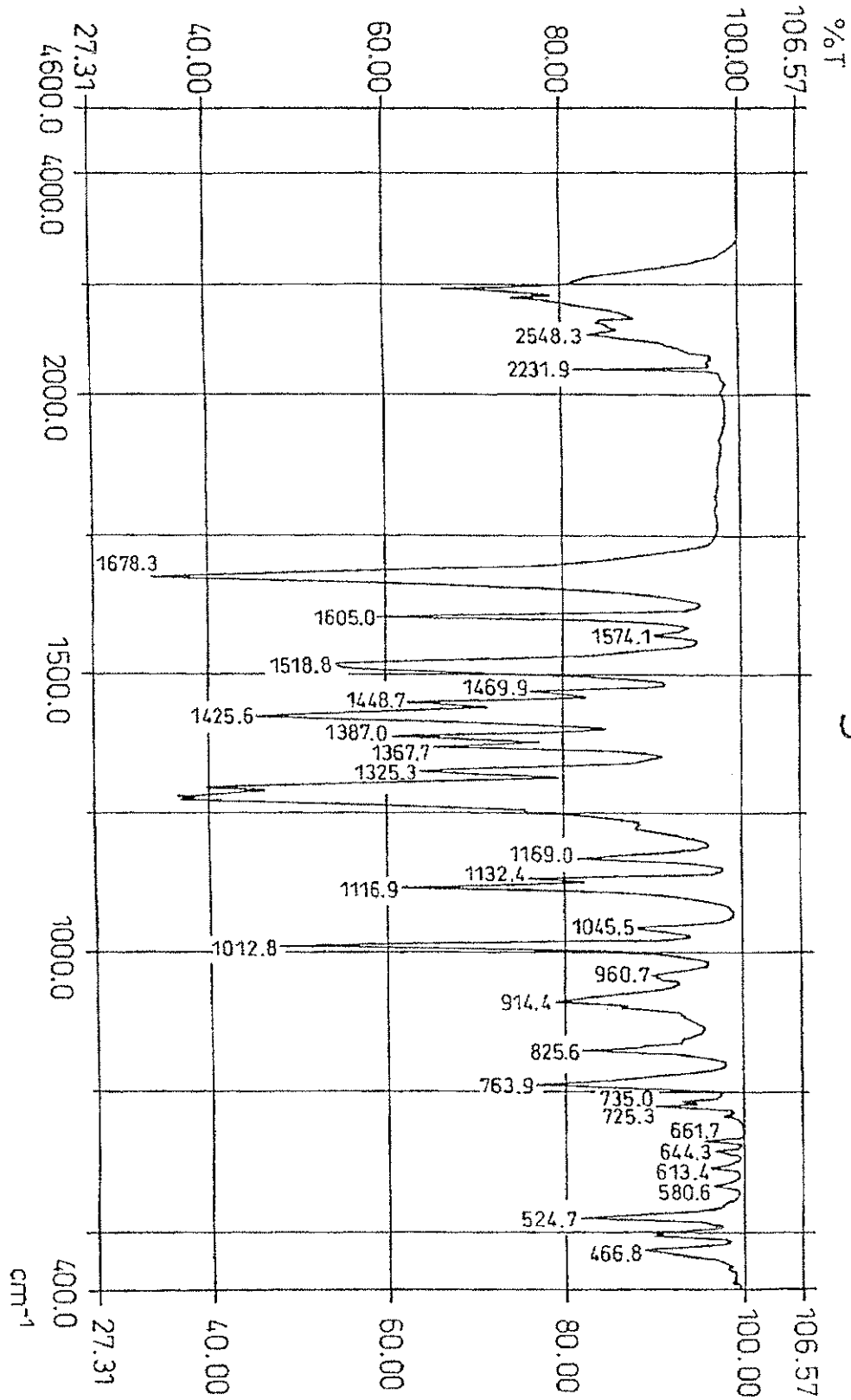


Fig. 7

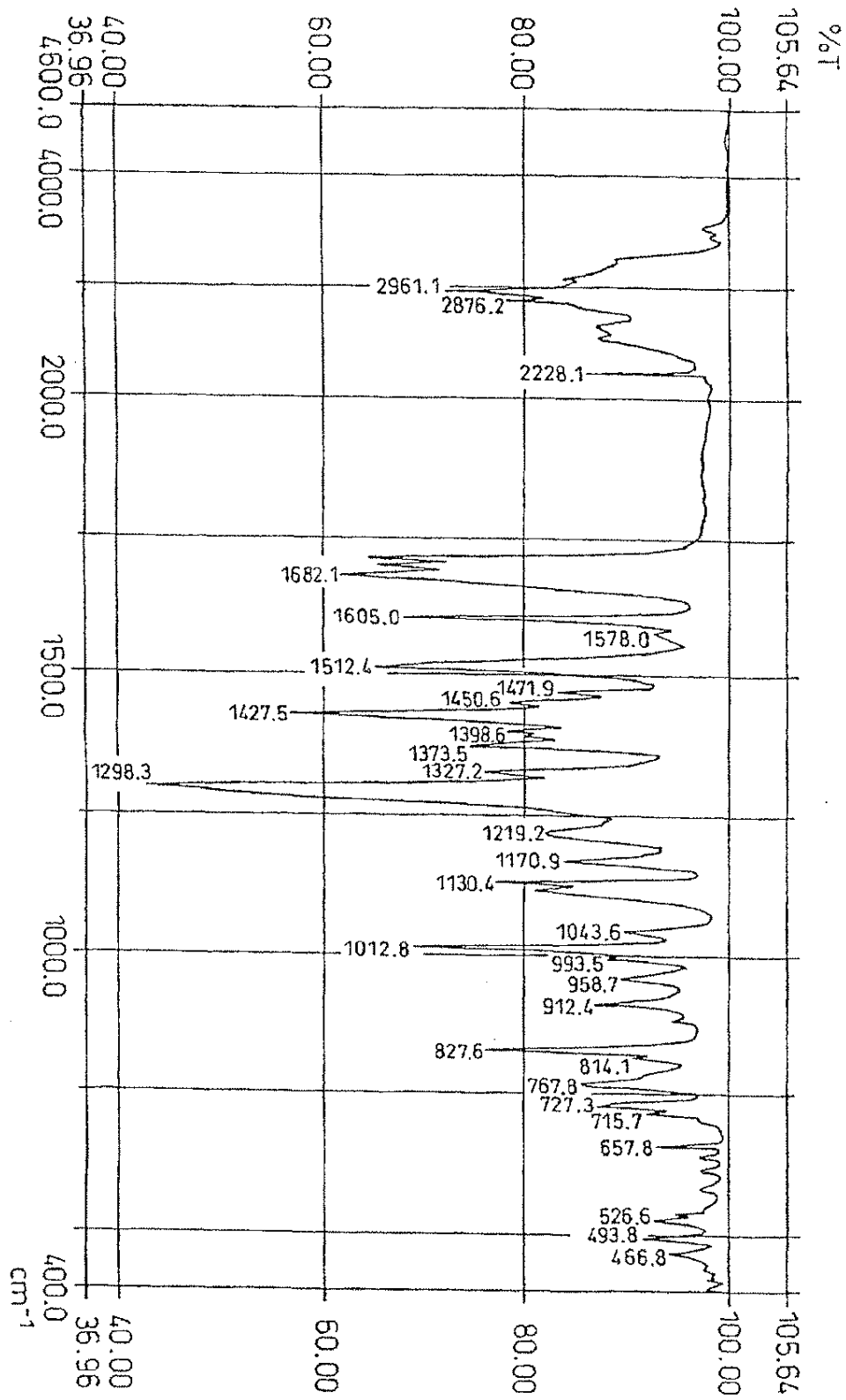


Fig. 8

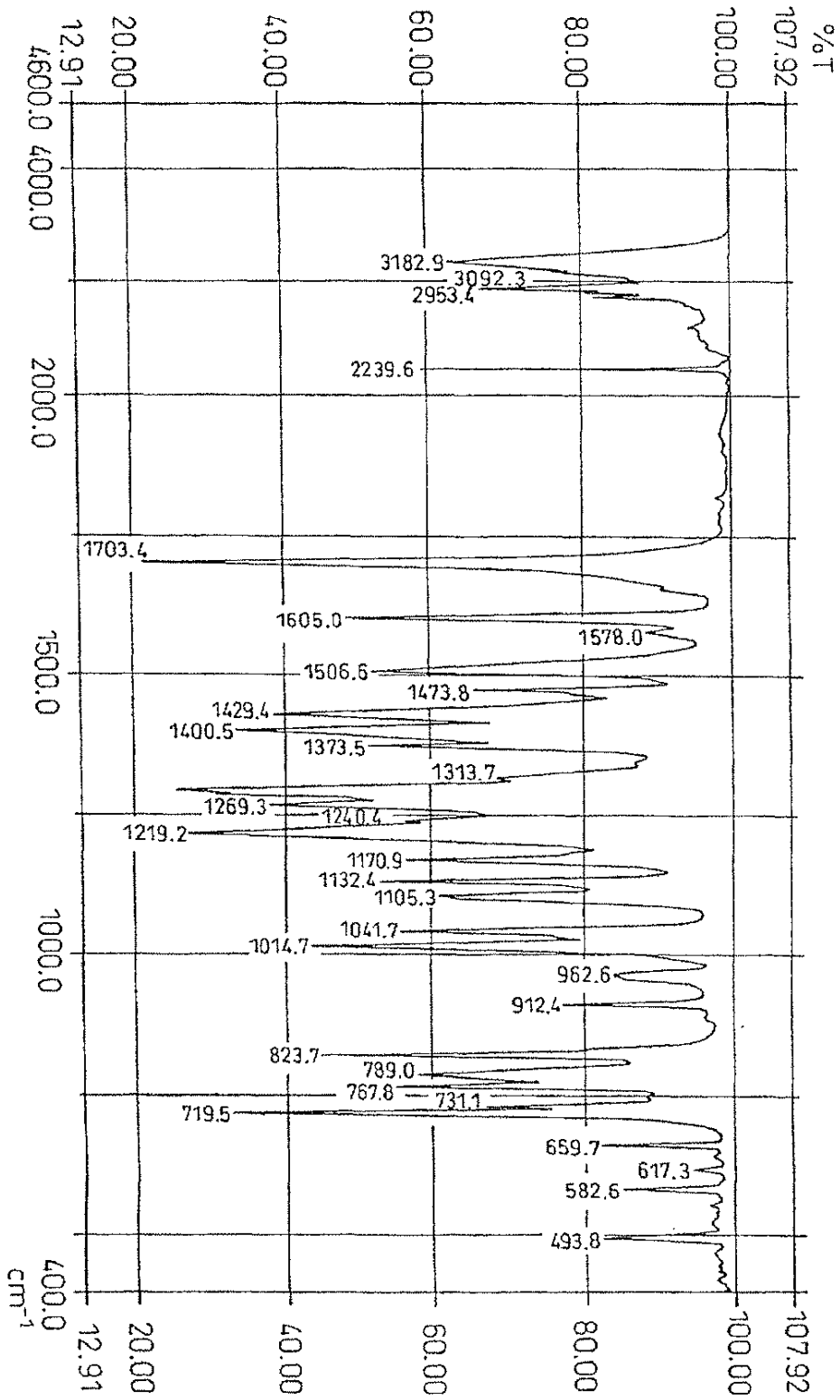


Fig. 9

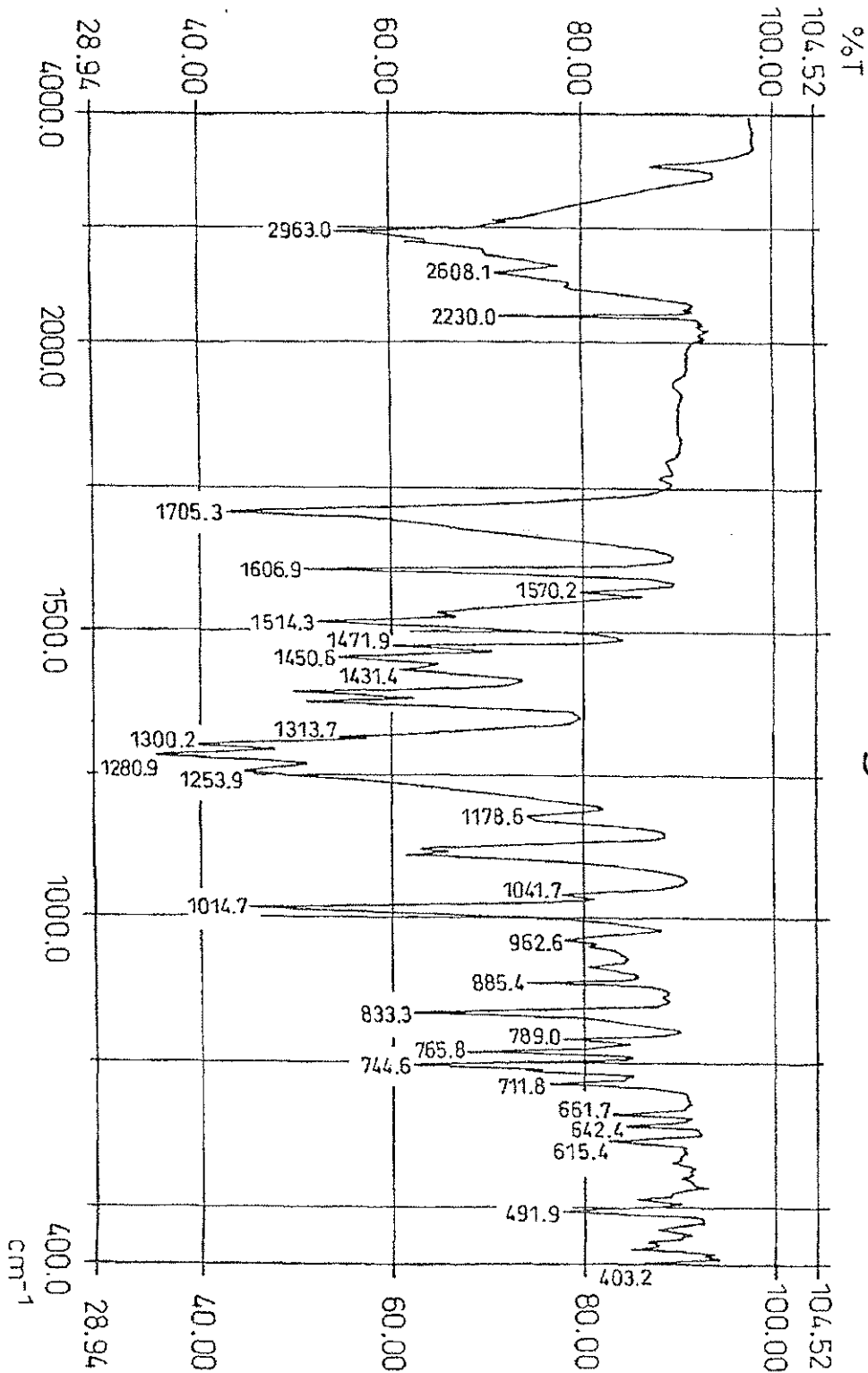


Fig.10

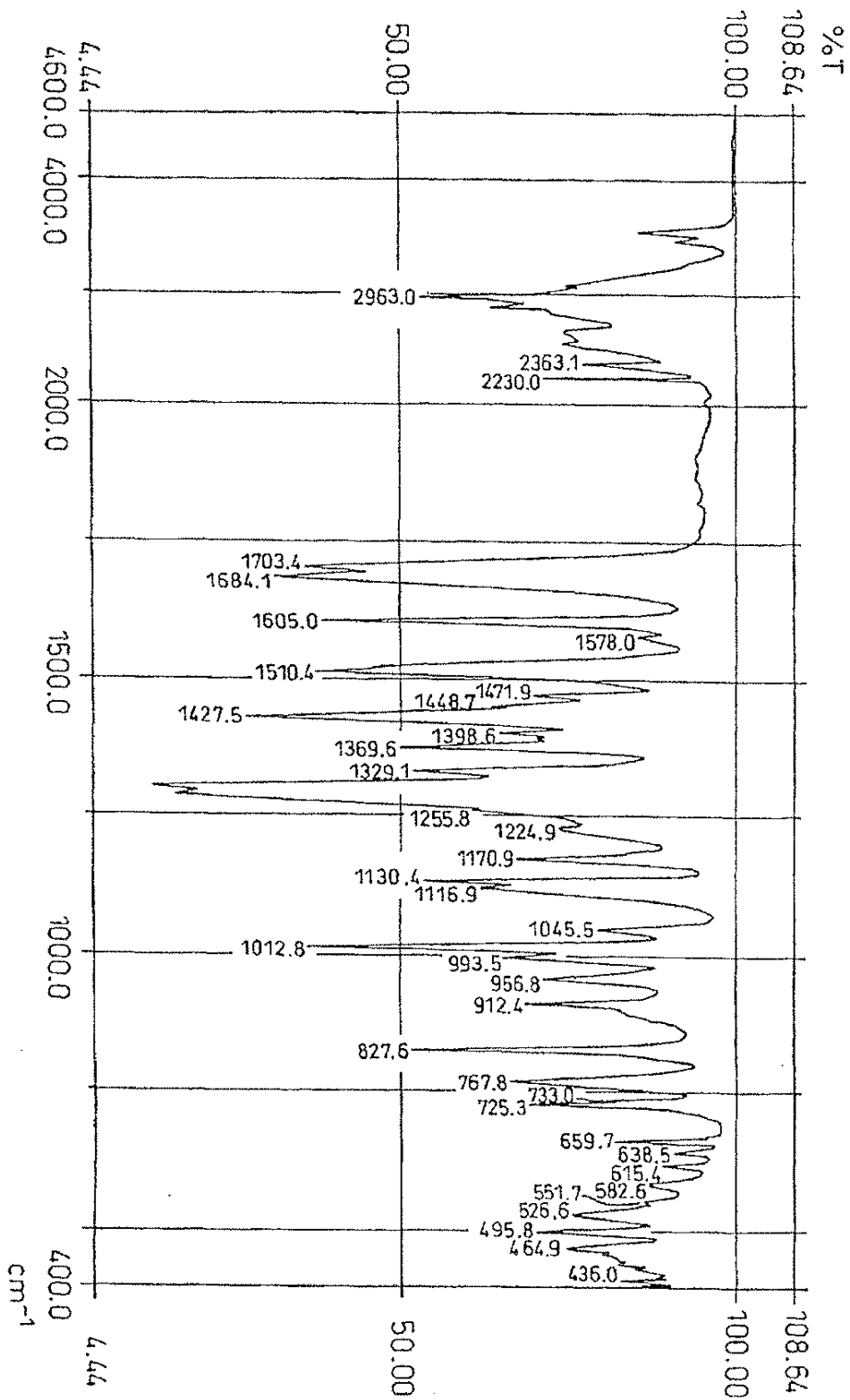


Fig.11

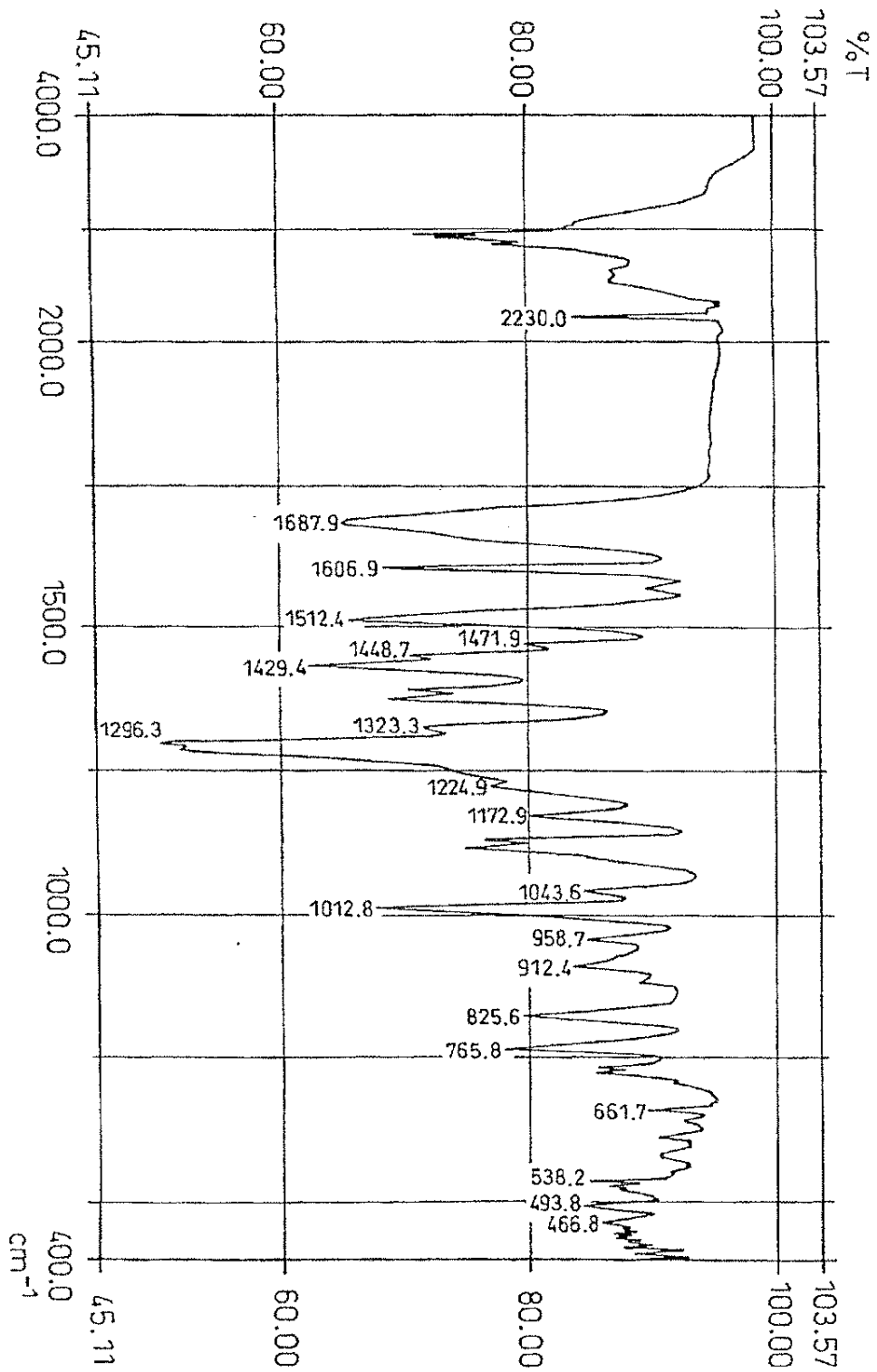


Fig.12