(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 647 239**

(51) Int. Cl.:

C07D 277/20 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2010 PCT/JP2010/062291**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011 WO11007895**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10799952 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2455372**

(54) Título: **Proceso para producir cristales de ácido polimórfico 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico mediante método de adición de solvente pobre**

(30) Prioridad:

15.07.2009 JP 2009166755

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2017

(73) Titular/es:

TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)
2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-8585, JP

(72) Inventor/es:

UEMURA, AKIHITO;
NOGATA, TOMOAKI y
TAKEYASU, TAKUMI

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

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

ES 2 647 239 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

Proceso para producir cristales de ácido polimórfico 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico mediante método de adición de solvente pobre

Campo técnico

La presente invención se refiere a un proceso para producir cristales en forma A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico. El compuesto tiene una actividad para regular la biosíntesis de ácido úrico in vivo y puede usarse, por ejemplo, como un agente terapéutico para hiperuricemia.

Técnica anterior

En la producción de fármacos, el control de polimorfos de cristales de sustancias químicas, polvo en su mayor parte, se reconoce como una materia importante porque una diferencia en los polimorfos tiene una gran influencia en las propiedades como fármaco tales como una función farmacéutica, biodisponibilidad, estabilidad y similares. Esto se establece en el manual Q6A de la CIC (Conferencia Internacional de Coordinación), “Especificaciones: Procedimiento de prueba y criterio de aceptación para nuevas sustancias de fármacos y nuevos productos fármacos: sustancias químicas”.

Con respecto a los polimorfos de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, BPT 1 desvela la presencia de 5 tipos de polimorfos, incluyendo cristales en forma de A, cristales en forma de B, cristales en forma de C, cristales en forma de G, así como material amorfo. También, se desvelan métodos para producir los mismos. Los métodos para producir los polimorfos aquí desvelados son para producir cada uno de los polimorfos, que comprenden la adición de una cantidad predeterminada de un disolvente mezclado de metanol o 2-propanol y agua con ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico; disolver la mezcla agitando bajo calor; fijar la composición metanol/agua y similar y la temperatura a valores predeterminados mediante la adición de agua y enfriamiento; y después recoger los cristales mediante filtración y secado de los mismos.

Sin embargo, las influencias de la concentración inicial referida en BPT 1 son solamente sobre pureza química y las cantidades del producto recuperado, y no se describen los efectos en los polimorfos obtenidos. Además, en el caso de cristalización a partir de disolvente mezclado de 2-propanol y agua, solamente se describe que se obtienen los cristales en forma G.

Además, en el Simposio Internacional sobre Cristalización Industrial (Septiembre 21-25, 1998, Tianjin, China), M. Kitamura, M. Hanada, K. Nakamura y otros han demostrado en “Cristalización y comportamiento de transformación de los polimorfos derivados de tiazol” (véase NPL 1) que, bajo la condición de una composición de metanol/agua y una temperatura donde solamente se mostró que se obtenían cristales en forma de A, se obtuvieron cristales en forma de G o una mezcla de cristales en forma de A y cristales en forma de G en algunos casos en el momento de la cristalización, cuando el momento de adición de agua cambió drásticamente y sustancialmente. Además, han demostrado que, cambiando posteriormente la temperatura del líquido de cristalización y manteniendo el líquido en un estado de agitación, los cristales se trasformaron en cristales en forma de D.

Cuando se producen cristales en forma de A industrialmente útiles, estos métodos conocidos hasta ahora no se declaran como completamente libres de contaminación por los cristales en forma de G. Además, con el fin de evitar contaminación por los cristales en forma de G, el tiempo de adición de agua se restringe y, por lo tanto, hay también un problema en lo relativo a que se necesita un tiempo más largo para la producción industrial.

Mientras, BPT 2 desvela un método para producir los polimorfos mediante la adición de agua a ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico disuelto en metanol o un disolvente mezclado de metanol/agua, donde las concentraciones iniciales y el tiempo de adición de agua varían para obtener los cristales en forma de A, los cristales en forma de G o una mezcla de cristales en forma de A y cristales en forma de G de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico.

Sin embargo, la cristalización que usa estos sistemas de disolvente mezclado conocidos hasta ahora, por ejemplo cristalización que usa un sistema de disolvente mezclado de metanol/agua con una proporción de 7/3 proporciona cristales de una forma diferente a la de los cristales en forma de A o una mezcla de cristales en forma de A y cristales de una forma diferente a éstos. Por lo tanto, no ha sido posible obtener los cristales en forma de A de manera estable.

Lista de citación

Bibliografía de Patentes

BPT 1: Publicación Internacional Nº WO99/65885
BPT 2: Publicación de Patente Japonesa Abierta Nº 2003-261548

Bibliografía de No Patentes

BNP 1: M. Kitamura y K. Nakamura, “Cristalización y comportamiento de transformación de los polimorfos derivados de tiazol”, Resumen de Encuentro de Otoño de la Sociedad de Ingenieros Químicos, Japón, vol. 33, p. 653 (12. 08. 2000).

Resumen de invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es obtener de manera selectiva y estable los cristales en forma de A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico bajo condiciones adecuadas para la producción comercial.

Solución al problema

La presente invención es un proceso para producir cristales en forma de A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, que comprende: una etapa de disolución calentando ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en uno o una pluralidad de disolventes como un disolvente bueno, seleccionado del grupo consistente en 1-propanol y 2-propanol; una etapa de enfriamiento de la solución; y una etapa de adición de heptano a la solución como un disolvente pobre.

Esto es, la presente invención se basa en el descubrimiento de que los cristales en forma de A pueden obtenerse de manera estable usando un disolvente de alcohol inferior excepto metanol o acetona como el disolvente bueno y usando heptano como el disolvente pobre.

Los cristales en forma de A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico se describen en la técnica. En un análisis espectroscópico de infrarrojos, los cristales en forma de A pueden expresarse como un polimorfo que tiene una absorción característica de alrededor de 1678 cm^{-1}, que es distinguible de los otros polimorfos (véase BPT 1).

EP 1 020 454 A1 describe cristalización a partir de metanol disolvente mezclado y agua para obtener cristales en forma de A.

Efectos ventajosos de la invención

A diferencia de la cristalización que usa agua como el disolvente pobre, la tecnología convencional, donde se obtienen cristales bajo ciertas condiciones como disolventes, hidratos o una mezcla de los mismos, el proceso de producción de la presente invención tiene un efecto relacionado que con que los cristales en forma de A pueden obtenerse de manera selectiva y estable usando heptano como el disolvente pobre.

Esto es, de acuerdo con el proceso de producción de la presente invención, los cristales en forma de A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico pueden producirse bajo condiciones adecuadas para producción comercial, mientras disminuye la posibilidad de entremezclarse con otras formas de cristal.

Descripción de realizaciones

La presente invención es un proceso para producir cristales en forma de A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, que comprende: una etapa de disolución calentando ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en uno o una pluralidad de disolventes como un disolvente bueno, seleccionado del grupo consistente en 1-propanol y 2-propanol; una etapa de enfriamiento de la solución; y una etapa de adición de heptano a la solución como un disolvente pobre.

Cuando se usan una pluralidad de disolventes como el disolvente bueno, pueden mezclarse antes y usarse como un disolvente mezclado o cada disolvente puede añadirse de manera sucesiva.

Aquí, la proporción de soluto/disolvente cuando se disuelve el soluto en un disolvente bueno es la siguiente: cuando el disolvente es 1-propanol, la proporción está preferentemente en un rango de desde 0,05 a 0,5 g/mL y, además, más preferentemente en un rango de desde 0,08 a 0,25 g/mL;

Las condiciones para una operación de enfriamiento en el proceso de producción de la presente invención no se limitan de manera particular siempre y cuando se manifiesten efectos como cristalización.

Como tales condiciones, pueden considerase la temperatura antes y después del enfriamiento, un periodo de tiempo para enfriamiento (además, una curva de tiempo de la temperatura líquida), medios para enfriar tales dispositivos de enfriamiento y similares, la presencia o ausencia de agitación, agitadores y velocidad de agitación cuando se usa la agitación, recipientes que se usarán, y similares.

En relación a éstas, un experto en la técnica puede encontrar adecuadas ciertas condiciones para pre-requisitos dados en referencia a los Ejemplos, mencionados más tarde mientras se consideran necesarias cantidades de cristales, periodos de tiempo, costes, equipo disponible y similares.

Si es necesario, las condiciones pueden determinarse mediante experimentos preliminares. Además, la temperatura antes del enfriamiento debe determinarse considerando el punto de ebullición del disolvente usado. Además, si la temperatura después del enfriamiento es demasiado baja, pueden formarse solvatos dependiendo del disolvente usado y, por lo tanto, es deseable confirmar las condiciones de antemano. Además, cuando se usa acetona como un disolvente bueno, otras formas de cristal pueden entremezclarse si la solución no se enfría rápidamente. Desde este punto de vista, también, es deseable que las condiciones se confirmen con antelación.

Un ejemplo del periodo de tiempo para enfriar es cerca de 15 minutos (excepto cuando el disolvente es acetona).

Heptano es un disolvente de hidrocarburo que se usa como el disolvente pobre.

Además, la cantidad de tal disolvente pobre es tal que la proporción de soluto/(disolvente pobre añadido) está preferentemente en un rango de desde 0,05 a 0,4 g/mL y, además, más preferentemente en un rango de desde 0,06 a 0,4 g/mL.

En el proceso de producción de la presente invención, el orden de la etapa de enfriamiento de una solución de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico y la etapa de adición de un disolvente pobre a la solución no se limitan particularmente. Cualquiera de las dos etapas puede realizarse primero, o todas o parte de estas etapas pueden realizarse simultáneamente.

En el proceso de producción convencional donde se usa agua como un disolvente, existe la posibilidad de que los cristales puedan transformarse en solvatos dependiendo del método de secado después de la cristalización y demás. Sin embargo, en el método de producción de la presente invención, no se usa agua como el disolvente y, por lo tanto, no hay posibilidad de transformación de los cristales a hidratos, permitiendo el uso de una variedad de métodos como el método de secado después de la cristalización.

En el proceso de producción de la presente invención donde se usa heptano como el disolvente pobre, el heptano no forma solvatos con ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, por lo que se proporciona una amplia región estable en las condiciones de cristalización para obtener los cristales deseados en forma de A. Además, en el proceso de producción de la presente invención, cuando se usa 1-propanol o 2-propanol como el disolvente bueno, no se forman solvatos con ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, por lo que se proporciona una amplia región estable en las condiciones de cristalización para obtener los cristales deseados en forma de A. En base a estos descubrimientos, cuando se usa una combinación de 1-propanol o 2-propanol, y heptano como el disolvente, los cristales en forma de A pueden obtenerse de manera estable en proporciones más amplias de disolvente y un mayor rango de temperatura que la técnica convencional.

Además, debido a que los disolventes usados en el proceso de la presente invención son solamente disolventes orgánicos sin usar agua, el presente proceso tiene también superioridad en el sentido de que proporciona una mayor eficiencia de purificación para impurezas hidrofóbicas.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico se le añadieron 57 mL de etanol y la mezcla se calentó hasta alcanzar la completa disolución. Mientras se mantenía la solución a 40ºC o mayor, se añadieron 133 mL de heptano a la misma. Esta solución se enfrío a 40ºC y los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, seguido de secado. Los cristales obtenidos se analizaron mediante difracción de rayos X de polvos y resultaron ser cristales en forma de A.

Ejemplo 2

A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico se le añadieron 115 mL de 2-propanol y la mezcla se calentó hasta alcanzar la completa disolución. Mientras se mantenía la solución a temperatura ambiente o mayor, se añadieron 67 mL de heptano a la misma. Esta solución se enfrío a temperatura ambiente y los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, seguido de secado. Los cristales obtenidos se analizaron mediante difracción de rayos X de polvos y resultaron ser cristales en forma de A.

Ejemplo 3

A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico se le añadieron 40 mL de 1-propanol y la mezcla se calentó hasta alcanzar la completa disolución. Mientras se mantenía la solución a temperatura ambiente o mayor, se añadieron 80 mL de heptano a la misma. Esta solución se enfrío a 0ºC y los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, seguido de secado. Los cristales obtenidos se analizaron mediante difracción de rayos X de polvos y resultaron ser cristales en forma de A.

Ejemplo 4 de referencia

A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico se le añadieron 115 mL de acetona y la mezcla se calentó hasta alcanzar la completa disolución. La solución se enfrió rápidamente a 15ºC usando un baño de hielo y se añadieron 67 mL de heptano a la misma. Los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, seguido de secado. Los cristales obtenidos se analizaron mediante difracción de rayos X de polvos y resultaron ser cristales en forma de A.

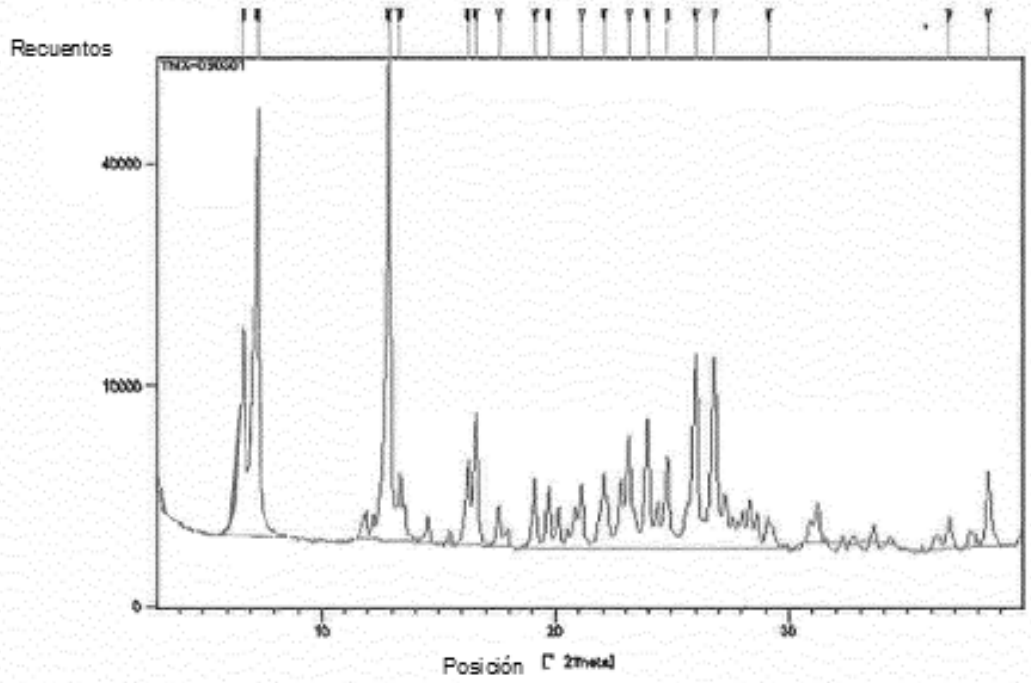
Aplicabilidad industrial

Los cristales en forma de A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico obtenidos mediante el proceso de producción de la presente invención pueden usarse como un fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir cristales en forma de A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico que comprende: una etapa de disolución calentando ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en uno o una pluralidad de disolventes como un disolvente bueno, seleccionado del grupo consistente en 1-propanol y 2-propanol; una etapa de enfriamiento de la solución; y una etapa de adición de heptano a la solución como un disolvente pobre.

Figura 1



ピークリスト (1)

Pos.[°2Th.]	(2) neta強度[cts]	FWHM[° 2Th.]	d-espaciado[Å]	(3) 相対強度[%]
6.7172	14698.42	0.0669	13.15922	24.33
7.3031	49028.04	0.0836	12.10474	81.15
12.9335	60413.65	0.0836	6.84505	100.00
13.3926	2699.66	0.0836	6.61145	4.47
16.2766	3580.13	0.1171	5.44589	5.93
16.6186	6872.47	0.1004	5.33459	11.38
17.5918	1368.28	0.1338	5.04160	2.26
19.1391	2575.99	0.1338	4.63737	4.26
19.7047	2245.86	0.0836	4.50552	3.72
21.1033	2308.52	0.1171	4.20997	3.82
22.0856	2385.00	0.2676	4.02489	3.95
23.1375	5119.95	0.1004	3.84423	8.47
23.9359	6454.61	0.1338	3.71778	10.68
24.8151	3939.06	0.1338	3.58802	6.52
25.9976	12382.36	0.1506	3.42744	20.50
26.8063	12034.96	0.1673	3.32585	19.92
29.1541	770.01	0.3346	3.06314	1.27
36.7951	893.27	0.2676	2.44270	1.48
38.4654	3024.85	0.1171	2.34039	5.01

(1) Lista de picos
(2) Intensidad neta
(3) Intensidad relativa