



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57611

(13) C2

(51) 7 C07D277/56

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ 2-(3-ЦІАН-4-ІЗОБУТИЛОКСИФЕНІЛ)-4-МЕТИЛ-5-ТІАЗОЛКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ І СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ**

1

(21) 2000031530

(22) 18 08 1999

(24) 16 06 2003

(86) PCT/JP99/03258, 18 06 1999

(31) 10/173079

(32) 19 08 1998

(33) JP

(46) 16 08 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Мацумото Коті, JP, Ватанабе Кензо, JP, Хірамацу Тосіюкі, JP, Кітамура Міцутака, JP

(73) ТЕЙДЗІН ЛІМІТЕД, JP

(56) Патент 06345724 JP, C07C327/48, заявл. 24 08 93, опубл. 20 12 94

Патент 10045733 JP, C07D277/56, заявл. 01 08 96, опубл. 17 02 98

Заявка PCT/JP91/01670, A61K31/425, заявл. 29 11 91, опубл. 11 06 92

(57) 1 Поліморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти, рентгенограма дифракційних смуг на порошок якої має характеристичні максимуми при куті відбиття  $2\theta$ , що становить приблизно  $6.62, 7.18, 12.80, 13.16, 16.48, 19.58, 21.92, 22.68, 25.84, 26.70, 29.16$  і  $36.70^\circ$

2 Поліморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти, рентгенограма дифракційних смуг на порошок якої має характеристичні максимуми при куті відбиття  $2\theta$ , що становить приблизно  $8.76, 8.08, 9.74, 11.50, 12.22, 13.56, 15.76, 16.20, 17.32, 19.38, 21.14, 21.56, 23.16, 24.78, 25.14, 25.72, 26.12, 26.88, 27.68$  і  $29.36^\circ$

3 Поліморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти, рентгенограма дифракційних смуг на порошок якої має характеристичні максимуми при куті відбиття  $2\theta$ , що становить приблизно  $8.82, 10.82, 13.36, 15.52, 16.74, 17.40, 18.00, 18.70, 20.16, 20.62, 21.90, 23.50, 24.78, 25.18, 34.08, 36.72$  і  $38.04^\circ$

4 Поліморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти, рентгенограма дифракційних смуг на порошок якої має характеристичні максимуми при куті відбиття  $2\theta$ , що становить приблизно  $8.32,$

2

$9.68, 12.92, 16.06, 17.34, 19.38, 21.56, 24.06, 26.00, 30.06, 33.60$  і  $40.34^\circ$

5 Поліморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти, рентгенограма дифракційних смуг на порошок якої має характеристичні максимуми при куті відбиття  $2\theta$ , що становить приблизно  $6.86, 8.36, 9.80, 11.76, 13.74, 14.60, 15.94, 16.74, 17.56, 20.00, 21.26, 23.72, 24.78, 25.14, 25.74, 26.06, 26.64, 27.92, 28.60, 29.66$  і  $29.98^\circ$

6 Поліморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти, що має при інфрачервоному спектроскопометричному аналізі характеристичне поглинання приблизно при  $1678 \text{ см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами

7 Поліморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти, що має при інфрачервоному спектроскопометричному аналізі характеристичне поглинання приблизно при  $1715, 1701$  і  $1682 \text{ см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами

8 Поліморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти, що має при інфрачервоному спектроскопометричному аналізі характеристичне поглинання приблизно при  $1703$  і  $1219 \text{ см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами

9 Поліморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти, що має при інфрачервоному спектроскопометричному аналізі характеристичне поглинання приблизно при  $1705 \text{ см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами

10 Поліморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти, що має при інфрачервоному спектроскопометричному аналізі характеристичне поглинання приблизно при  $1703$  і  $1684 \text{ см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами

11 Аморфна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонОВОї кислоти

(13) C2

(11) 57611

(19) UA

12 Поліморфна форма, одержана кристалізацією 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в умовах, показаних на фіг 1 для області I, обумовлюваних температурою і складом змішаного розчинника, який складається з метанолу і води

13 Поліморфна форма, одержана кристалізацією 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в умовах, показаних на фіг 1 для області II, обумовлюваних температурою і складом змішаного розчинника, який складається з метанолу і води

14 Поліморфна форма, одержана кристалізацією 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в умовах, показаних на фіг 1 для області III, обумовлюваних температурою і складом змішаного розчинника, який складається з метанолу і води

15 Поліморфна форма, одержана висушуванням кристала Д 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти при пониженому тиску та нагріванні

16 Поліморфна форма, одержана нагріванням 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, суспендованої у змішаному розчиннику, який складається з метанолу і води, за присутності незначної кількості кристала В 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти

17 Поліморфна форма, одержана кристалізацією 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти зі змішаного розчинника, який складається з 2-пропанолу і води

18 Поліморфна форма, одержана шляхом висушування на повітрі при атмосферному тиску кристала Г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти

19 Аморфна сполука, одержана шляхом висушування кристала Г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти при пониженому тиску та нагріванні

20 Спосіб одержання кристала А 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, що включає кристалізацію в умовах, показаних на фіг 1 для області I, які обумовлюються температурою і складом змішаного розчинника,

що складається з метанолу і води

21 Спосіб одержання кристала Б 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, що включає висушування кристала Д 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти при пониженому тиску та нагріванні

22 Спосіб одержання кристала В 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, що включає нагрівання 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, суспендованої у змішаному розчиннику, який складається з метанолу і води, за присутності незначної кількості кристала В 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти

23 Спосіб одержання кристала Г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, що включає кристалізацію в умовах, показаних на фіг 1 для області II, які обумовлюються температурою і складом змішаного розчинника, що складається з метанолу і води

24 Спосіб одержання кристала Д 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, що включає кристалізацію в умовах, показаних на фіг 1 для області III, які обумовлюються температурою і складом змішаного розчинника, що складається з метанолу і води

25 Спосіб одержання кристала Д 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, що включає кристалізацію зі змішаного розчинника, який складається з 2-пропанолу і води

26 Спосіб одержання кристала Д 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, що включає висушування на повітрі при атмосферному тиску кристала Г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти

27 Спосіб одержання аморфної форми 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, що включає висушування кристала Г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти при пониженому тиску та нагріванні

Даний винахід стосується способу контролю поліморфних форм, що важливо в тому випадку, коли фармацевтичну композицію, яка включає використовувану як ліки сполуку, одержують з постійними якісними характеристиками. Більш конкретно винахід стосується способу одержання поліморфної форми 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти. Ця сполука має властивість регулювати біосинтез сечової кислоти *in vivo* і може застосовуватися як терапевтичний засіб при пперурикемії.

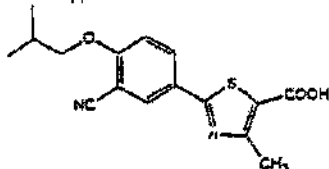
Якщо якась сполука існує у вигляді двох або декількох форм з різною кристалічною структурою, такі форми називаються поліморфними модифікаціями. Добре відомо, що при поліморфізмі полі-

морфні форми (кристалічні форми) відрізняються за стабільністю. Наприклад, в заявці на патент Японії №62-226980, що не пройшов експертизу (KOKAI), описано, що дві поліморфні форми підрохлориду празозину мають різну стабільність, впливаючи тим самим на результати визначення стабільності при тривалому зберіганні. В заявці на патент Японії №64-71816, що не пройшов експертизу (KOKAI), описано також, що з декількох поліморфних форм підрохлориду буспірону тільки одна певна форма має переваги щодо збереження специфічних фізичних властивостей при зберіганні або в умовах виробництва.

Як зазначено вище, в деяких випадках певна поліморфна форма має кращу стабільність. Відпо-

відно у випадку, коли є велика кількість поліморфних форм, важливо розробити методи переважного одержання кожної поліморфної форми. Зокрема при одержанні фармацевтичного складу, що містить використовувану як ліки сполуку, зручно контролювати поліморфізм для того, щоб створити фармацевтичний склад, що містить тільки певну поліморфну форму з кращими властивостями.

Як описано в міжнародній заявці WO 92/09279, 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота, подана наступною формулою, має інгібуючу активність стосовно ксантиноксидази.



Проте у згаданій вище публікації не описано поліморфізм, і, отже, кристалічна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, що досліджена в цій публікації, не є чистою. На підставі експериментальних даних, описаних в публікації, можна тільки припустити, що вона є етанолатом. Оцінку описаної в цій публікації активності не проводили для твердого стану речовини, і, отже, немає ніякого опису властивостей поліморфної форми.

Поліморфізм не має значення, за винятком тих випадків, коли фізичні властивості твердої речовини впливають на біологічну активність, фізико-хімічні властивості або спосіб промислового виробництва речовини. Наприклад, при застосуванні твердого препарату на тваринах суттєвим є завчасне виявлення наявності або відсутності поліморфізму і розробка методу вибіркового одержання потрібної поліморфної форми. У випадку, коли речовина зберігається протягом тривалого періоду часу, виникає питання про те, як зберегти кристалічну форму в стійкому стані. Важливо також розробити спосіб одержання кристалічної форми, який легко відтворюється при промисловому виробництві.

Таким чином, задача даного винаходу полягає у вирішенні згаданих вище проблем, що стосуються 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти. Тобто, даний винахід забезпечує спосіб вибіркового одержання різних цільових поліморфних форм після підтвердження їхньої наявності.

Автори провели інтенсивні дослідження і встановили, що для 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти існують щонайменше шість поліморфних форм, включаючи аморфну сполуку і сольват. Було встановлено, що сольват включає два представники (метанолат і гідрат). Також було виявлено, що, за винятком аморфної сполуки, усі поліморфні форми демонструють відмітні рентгенограми дифракційних смуг на порошок. Кожна поліморфна форма має певне значення кута відбиття  $2\theta$ . Навп'як у тому випадку, коли одночасно присутні дві або декілька поліморфних форм, їх вміст, що складає приблизно 0,5%, може бути визначений за допомогою рентгеноструктурного аналізу на порошок.

Кожна з поліморфних форм, включаючи аморфну сполуку, характеризується індивідуальною кривою поглинання при інфрачервоному (ІЧ) спектроскопічному аналізі. Крім того, іноді кожна поліморфна форма має різну температуру плавлення. В цьому випадку поліморфізм можна аналізувати також за допомогою диференціальної скануючої калориметрії (ДСК).

Автори вивчили також спосіб одержання цих поліморфних форм і розробили методику одержання 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в потрібній кристалічній формі.

Таким чином, даний винахід забезпечує поліморфну форму 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (позначену тут також як кристал А), рентгенограма дифракційних смуг на порошок якої має характеристичні максимуми при куті відбиття  $2\theta$ , що становить приблизно 6,62, 7,18, 12,80, 13,26, 16,48, 19,58, 21,92, 22,68, 25,84, 26,70, 29,16 і 36,70°.

поліморфну форму 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (позначену тут також як кристал Б), рентгенограма дифракційних смуг на порошок якої має характеристичні максимуми при куті відбиття  $2\theta$ , що становить приблизно 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 і 29,36°.

поліморфну форму 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (позначену тут також як кристал В), рентгенограма дифракційних смуг на порошок якої має характеристичні максимуми при куті відбиття  $2\theta$ , що становить приблизно 6,62, 10,82, 13,38, 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 і 38,04°.

поліморфну форму 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (позначену тут також як кристал Г), рентгенограма дифракційних смуг на порошок якої має характеристичні максимуми при куті відбиття  $2\theta$ , що становить приблизно 8,32, 9,68, 12,92, 16,06, 17,34, 19,38, 21,56, 24,06, 26,00, 30,06, 33,60 і 40,34°.

поліморфну форму 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (позначену тут також як кристал Д), рентгенограма дифракційних смуг на порошок якої має характеристичні максимуми при куті відбиття  $2\theta$ , що становить приблизно 6,86, 8,38, 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 і 29,98°.

Згідно з даними інфрачервоного спектроскопічного аналізу кристал А має характеристичне поглинання приблизно при 1678 $\text{cm}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами, кристал Б має характеристичне поглинання приблизно при 1715, 1701 і 1682 $\text{cm}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами, кристал В має характеристичне поглинання приблизно при 1703 і 1219 $\text{cm}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами, кристал Г має характеристичне поглинання приблизно при 1705 $\text{cm}^{-1}$ , яке може

відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами, і кристал Д має характеристичне поглинання приблизно при  $1703$  і  $1684\text{см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами

Тобто, даний винахід забезпечує поліморфну форму 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (кристал А), що має характеристичне поглинання приблизно при  $1678\text{см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами при інфрачервоному спектроскопічному аналізі,

поліморфну форму 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (кристал Б), що має характеристичне поглинання приблизно при  $1715$ ,  $1701$  і  $1682\text{см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами при інфрачервоному спектроскопічному аналізі,

поліморфну форму 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (кристал В), що має характеристичне поглинання приблизно при  $1703$  і  $1219\text{см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами при інфрачервоному спектроскопічному аналізі,

поліморфну форму 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (кристал Г), що має характеристичне поглинання приблизно при  $1705\text{см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами при інфрачервоному спектроскопічному аналізі, і

поліморфну форму 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (кристал Д), що має характеристичне поглинання приблизно при  $1703$  і  $1684\text{см}^{-1}$ , яке може відрізнятися від поглинання іншими поліморфними формами при інфрачервоному спектроскопічному аналізі

Даний винахід забезпечує також аморфну сполуку 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, яка при інфрачервоному спектроскопічному аналізі має таку структуру смуг поглинання, як наведена на фіг 12

Крім того, даний винахід забезпечує спосіб одержання кристала А, що включає кристалізацію 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в умовах, показаних на фіг 1 для області I, обумовлених температурою і складом змішаного розчинника, який складається з метанолу і води,

спосіб одержання кристала Г, що включає перекристалізацію 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в умовах, показаних на фіг 1 для області II, обумовлених температурою і складом змішаного розчинника, що складається з метанолу і води,

спосіб одержання кристала Д, що включає перекристалізацію 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в умовах, показаних на фіг 1 для області III, обумовлених температурою і складом змішаного розчинника, що складається з метанолу і води,

спосіб одержання кристала Б, що включає висушування кристала Д при пониженому тиску та нагріванні,

спосіб одержання кристала В, що включає нагрівання 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-

тіазолкарбонової кислоти, суспендованої у змішаному розчиннику, який складається з метанолу і води, за присутності незначної кількості кристала В 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти,

спосіб одержання кристала Д, що включає перекристалізацію 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти зі змішаного розчинника, який складається з 2-пропанолу і води,

спосіб одержання кристала Д, що включає висушування на повітрі кристала Г при атмосферному тиску, і

спосіб одержання аморфної сполуки, що включає висушування кристала Г при пониженому тиску та нагріванні

Крім того, даний винахід забезпечує поліморфну форму (кристал А), отриману кристалізацією 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в умовах, показаних на фіг 1 для області I, обумовлених температурою і складом змішаного розчинника, який складається з метанолу і води,

поліморфну форму (кристал Г), отриману кристалізацією 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в умовах, показаних на фіг 1 для області II, обумовлених температурою і складом змішаного розчинника, який складається з метанолу і води,

поліморфну форму (кристал Д), отриману кристалізацією 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в умовах, показаних на фіг 1 для області III, обумовлених температурою і складом змішаного розчинника, який складається з метанолу і води,

поліморфну форму (кристал Б) 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, отриману висушуванням кристала Д при пониженому тиску та нагріванні,

поліморфну форму (кристал В), отриману нагріванням 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, суспендованої у змішаному розчиннику, що складається з метанолу і води, за присутності незначної кількості кристала В,

поліморфну форму (кристал Д), отриману кристалізацією 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти зі змішаного розчинника, який складається з 2-пропанолу і води,

поліморфну форму (кристал Д) 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, отриману висушуванням на повітрі кристала Г при атмосферному тиску, і

аморфну сполуку 2-(3-ціан-4-ізобутилоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, отриману висушуванням поліморфного кристала Г при пониженому тиску та нагріванні

Стислий опис креслень

Фіг 1 подає діаграму умов кристалізації поліморфних форм за даним винаходом зі змішаного розчинника, який складається з метанолу і води

Фіг 2 показує графічне зображення рентгенограми кристала А за даним винаходом

Фіг 3 показує графічне зображення рентгенограми кристала Б за даним винаходом

Фіг 4 показує графічне зображення рентгеног-

рами кристала В за даним винаходом

Фіг 5 показує графічне зображення рентгенограми кристала Г за даним винаходом

Фіг 6 показує графічне зображення рентгенограми кристала Д за даним винаходом

Фіг 7 показує графічне зображення кривої поглинання в ІЧ-області для кристала А за даним винаходом

Фіг 8 показує графічне зображення кривої поглинання в ІЧ-області для кристала Б за даним винаходом

Фіг 9 показує графічне зображення кривої поглинання в ІЧ-області для кристала В за даним винаходом

Фіг 10 показує графічне зображення кривої поглинання в ІЧ-області для кристала Г за даним винаходом

Фіг 11 показує графічне зображення кривої поглинання в ІЧ-області для кристала Д за даним винаходом

Фіг 12 показує графічне зображення кривої поглинання в ІЧ-області для аморфної сполуки за даним винаходом

Спосіб одержання різних поліморфних форм за даним винаходом включає різні методи, типи прикладами яких є наступні

Кристал А існує у вигляді метастабільної кристалічної форми і утворюється в умовах, поданих для області І на фіг 1 і обумовлюваних температурою та складом змішаного розчинника, що складається з метанолу і води, при використанні методу переосадження за допомогою суміші метанол-вода

Метод переосадження за допомогою суміші метанол-вода полягає в розчиненні 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в метанолі, що містить воду, або в безводному метанолі при нагріванні, в повільному додаванні води при перемішуванні і початку охолодження після або в ході додавання води, охолодженні до заданої температури, зборі кристалів шляхом фільтрації та висушування кристалів

В цей період наступні умови кристалізації є більш прийнятними для одержання тільки цільового кристала А. Що стосується розчинника, який використовується для розчинення 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти при нагріванні, то співвідношення метанолу і води складає від 100/0 до 80/20, переважно від 100/0 до 90/10. Температура розчинення може бути 50°C або вище, але більш прийнятною є температура кипіння суміші. Аргументом на користь цього є наступне. Якщо кількість води збільшується або знижується температура розчинення, розчинність різко зменшується, і велика кількість розчинника повинна бути використана для того, щоб розчинити задану кількість 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти при нагріванні, що не є економічним. Кількість розчинника залежить від складу суміші, але це може бути кількість, здатна цілком розчинити її при нагріванні. Зокрема розчинник додають в 5 - 20-кратній, переважно в 8 - 15-кратній кількості за вагою стосовно кількості 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти. Аргументом на користь цього є наступне. Якщо кількість розчин-

ника занадто мала, хімічна чистота кристала, що утворюється, є недостатньою. З іншого боку, якщо кількість розчинника занадто велика, це невигідно, і регенерація очищеного продукту іноді знижується.

При перемішуванні однорідного розчину 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти додають воду для того, щоб викликати утворення кристала. В цьому випадку кількість води, що додається, може визначатися як кількість, після додавання якої співвідношення метанолу і води знаходиться в інтервалі від 70/30 до 55/45. У випадку, якщо співвідношення метанолу і води складає приблизно 70/30, кінцева температура охолодження доводиться переважно до 45°C або вище. У випадку, якщо співвідношення метанолу і води складає приблизно 60/40, кінцева температура охолодження доводиться переважно до 35°C або вище. У випадку, якщо співвідношення метанолу і води складає приблизно 55/45, кінцева температура охолодження доводиться переважно до 30°C або вище. Переважно охолодження розпочинають після того, як співвідношення метанолу і води досягає приблизно 80/20, але можна починати й відразу по закінченні додавання води.

Будь-яка кристалічна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти може використовуватися доти, доки кристал розчиняється повністю до початку додавання води.

Температура води, що додається, не є нормованою, але може контролюватися в тому випадку, якщо при масштабуванні операції очікується переміна внутрішньої температури. Температура є прийнятною в інтервалі від 5 до 95°C, але переважно від приблизно кімнатної температури до 80°C. Незначна кількість кристала А як затравка може бути суспендована у воді, що додається.

Кристал Б одержують висушуванням кристала Д при пониженому тиску та нагріванні. В цьому випадку температура нагрівання складає звичайно 50°C або вище, переважно від 65°C до 100°C. При занадто низькій температурі звільнення від кристалізації води, що непридатна для практичного використання, забирає багато часу. З іншого боку, якщо температура занадто висока, то розклад цільової речовини може призвести до зниження її хімічної чистоти. Ступінь розрідження встановлюється відповідно до температури нагрівання, але звичайно вона складає 25 мм рт.ст. або менше, переважно кілька мм рт.ст. або менше.

Кристал В одержують шляхом поліморфного переходу, опосередкованого розчинником. Переважно використовуваним розчинником є такий розчинник, в якому 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота є важкорозчинною. Співвідношення метанолу і води складає від 80/20 до 50/50, переважно від 70/30 до 60/40. Надлишок кристала суспендують у такому розчиннику і додають незначну кількість кристала В з наступним нагріванням при перемішуванні. Кількість доданого кристала В і температура нагрівання впливають на час закінчення перетворення в кристал В. Загалом кількість кристала В складає переважно 2% вагових або менше стосовно кіль-

кості 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, яку перетворюють в кристал В, і звичайно 1% ваговий або менше Кристалічна форма 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, яка повинна бути перетворена в кристал В, не чинить впливу на результати перетворення Температура нагрівання впливає на час, необхідний для завершення перетворення, але не є критичною, оскільки перетворення відбувається повністю Температура нагрівання загалом складає 50°C або вище, звичайно 60°C або вище

Кристал Г являє собою метанолат і утворюється шляхом висушування вологого продукту, отриманого перекристалізацією з метанолу або суміші метанолу і води, при низькій температурі і пониженому тиску Якщо цей вологий продукт сушити на повітрі при кімнатній температурі при атмосферному тиску, утворюється кристал Д З іншого боку, якщо вологий продукт сушити при високій температурі і пониженому тиску, утворюється аморфна сполука Що стосується умов сушіння для одержання кристала Г, то температура складає, як правило, 35°C або нижче, переважно 25°C або нижче Якщо вологий продукт сушать при кімнатній температурі і пониженому тиску з метою одержання аморфної сполуки, то температура нагрівання складає, як правило, 50°C або вище, переважно від 65°C до 100°C Якщо температура дуже низька, потрібен тривалий час, щоб позбутися метанолу, який непридатний для практичного застосування З іншого боку, якщо температура занадто висока, то розклад цільової речовини може призвести до зниження її хімічної чистоти Ступінь розрідження встановлюється відповідно до температури нагрівання, але звичайно він складає 25мм рт.ст. або менше, переважно кілька мм рт.ст. або менше Інший спосіб одержання описаного вище вологого продукту включає метод переосадження сумішшю метанол-вода з метою одержання кристала А, при якому додавання води закінчується, коли співвідношення метанолу і води досягає 70/30, при цьому суміш охолоджують і перемішують протягом тривалого періоду часу В цьому випадку температура при перемішуванні протягом тривалого періоду часу змінюється в залежності від кількості метанолу, однак цільовий вологий продукт може бути отриманий при підтримуваній температурі 30°C або нижче, якщо співвідношення метанолу і води складає 70/30

Кристал Д являє собою гідрат і утворюється шляхом кристалізації натрієвої солі, отриманої з 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти, або висушуванням вологого продукту, отриманого шляхом перекристалізації із суміші розчинників 2-пропанол-вода, при низькій температурі і пониженому тиску, або висушуванням вологого продукту на повітрі при атмосферному тиску Раніше було описано, що кристал Б утворюється, якщо отриманий вологий продукт сушити при пониженому тиску та нагріванні Співвідношення 2-пропанолу і води складає від приблизно 90/10 до 50/50 Проте, якщо кількість води збільшується, розчинність різко знижується і, отже, необхідно належним чином добирати кількість води Кількість змішаного розчинника, що складається

ся з 2-пропанолу і води, не є суттєвим чинником, однак змішаний розчинник використовують в кількості від 5 до 20-кратної, переважно 8 - 15-кратної кількості за вагою стосовно кількості 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти Кристал Д також утворюється при висушуванні на повітрі вологого продукту, який одержують описаним вище методом, при кімнатній температурі та атмосферному тиску

З іншого боку, аморфна сполука може бути отримана шляхом висушування кристала Г при пониженому тиску та нагріванні В цьому випадку температура нагрівання складає звичайно 50°C або вище, переважно від 65°C до 100°C Якщо температура дуже низька, потрібен тривалий час, щоб позбутися метанолу, який непридатний для практичного застосування З іншого боку, слід уникати високої температури для того, щоб запобігти зниженню хімічної чистоти, що викликається розкладом цільової речовини Ступінь розрідження встановлюється відповідно до температури нагрівання, але звичайно він складає 25мм рт.ст. або менше, переважно кілька мм рт.ст. або менше

Кожна з цих різних поліморфних форм за даним винаходом має характеристики для промислового виробництва і фізико-хімічні характеристики для одержання оригінальних лікарських препаратів, такі, як описано нижче

Кристал А існує у вигляді метастабільного кристала в межах нормального операційного діапазону в області І Ця кристалічна форма зберігається протягом тривалого періоду часу при нормальних умовах зберігання (наприклад, при відносній вологості 75%, температурі 25°C і т.д.) і є хімічно стійкою

Кристал В існує у вигляді стабільного кристала в межах нормального операційного діапазону в області І Однак опосередкований розчинником поліморфний перехід у цю кристалічну форму звичайно займає кілька днів, що ускладнює відтвореність способу одержання кристала В в умовах промислового виробництва Тому було необхідно, щоб поліморфний перехід закінчувався протягом короткого періоду часу за допомогою певного способу прискорення цього перетворення Для прискорення переходу проводили стадію додавання кристала В як затравку на етапі суспендування кристала, при цьому знову було потрібне нагрівання Ця кристалічна форма зберігається протягом тривалого періоду часу при нормальних умовах зберігання (наприклад, при відносній вологості 75%, температурі 25°C і т.д.) і є хімічно стійкою

Кристал Д втрачає кристалізаційну воду в ході стадії висушування при пониженому тиску та нагріванні, перетворюючись таким чином у кристал Б Ця кристалічна форма зберігається протягом тривалого періоду часу при нормальних умовах зберігання (наприклад, при відносній вологості 75%, температурі 25°C і т.д.) і є хімічно стійкою

Кристал Б абсорбує воду, перетворюючись таким чином у кристал Д в тому випадку, якщо кристал Б зберігається при нормальних умовах зберігання, (наприклад, при відносній вологості 75%, температурі 25°C і т.д.) Тобто, кристал Д може бути отриманий, якщо тільки допустити зберігання кристала Б в умовах нормальної вологості, і є ва-

жливою кристалічною формою в тому розумінні, що з нього можуть бути вибірково отримані різні кристалічні форми

Таким же способом, як у випадку кристала Б, кристал Г перетворюється у кристал Д, якщо тільки допустити зберігання кристала Б в умовах нормальної вологості, і є важливою кристалічною формою в тому розумінні, що з нього можуть бути вибірково отримані різні кристалічні форми. Кристал Г є єдиною проміжною формою, з якої шляхом висушування при пониженому тиску та нагріванні може бути отримана аморфна сполука

Як зазначено вище, будь-яка кристалічна форма є придатною, але кристали А, В і Д корисні з погляду збереження кристалічної форми при зберіганні протягом тривалого періоду часу. Серед них кристал А є більш прийнятним щодо переваг при промисловому одержанні

Наступні приклади докладно ілюструють даний винахід, проте вони не обмежують галузь застосування даного винаходу

#### Приклад 1

Одержання кристала А 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти

До 10г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти додавали 114мл метанолу, і сполуку розчиняли при нагріванні до 65°C при перемішуванні. До отриманого розчину додавали протягом 1 години 20мг кристала А 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в 114мл води. Потім розчин охолоджували до 35°C. Кристали відокремлювали фільтруванням і сушили при 80°C при пониженому тиску 2мм рт.ст. протягом 4 годин. За даними РСА та ІЧ-спектроскопії отримана кристалічна речовина була кристалом А

#### Приклад 2

Одержання кристала В 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти

До 10г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти додавали 100мл суміші метанолу і води у співвідношенні 70/30, потім нагрівали до 65°C при перемішуванні. До отриманого розчину додавали 20мг кристала В 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти. Кристали, що утворилися, збирали і перемішували до перетворення у кристал В, що підтверджували за допомогою ІЧ-спектроскопії. Після охолодження кристали відокремлювали фільтруванням і сушили при 80°C при пониженому тиску 2мм рт.ст. протягом 4 годин. За даними РСА та ІЧ-спектроскопії отримана кристалічна речовина була кристалом В

#### Приклад 3

Одержання кристала Г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти

До 10г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти додавали 80мл метанолу, потім нагрівали до 65°C при перемішуванні. Кристали, що утворилися, збирали і перемішували до перетворення в кристал В, що підтверджували за допомогою ІЧ-спектроскопії. Після охолодження кристали відокремлювали фільтруванням і сушили при 25°C при пониженому тиску 2мм рт.ст. протягом 4 годин. За даними РСА та ІЧ-спектроскопії отримана кристалічна речовина була кристалом Г

#### Приклад 4

Одержання кристала Д 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти

До 10г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти додавали 90мл метанолу, сполуку розчиняли при нагріванні до 65°C при перемішуванні. До отриманої суміші додавали 90мл води протягом 30сек. Розчин охолоджували до 25°C. Кристали, що утворилися, відокремлювали фільтруванням і сушили на повітрі протягом 2 діб. За даними РСА та ІЧ-спектроскопії отримана кристалічна речовина була кристалом Д

#### Приклад 5

Одержання кристала Д 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (перекристалізація із суміші 2-пропанол-вода)

До 30г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти додавали 900мл суміші 2-ізопропанолу і води у співвідношенні 50/50, потім нагрівали до 80°C при перемішуванні. Отриману суміш фільтрували в гарячому стані, знову розчиняли при нагріванні і потім охолоджували до кімнатної температури. Кристали, що випали, відокремлювали фільтруванням і сушили на повітрі на фільтрувальному папері протягом ночі. За даними аналізу на вміст води за методом Карла Фішера отриманий кристал містив 2,7% вагових води. За даними РСА та ІЧ-спектроскопії отримана кристалічна речовина була кристалом Д

#### Приклад 6

Одержання кристала Д 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (перекристалізація із суміші метанол-вода)

Розчиняли 33,4г 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти в 334мл суміші метанолу і води у співвідношенні 95/5 при нагріванні та перемішуванні. Після того, як суміш була нагріта до кипіння при зовнішній температурі 85°C, поступово додавали 119мл води. Потім додавали 150мг кристала В, суміш продовжували нагрівати при кипінні протягом 4 годин. Після охолодження продукт реакції сушили при 80°C при пониженому тиску 2мм рт.ст. протягом 6 годин, одержували 33г кристала Д. За даними РСА та ІЧ-спектроскопії отримана кристалічна речовина була кристалом Д

#### Приклад 7

Одержання кристала Д 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (одержання з кристала Г)

Кристал Г, одержаний відповідно до прикладу 3, сушили на повітрі на фільтрувальному папері протягом ночі. За даними аналізу на вміст води за методом Карла Фішера отриманий кристал містив 2,6% вагових води. За даними РСА та ІЧ-спектроскопії отримана кристалічна речовина була кристалом Д

#### Приклад 8

Одержання кристала Б 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти

Кристал Д, одержаний відповідно до прикладу 4, сушили при 80°C при пониженому тиску 2мм рт.ст. протягом 2 діб. За даними РСА та ІЧ-спектроскопії отримана кристалічна речовина була кристалом Б

## Приклад 9

Одержання аморфної форми Д 2-(3-ціан-4-ізобутилоксибеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти

Кристал Г, одержаний відповідно до прикладу 3, сушили при 80°C при пониженому тиску 2мм рт ст протягом 4 діб. За даними PCA та ІЧ-спектроскопії отримана кристалічна речовина була аморфною.

## Приклад 10

Визначення стабільності

Визначення стабільності кристалів А, Б, В, Г і Д проводили в наступних умовах:

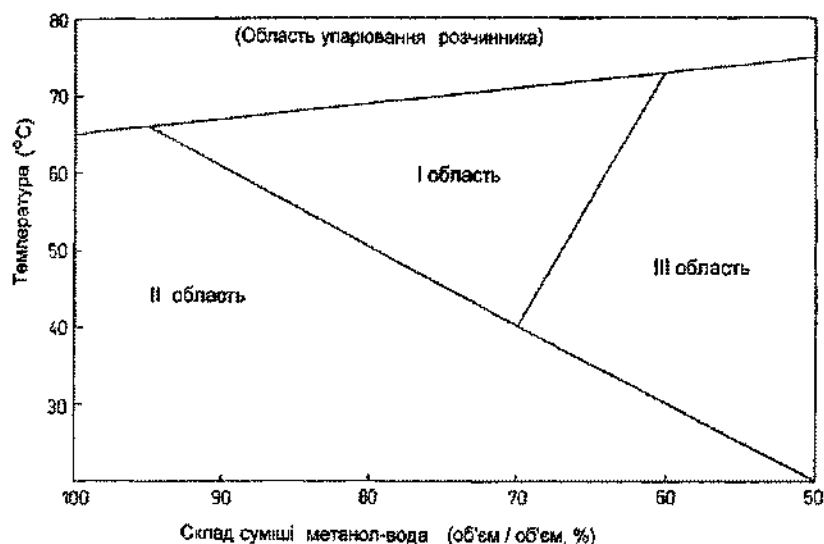
Умови зберігання 1 зберігали в запаяному стані при температурі 40°C і відносній щільності 75% протягом 3 та 6 місяців.

Умови зберігання 2 зберігали в незапаяному стані при температурі 40°C і відносній щільності 75% протягом 1 та 3 місяців.

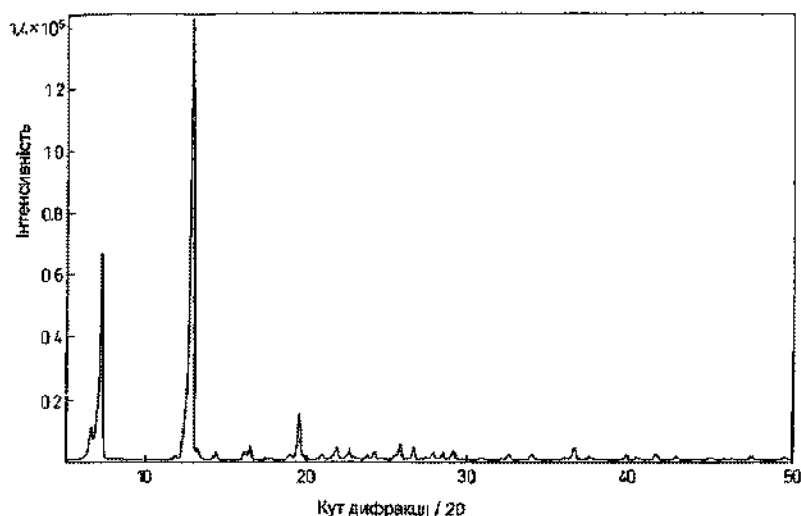
В результаті перетворення кристалів Б і Г у кристал Д могло бути підтверджене за допомогою рентгеноструктурного аналізу на порошок і аналізу методом інфрачервоної спектроскопії після тримісячного зберігання в умовах 1 та після місячного зберігання в умовах 2. Було підтверджено, що після перетворення кристал Д зберігає кристалічну форму після шести місяців зберігання в умовах 1 та після трьох місяців зберігання в умовах 2.

З іншого боку, перетворення кристалів А, В і Д в інші поліморфні форми не могло бути підтверджене після шести місяців зберігання в умовах зберігання 1 та після трьох місяців - зберігання в умовах 2.

В ході всього періоду тестування не було встановлено ніяких змін в загальній кількості домішок у кожній поліморфній формі порівняно з тим, що спостерігалася до початку тестування.

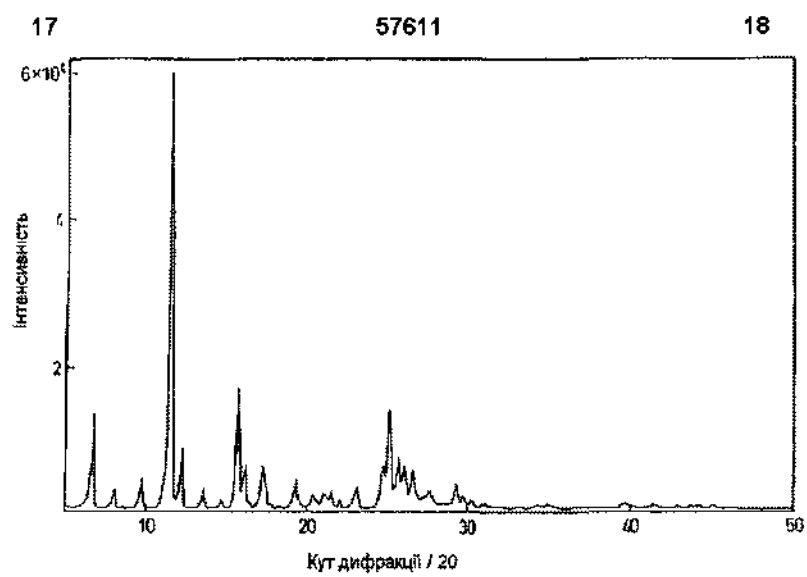


Фіг. 1

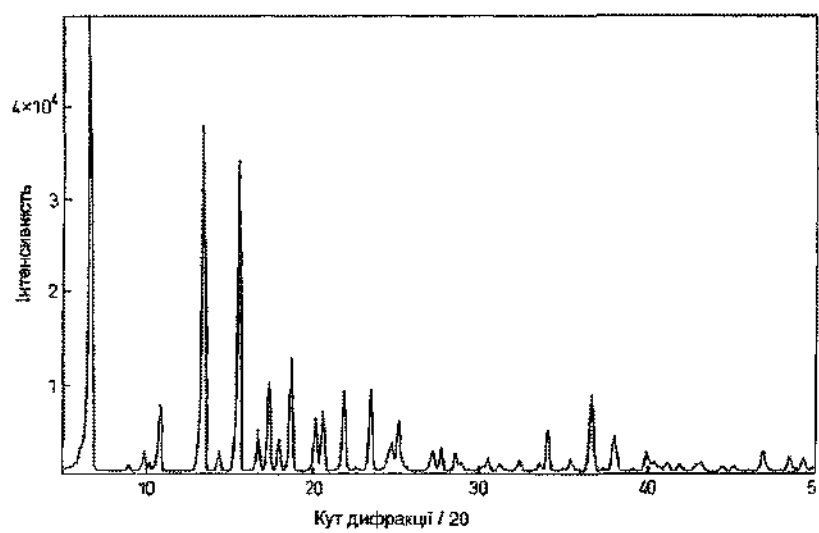


Фіг. 2

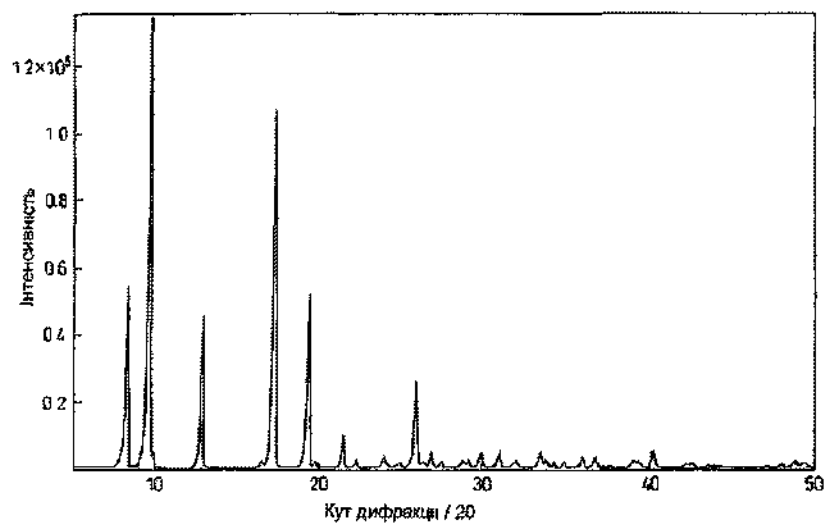




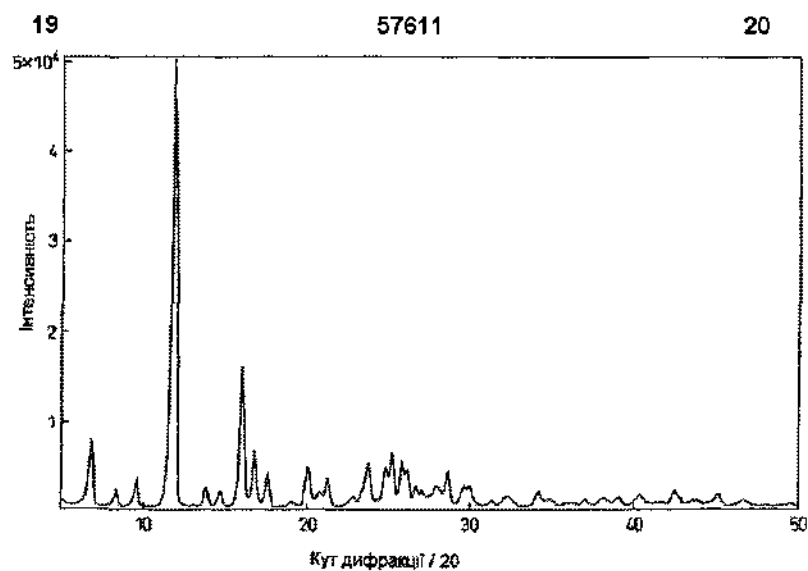
Фіг. 3



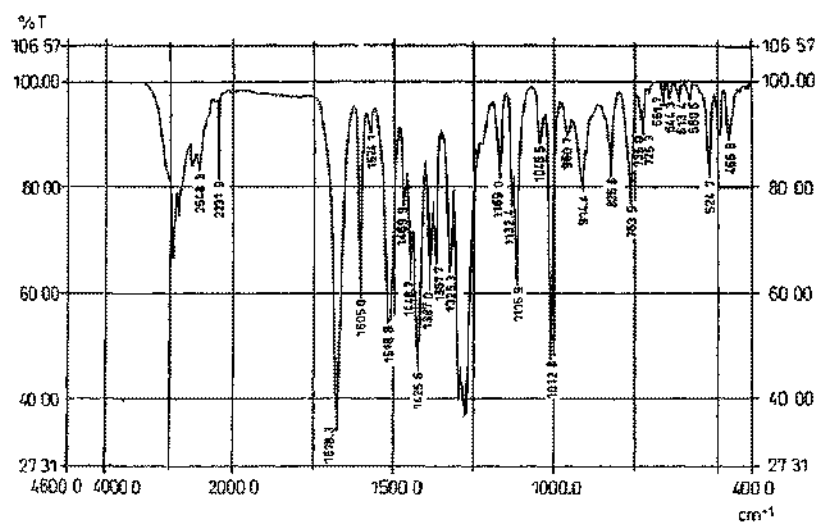
Фіг. 4



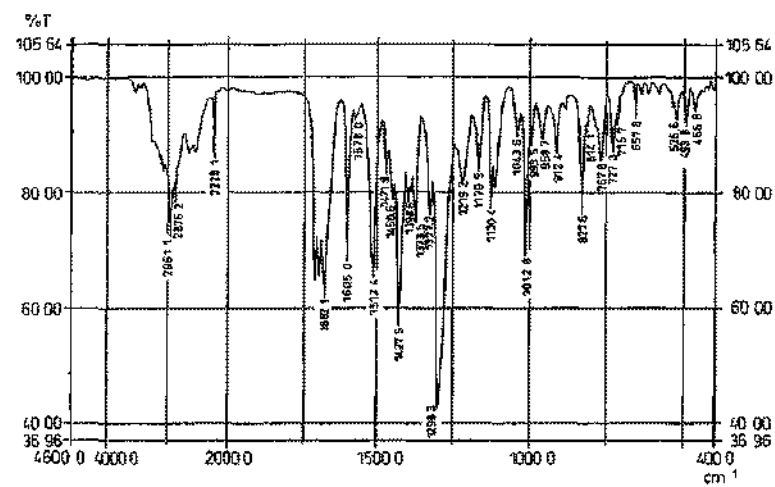
Фіг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

21

57611

22

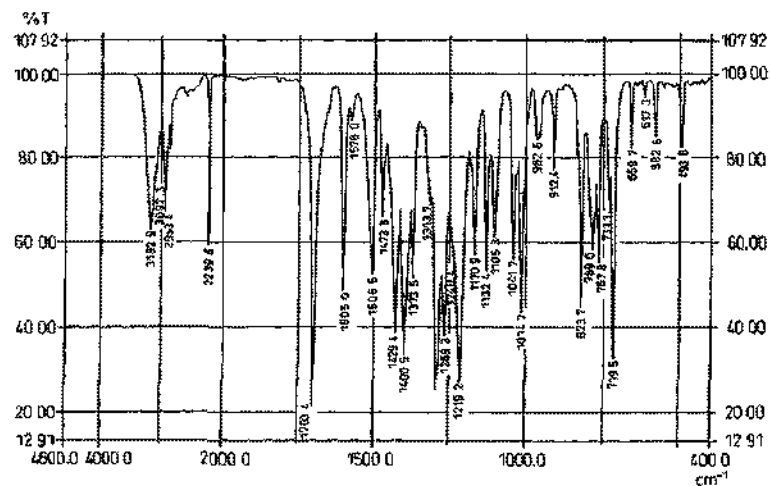


Fig. 9

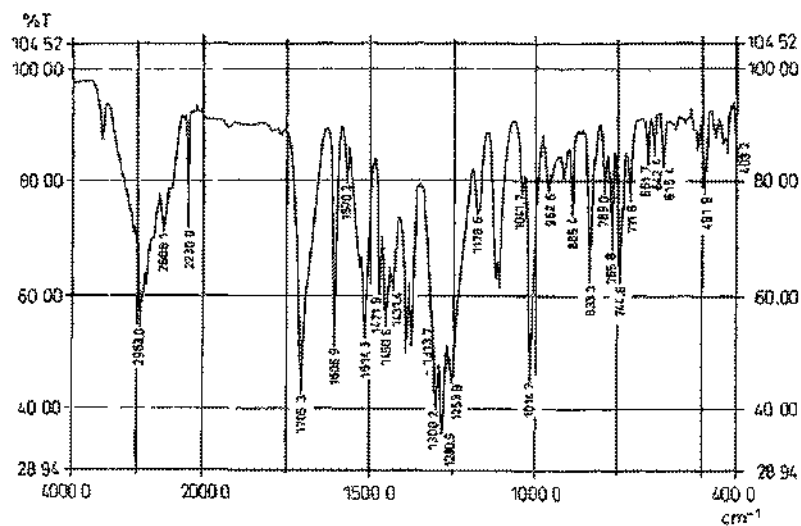


Fig. 10

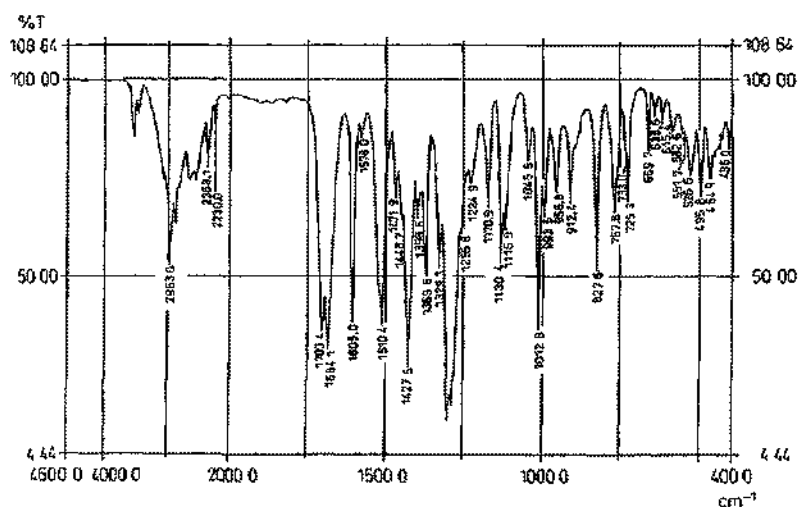
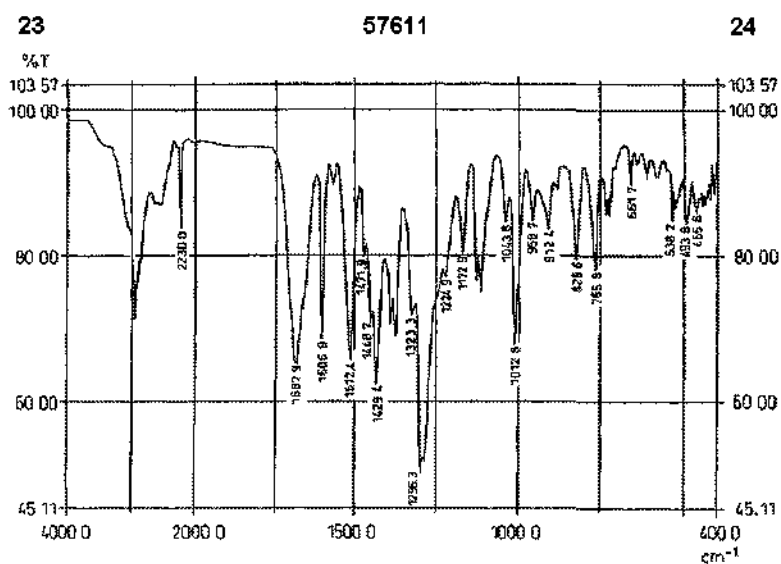


Fig. 11



Фиг. 12