

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236893
(11) (B2)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 02 09 83
(21) [PV 6396-83]
(32) [31] [33] Právo přednosti od 03 09 82
(25154) Velká Británie
(40) Zveřejněno 17 09 84
(45) Vydáno 15 04 87

(51) Int. Cl.³
C 07 D 231/38

(72)
Autor vynálezu HARDIE JANET, CONGLETON, FLATT RONALD, HUTTON JONATHAN,
WARREN PETER, LEE STANLEY ARNOLD, HARRIS GREGORY DAVID,
DAVIES ELWYN PETER, MACCLESFIELD (Velká Británie)
(73)
Majitel patentu IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby polymorfu

1

2

Způsob výroby polymorfu A 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]-valeramidu s krystalografickou čistotou nejméně 90 %, charakterizovaného ATR-IČ spektrem obsahujícím pásy při 1685 (středně silný), 1560 (slabý), 1540 (střední), 1455 (slabý), 1060 (středně slabý), 832 (střední), 788 (slabý) a 365 (střední) cm^{-1} , z 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeramidu obsahujícího jeden nebo oba nežádoucí polymorfy B a C, vyznačující se tím, že se výchozí materiál překrystaluje z roztoku v rozpouštědle, v němž krystalizace začíná při teplotě až 65° Celsia, při rychlosti ochlazování nižší než 1 °C/min.

Vyráběný produkt působí antagonisticky na H-2 receptory histaminu a lze jej používat jako léčivo.

Vynález se týká polymorfní formy 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeramidů, která je prakticky krystalograficky čistá, a způsobu její výroby.

5-[3-(2-/2,2,2-Trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeramid je antagonistou H-2 receptorů histaminu, jehož příprava a antagonistická aktivita jsou popsány v evropské patentové publikaci č. 60 094. Tato sloučenina se z hlediska účelnosti označuje kódem ICI 162 846. Nyní bylo zjištěno, že sloučenina ICI 162 846 existuje ve třech polymorfních formách, a že jednu z těchto forem lze získat v prakticky čisté krystalografické formě za použití vhodných krystalizačních technik. Tyto polymorfní formy se z hlediska účelnosti označují jako polymorf A sloučeniny ICI 162 846, polymorf B sloučeniny ICI 162 846 a polymorf C sloučeniny ICI 162 846. Polymorf A tvoří krystaly, které mají schopnost se shlukovat, a proto se snadno izolují filtrací. Mimoto je polymorf A krystalograficky stálejší než polymorf B nebo C, v důsledku čehož jej lze získat a identifikovat jako chemicky a krystalograficky čistou látku snadnějším způsobem. Z těchto důvodů je polymorf A výhodnou sloučeninou.

V souladu s vynálezem se popisuje způsob výroby polymorfu A sloučeniny ICI 162 846 s krystalografickou čistotou nejmé-

ně 90 %, který je charakterizován IČ spektrem pořízeným metodou zeslabovaného úplného odrazu (ATR), které obsahuje pásy při 1685 (ms), 1560 (w), 1540 (m), 1455 (w), 1060 (mw), 832 (m), 788 (w) a 365 (m) cm^{-1} , ze sloučeniny ICI 162 846 obsahující jeden nebo oba nežádoucí polymorfy B a C.

Polymorf B sloučeniny ICI 162 846 je charakterizován ATR-IČ spektrem obsahujícím pásy při 1665 (ms), 1550 (s), 1445 (m), 1360 (w), 1215 (mw), 1070 (w), 1050 (mw), 990 (w), 935 (w), 822 (m), 380 (m) a 350 (mw) cm^{-1} .

Mezní čistota 90 % se týká skutečnosti, že je přítomno ne více než 10 % zbývajících dvou polymorfních forem. Výhodná mez čistoty je 95 %.

Relativní intenzity pásů v IČ spektrech se označují obvyklými zkratkami, jejichž význam je uveden dále: s — silný pás, ms — středně silný pás, m — střední pás, mw — středně slabý pás, w — slabý pás.

Pásem, který je zvláště užitečný pro charakterizaci polymorfu A sloučeniny ICI 162 846, je pás při 1685 cm^{-1} , zvláště užitečným pásem pro charakterizaci polymorfů B je pak pás při 1665 cm^{-1} .

Tyto dva polymorfy lze rovněž rozlišit pomocí údajů získaných při difrakci X-prsků, jak vyplývá z následující tabulky:

polymorf A sloučeniny ICI 162 846		polymorf B sloučeniny ICI 162 846	
vzdálenost d ($\text{Å} = 10^{-8}$ cm)	přibližná relativní intenzita	vzdálenost d ($\text{Å} = 10^{-8}$ cm)	přibližná relativní intenzita
12,10	100	8,58	11
6,34	11	8,11	4
5,16	10	7,72	6
4,98	12	6,91	12
4,87	5	6,39	4
4,50	21	6,25	4
4,43	19	6,08	5
4,24	43	6,00	18
4,01	56	5,22	54
3,84	5	5,08	18
3,67	46	5,02	16
3,59	21	4,55	24
3,54	16	4,44	100
3,35	3	4,32	10
3,22	3	4,22	16
2,97	5	4,13	30
2,91	5	4,05	15
2,72	3	3,92	6
2,64	2	3,80	24
2,57	7	3,73	21
2,52	2	3,58	7
2,49	5	3,44	8
2,34	3	3,35	22
		3,29	8
		3,15	6
		3,12	16
		3,00	3
		2,86	6
		2,60	3
		2,56	3
		2,50	3
		2,38	2
		2,23	3
		2,19	3
		2,14	3

Rychlou metodou k zjištění přítomnosti příslušných polymorfů ve vzorku sloučeniny ICI 162 846 je diferenční kalorimetrie (diferential scanning calorimetry — DSC). Při použití této metody má polymorf A sloučeniny ICI 162 846 teplotu tání zhruba 130 °C, polymorf B sloučeniny ICI 162 846 má teplotu tání zhruba 107 °C a polymorf C sloučeniny ICI 162 846 má teplotu tání 122 až 124 °C.

Způsob podle vynálezu se vyznačuje tím, že se výchozí materiál překrystaluje z roztoku v rozpouštědle, v němž krystalizace začíná při teplotě nad 65 °C, přičemž krystalující roztok se ochlazuje rychlostí nižší než 1 °C/min.

Vhodnými rozpouštědly pro práci způsobem podle vynálezu jsou například n-butanol, isobutanol, amylalkohol a methylisobutylketon a směsi libovolného z těchto rozpouštědel s toluenem, xylenem, anisolem, chlorbenzenem a dimethyletherem diethylglykolu. Výhodným rozpouštědlem je směs toluenu a n-butanolu. Výhodná rychlost ochlazování roztoku je 10 °C/h.

Na horký roztok je popřípadě možno pů-

sobit nerozpustnou bází, kterou je ovšem třeba před započítím krystalizace odstranit. Jako nerozpustnou bází je možno použít například anorganickou bází, jako je uhlíčan vápenatý, hydroxid vápenatý nebo uhlíčan draselný. Výhodnou bází je hydroxid vápenatý.

Polymorf A sloučeniny ICI 162 846 je možno použít ve formě farmaceutického prostředku obsahujícího polymorf A v kombinaci s netoxickým, farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem. Tento prostředek může být ve formě vhodné k orálnímu, rektálnímu, parenterálnímu nebo místnímu podání a k tomuto účelu se může upravovat na tablety, kapsle, vodné či olejové suspenze, dispergovatelné prášky, čípky, sterilní injekční vodné či olejové suspenze, gely, krémy nebo masti. Mimoto může tento farmaceutický prostředek obsahovat, nebo být společně podáván, s jedním nebo několika známými léčivy.

Výhodným farmaceutickým prostředkem je prostředek vhodný k orální aplikaci, například tableta nebo kapsle obsahující me-

zi 2 a 25 mg polymorfu A sloučeniny ICI 162 846.

Tento farmaceutický prostředek se normálně podává lidem k léčbě peptických vředů a jiných stavů způsobených nebo znovu vyvolaných žaludeční kyselostí stejným obecným způsobem, jaký se používá při aplikaci cimetidinu, přičemž pokud jde o dávkování je třeba mít na zřeteli účinnost polymorfu A sloučeniny ICI 162 846 vzhledem k cimetidinu. Každému pacientovi se tedy orálně podává mezi 2 a 50 mg polymorfu A sloučeniny ICI 162 846, nebo intravenózně, subkutánně či intramuskulárně mezi 1 a 10 mg polymorfu A sloučeniny ICI 162 846, přičemž příslušný prostředek se podává jednou až čtyřikrát, s výhodou jednou denně. Rektálně aplikovaná dávka je přibližně stejná jako dávka aplikovaná orálně. Pokud příslušný prostředek obsahuje polymorf A sloučeniny ICI 162 846 v množství, které je násobkem množství účinného při podání jednou až čtyřikrát denně, lze jej aplikovat méně často.

Sloučeninu ICI 162 846 je možno připravit následujícím způsobem.

K roztoku 17,4 g 3-nitropyrazolu ve 150 mililitrech suchého dimethylformamidu se za udržování teploty vnějším chlazením na 20 až 30 °C po částech přidá během 30 minut 6,16 g 61% (hmotnost/hmotnost) suspenze natriumhydridu v kapalném parafinu. Směs se 45 minut míchá, k vzniklému, téměř čirému roztoku se během 30 minut při teplotě 25 až 30 °C přidá 25 g 5-bromvaleronitrilu a reakční směs se 4 hodiny míchá. Po přidání 450 ml vody a 450 ml ethylacetátu se horní vrstva oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu na olejovitý zbytek tvořený směsí 5-(3-nitropyrazol-1-yl)valeronitrilu a 5-(5-nitropyrazol-1-yl)valeronitrilu. Tento olejovitý materiál se rozdělí na dva díly o 15 g, které se podrobí frakční chromatografii na sloupci silikagelu (průměr 3,5 cm, délka 100 cm) vymývaném za tlaku 0,2 MPa směsí ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v poměru 3 : 7 (objem/objem). Vymyje se nejprve 1,5-isomer a pak 1,3-isomer. 5-(3-Nitropyrazol-1-yl)valeronitril má teplotu tání 32 až 33 °C.

K roztoku 9,16 g 5-(3-nitropyrazol-1-yl)valeronitrilu ve 200 ml suchého tetrahydrofuranu se přidá 1,8 g 5% (hmotnost/hmotnost) paládia na uhlí. Směs se ve vodíkové atmosféře míchá při teplotě 20 °C, přičemž se během 4 hodin pohltí 3,2 litru vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá olejovitý 5-(3-aminopyrazol-1-yl)valeronitril.

K roztoku 7,0 g 5-(3-aminopyrazol-1-yl)valeronitrilu ve 25 ml acetonitrilu se přidá 6,02 g 2,2,2-trifluorethylisothiokyanátu a po 15 minutách se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Získá se 5-[3-(3-/2,2,2-trifluorethyl/thioureido)pyrazol-1-yl]valeronitril ve for-

mě bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 96 až 98 °C.

12,5 g shora uvedené thiomocoviny se rozpustí ve 120 ml 8 M ethanolického amoniaku, přidá se 12,8 g oxidu rtuťnatého a směs se 30 minut míchá při teplotě 20 °C. Výsledná směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá olejovitý 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeronitril. Vzorek tohoto olejovitého materiálu se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá 5 molekvivalentů kyseliny maleinové. Přidáním etheru k výslednému čirému roztoku se získá krystalický maleát o teplotě tání 123 až 125 °C.

Do 65 ml koncentrované kyseliny sírové se během 10 minut za míchání přidá 13 gramů 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeronitrilu. Výsledný roztok se 18 hodin udržuje na teplotě 20 °C, pak se zředí 300 ml ledu a 10,8 N hydroxidem sodným se zalkalizuje na pH 9. Směs se extrahuje třikrát vždy 200 ml ethylacetátu, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu na olejovitý zbytek, který zkrystaluje. Po překrystalování tohoto surového materiálu z ethylacetátu se získá 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeramid o teplotě tání 130° Celsia.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

1,0 g sloučeniny ICI 162 846 (buď čistý polymorf B, nebo směs polymorfu A a polymorfu B) se za varu pod zpětným chladičem (112 °C) rozpustí ve směsi 1,0 ml n-butanolu a 4,0 ml toluenu. Výsledný roztok se rychlostí 10 °C/h ochladí na 20 °C, krystalický produkt se odfiltruje a po promytí toluenem se vysuší při teplotě 50 °C. Produktem je čistý polymorf A.

Příklad 2

1,0 g sloučeniny ICI 162 846 (směs polymorfu A a polymorfu C) se rozpustí v horké směsi 1,0 ml n-butanolu a 4,0 ml toluenu, přidá se 0,05 g pevného hydroxidu vápenatého a směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Horká reakční směs se zfiltruje a filtrát se rychlostí 10 °C/h nechá zchladnout na teplotu místnosti. Krystalický produkt se odfiltruje a po promytí toluenem se vysuší při teplotě 50 °C. Produktem je čistý polymorf A.

Výchozí materiál je možno získat následujícím způsobem.

60 g sloučeniny ICI 162 846, obsahující 2 procenta (hmotnost/hmotnost) kyseliny octové, se za varu pod zpětným chladičem (110 °C) rozpustí ve 300 ml methylisobutylketonu. Roztok se nechá během 16 hodin

zchladnout na teplotu místnosti, přičemž při teplotě 80 °C se naočkuje obohacným vzorkem polymorfu C. Vyloučený krystalický produkt se odfiltruje, promyje se isobu-

tylmethylketonem a vysuší se při teplotě 70 °C.

Získaným produktem je směs polymorfu A a polymorfu C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby polymorfu A 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeramidu s krystalografickou čistotou nejméně 90 %, charakterizovaného ATR-IČ spektrem obsahujícím pásy při 1685 (středně silný), 1560 (slabý), 1540 (střední), 1455 (slabý), 1060 (středně slabý), 832 (střední), 788 (slabý) a 365 (střední) cm^{-1} , z 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeramidu, obsahujícího jeden nebo oba nežádoucí polymorfy B a C, vyznačující se tím, že se výchozí materiál překrystaluje z roztoku v rozpouštědle, v

němž krystalizace začíná při teplotě nad 65 stupňů Celsia, při rychlosti ochlazování nižší než 1 °C/min.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na horký roztok působí nerozpustnou bází, která se před započítím krystalizace odstraní.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije směs toluenu a n-butanolu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se pracuje při rychlosti ochlazování 10 °C/h.