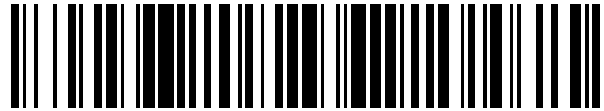


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 988**

51 Int. Cl.:

C07D 277/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2011 E 11732442 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2593441**

54 Título: **Procedimiento de obtención de la forma cristalina A del Febuxostat**

30 Prioridad:

13.07.2010 ES 201031060

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

07.09.2015

73 Titular/es:

INTERQUIM, S.A. (100.0%)

Joan Buscallà, 10

08173 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

SALAET FERRÉ, JOSEP y

MARQUILLAS OLONDRIZ, FRANCISCO

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

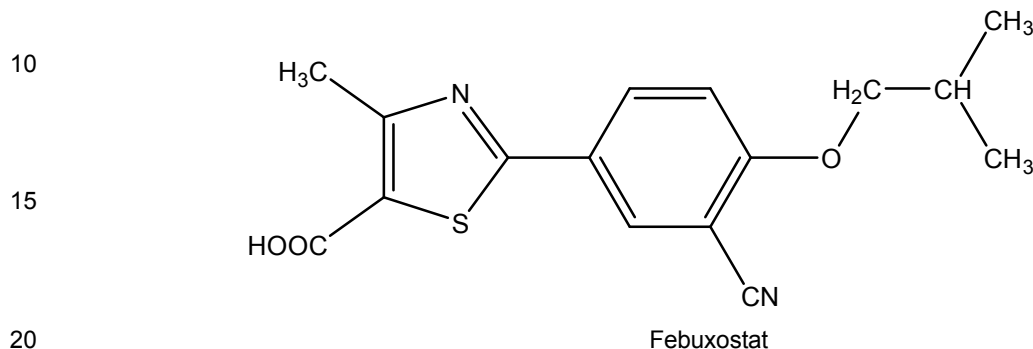
ES 2 544 988 T3

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 de obtención de la forma cristalina A del Febuxostat

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de la forma cristalina A del Febuxostat (Acido 2-[3-ciano-4-(2-*i*-butoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico). El Febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa indicado en el tratamiento de la hiperuricemia. Su fórmula estructural es



ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

25 La solicitud de patente EP1020454 describe las formas polimórficas A, B, C, D y G del Febuxostat y su proceso de obtención por cristalización del producto en una mezcla de metanol/agua, dependiendo de las condiciones de concentración y temperatura. El proceso también incluye la obtención de una forma amorfa. Con el mismo diagrama de fases se pueden llegar a conseguir los seis polimorfos distintos.

30 Sin embargo, en diversas pruebas efectuadas por los solicitantes se ha comprobado que la obtención de la forma A según los procedimientos de la solicitud de patente EP1020454 es difícilmente reproducible, y además pueden aparecer contaminaciones de otras formas u obtenerse formas no deseadas.

35 Por todo ello es necesario conseguir un procedimiento de obtención de la forma cristalina A del Febuxostat que curse con buen rendimiento y proporcione una mayor pureza.

RESUMEN DE LA INVENCION

40 La invención proporciona un nuevo procedimiento industrial de obtención de la forma cristalina A del Febuxostat con excelente rendimiento y mayor pureza, gracias a la utilización de un único disolvente no tóxico y de bajo punto de ebullición.

45 Al utilizar un único disolvente para la obtención de la forma A en unas condiciones determinadas, se obtiene de forma consistente la forma A, ya que su obtención no depende de la proporción de distintos disolventes.

A diferencia de la patente del estado de la técnica, en el procedimiento de la presente invención la temperatura y las condiciones de secado no influyen en las características de la forma cristalina que se obtiene, puesto que utilizando los disolventes de la invención se obtiene la forma A de manera consistente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención tiene por objeto proporcionar un procedimiento de obtención de la forma cristalina A del Febuxostat, que comprende las siguientes etapas:

55 a) Disolución del Febuxostat en un disolvente elegido del grupo consistente en acetato de etilo, acetato de isopropilo y formiato de etilo en una proporción de 5 a 60 ml de disolvente por gramo de soluto, a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de ebullición de la disolución;

60 b) Formación de cristales manteniendo la disolución resultante de la etapa a) a una temperatura comprendida entre 45°C y la temperatura de ebullición de la mezcla durante un período comprendido entre 1 y 24 horas, cuando el disolvente es acetato de etilo o acetato de isopropilo; y

c) Aislamiento de la forma cristalina A del Febuxostat por enfriamiento a temperatura ambiente de:

- c.1.) la suspensión resultante de la etapa b), manteniéndose así durante un período comprendido entre 3 y 15 horas;
o
c.2.) la disolución resultante de la etapa a), sin pasar por la etapa b), manteniéndose en agitación durante un período comprendido entre 3 y 24 horas, cuando el disolvente es formiato de etilo;
5 seguido de filtración y secado.

En una realización preferida, en la etapa a) la proporción de disolvente por gramo de soluto es de 10 a 50 ml.
En otra realización preferida, en la etapa b) el período de cristalización está comprendido entre 3 y 15 horas.

- 10 En otra realización preferida, en la etapa c.1.) el período está comprendido entre 8 y 10 horas.

En otra realización preferida, en la etapa c.2.) el período de agitación está comprendido entre 3 y 15 horas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 15 FIG. 1. Muestra el diagrama de difracción de rayos X de la forma cristalina A en polvo del Febuxostat obtenida por el procedimiento de la presente invención. La intensidad, en ordenadas, se expresa en escala lineal de cuentas. La abscisa corresponde al ángulo $2\theta^\circ$.

- 20 FIG. 2. Muestra el espectro de IR, registrado en un comprimido de KBr, de la forma cristalina A del Febuxostat obtenida por el procedimiento de la presente invención.

EJEMPLOS

- 25 Ejemplo 1: Preparación de la forma A del ácido 2-[3-ciano-4-(2-*i*-butoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico (Febuxostat) en acetato de etilo

- Se añaden 100 ml de acetato de etilo a 10.0 g de ácido 2-[3-ciano-4-(2-*i*-butoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico. Se calienta a reflujo hasta completa disolución. Se enfría la solución hasta 60°C observándose aparición de precipitado durante el enfriamiento. Se calienta la mezcla a 65°C y se mantiene a esta temperatura durante 3h. Se enfría a temperatura ambiente, se mantienen estas condiciones durante 10h y se filtra el sólido. Se seca el producto a 65°C y vacío durante 15h. Se obtienen 7.9g de Febuxostat en forma A pura.

- 35 Ejemplo 2: Preparación de la forma A del ácido 2-[3-ciano-4-(2-*i*-butoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico (Febuxostat) en acetato de isopropilo

- Se añaden 400 ml de acetato de isopropilo a 10.0 g de ácido 2-[3-ciano-4-(2-*i*-butoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico. Se calienta a reflujo hasta completa disolución. Se enfría la solución hasta 60°C observándose aparición de precipitado durante el enfriamiento. Se calienta la mezcla a 65°C y se mantiene a esta temperatura durante 3h. Se enfría a temperatura ambiente, se mantienen estas condiciones durante 10h y se filtra el sólido. Se seca el producto a 65°C y vacío durante 15h. Se obtienen 7.9g de Febuxostat en forma A pura.

- 45 Ejemplo 3: Preparación de la forma A del ácido 2-[3-ciano-4-(2-*i*-butoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico (Febuxostat) en formiato de etilo

- Se añaden 90 ml formiato de etilo a 2.0 g de ácido 2-[3-ciano-4-(2-*i*-butoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico. Se calienta a reflujo y se enfría lentamente hasta temperatura ambiente. Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 15h. Se filtra la suspensión. Se seca el producto a 65°C durante 15h y se obtienen 1.14g de Febuxostat en forma A pura.

- 50 El diagrama de rayos X (Fig. 1) y el espectro de IR (Fig. 2) de cualquiera de las muestras obtenidas en los Ejemplos 1-3 es concordante con los reportados en el estado de la técnica.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de obtención de la forma cristalina A del Febuxostat, ácido 2-[3-ciano-4-(2-*i*-butoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico que comprende las siguientes etapas:
- 10 a) Disolución del Febuxostat en un disolvente elegido del grupo consistente en acetato de etilo, acetato de isopropilo y formiato de etilo en una proporción de 5 a 60 ml de disolvente por gramo de soluto, a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de ebullición de la disolución;
- 15 b) Formación de cristales manteniendo la disolución resultante de la etapa a) a una temperatura comprendida entre 45°C y la temperatura de ebullición de la mezcla durante un período comprendido entre 1 y 24 horas, cuando el disolvente es acetato de etilo o acetato de isopropilo; y
- 20 c) Aislamiento de la forma cristalina A del Febuxostat por enfriamiento a temperatura ambiente de:
c.1.) la suspensión resultante de la etapa b), manteniéndose así durante un período comprendido entre 3 y 15 horas;
o
c.2.) la disolución resultante de la etapa a), sin pasar por la etapa b), manteniéndose en agitación durante un período comprendido entre 3 y 24 horas, cuando el disolvente es formiato de etilo; seguido de filtración y secado.
- 25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa a) la proporción de disolvente por gramo de soluto es de 10 a 50 ml.
- 30 3. Procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa b) el período de cristalización está comprendido entre 3 y 15 horas.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa c.1.) el período está comprendido entre 8 y 10 horas.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa c.2.) el período de agitación está comprendido entre 3 y 15 horas.

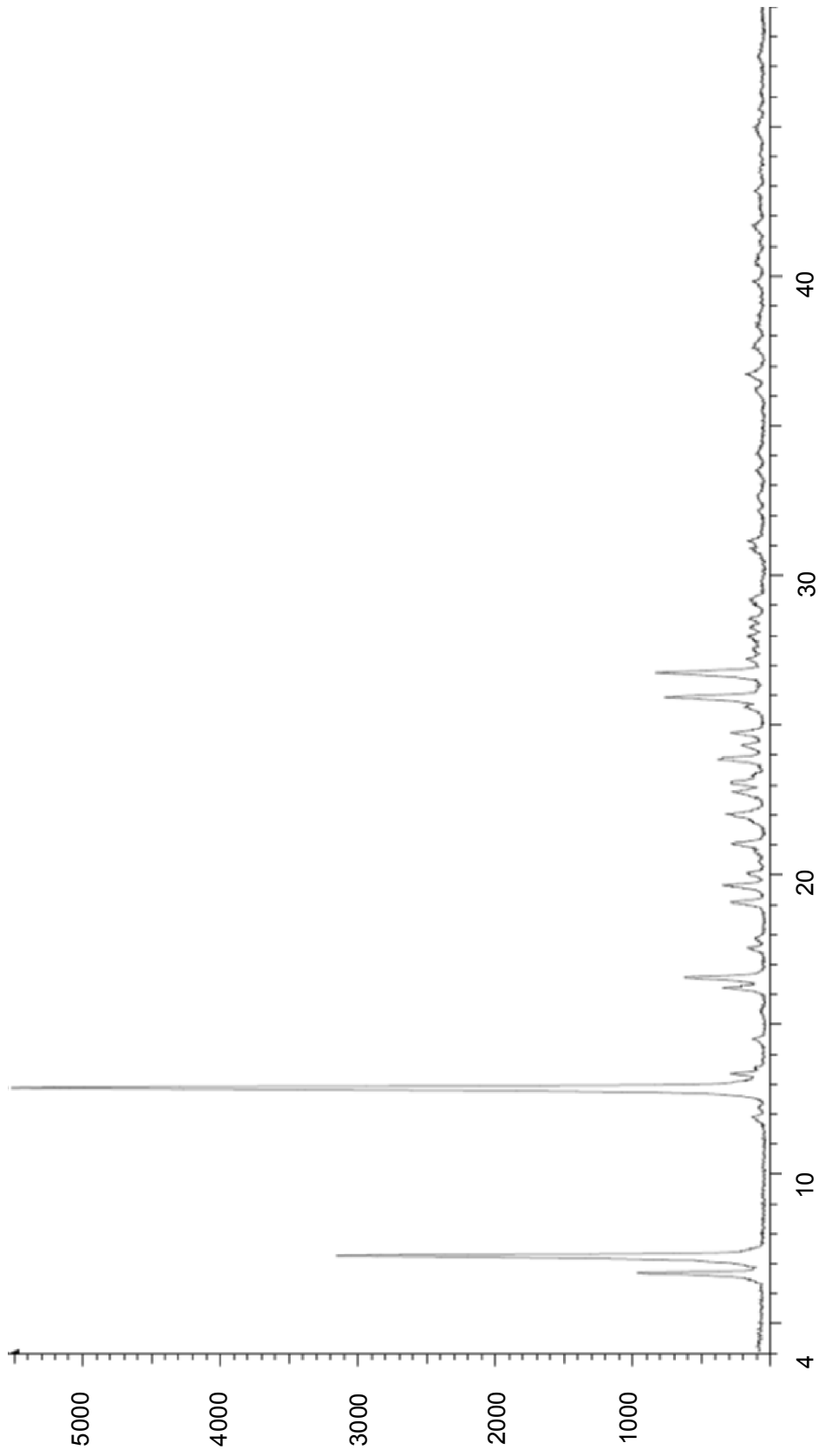


FIG. 1

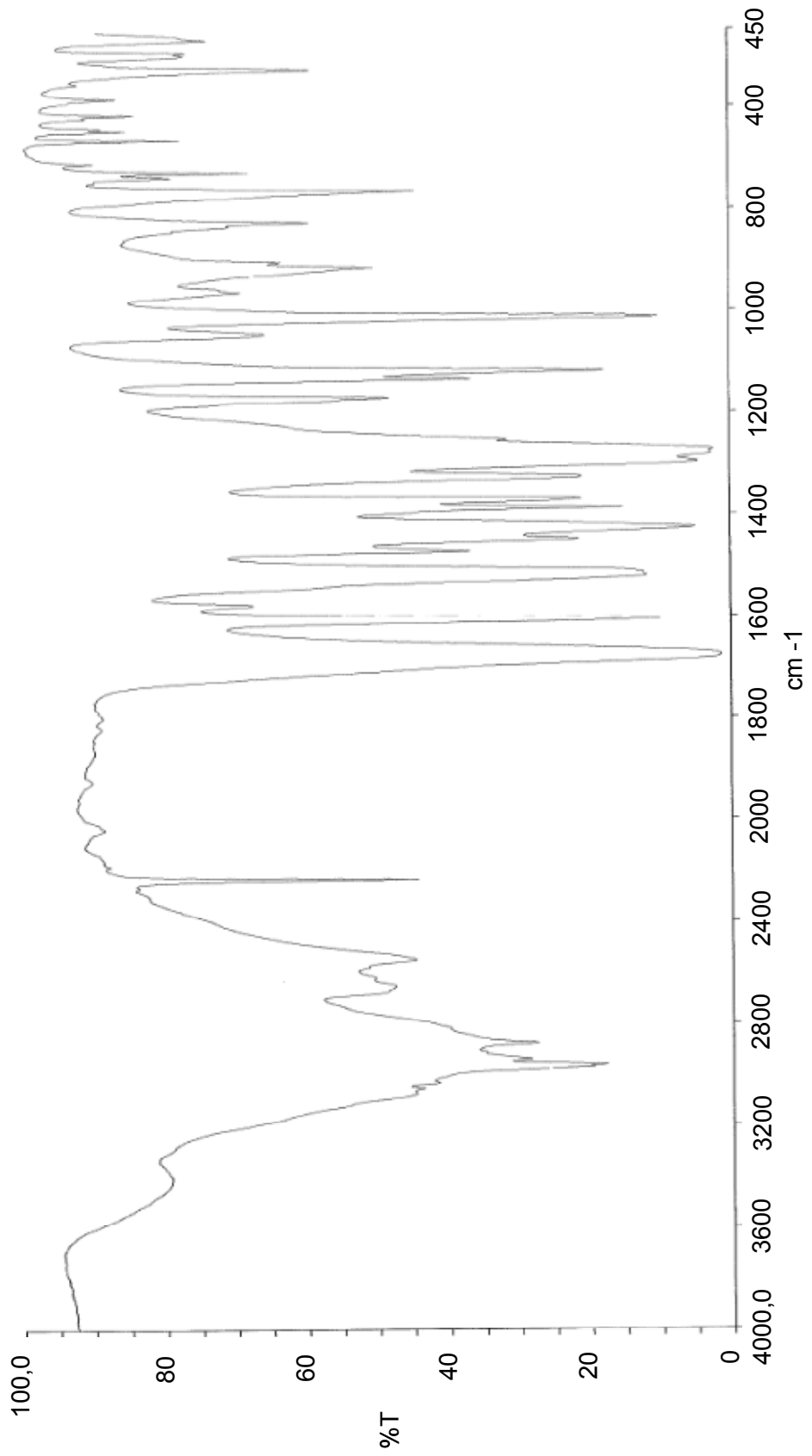


FIG. 2