

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 467**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.1999 E 08005933 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 1956014**

54 Título: **Polimorfos de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico y método de producción del mismo**

30 Prioridad:

19.06.1998 JP 17307998

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

02.07.2019

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)
2-1, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 100-0013, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUMOTO, KOLCHI;
WATANABE, KENZO;
HIRAMATSU, TOSHIYUKI y
KITAMURA, MITSUTAKA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 718 467 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

Polimorfos de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico y método de producción del mismo

Campo técnico

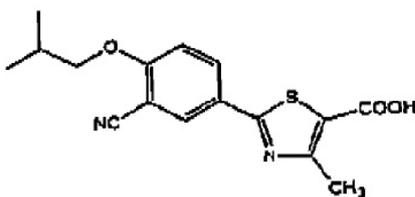
5 La presente invención se refiere a una técnica para controlar polimorfos, que es importante en el caso donde una composición farmacéutica que comprende un compuesto útil como un fármaco se suministra de una forma cualitativamente estable. Más particularmente, se relaciona con un método de producción de un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico. Este compuesto tiene una actividad para regular la biosíntesis de ácido úrico in vivo y puede usarse como un 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 como polimorfismo. Se sabe generalmente que la estabilidad varía con cada polimorfo (forma cristalina) de polimorfismo. Por ejemplo, la Publicación de patente no examinada japonesa (KOKAI) núm. 62-226980 describe que dos polimorfos de hidrocloreto de prazosina que tiene cada uno una estabilidad diferente, ejerciendo por consiguiente una influencia en los resultados de la estabilidad de almacenamiento a largo plazo. Además, la Publicación de patente
15 no examinada japonesa (KOKAI) núm. 64-71816 describe que uno específico entre diferentes polimorfos de hidrocloreto de buspirona es ventajoso en vista de la retención de propiedades físicas específicas en condiciones de almacenamiento o fabricación.

20 Como se describe anteriormente, un polimorfo específico es superior en estabilidad, a veces. Por consiguiente, en el caso donde esté presente una pluralidad de polimorfos, es importante desarrollar una técnica para producir preferentemente cada polimorfo. Particularmente, en el caso donde se produce una composición farmacéutica que comprende un compuesto útil como un fármaco, es adecuado controlar el polimorfismo para así formular una composición farmacéutica que contenga solo un polimorfo específico superior.

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



25 Sin embargo, la publicación mencionada anteriormente no describe polimorfismo, y por lo tanto, la forma cristalina de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico estudiada en la publicación no está clara. Solo se asume a partir de la operación experimental descrita en ésta que es un etanolato. La evaluación de la actividad descrita en esa publicación no se realiza en un estado sólido y, por lo tanto, no hay ninguna descripción sobre las características del polimorfo.
30

Los documentos JP-A-6345724 y EP0513379 también describen la síntesis de un cristal de etanolato. Hasegawa (1998, Heterocycles, 47; 857) detalla una síntesis en un recipiente de 4-alcoxi-1,3-bencenodicarbonitrilos.

35 El polimorfismo es insignificante a menos que propiedades físicas sólidas ejerzan una influencia en la actividad biológica, propiedades fisicoquímicas o un método de fabricación industrial de la sustancia. Por ejemplo, cuando se usa como un preparado sólido en animales, es importante que la presencia o ausencia de polimorfismo se confirme por adelantado y que se desarrolle una técnica para producir selectivamente un polimorfo deseado. En el caso donde la sustancia se almacena durante un largo periodo de tiempo, una pregunta es como la forma cristalina puede retenerse de una manera estable. Es también un objeto importante desarrollar una técnica para producir la forma cristalina de una manera fácil y reproducible de forma industrial.

40 Descripción de la invención

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es resolver los problemas descritos anteriormente acerca del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico. Es decir, la presente invención proporciona una técnica de producción de forma selectiva de varios polimorfos deseados si el polimorfismo está presente después de confirmar la presencia o ausencia de polimorfismo.

45 Los presentes inventores han estudiado de forma intensiva, y encontrado que al menos seis polimorfos que incluyen un compuesto amorfo y un solvato están presentes para el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico. Se ha encontrado que el solvato incluye dos miembros (metanolato e hidrato). También se ha

encontrado que todos los polimorfos distintos del compuesto amorfo muestran patrones de difracción de rayos X en polvo (XRD) característicos. Cada polimorfo tiene un valor 2θ específico. Incluso en el caso donde dos o más polimorfos están presentes de forma simultánea, el contenido de aproximadamente 0,5% puede detectarse por análisis de difracción de rayos X en polvo.

- 5 Cada uno de los polimorfos que incluyen el compuesto amorfo muestra un patrón de absorción característico en el análisis espectroscópico infrarrojo (IR). Además, a veces, cada polimorfo muestra un punto de fusión diferente. En este caso, el polimorfismo puede analizarse también por calorimetría de barrido diferencial (DSC).

Además los presentes inventores han estudiado un método para producir esos polimorfos y encontraron una técnica para obtener ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en la forma cristalina deseada.

- 10 Por consiguiente, se describe en la presente memoria un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (en adelante también denominado como cristal A), que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos a un ángulo de reflexión 2θ 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 Se describe en la presente memoria un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (en adelante también denominado como cristal B), que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos a un ángulo de reflexión 2θ 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°. Este polimorfo puede usarse en el tratamiento de hiperuricemia;

- 20 Se describe en la presente invención un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (en adelante también denominado como cristal C), que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos a 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°;

- 25 Se describe en la presente invención un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (en adelante denominado también como cristal D), que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos a un ángulo de reflexión 2θ 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. Este polimorfo puede usarse en el tratamiento de hiperuricemia;

- 30 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (en adelante también denominado como cristal G), que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos a un ángulo de reflexión 2θ 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°. Este polimorfo puede usarse en el tratamiento de hiperuricemia.

- 35 Según el análisis espectroscópico infrarrojo, el cristal A tiene una absorción característica, que puede distinguirse de la de otros polimorfos, a 1678 cm^{-1} ; el cristal B tiene absorciones características, que pueden distinguirse de los demás polimorfos, a 1715 , 1701 y 1682 cm^{-1} ; el cristal C tiene absorciones características, que pueden distinguirse de los demás polimorfos, a 1703 y 1219 cm^{-1} ; el cristal D tiene una absorción característica, que puede distinguirse de la de otro polimorfo, a 1705 cm^{-1} ; y el cristal G tiene absorciones características, que pueden distinguirse del otro polimorfo, a 1703 y 1684 cm^{-1} .

- 40 Es decir, se describe en la presente invención un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (cristal A) que tiene una absorción característica, que puede distinguirse de la de otros polimorfos, a 1678 cm^{-1} en análisis espectroscópico infrarrojo;

Se describe en la presente memoria un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (cristal B) que tiene absorciones características, que pueden distinguirse de las de otros polimorfos, a 1715 , 1701 y 1682 cm^{-1} en análisis espectroscópico infrarrojo;

- 45 Se describe en la presente memoria un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (cristal C) que tiene absorciones características, que pueden distinguirse de las de otros polimorfos, a 1703 y 1219 cm^{-1} en análisis espectroscópico infrarrojo;

Se describe en la presente invención un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (cristal D) que tiene una absorción característica, que puede distinguirse de la de otros polimorfos, a 1705 cm^{-1} en el análisis espectroscópico infrarrojo; y

- 50 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un polimorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (cristal G) que tiene absorciones características, que pueden distinguirse de las de otros polimorfos, a 1703 y 1684 cm^{-1} en análisis espectroscópico infrarrojo.

Se describe en la presente memoria un compuesto amorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, que muestra un patrón de absorción como se muestra en la Fig. 12 en el análisis espectroscópico

infrarrojo.

Además, se describe en la presente memoria un método de producción de cristal A, que comprende cristalizar ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en las condiciones mostradas como la región I en la Fig. 1, que se definen por una temperatura y una composición de un disolvente mixto de metanol y agua;

- 5 Se describe en la presente memoria un método de producción de cristal D, que comprende recrystalizar ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en las condiciones mostradas como la región II en la Fig. 1, que se definen por la temperatura y la composición de un disolvente mixto de metanol y agua;

10 El cristal G comprendido en la composición farmacéutica de la invención puede producirse por un método que comprende recrystalizar ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en las condiciones mostradas como la región III en la Fig. 1, que se definen por una temperatura y una composición de un disolvente mixto de metanol y agua;

Se describe en la presente memoria un método para producir cristal B, que comprende secar cristal G a una presión reducida con calentamiento;

- 15 Se describe en la presente memoria un método para producir cristal C, que comprende calentar ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico suspendido en un disolvente mixto de metanol y agua en presencia de una pequeña cantidad de cristal C de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico;

El cristal G comprendido en la composición farmacéutica de la invención puede producirse por un método que comprende la recrystalización de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico de un disolvente mixto de 2-propanol y agua;

- 20 El cristal G comprendido en la composición farmacéutica de la invención puede producirse por un método que comprende secar con aire el cristal D en una atmósfera normal; y

Se describe en la presente memoria un método de producción de un compuesto amorfo, que comprende secar cristal D a presión reducida con calentamiento.

- 25 Además, se describe en la presente memoria un polimorfo (cristal A) obtenido cristalizando ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en las condiciones mostradas como la región I en la Fig. 1, que se definen por una temperatura y una composición de un disolvente mixto de metanol y agua;

Se describe en la presente memoria un polimorfo (cristal D) obtenido cristalizando ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en las condiciones mostradas como la región II en la Fig. 1, que se definen por una temperatura y una composición de un disolvente mixto de metanol y agua;

- 30 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un polimorfo (cristal G) obtenido cristalizando ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en las condiciones mostradas como la región III en la Fig. 1, que se definen por una temperatura y una composición de un disolvente mixto de metanol y agua;

- 35 Se describe en la presente memoria un polimorfo (cristal B) de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (cristal B) obtenido secando cristal G a presión reducida con calentamiento;

Se describe en la presente memoria un polimorfo (cristal C) obtenido calentando ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico suspendido en un disolvente mixto de metanol y agua en presencia de una pequeña cantidad de cristal C;

- 40 En una realización, la invención proporciona la composición farmacéutica que comprende un polimorfo (cristal G) obtenido cristalizando ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico de un disolvente mixto de 2-propanol y agua;

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un polimorfo (cristal G) de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico obtenido secando con aire cristal D en una atmósfera normal; y

- 45 Se describe en la presente memoria un compuesto amorfo de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico obtenido secando un polimorfo de cristal D a presión reducida con calentamiento.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico de condición de cristalización para el polimorfo de la presente invención y polimorfos descritos en la presente memoria en disolvente de metanol/agua.

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

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

La Fig. 4 es un gráfico que muestra una realización de un patrón de XRD del cristal C.

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

5 La Fig. 6 es un gráfico que muestra una realización de un patrón de XRD del cristal G que está comprendido en la composición farmacéutica de la presente invención.

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

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

La Fig. 9 es un gráfico que muestra una realización de una curva de absorción de IR del cristal C.

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

10 La Fig. 11 es un gráfico que muestra una realización de una curva de absorción de IR del cristal G que está comprendido en la composición farmacéutica de la presente invención.

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

Mejor modo para realizar la invención

15 El método de producción de varios polimorfos según la presente invención, o descritos en la presente invención incluye varios métodos, y ejemplos típicos de los mismos son como sigue.

El cristal A está en forma de una forma cristalina metaestable y se obtiene bajo las condiciones mostradas como la región I en la Fig. 1, que se definen por una temperatura y una composición de un disolvente mixto de metanol y agua, usando un método de reprecipitación de metanol/agua.

20 El método de reprecipitación de metanol/agua es un método para disolver ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en metanol que contiene agua o metanol anhidro con calentamiento, añadir agua lentamente con agitación, iniciar el enfriamiento después o durante la adición de agua, enfriar a una temperatura predeterminada, recoger el cristal por filtración, y secar el cristal.

25 En este momento, se prefiere la siguiente condición de cristalización para obtener exclusivamente un cristal A deseado. Con relación al disolvente usado cuando se disuelve ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico con calentamiento, una relación de metanol a agua es de 100:0 a 80:20, y preferiblemente de 100:0 a 90:10. La temperatura de disolución puede ser 50°C o más, pero es preferiblemente una temperatura de reflujo. La razón es como sigue. Es decir, si la cantidad de agua se aumenta o la temperatura de disolución es baja, la solubilidad se disminuye drásticamente y debe usarse una gran cantidad del disolvente para disolver una cantidad predeterminada de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico con calentamiento, que no es económico. La cantidad del disolvente está influida por la composición, pero puede ser una cantidad capaz de disolverla completamente en el calentamiento. Específicamente, el disolvente se añade en una cantidad de 5 a 20 veces, preferiblemente 8 a 15 veces en peso respecto a la cantidad de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico. La razón es como sigue. Es decir, si la cantidad es demasiado pequeña, la pureza química del cristal resultante es pobre. Por otro lado, si la cantidad del disolvente es demasiado grande, no es económico y la recuperación del producto purificado se disminuye a veces.

35 Con agitación de una disolución uniforme de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, se añade agua para generar un cristal. En este caso, la cantidad de agua a añadir puede definirse como la cantidad para que una relación final de metanol a agua esté en un intervalo de 70:30 a 55:45. En el caso donde una relación de metanol a agua sea aproximadamente 70:30, una temperatura de enfriamiento final se ajusta preferiblemente a 45°C o más. En el caso donde una relación de metanol a agua sea aproximadamente 60:40, una temperatura de enfriamiento final se ajusta preferiblemente a 35°C o más. En el caso donde una relación de metanol a agua sea aproximadamente 55:45, una temperatura de enfriamiento final se ajusta preferiblemente a 30°C o más. El enfriamiento se inicia preferiblemente después de que la relación de metanol a agua alcance aproximadamente 80:20, pero puede iniciarse inmediatamente después de completarse la adición de agua.

45 Cualquier forma cristalina de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico puede usarse en tanto que el cristal se disuelva completamente antes de que se inicie la adición de agua.

La temperatura de agua a añadir no es crítica, pero puede controlarse en el caso donde se espere un cambio de temperatura interno dependiendo de una escala de una operación. La temperatura es adecuada en un intervalo de 5 a 95°C, pero es preferiblemente de aproximadamente temperatura ambiente a 80°C. Una pequeña cantidad del cristal A como un cristal de siembra del cristal A puede suspenderse en el agua a añadir.

Un cristal B se obtiene secando un cristal G a presión reducida con calentamiento. En este caso, la temperatura de

calentamiento es normalmente 50°C o más, y preferiblemente de 65 a 100°C. Si la temperatura es demasiado baja, tarda mucho tiempo en liberar el agua de cristalización, lo que no es apropiado para el uso práctico. Por otro lado, si la temperatura es demasiado alta, la pureza química es probable que disminuya por descomposición de la sustancia deseada. El grado de vacío se ajusta según la temperatura de calentamiento, pero es normalmente 3333 Pa (25 mm Hg) o menos, preferiblemente varios lotes de 133 Pa (varios mm Hg) o menos.

El cristal C se produce por transición polimórfica mediada por disolvente. El disolvente a usar es preferiblemente un disolvente en que el ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico es ligeramente soluble. Una disolución mixta de metanol y agua se usa normalmente. La relación de metanol a agua es de 80:20 a 50:50, y preferiblemente de 70:30 a 60:40. Un exceso de cristal se suspende en dicho disolvente y se añade una pequeña cantidad de cristal C, seguido por el calentamiento con agitación. La cantidad del cristal C a añadir o la temperatura de calentamiento ejercen una influencia en el tiempo de terminación de la conversión en el cristal C. Generalmente, la cantidad del cristal C es preferiblemente 2% en peso o menos respecto a la cantidad de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico a convertir en cristal C, y normalmente 1% en peso o menos. La forma cristalina de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico a convertir en el cristal C no ejerce una influencia en los resultados de la conversión. La temperatura de calentamiento ejerce una influencia en el tiempo necesario para completar la conversión, pero no es crítica en tanto que la conversión se dé finalmente. La temperatura de calentamiento es generalmente 50°C o mayor, y normalmente 60°C o mayor.

El cristal D es un metanolato y se obtiene secando un producto húmedo, que se ha obtenido recristalizando a partir de un disolvente de metanol o un disolvente mixto de metanol y agua, a una baja temperatura a presión reducida. Cuando este producto húmedo se seca al aire a una temperatura ambiente a una presión normal, se obtiene cristal G. Por otro lado, cuando el producto húmedo se seca a una alta temperatura a una presión reducida, se obtiene un compuesto amorfo. Con relación a la condición de secado para obtener el cristal D, la temperatura es normalmente 35°C o menor, y preferiblemente 25°C o menor. En el caso donde el producto húmedo se seque a una temperatura ambiente a presión reducida para obtener un compuesto amorfo, la temperatura de calentamiento es normalmente 50°C o mayor, y preferiblemente de 65 a 100°C. Si la temperatura de calentamiento es demasiado baja, tarda mucho tiempo en liberar el metanol, lo que no es apropiado para el uso práctico. Por otro lado, si la temperatura es demasiado alta, la pureza química es probable que se disminuya por descomposición de la sustancia deseada. El grado de vacío se ajusta según la temperatura de calentamiento, pero es normalmente 3333 Pa (25 mm Hg) o menos, preferiblemente varios lotes de 133 Pa (varios mm Hg) 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 donde la adición de agua se termina cuando la relación de metanol a agua alcanzó 70:30 y la mezcla se enfría como está y se agita durante un 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 menos en el caso donde la relación de metanol a agua sea 70:30.

El cristal G es un hidrato y se obtiene cristalizando una sal sódica de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico a partir de un ácido, o secando un producto húmedo, que se ha obtenido por recristalización a partir de un disolvente mixto de 2-propanol y agua, a baja temperatura a una presión reducida o secando con aire el producto húmedo a una presión normal. Se describió anteriormente que el cristal B se obtiene cuando el producto húmedo resultante se seca a una presión reducida con calentamiento. La relación de 2-propanol a agua es de aproximadamente 90:10 a 50:50. Sin embargo, cuando la cantidad de agua aumenta, la solubilidad se disminuye drásticamente y, por lo tanto, es necesario seleccionar de forma apropiada la cantidad. La cantidad del disolvente mixto de 2-propanol y agua no es un factor crítico, pero el disolvente mixto se usa en una cantidad de 5 a 20 veces, preferiblemente 8 a 15 veces en peso respecto a la cantidad de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico a usar normalmente. El cristal G se obtiene también secando al aire un producto húmedo del cristal D, que se obtiene mediante el método descrito anteriormente, a temperatura ambiente a una presión normal.

Por otro lado, un compuesto amorfo puede obtenerse secando el cristal D a presión reducida con calentamiento. En este caso, la temperatura de calentamiento es normalmente 50°C o mayor, y preferiblemente de 65 a 100°C. Si la temperatura de calentamiento es demasiado baja, tarda mucho tiempo en liberar el metanol contenido, lo que no es apropiado para el uso práctico. Por otro lado, la temperatura demasiado alta debería evitarse para evitar la disminución de la pureza química provocada por la descomposición de la sustancia deseada. El grado de vacío se ajusta según la temperatura de calentamiento, pero es normalmente 3333 Pa (25 mm Hg) o menos, preferiblemente varios lotes de 133 Pa (varios mm Hg) o menos.

Cada uno de estos diversos polimorfos de la presente invención o descritos en la presente memoria tiene características para la producción industrial y características fisicoquímicas para los fármacos originales como se describe a continuación.

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

El cristal C está situado como un cristal estable en un intervalo normal de operación en la región I. Sin embargo, la transición polimórfica mediada por el disolvente en esta forma cristalina normalmente necesita varios días y es difícil

5 producir el cristal C de una manera reproducible industrialmente buena. Por lo tanto, era necesario que la conversión se consiga en un corto tiempo acelerando la conversión mediante un cierto método. Para acelerar la conversión, se necesita una operación de adición de un cristal de siembra del cristal C en un estado donde el cristal está suspendido, y calentamiento de nuevo. Esta forma cristalina se retiene durante un largo periodo de tiempo en condiciones normales de almacenamiento (por ejemplo, humedad relativa de 75%, 25°C, etc.) y es químicamente estable.

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

10 El cristal B absorbe agua, convirtiéndose así en el cristal G en el caso donde el cristal B se almacene en condiciones normales de almacenamiento (por ejemplo, humedad relativa de 75%, 25°C, etc.). Es decir, el cristal G puede producirse solo permitiendo estar al cristal B a una condición de humedad normal y es una forma cristalina significativa al respecto de que pueden hacerse de forma selectiva varias formas cristalinas.

15 De la misma manera que en el caso del cristal B, el cristal D se convierte en el cristal G solo dejándolo estar en una condición de humedad normal y es una forma cristalina significativa al respecto de que pueden hacerse selectivamente varias formas cristalinas. El cristal D es solo un intermedio capaz de producir un compuesto amorfo secándolo a presión reducida con calentamiento.

Como se describe anteriormente, cualquier forma cristalina es útil, pero los cristales A, C y G son útiles en vista de la retención de la forma cristalina debido al almacenaje durante un largo periodo de tiempo. Entre ellos, se prefiere un cristal A en vista de la superioridad industrial.

20 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención en detalle.

Ejemplo 1

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

25 A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, se añadieron 114 mL de metanol y el compuesto se disolvió calentando a 65°C con agitación. A la disolución resultante, se añadieron 114 ml de agua en que 20 mg de cristal A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico durante 1 hora. Después, la disolución mixta se enfrió a 35°C. El cristal se recogió por filtración y se secó a 80°C a una presión reducida de 267 Pa (2 mm Hg) durante 4 horas. Como es evidente a partir de los datos de XRD e IR, el cristal resultante fue cristal A.

Ejemplo 2

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

35 A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, se añadieron 100 mL de una disolución mixta de metanol y agua en una relación de mezcla de 70:30, seguido por calentamiento a 65°C con agitación. A la disolución resultante, se añadieron 20 mg de cristal C de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico. El cristal se recogió y se agitó hasta que la conversión en un cristal C se confirma por IR. Después de enfriar, el cristal se recogió por filtración y se secó a 80°C a una presión reducida de 267 Pa (2 mm Hg) durante 4 horas. Como es evidente a partir de los datos de XRD e IR, el cristal resultante fue cristal C.

Ejemplo 3

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

40 A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, se añadieron 80 mL de metanol, seguido por calentamiento a 65°C con agitación. Después, el cristal se recogió y se agitó hasta que la conversión en cristal C se confirmó por IR. Después de enfriamiento, el cristal se recogió por filtración y se secó a 25°C a presión reducida de 267 Pa (2 mm Hg) durante 4 horas. Como es evidente a partir de los datos de XRD e IR, el cristal resultante fue cristal D.

Ejemplo 4

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

A 10 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, se añadieron 90 mL de metanol y el compuesto se disolvió calentando a 65°C con agitación. A la mezcla, se añadieron 90 mL de agua durante 30 segundos. La disolución se enfrió a 25°C. El cristal se recogió por filtración y se secó al aire durante 2 días. Como es evidente a partir de los datos de XRD e IR, el cristal resultante fue cristal G.

50

Ejemplo 5

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

- 5 A 30 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, se añadieron 900 mL de una disolución mixta de 2-propanol y agua en una relación de mezcla de 50:50, seguido por calentamiento a 80°C con agitación. Esta mezcla se filtró en un estado caliente, se disolvió de nuevo con calentamiento y después se enfrió a temperatura ambiente. El cristal depositado se recogió por filtración y se secó al aire en un papel de filtro toda la noche. Como resultado de la medida de contenido de agua de Karl Fisher, el cristal resultante tenía un contenido en agua de 2,7% en peso. Como es evidente a partir de los datos de XRD e IR, el cristal resultante fue cristal G.

10 Ejemplo 6

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

- 15 Se disolvieron 33,4 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico en 334 mL de una mezcla de metanol y agua en una relación de mezcla de 95:5 por calentamiento con agitación. Mientras la mezcla se calentó con reflujo a una temperatura externa de 85°C, se añadieron 119 mL de agua gradualmente. Después, se añadieron 150 mg de cristal C y la mezcla se calentó de forma continua a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el producto de reacción se secó a 80°C a una presión reducida de 267 Pa (2 mm Hg) con calentamiento durante 6 horas para obtener 33 g de cristal G. Como es evidente a partir de los datos de XRD e IR, el cristal resultante fue cristal G.

Ejemplo 7

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

El cristal D resultante obtenido en el Ejemplo 3 se secó al aire en un papel de filtro toda la noche. Como resultado de la medida del contenido de agua de Karl Fisher, el cristal resultante tenía un contenido en agua de 2,6% en peso. Como es evidente a partir de los datos de XRD e IR, el cristal resultante fue cristal G.

Ejemplo 8

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

El cristal G obtenido en el Ejemplo 4 se secó a 80°C a una presión reducida de 267 Pa (2 mm Hg) con calentamiento durante 2 días. Como es evidente a partir de los datos de XRD e IR, el cristal resultante fue cristal B.

Ejemplo 9

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

- 30 El cristal D obtenido en el Ejemplo 3 se secó a 80°C a presión reducida de 267 Pa (2 mm Hg) con calentamiento durante 4 días. Como es evidente a partir de los datos de XRD e IR, el cristal resultante fue un compuesto amorfo.

Ejemplo 10

Prueba de estabilidad

La prueba de estabilidad de los cristales A, B, C, D y G se realizó en las siguientes condiciones.

- 35 Condición de almacenamiento 1: almacenado en condiciones de 40°C/75% de densidad relativa en un estado sellado durante 3 y 6 meses

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

- 40 Como resultado, la conversión de los cristales B y D en el cristal G podría confirmarse por difracción de rayos X en polvo y análisis espectroscópico infrarrojo 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 cristalina del cristal G después de seis meses bajo la condición de almacenamiento 1 y después de tres meses bajo la condición de almacenamiento 2.

- 45 Por otro lado, la conversión de los cristales A, C y G en otros polimorfos no podría 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 prueba, no se reconoció un cambio en la cantidad total de impurezas de cada polimorfo en comparación con aquella anterior al comienzo de la prueba.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende el cristal G del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, en donde el cristal G muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos a un ángulo de reflexión 2θ 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°.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 del cristal G del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, en donde el cristal G tiene absorciones características, que pueden distinguirse de las de otro polimorfo, a 1703 y 1684 cm^{-1} en análisis espectroscópico infrarrojo.
- 10 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para usar en el tratamiento de hiperuricemia.

Fig.1

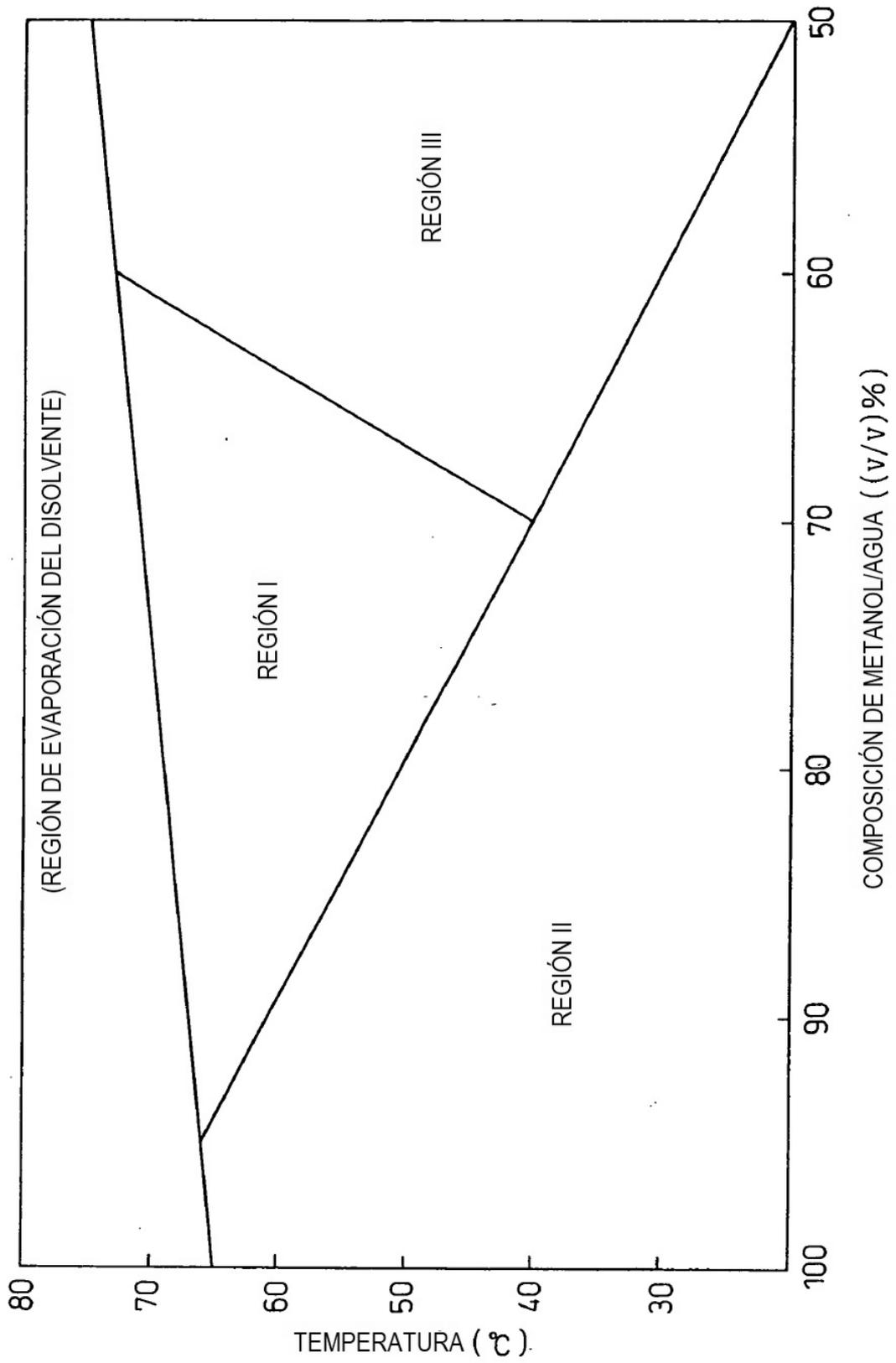


Fig.2

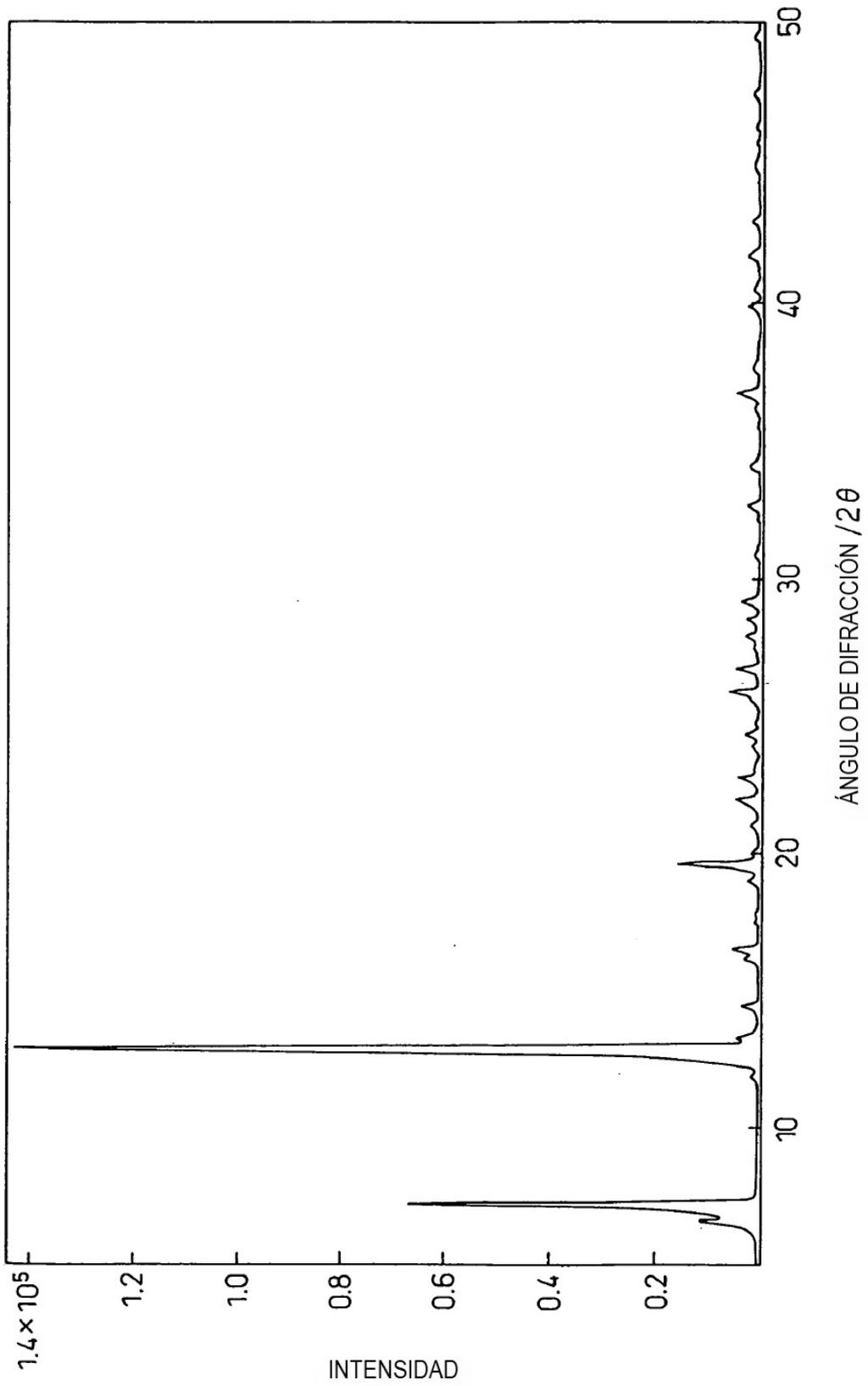


Fig.3

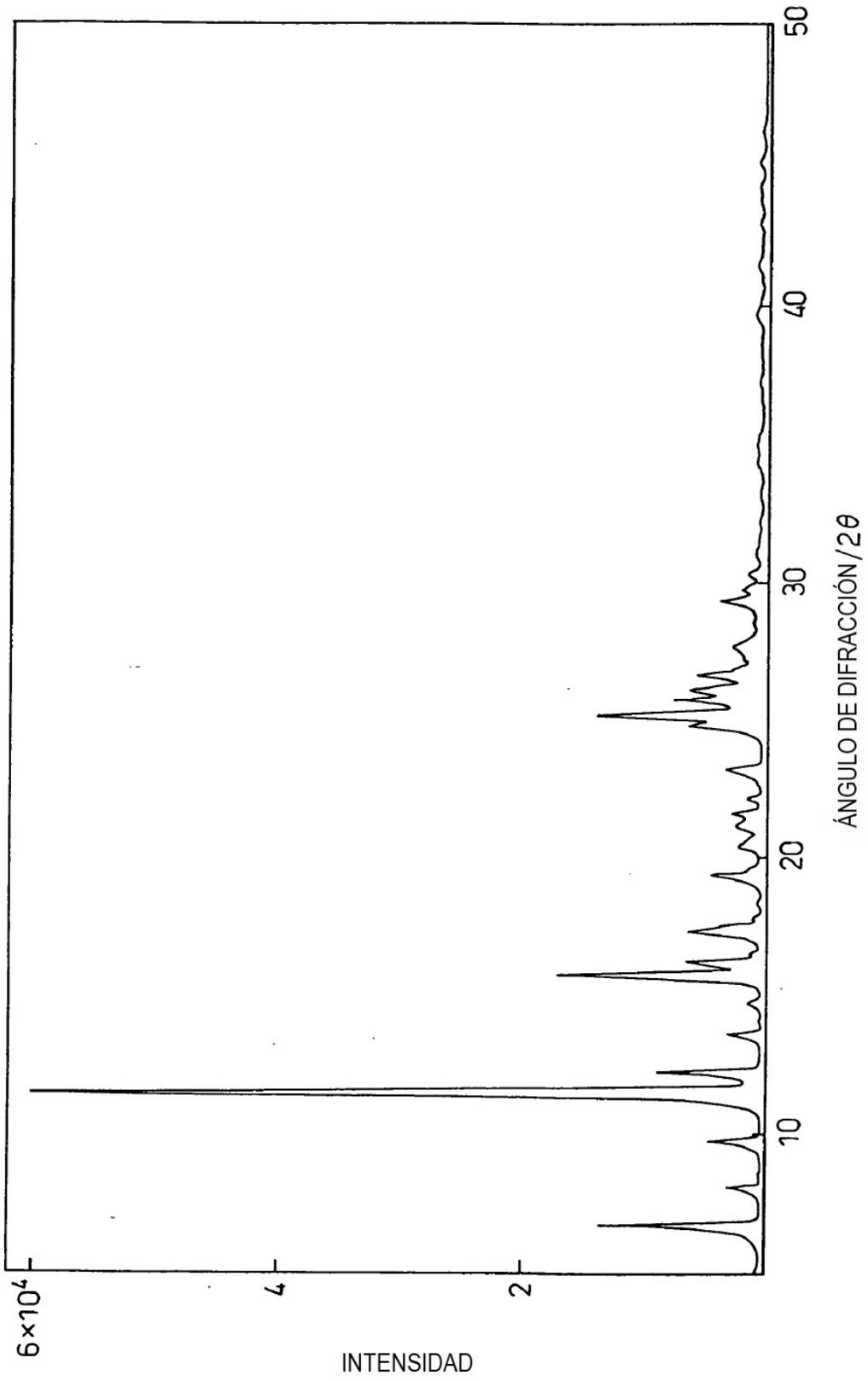


Fig.4

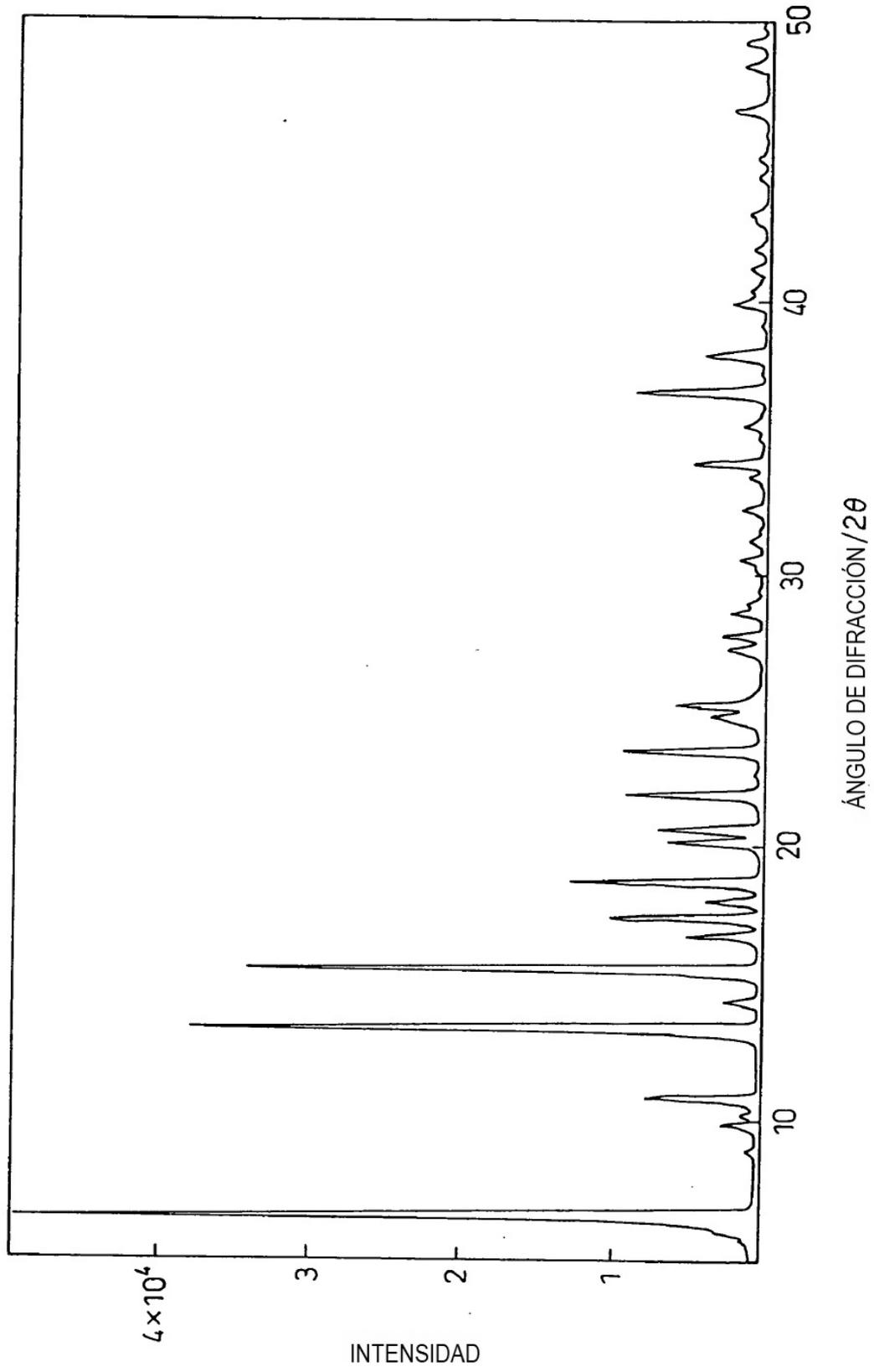


Fig.5

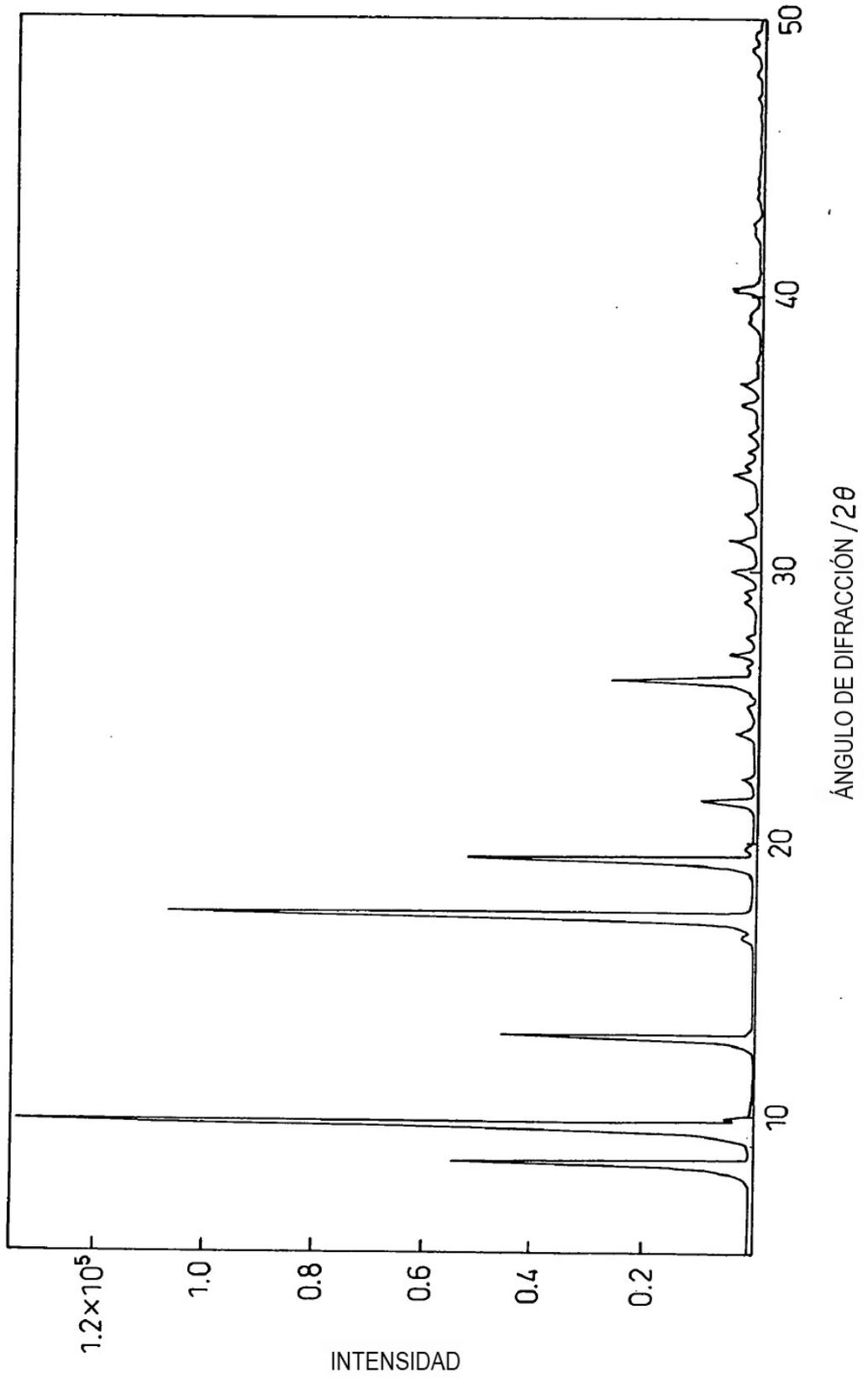
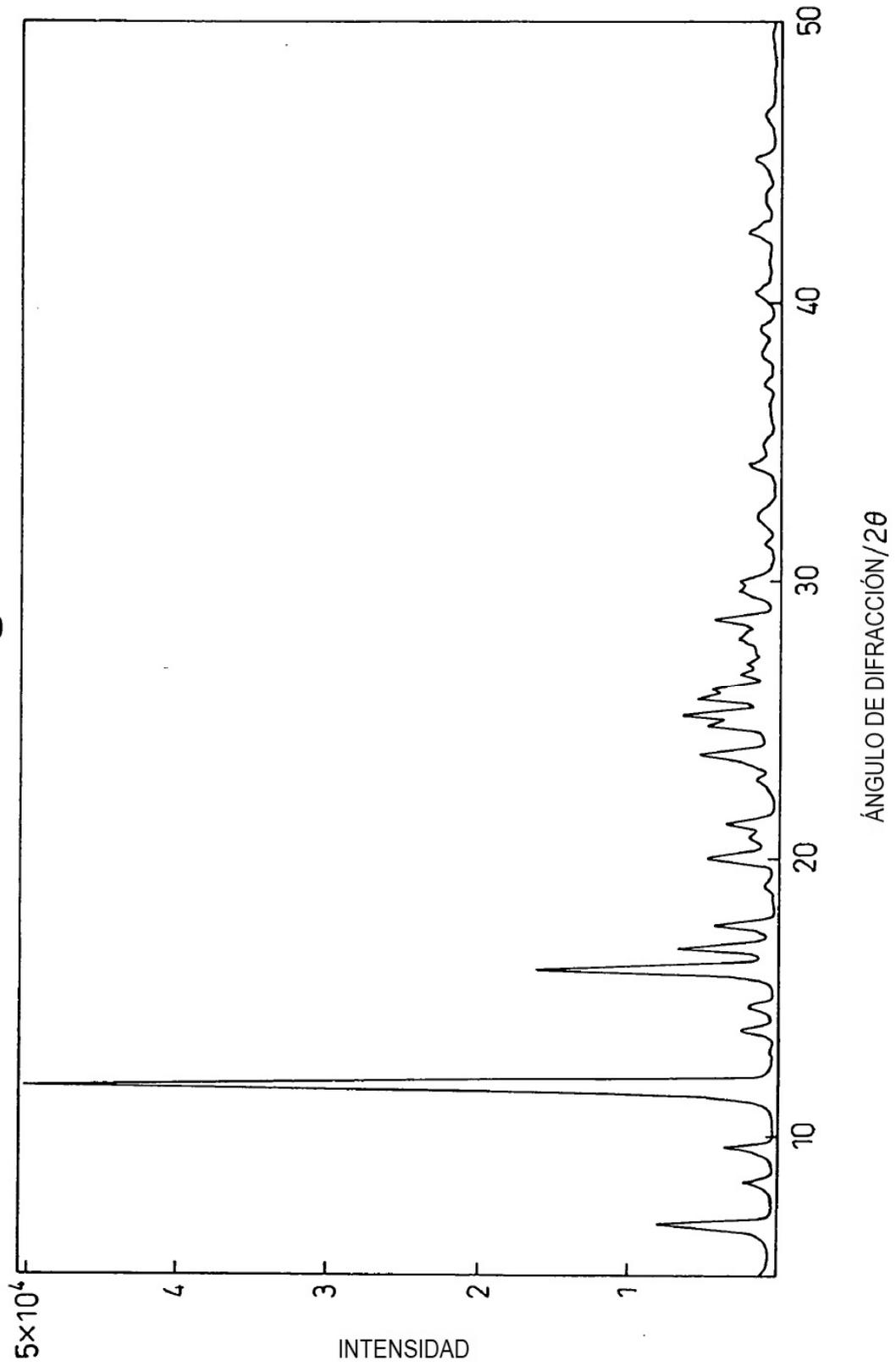


Fig.6



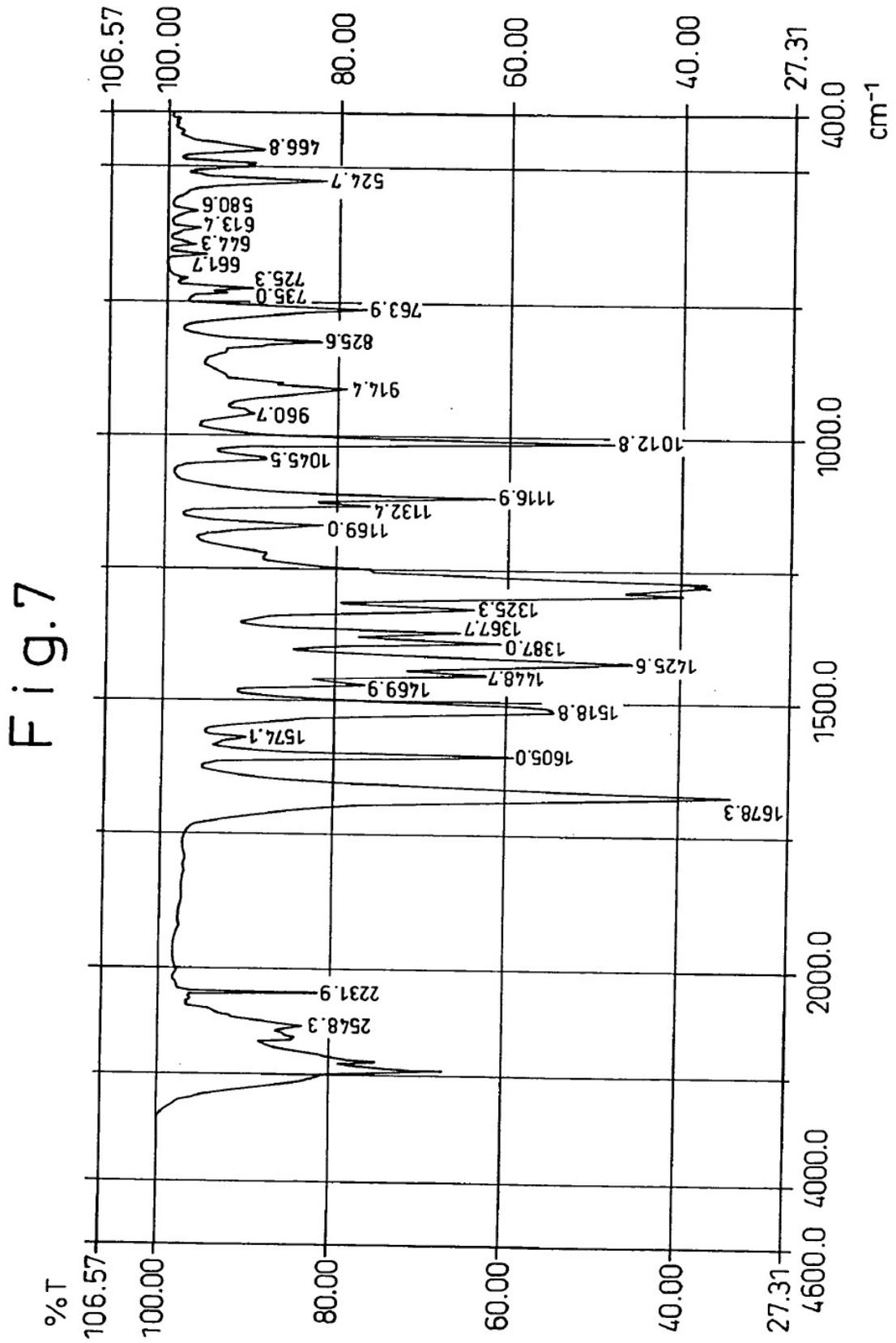


Fig.8

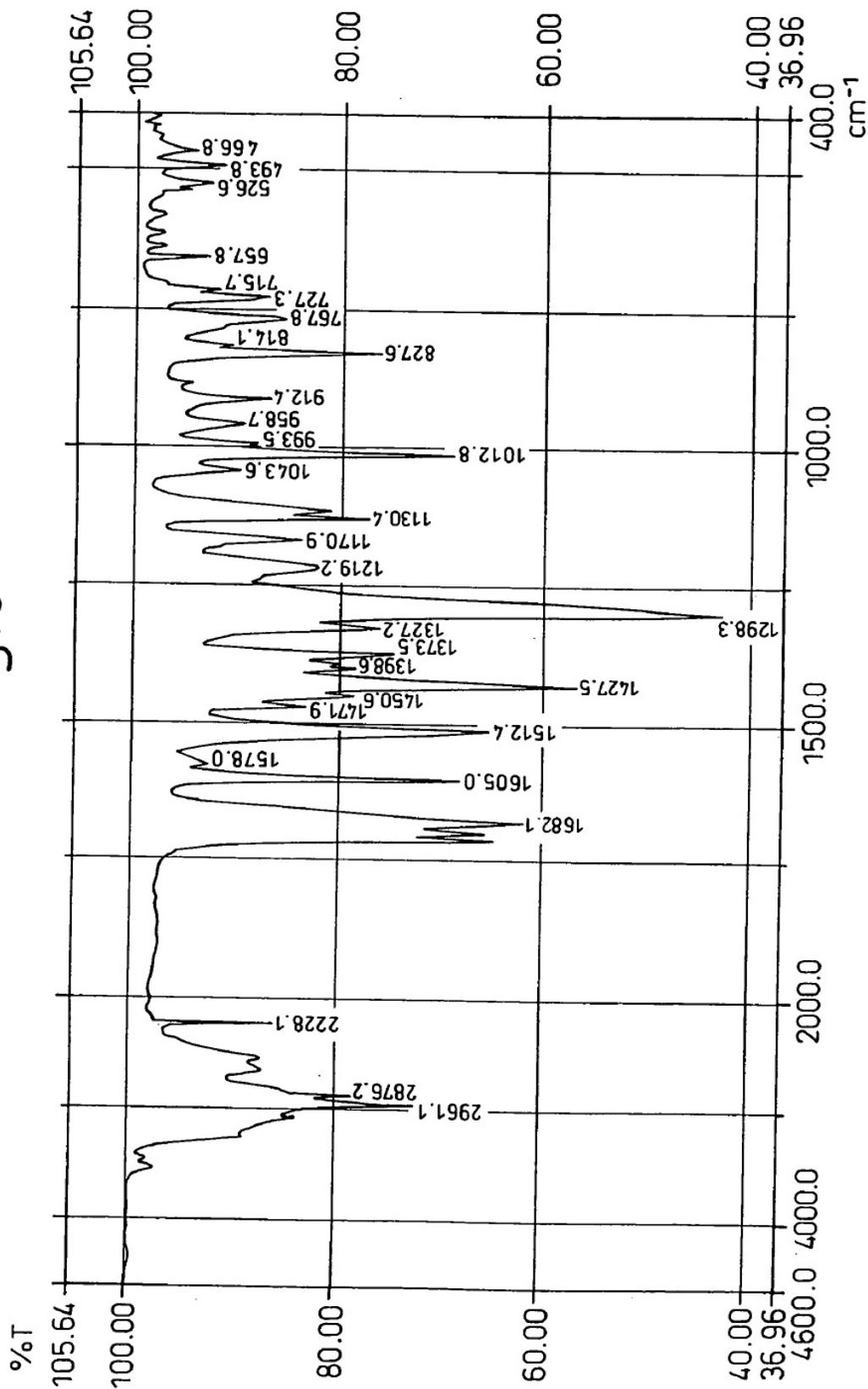


Fig.9

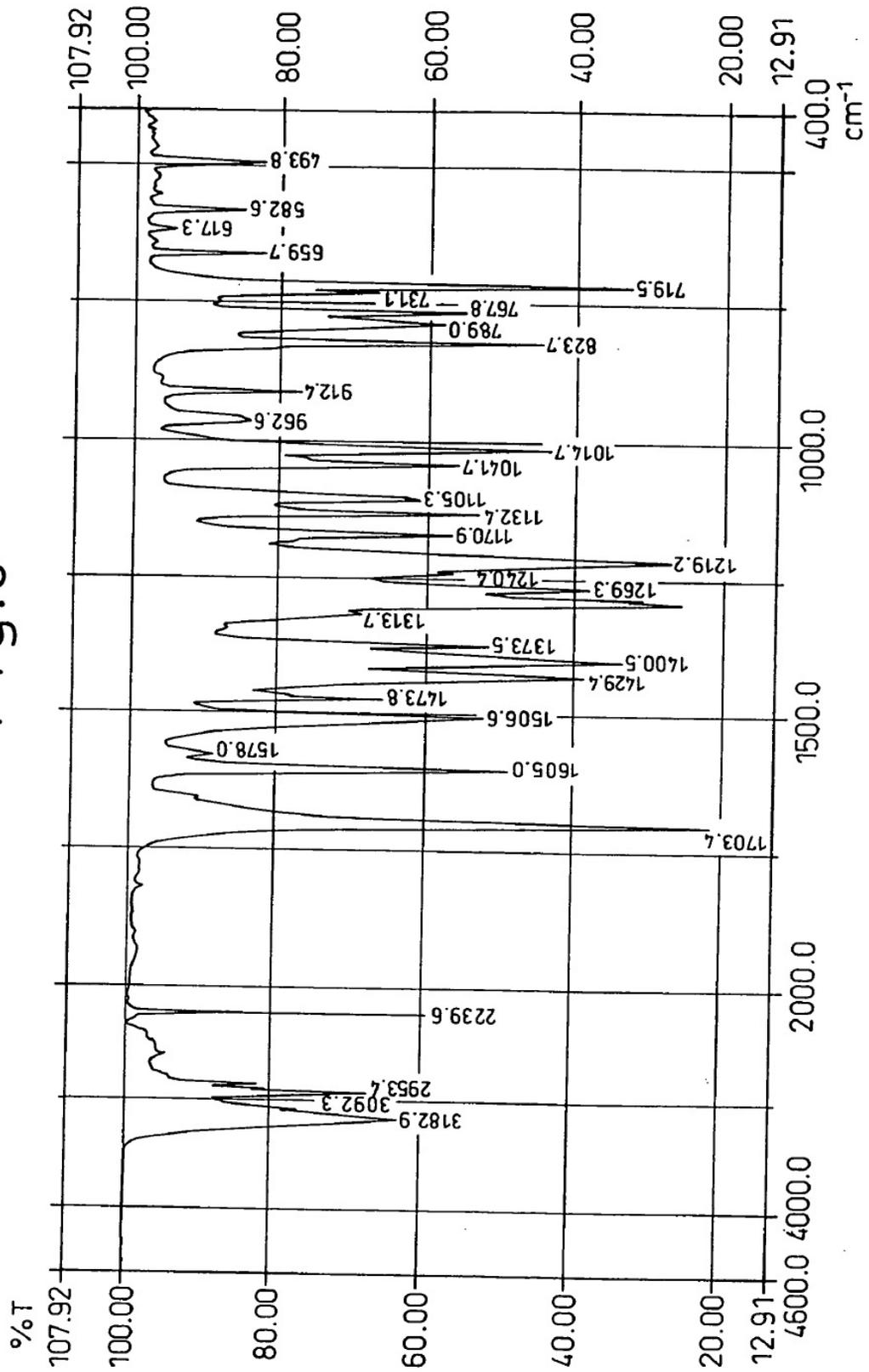


Fig.10

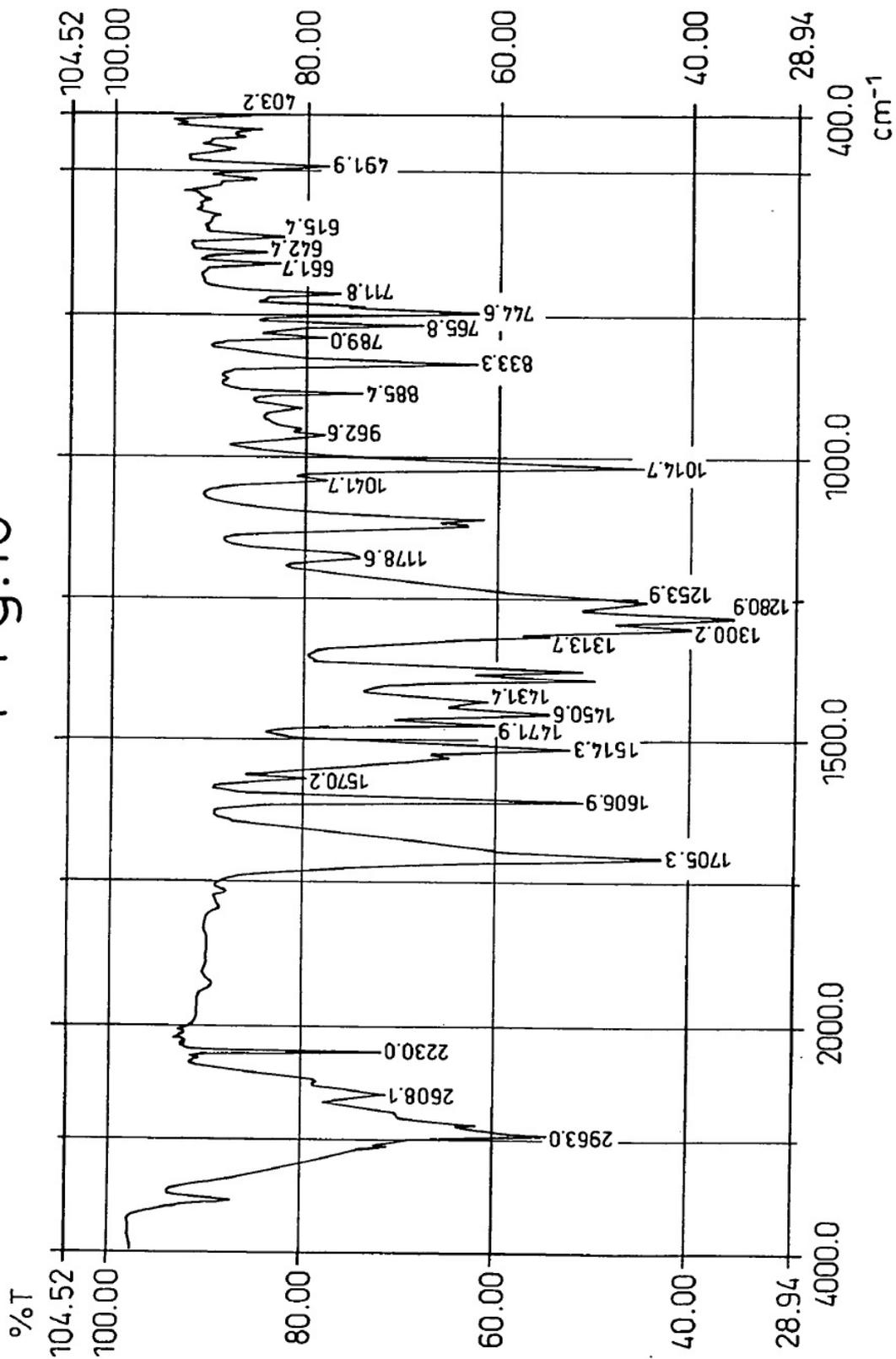


Fig.11

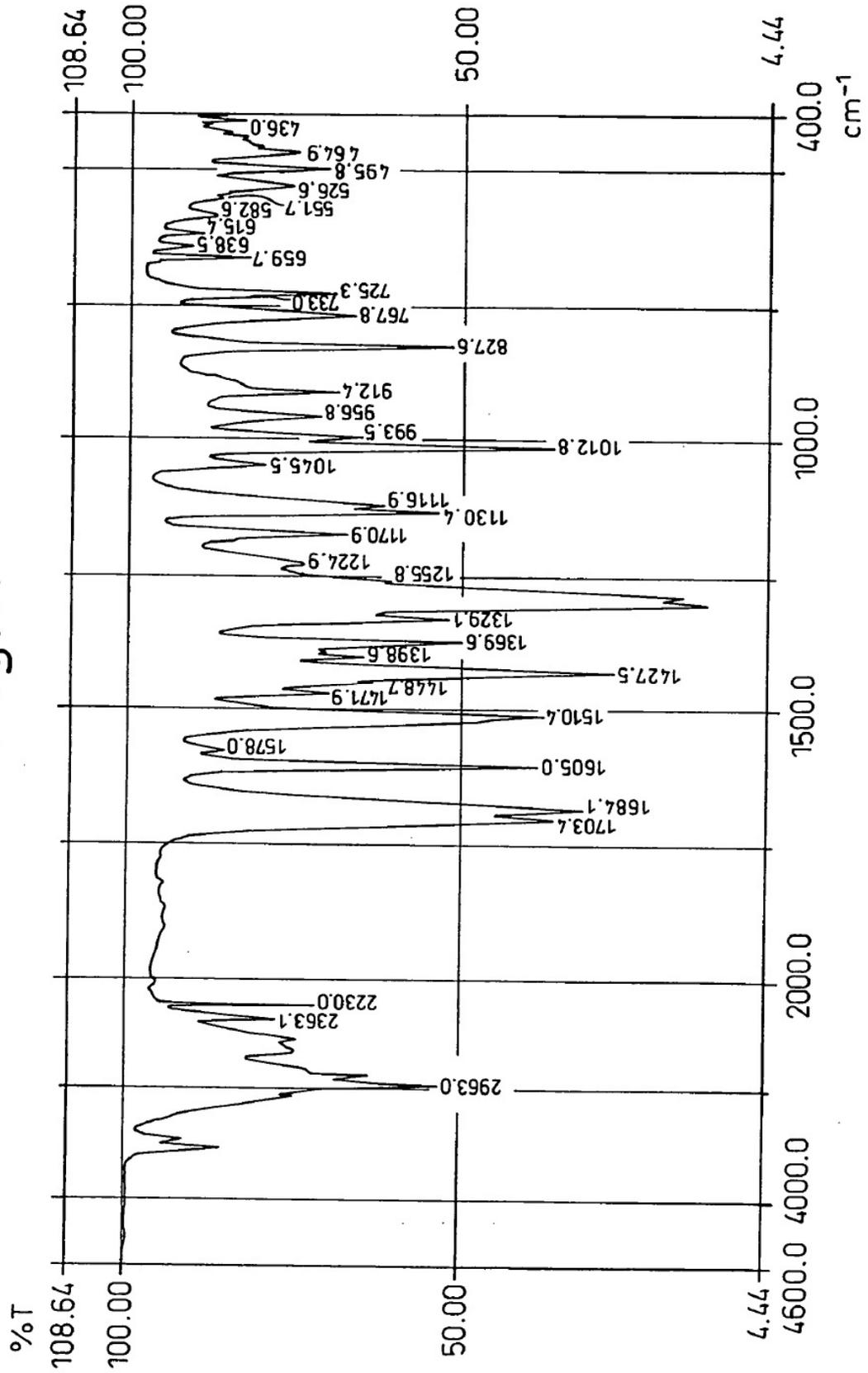


Fig.12

