

Настоящее изобретение относится к малеатной соли противодиабетического средства 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)этокси]бензил]тиазолидин-2,4-диона, имеющего утвержденное название розиглитазон, и конкретнее, к его получению и выделению.

Розиглитазон, описанный и заявленный в ЕРА 0306228, проявляет хорошую активность в отношении снижения уровня глюкозы в крови и используется для лечения и профилактики гипергликемии и, в особенности, используется для лечения диабета II типа, гиперлипидемии, гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых нарушений пищеварения.

Улучшенный способ получения розиглитазона описан и заявлен в ЕРА 1219620A1.

В ЕР0658161В1 описано получение и выделение малеатной соли розиглитазона, называемой в дальнейшем соединение 1. В частности, в ЕР0658161В1 раскрывается, что малеатная соль розиглитазона (соединение 1) может быть получена растворением розиглитазона и малеиновой кислоты в горячем этаноле, фильтрованием горячего раствора, оставляя его остывать, и затем отфильтровыванием требуемой соли, которая за это время выкристаллизовывается из данного раствора.

Впоследствии были найдены еще три полиморфа малеата розиглитазона, и они описаны в WO 00/64892, WO 00/64896 и WO 00/64893. В этих заявках раскрывается, что соединение 1 можно получить растворением каждого из трех данных полиморфов в горячем денатурированном этаноле с последующим введением затравки соединения 1. Так, в WO 00/64893 раскрывается, что соединение 1 можно получить растворением нового описанного там полиморфа (и называемого в дальнейшем 4 формой полиморфа) в горячем денатурированном этаноле, фильтрованием горячего раствора в предварительно нагретый сосуд (56°C), нагреванием фильтрата до 60°C, охлаждением при перемешивании с введением при 55°C затравки соединения 1, и затем продолжая процесс охлаждения.

Кроме того, в WO 00/64896 раскрывается, что соединение 1 можно получить растворением нового описанного там полиморфа в горячем ацетоне, охлаждением до 50°C, введением затравки соединения 1, и затем продолжая процесс охлаждения. Для терапевтического применения необходимые фармацевтические препараты розиглитазона обычно получают с использованием соединения 1 и, следовательно, необходимо, чтобы способ его производства был надежным и устойчиво приводил к требуемому продукту, имеющему качество, пригодное для подобного применения.

До получения и выделения трех данных дополнительных полиморфов малеата розиглитазона способ, описанный в ЕР0658161В1, удовлетворял требованиям к производству соединения 1 в промышленном масштабе с качеством, подходящим для фармацевтического применения.

После получения и выделения трех дополнительных полиморфов было обнаружено, что описанный способ больше не является надежным способом получения соединения 1, и было необходимо разработать более надежный способ получения требуемого соединения в промышленном масштабе (точнее, было обнаружено, что описанный способ иногда приводил к 4 форме полиморфа).

В настоящее время авторами обнаружено, что требуемое соединение 1 с качеством, пригодным для фармацевтического применения, можно надежно получать кристаллизацией малеата розиглитазона без необходимости внесения затравки из растворителя с подходящей диэлектрической постоянной.

Таким образом, в настоящем изобретении предлагается способ получения полиморфа малеата розиглитазона (соединение 1), по существу не содержащего никаких других полиморфных форм, который включает кристаллизацию малеата розиглитазона из растворителя или смеси растворителей с такой диэлектрической постоянной, которая приводит к получению соединения 1, по существу, не содержащего никаких иных полиморфов.

Используемый в данном описании термин "по существу не содержащий" относится к соединению 1, содержащему предпочтительно менее 10% других полиморфов и более предпочтительно приблизительно 5% или меньше других полиморфов малеата розиглитазона. Количество других полиморфов в соединении 1 можно определить при помощи стандартных аналитических методов для твердых веществ, таких как порошковая рентгенография и инфракрасная спектроскопия, включая инфракрасную спектроскопию с обработкой второй производной. В одном из способов осуществления настоящего изобретения предлагается способ получения соединения 1, по существу, не содержащего других полиморфов, который включает кристаллизацию малеата розиглитазона из растворителя с диэлектрической постоянной менее 21 или из смеси растворителей, в которой по меньшей мере один растворитель имеет диэлектрическую постоянную меньше 21.

Подходящие для использования в данном способе кристаллизации растворители с диэлектрической постоянной менее 21 включают анизол, изопропилацетат, этилацетат, дихлорэтан, метилизобутилкетон, н-бутанол, пропан-2-ол, толуол, диметилкарбонат, метилэтилкетон, ацетон или тетрагидрофуран, или их смеси. Кроме того, подходящие растворители включают смеси указанных выше растворителей (с диэлектрической постоянной <21) с другими растворителями, особенно с растворителями, имеющими хорошие характеристики растворимости, например этанолом или денатурированным этанолом (промышленный денатурат [IMS]). Например, подходящими смесями являются этилацетат и IMS, или толуол и IMS, или диметилкарбонат и IMS.

Особенно подходящим растворителем для использования в данном способе является тетрагидрофуран. Необходимый раствор малеата розиглитазона для использования в данном способе можно получить

нагреванием малеата розиглитазона в выбранном растворителе обычно при температуре, не превышающей 70°C. Альтернативно, необходимый раствор малеата розиглитазона можно получить, смешивая розиглитазон и малеиновую кислоту в выбранном растворителе обычно при температуре, не превышающей 70°C.

В случае, когда необходимый раствор малеата розиглитазона для использования в данном способе получают нагреванием малеата розиглитазона в выбранном растворителе, горячий раствор предпочтительно пропускают через предварительно нагретый фильтр перед охлаждением фильтрата и затем выделяют требуемое соединение 1.

Соединение 1, полученное в соответствии со способом изобретения, по существу, не содержащее никаких других полиморфов малеата розиглитазона, таким образом, подходит для фармацевтического применения.

В следующем аспекте изобретения предлагается способ получения полиморфа малеата розиглитазона (соединение 1), практически не содержащего никаких других полиморфных форм, который включает кристаллизацию малеата розиглитазона из растворителя или смеси растворителей с такой диэлектрической постоянной, которая приводит к получению соединения 1, практически не содержащего никаких других полиморфов.

Используемый в данном описании термин "практически не содержащий" означает, что соединение 1 не содержит обнаруживаемых количеств других известных полиморфных форм малеата розиглитазона (то есть менее 2%) при анализе обычными методами, известными для анализа твердых фаз, обычно методом дифракции рентгеновских лучей и/или инфракрасной спектроскопии, включая инфракрасную спектроскопию с обработкой второй производной. Предпочтительнее термин «практически не содержащий» означает, что при использовании продукта данного способа в качестве затравки для кристаллизации малеата розиглитазона (который без внесения затравки не привел бы к полиморфно чистому соединению 1) полученное соединение 1 также не будет содержать обнаруживаемых количеств другого полиморфа при анализе обычными аналитическими методами для твердых фаз. Подходящие способы и методы анализа твердых фаз включают инфракрасную спектроскопию, рентгенодифракционные методы, спектроскопию комбинационного рассеяния и твердофазный ядерный магнитный резонанс. В частности, подходящими методами являются порошковая рентгенография и инфракрасная спектроскопия, включая инфракрасную спектроскопию с обработкой второй производной.

В одном из воплощений данного дополнительного аспекта изобретения предлагается способ получения соединения 1, практически не содержащего никаких других полиморфных форм малеата розиглитазона, который включает кристаллизацию малеата розиглитазона из растворителя или смеси растворителей, где по меньшей мере один из растворителей имеет диэлектрическую постоянную меньше 14. Обычно растворитель, используемый в способе кристаллизации, имеет диэлектрическую постоянную более 2,0 и менее 14.

Растворители, подходящие для использования в данном способе кристаллизации, включают анизол, изопропилацетат, этилацетат, дихлорэтан, метилизобутилкетон, диметилкарбонат или тетрагидрофуран, или их смеси, или смеси с растворителем, имеющим диэлектрическую постоянную более 14, таким как IMS. Примером подобной подходящей смеси является этилацетат и IMS.

Особенно подходящим растворителем для использования в данном способе является тетрагидрофуран.

Необходимый раствор малеата розиглитазона для использования в данном способе можно получить нагреванием малеата розиглитазона в выбранном растворителе, обычно до температуры ниже 70°C.

Альтернативно, необходимый раствор малеата розиглитазона можно получить, смешивая розиглитазон и малеиновую кислоту в выбранном растворителе, обычно при температуре ниже 70°C.

Если необходимый раствор малеата розиглитазона для использования в данном способе получают нагреванием малеата розиглитазона в выбранном растворителе, горячий раствор предпочтительно пропускают через предварительно нагретый фильтр перед тем, как охладить фильтрат, и затем выделяют требуемое соединение 1. Если необходимый раствор малеата розиглитазона для использования в данном способе получают нагреванием розиглитазона в виде свободного основания и малеиновой кислоты в выбранном растворителе, полученный горячий раствор обычно пропускают через предварительно нагретый фильтр перед тем, как охладить фильтрат, и затем выделяют требуемое соединение 1. Обычно сосуд для сбора фильтрата не загрязнен примесью другого полиморфа и этого можно добиться промыванием.

Авторами обнаружено, что при использовании в качестве затравки соединения 1, практически не содержащего других полиморфов, в способе кристаллизации малеата розиглитазона в растворителе с диэлектрической постоянной >21, таком как этанол, например денатурированный этанол, продуктом данного способа является соединение 1 с качеством, подходящим для фармацевтического применения.

Использованный в данном описании термин «качество, подходящее для фармацевтического применения» относится к соединению 1, которое, по существу, не содержит других полиморфов, и более предпочтительно практически не содержит других полиморфов.

Кроме того, данный способ не только является надежным, но и представляет собой выгодный метод

получения соединения 1 требуемого качества в промышленном масштабе.

Так, в следующем аспекте изобретения предлагается также способ получения соединения 1, включающий введение затравки в раствор малеата розиглитазона в подходящем растворителе с диэлектрической постоянной >21 соединения 1, практически не содержащего других полиморфных форм, полученного согласно данному изобретению.

Подходящие для использования в данном способе растворители включают этанол или денатурированный этанол.

В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения способ получения соединения 1 включает введение затравки в раствор малеата розиглитазона в денатурированном этаноле (IMS) соединения 1, полученного в соответствии с данным изобретением. Обычно этот процесс осуществляют нагреванием раствора малеата розиглитазона в денатурированном этаноле до температуры ниже 70°C , например $68-69^{\circ}\text{C}$, доведением температуры фильтрата приблизительно до 60°C , охлаждая при перемешивании, с последующим добавлением затравки, когда температура раствора составит примерно 50°C , и затем продолжая охлаждение до температуры ниже 25°C и выделяя соединение 1 фильтрованием. Предпочтительный аспект данного способа заключается в том, что затравка представляет собой затравку, полученную кристаллизацией из тетрагидрофурана.

Кроме того, в изобретении предлагается способ получения соединения 1, практически не содержащего никакого другого полиморфа малеата розиглитазона, который включает кристаллизацию малеата розиглитазона из растворителя, выбранного из анизола, изопропилацетата, этилацетата, дихлорэтана, диметилкарбоната, метилизобутилкетона или тетрагидрофурана, или их смесей, или смеси этилацетата и денатурированного этанола (IMS).

Необходимый раствор малеата розиглитазона для использования в данном способе можно получить, нагревая малеат розиглитазона в выбранном растворителе, обычно до температуры ниже 70°C .

Способ в соответствии с настоящим изобретением обычно осуществляют фильтрованием горячего раствора через предварительно нагретый фильтр, охлаждением фильтрата и затем, выделяя требуемое соединение 1 фильтрованием. Обычно сосуд для сбора фильтрата не загрязнен никаким другим полиморфом малеата розиглитазона и этого можно добиться обычным промыванием.

Альтернативно, раствор малеата розиглитазона можно получить, смешивая розиглитазон в виде свободного основания с малеиновой кислотой в выбранном растворителе при нагревании, в случае необходимости, с последующим охлаждением нагретого раствора.

Особенно подходящим растворителем для использования в данном способе является тетрагидрофуран.

Характеристические данные для полиморфа малеата розиглитазона, называемого в данном описании соединением 1, приведены ниже:

Инфракрасный спектр поглощения дисперсии продукта в вазелиновом масле получали, используя спектрометр Nicolet 710 FT-IR при разрешении 2 см^{-1} (фиг. 1). Данные преобразовывали в цифровую форму с интервалами в 1 см^{-1} . Полосы поглощения наблюдали при: 4327, 3420, 3131, 3099, 2950, 2924, 2853, 2732, 1889, 1744, 1705, 1640, 1617, 1586, 1538, 1513, 1482, 1463, 1449, 1414, 1384, 1377, 1353, 1335, 1303, 1274, 1262, 1245, 1227, 1179, 1164, 1109, 1083, 1070, 1030, 997, 952, 933, 924, 902, 882, 861, 823, 801, 778, 742, 723, 718, 657, 647, 617, 605, 590, 560, 541, 525, 508, 467, 445, 396, 384, 373, 367, 360, 357 см^{-1} .

XRPD малеата розиглитазона (соединение 1)

XRPD-рентгенограмму продукта (фиг. 2) регистрировали, используя следующие условия регистрации: анод трубки: Cu, напряжение генератора: 40 кВ, ток генератора: 30 мА, начальный угол: $3,5^{\circ}2\theta$, конечный угол: $35,0^{\circ}2\theta$, размер шага: $0,02^{\circ}2\theta$, шаговый промежуток времени: 4,55 с. Характеристические углы и относительные интенсивности XRPD приведены в таблице.

Угол 2-тета°	Относительная интенсивность, %
4,6	14,0
7,4	8,5
8,4	10,7
9,2	10,8
9,9	9,1
13,9	9,0
15,0	43,7
15,9	100,0
17,0	13,5
17,8	9,2
18,6	32,8
19,9	11,2
20,6	13,2
20,9	17,3
21,8	36,3
22,7	17,5
23,4	36,9
24,9	75,5
26,0	20,7
26,3	25,9
26,7	18,6
27,2	17,9
27,7	14,5
28,3	23,5
28,7	17,3
29,8	14,3
30,3	19,2
31,1	16,9
31,4	16,3
32,0	22,0
32,7	14,1
33,2	14,4
33,9	24,3

Характеристические данные для других известных полиморфов малеата розиглитазона описаны в WO 00/64892, WO 00/64896 и WO 00/64893.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

Используемые в примерах растворители имеют следующие значения диэлектрической постоянной (определенные при 20°C): толуол (2,4), анизол (4,3), диэтиловый эфир (4,3), этилацетат (6,0), тетрагидрофуран (7,6), дихлорэтан (10,4), метилизобутилкетон (13,1), н-бутанол (17,5), пропан-2-ол (18,3), метилэтилкетон (18,5), ацетон (20,6) и этанол (22,4), [Ian M. Smallwood (1996) Handbook of Organic Solvent Properties, Arnold, London], диметилкарбонат (3,2) [H.D. Goodfellow and W.F. Graydon, Chemical Engineering Science, 1968, Vol 23, pp. 1267-1281 Pergamon Press, GB], изопропилацетат (4,7) [C. Mialkowski, A. Chagnes, B. Carre, D. Lemordant and P. Willmann, J. Chem Thermodynamics, 2002, 34, 1847-1856].

Если не указано иначе, полиморфную чистоту «соединения 1», полученного в примерах, определяли по инфракрасному спектру поглощения, записанному для дисперсии данного соединения в вазелиновом масле на спектрометре Nicolet 710 FT-IR при разрешении 2 см⁻¹, или твердого продукта, используя спектрометр Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR, снабженный ATR вспомогательным оборудованием.

Если в примерах не указано иначе, используемый в качестве исходного вещества малеат розиглитазона представлял собой полиморф, определенный в данном описании выше, как соединение 1.

Раздел A: Получение соединения 1 (малеат розиглитазона), практически не содержащего других полиморфов.

Пример 1.

Малеат розиглитазона (1,0 г) добавляли к анизолу (200 мл) и нагревали смесь до 70°C, затем фильтровали для удаления нерастворенного вещества. Фильтрат повторно нагревали до 65°C и давали остыть. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20-25°C, затем фильтровали, осадок на фильтре промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и сушили твердое вещество в вакуумной печи, получая соединение 1 (0,25 г).

Пример 2.

Малеат розиглитазона (2,0 г) добавляли к изопропилацетату (400 мл) и нагревали смесь до 75°C, затем фильтровали для удаления нерастворенного вещества. Фильтрат повторно нагревали до 65°C и давали остыть. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20-25°C, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали изопропилацетатом (10 мл) и сушили твердое вещество в вакуумной печи, получая соединение 1 (1,32 г).

Пример 3.

Малеат розиглитазона (2,0 г) добавляли к этилацетату (200 мл) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником и фильтровали полученный раствор. Фильтрат повторно нагревали до кипения с обратным холодильником и давали остыть. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при 20-25°C, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл) и сушили в вакуумной печи, получая соединение 1 (1,58 г).

Пример 4А.

Малеат розиглитазона (5,0 г) добавляли к тетрагидрофурану (35 мл) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником, затем фильтровали. Фильтрат повторно нагревали до кипения с обратным холодильником и давали остыть. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 20-25°C, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (8 мл) и сушили твердое вещество в вакуумной печи, получая соединение 1 (3,56 г).

Пример 4В.

Малеат розиглитазона (5,0 г) добавляли к тетрагидрофурану (100 мл) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником, получая раствор, и затем фильтровали. Фильтрат переносили в предварительно нагретый сосуд через подсоединенный к системе фильтр под давлением азота. Тетрагидрофуран отгоняли до тех пор, пока оставшийся объем не составлял 35-40 мл. Раствор охлаждали до 20°C, что приводило к кристаллизации. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C и продукт фильтровали, промывали тетрагидрофураном (5 мл) и сушили при 50°C, получая соединение 1 (3,55 г).

Пример 5.

Малеат розиглитазона (2,0 г) добавляли к дихлорэтану (85 мл) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником, затем фильтровали. Фильтрат повторно нагревали до 70°C и давали остыть. Сначала образовывалось масло, которое кристаллизовалось при дальнейшем охлаждении. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20-25°C, затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакуумной печи, получая соединение 1 (1,67 г).

Пример 6.

Малеат розиглитазона (2,0 г) добавляли к метилизобутилкетону (240 мл) и нагревали смесь до 70°C, затем фильтровали. Фильтрат повторно нагревали до 65°C и давали остыть. Кристаллизация начиналась через 0,5 ч при 20-25°C смесь перемешивали еще в течение 1,5 ч при 20-25°C, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали метилизобутилкетон (15 мл) и сушили в вакуумной печи, получая соединение 1 (1,33 г).

Пример 7.

Смесь розиглитазона в виде свободного основания (6,0 г) и тетрагидрофурана (30 мл) нагревали до 35°C и добавляли maleиновую кислоту (2,10 г). Полученный раствор нагревали до 60°C, выдерживали при этой температуре в течение 20 мин, затем фильтровали. Фильтрат повторно нагревали до 60°C и давали остыть. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20-25°C, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (10 мл) и сушили в вакуумной печи, получая соединение 1 (5,22 г).

Пример 8.

К суспензии розиглитазона (10,0 г) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли при перемешивании maleиновую кислоту (3,3 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при 21°C. Прозрачный раствор фильтровали, уменьшали его объем до 50 мл, затем перемешивали в течение 17 ч при 21°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали тетрагидрофураном (20 мл), затем сушили на фильтре в течение 15 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (11,65 г).

Пример 9.

К суспензии розиглитазона (1,0 г) в диэтиловом эфире (200 мл) добавляли при перемешивании maleиновую кислоту (0,33 г). Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 30 мин, затем охлаждали до 21°C (прозрачного раствора не наблюдали). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 21°C, белый осадок выделяли фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром (20 мл), затем сушили на фильтре в течение 15 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (1,1 г).

Пример 10.

К суспензии розиглитазона (1,0 г) в предварительно приготовленной смеси растворителей 1MS:этилацетат (3 мл: 7 мл) добавляли при перемешивании maleиновую кислоту (0,33 г) при 21°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при температуре масляной бани 55°C в течение 30 мин, затем охлаждали до 21°C и перемешивали в течение 17 ч при 21°C. Белый осадок выделяли фильтра-

нием, промывали IMS (20 мл), затем сушили на фильтре в течение 15 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,97 г).

Пример 11.

К суспензии розиглитазона (1,0 г) в дихлорэтане (50 мл) добавляли при перемешивании малеиновую кислоту (0,33 г) при 21°C. Реакционную смесь нагревали при температуре масляной бани 76°C в течение 30 мин. Прозрачный раствор охлаждали до 21°C и перемешивали в течение 150 мин. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали дихлорэтаном (10 мл), затем сушили на фильтре в течение 20 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (1,14 г).

Пример 12.

Малеат розиглитазона (4 форма полиморфа 1,0 г) в тетрагидрофуране (15 мл) нагревали в течение 24 мин при кипении с обратным холодильником (температура масляной бани 79°C). Горячий прозрачный раствор охлаждали до 21°C при перемешивании. Перемешивание продолжали еще в течение 17,5 ч при 21°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали тетрагидрофураном (5 мл), затем сушили в вакууме над пентоксидом фосфора в течение 2 ч при 21°C, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,44 г).

Пример 13.

Малеат розиглитазона (4 форма полиморфа 1,0 г) и 1,2-дихлорэтан (50 мл) нагревали при температуре масляной бани 79°C при перемешивании. Добавляли дополнительные объемы 1,2-дихлорэтана через 20 мин (25 мл) и 30 мин (25 мл), соответственно. Полученную суспензию нагревали при температуре масляной бани 79°C при перемешивании в течение 30 мин, затем фильтровали. Прозрачный фильтрат перемешивали в течение 16 ч при 21°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали 1,2-дихлорэтаном (5 мл), затем сушили на фильтре в течение 20 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,55 г).

Пример 14.

Малеат розиглитазона (4 форма полиморфа 1,0 г) и этилацетат (100 мл) нагревали при температуре масляной бани 79°C при перемешивании. Добавляли дополнительные объемы этилацетата через 20 мин (50 мл) и 30 мин (50 мл), соответственно. Полученную суспензию нагревали при температуре масляной бани 79°C при перемешивании в течение 25 мин, затем фильтровали. Прозрачный фильтрат перемешивали в течение 16 ч при 21°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали этилацетатом (5 мл), сушили на фильтре в течение 20 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,52 г).

По данным твердофазной инфракрасной спектроскопии и/или данным порошковой дифракции рентгеновских лучей (XRPD) продуктов примеров 1-14 и 22-24 не обнаружено детектируемых количеств других полиморфов малеата розиглитазона.

Раздел В. Получение соединения 1 (малеат розиглитазона), по существу, не содержащего других полиморфов

Пример 15.

Малеат розиглитазона (3,33 г) в н-бутаноле (100 мл) нагревали до 70°C в течение 15 мин, затем фильтровали. Раствор повторно нагревали до 70°C, затем охлаждали до 20-25°C и перемешивали в течение 2 ч при 20-25°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали IMS (8 мл), затем сушили при 50°C в вакууме в течение 24 ч, получая продукт в виде белого твердого вещества (2,74 г). Полиморфная чистота приблизительно 95%.

Пример 16.

Малеат розиглитазона (4,0 г) в метилэтилкетоне (120 мл) нагревали до 65-70°C в течение 20 мин, затем фильтровали. Фильтрат повторно нагревали до 65°C, охлаждали до 20-25°C и перемешивали в течение 2,5 ч при 20-25°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали метилэтилкетаном (15 мл), затем сушили в вакууме при 50°C в течение 18 ч, получая продукт в виде белого твердого вещества (2,42 г). Полиморфная чистота приблизительно 95%.

Пример 17.

К суспензии розиглитазона (1,0 г) в пропан-2-оле (20 мл) добавляли малеиновую кислоту (0,33 г) при 21°C. Смесь перемешивали в течение 25 мин при температуре масляной бани 60°C, затем охлаждали до 21°C и перемешивали в течение 2 ч при 21°C. Белый осадок собирали фильтрованием, промывали IPA (10 мл), затем сушили на фильтре в течение 10 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (1,24 г). Полиморфная чистота >95%.

Пример 18.

К суспензии розиглитазона (1,0 г) в смеси IMS (10 мл) и толуола (25 мл) добавляли при перемешивании малеиновую кислоту (0,35 г) при 21°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при температуре масляной бани 55°C в течение 30 мин, затем охлаждали до 21°C и перемешивали в течение 17 ч при 21°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали толуолом (10 мл), затем сушили на фильтре в течение 10 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,91 г). Полиморфная чистота >95%.

Пример 19.

К суспензии розиглитазона (1,0 г) в предварительно приготовленной смеси IMS:диметилкарбонат (5 мл: 5 мл) добавляли при перемешивании малеиновую кислоту (0,33 г) при 21°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при температуре масляной бани 55°C в течение 20 мин, затем охлаждали до 21°C и перемешивали в течение 3 ч при 21°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали IMS (20 мл), затем сушили на фильтре в течение 20 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,69 г). Полиморфная чистота приблизительно 95%.

Пример 20.

К суспензии розиглитазона (1,0 г) в ацетоне (20 мл) добавляли при перемешивании малеиновую кислоту (0,32 г) при 21°C. Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 30 мин, затем охлаждали до 21°C при перемешивании. Кристаллизация наблюдалась через 30 мин. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 16 ч при 21°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали ацетоном (10 мл), затем сушили на фильтре в течение 30 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,9 г). Полиморфная чистота >95%.

Пример 21.

Малеат розиглитазона (4 форма полиморфа 1,0 г) в ацетоне (30 мл) нагревали в течение 20 мин при кипении с обратным холодильником. Горячий прозрачный раствор фильтровали, затем охлаждали до 21°C при перемешивании. Кристаллизация наблюдалась через 1 ч 55 мин, перемешивание продолжали еще в течение 19 ч. Белый осадок выделяли фильтрованием, затем сушили в вакууме над пентоксидом фосфора в течение 2 ч при 21°C, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,51 г). Полиморфная чистота >95%.

Раздел С. Способ получения соединения 1, практически не содержащего других полиморфов, с использованием подходящей затравки

Пример 22.

К суспензии розиглитазона (1,0 г) в IMS (30 мл) добавляли при перемешивании малеиновую кислоту (0,33 г). Реакционную смесь перемешивали при температуре масляной бани 60°C в течение 22 мин. Горячий раствор фильтровали, затем вводили затравку продукта примера 8 (40 мг) и перемешивали в течение 2 ч при 21°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали IMS (10 мл), затем сушили на фильтре в течение 15 мин, получая требуемый продукт в виде белого твердого вещества (0,79 г).

Пример 23.

Смесь розиглитазона (7,5 г) и малеиновой кислоты (2,55 г) нагревали до 70°C в промышленном денатурате (75 мл) в атмосфере азота. Через 30 мин прозрачный раствор переносили в предварительно нагретый сосуд через подсоединенный к системе фильтр под давлением азота. Раствор повторно нагревали до 70°C при перемешивании и затем охлаждали до 55°C перед тем, как внести затравку соединения 1 (0,3 г, полученного по примеру 4В). Смесь охлаждали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. Продукт фильтровали, промывали промышленным денатуратом и сушили, получая соединение 1 (8,66 г, 85%).

Пример 24.

К суспензии розиглитазона (1,0 г) в IMS (30 мл) добавляли при перемешивании малеиновую кислоту (0,33 г). Реакционную смесь перемешивали при температуре масляной бани 60°C в течение 30 мин. Горячий раствор фильтровали, затем вводили затравку продукта примера 10 (40 мг) и перемешивали в течение 2 ч при 21°C. Белый осадок выделяли фильтрованием, промывали IMS (10 мл) и сушили на фильтре в течение 15 мин, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,84 г).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения полиморфа малеата розиглитазона (соединение 1), по существу, не содержащего никаких других полиморфных форм, который включает кристаллизацию малеата розиглитазона из растворителя с диэлектрической постоянной меньше 21, выбранного из анизола, изопропилацетата, этилацетата, дихлорэтана, метилизобутилкетона, н-бутанола, пропан-2-ола, толуола, диметилкарбоната или тетрагидрофурана, или их смесей.

2. Способ получения полиморфа малеата розиглитазона (соединения 1), по существу, не содержащего других полиморфов, который включает кристаллизацию малеата розиглитазона из смеси растворителей, в которой по меньшей мере у одного из растворителей диэлектрическая постоянная меньше 21.

3. Способ по п.2, в котором растворитель кристаллизации представляет собой смесь, выбранную из этилацетата и денатурированного этанола (IMS), толуола и IMS или диметилкарбоната и IMS.

4. Способ получения полиморфа малеата розиглитазона (соединения 1), практически не содержащего никаких других полиморфных форм, включающий кристаллизацию малеата розиглитазона из растворителя или смеси растворителей в которой по меньшей мере у одного из растворителей диэлектрическая постоянная меньше 14.

5. Способ получения соединения 1, практически не содержащего никаких других полиморфных форм малеата розиглитазона, по п.4, который включает кристаллизацию малеата розиглитазона из смеси растворителей, где по меньшей мере один из растворителей имеет диэлектрическую постоянную меньше 14.

6. Способ по п.4 или 5, в котором диэлектрическая постоянная растворителя больше 2,8 и меньше 14.

7. Способ по любому из пп.4-6, в котором данный растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

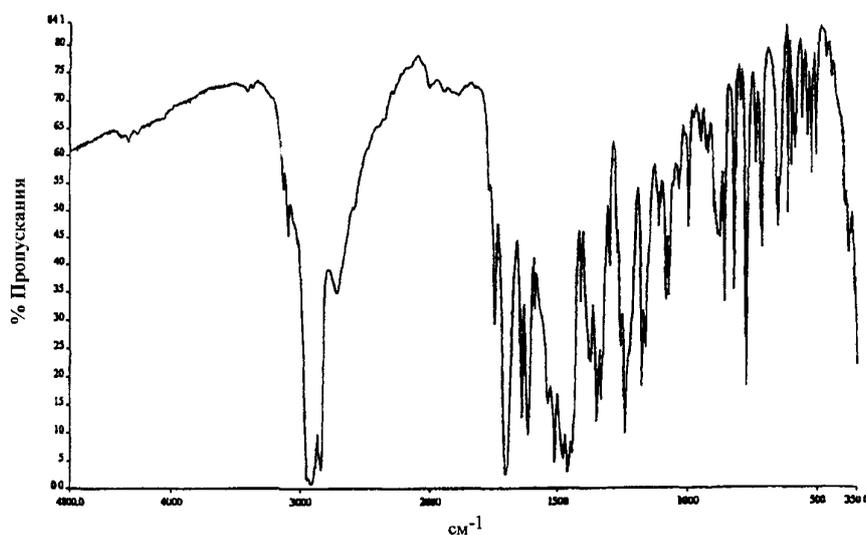
8. Способ получения соединения 1, который включает внесение затравки соединения 1, практически не содержащего других полиморфных форм, полученного в соответствии со способом, заявленным в любом из пп.4-7 в раствор малеата розиглитазона в подходящем растворителе с диэлектрической постоянной >21 .

9. Способ по п.8, в котором растворитель представляет собой денатурированный этанол(IMS).

10. Применение соединения 1, практически не содержащего других полиморфов, полученного способом по любому из пп.4-7, в качестве затравки в способе кристаллизации для получения соединения 1, практически не содержащего других полиморфов малеата розиглитазона.

11. Способ получения соединения 1, практически не содержащего никаких других полиморфных форм малеата розиглитазона, который включает кристаллизацию малеата розиглитазона из растворителя или смеси растворителей, выбранных из анизола, изопропилацетата, этилацетата, дихлорэтана, диметилкарбоната, метилизобутилкетона, тетрагидрофурана или смеси этилацетата и денатурированного этанола (IMS).

Инфракрасный спектр малеата розиглитазона (соединения 1)



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6
