



(19) RU (11) 2 224 753 (13) C2
(51) МПК⁷ C 07 D 261/18

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ
ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98115390/04 , 07.08.1998

(24) Дата начала действия патента: 07.08.1998

(30) Приоритет: 08.08.1997 DE 19734438.0
17.12.1997 DE 19756093.8

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2000

(46) Дата публикации: 27.02.2004

(56) Ссылки: US 4284786 A, 18.08.1981. US
4935434 A, 19.06.1990. RU 2060251 C1,
20.05.1996.

(98) Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР
Канцелярия "Патентные поверенные
Квашнин, Сапельников и партнеры",
пат.пов. В.П.Квашнину

(72) Изобретатель: ФААШ Хольгер (DE),
ХЕДТМАН Удо (DE), ВЕСТЕНФЕЛЬДЕР
Уве (DE), ПАУЛУС Эрих (DE)

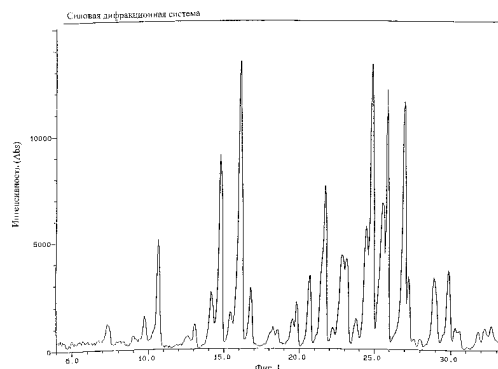
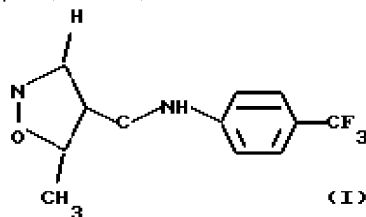
(73) Патентообладатель:
АВЕНТИС ФАРМА ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

(74) Патентный поверенный:
Квашнин Валерий Павлович

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА
2N-(4-ФТОРМЕТИЛФЕНИЛ)-5-МЕТИЛ-ИЗОКСАЗОЛ-4-КАРБОКСАМИДА И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ
КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМ 1 И 2 УКАЗАННОГО КАРБОКСАМИДА

(57)
Изобретение относится к новой
кристаллической форме 2
N-(4-фторметилфенил)-5-метил-изоксазол-4-
карбоксамида. Способ получения
кристаллической формы 2 соединения
формулы I, заключающийся в том, что
суспензию, содержащую соединение
формулы I, которое находится не в
модификации 2 или смеси модификаций 1 и
2, нагревают до температуры от 10 до 40°C.
Способ получения кристаллической формы 1
соединения формулы I, заключающийся в
том, что соединение формулы I, которое
находится не в кристаллической форме 1 или
смеси кристаллических форм 1 и 2,
растворяют в органическом растворителе
или в смеси органического растворителя и
воды и кристаллизуют при температурах
выше 40°C, предпочтительно при
температурах от 41 до 80°C, в частности от
50 до 70°C. Технический результат -
получение новой кристаллической формы
карбоксамида, обеспечивающей

повышенную растворимость в воде. 3 с. и 13
з.п. ф-лы, 2 табл., 3 ил.





(19) **RU** (11) **2 224 753** (13) **C2**
(51) Int. Cl. 7 **C 07 D 261/18**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98115390/04 , 07.08.1998

(24) Effective date for property rights: 07.08.1998

(30) Priority: 08.08.1997 DE 19734438.0
17.12.1997 DE 19756093.8

(43) Application published: 20.08.2000

(46) Date of publication: 27.02.2004

(98) Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR
Kantsel'jarija "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery",
pat.pov. V.P.Kvashninu

(72) Inventor: FAASh Khol'ger (DE),
KhEDTMAN Udo (DE), VESTENFEL'DER
Uve (DE), PAULUS Ehrikh (DE)

(73) Proprietor:
AVENTIS FARMA DOJChLAND GMBKh (DE)

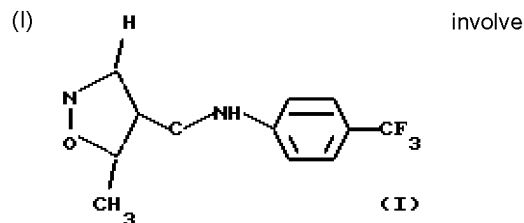
(74) Representative:
Kvashnin Valerij Pavlovich

(54) CRYSTALLINE FORM-2 OF N-(4-FLUOROMETHYLPHENYL)-5-METHYLISOXAZOLE-4-CARBOXAMIDE AND METHODS FOR PREPARING CRYSTALLINE FORM 1 AND 2 OF INDICATED CARBOXAMIDE

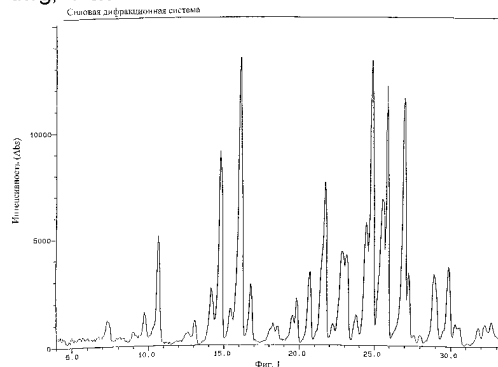
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology. SUBSTANCE: invention relates to new crystalline form-2 of N-(4-fluoromethylphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide. Method for preparing crystalline form-2 of compound of the formula

for preparing crystalline form-1 of compound of the formula (I) involves dissolving compounds of the formula (I) that is not in crystalline form-1 or mixture of crystalline forms 1 and 2 in organic solvent or in mixture of organic solvent and water followed by crystallization at temperatures above 40 C but preferably at temperatures from 41 C to 80 C, in particular, from 50 C to 70 C. Invention provides preparing new crystalline form of carboxamide providing enhanced solubility in water. EFFECT: improved preparing methods, valuable properties of compounds. 16 cl, 2 tbl, 3 dwg, 4 ex



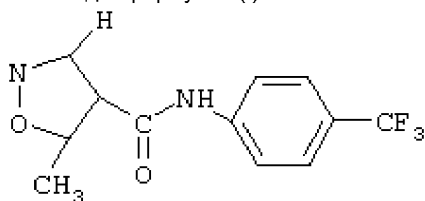
s heating a suspension containing compound of the formula (I) that is not in modification-2 or mixture of modifications 1 and 2 to temperature from 10 to 40 C. Method



Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть)н

Формула изобретения:

1. Кристаллическая форма 2
N-(4-фторметилфенил)-5-метил-изоксазол-4-
карбоксиамида формулы (I)



имеющая на рентгенограмме в проходящих лучах с фокусирующим ходом лучей по Дебаю-Шерреру и $\text{Cu-K } \alpha_1$ -излучением линии при следующих дифракционных углах 2θ (°): линии высокой интенсивности: 10,65; 14,20; 14,80; 16,10; 21,70; 23,15; 24,40; 24,85; 25,50; 25,85; 26,90; 29,85; линии средней интенсивности: 7,40; 9,80; 13,10; 15,45; 16,80; 20,70; 21,45; 22,80; 23,85; 27,25; 28,95.

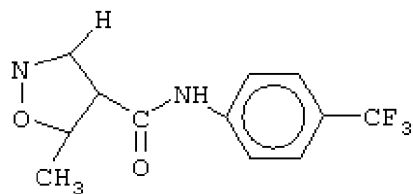
2. Способ получения кристаллической формы 2 соединения формулы I по п.1, отличающийся тем, что суспензию, содержащую соединение формулы I, которое находится не в модификации 2 или смеси модификаций 1 и 2, нагревают до температуры 10-40°C.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве растворителя используют смешивающиеся с водой растворители, такие, как алифатические спирты с 1-4 атомами углерода, например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол или изобутанол, в частности изопропанол, а также кетоны, такие, как ацетон или метилэтилкетон, или смеси растворителей с водой.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что водную суспензию нагревают.

5. Способ по пп.2 и 3, отличающийся тем, что в качестве растворителя используют водную смесь, содержащую приблизительно 40-90% изопропанола.

6. Способ получения кристаллической формы 1 соединения формулы I



имеющей на рентгенограмме в проходящих лучах с фокусирующим ходом лучей по Дебаю-Шерреру и $\text{Cu-K } \alpha_1$ -излучением линии при следующих дифракционных углах 2θ (°): линии высокой интенсивности: 16,70; 18,90; 23,00; 23,65; 29,05; линии средней интенсивности: 8,35; 12,65; 15,00; 15,30; 18,35; 21,25; 22,15;

24,10; 24,65; 25,45; 26,65; 27,40; 28,00; 28,30, отличающийся тем, что соединение формулы I, которое находится не в охарактеризованной выше кристаллической форме или смеси кристаллических форм согласно п.1 и настоящему пункту, растворяют в органическом растворителе или в смеси органического растворителя и воды и кристаллизуют при температурах выше 40°C, предпочтительно при температурах 41-80°C, в частности 50-70°C.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что используют водную суспензию.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что дополнительно включает нагрев полученной смеси до температуры от 40°C до температуры кипения органического растворителя, полученный раствор разбавляют водой или отгоняют органический растворитель, так что органический растворитель и вода находятся в соотношении 4:1-0,3:1, и проводят кристаллизацию при температурах выше 40°C.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что полученный раствор перед разбавлением водой фильтруют.

10. Способ по любому из пп.6-9, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя применяют метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, ацетон, метилэтилкетон или их смеси.

11. Способ по любому из пп.8-10, отличающийся тем, что смесь органического растворителя и воды нагревают до температуры 40-85°C.

12. Способ по любому из пп.8-10, отличающийся тем, что органический растворитель и воду при получении раствора берут в соотношении 1:1-8:1, предпочтительно 2:1-6:1, в частности 3:1-5:1.

13. Способ по любому из пп.8-12, отличающийся тем, что нагретую смесь фильтруют через фильтр с диаметром пор 0,1-200 мкм.

14. Способ по любому из пп.8-13, отличающийся тем, что разбавление раствора водой производят в соотношении органического растворителя к воде 2:1-0,6:1, предпочтительно 1,6:1-0,8:1.

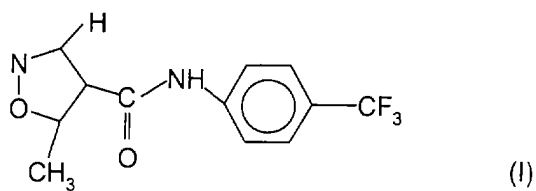
15. Способ по любому из пп.6-14, отличающийся тем, что в случае использования соединения формулы (I) в виде раствора в органическом растворителе или смеси органического растворителя и воды температуру при кристаллизации снижают с 83-85°C до несколько выше 40°C.

16. Способ по п.8, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя используют изопропанол, соединение формулы I растворяют при 85°C, используют фильтр с диаметром пор 1 мкм, изопропанол и воду в фильтре берут в соотношении 1,6:1-0,8:1 и кристаллизацию проводят при охлаждении с 83°C до приблизительно 41°C.

Описание

Настоящее изобретение относится к новому производному карбоксиамида с биологической активностью, более конкретно, к хорошо растворимой кристаллической форме 2 N-(4-трифторметилфенил)-5-метил-изоксазол-4-карбоксиамида, к способу ее получения и способу получения его кристаллической формы 1.

Вышеуказанный карбоксиамид формулы (I)



известен и имеет название лефлуномид (HWA 486). Он может быть получен описанным в патенте США 4284786 способом. Однако получаемые перекристаллизацией, например, из толуола, кристаллы получают в виде кристаллической формы 1.

Задачей изобретения является предоставление вышеуказанного карбоксиамида в форме, обеспечивающей повышенную растворимость в воде.

Поставленная задача решается предлагаемой кристаллической формой 2 N-(4-трифторметилфенил)-метил-изоксазол-4-карбоксамида вышеуказанной формулы (I), имеющей на рентгенограмме в проходящих лучах с фокусирующим ходом лучей по Дебаю-Шерреру и Cu-K_{α1}-излучением линии при следующих дифракционных углах 2θ (°):

линии высокой интенсивности: 10,65; 14,20; 14,80; 16,10; 21,70; 23,15; 24,40;
24,85; 25,50; 25,85; 26,90; 29,85;

линии средней интенсивности: 7,40; 9,80; 13,10; 15,45; 16,80; 20,70; 21,45;
22,80; 23,85; 27,25; 28,95

На Фиг.1 представлена рентгенограмма формы 2, снятая с помощью Cu-K_{α1}-излучения. Для получения диаграммы применяется двухконтурный дифрактометр STADI P фирмы «Stoe» (Дармштат, Германия) или автоматизированный монокристаллический дифрактометр R3 m/V фирмы «Сименс» (применяемое излучение MoK_α).

Инфракрасный спектр формы 2 соединения формулы I (1 мг в 300 мг KBr), снятый ИК-спектофотометром, показывает следующие главные полосы (в см⁻¹):

1321	1481	672	3201
1607	3355	763	701
1109	1264	908	948
1065	1384	754	511
1536	1361	592	733
1663	852	427	960
1241	1014	3111	1779
1410	3297	3065	1811
1160	877	3221	484
1691	940	974	3442
831	3274	3129	3434
1188	894	628	

Указанные волновые числа расположены в порядке возрастающей интенсивности. Далее, на Фиг. 2 приведен инфракрасный спектр формы 2 соединения формулы I согласно примеру 1, причем на ординате указано пропускание в %, а на абсциссе указаны волновые числа в см^{-1} .

Соединение формулы I кристаллизуют в форме 2 в пространственной группе $P2_1/c$ с восемью молекулами в элементарной ячейке. Молекулы соединения формулы I присутствуют в виде димеров, состоящих из отдельных молекул в результате образования водородных мостиковых связей $\text{C}=\text{O}\dots\text{NH}$ (2,938 ангстрем), причем две грани молекулы расположены практически перпендикулярно друг другу ($91,2^\circ$). Обе молекулы сильно различаются по конформации. Углы, образуемые пяти- и шестичленными кольцами с центральной карбонильной группой, равны $5,4^\circ$ и $2,1^\circ$, соответственно $23,4^\circ$ и $23,1^\circ$. Вторая скрутка создает стерическую предпосылку для образования водородных мостиков между обеими молекулами.

Рентгенограмма (излучение $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$) кристаллической формы 1 представлена на Фиг. 3 и имеет характеристические линии при следующих дифракционных углах 2θ ($^\circ$):

линии высокой интенсивности: 16,70; 18,90; 23,00; 23,65; 29,05

линии средней интенсивности: 8,35; 12,65; 15,00; 15,30; 18,35; 21,25; 22,15,
24,10; 24,65; 25,45; 26,65; 27,40; 28,00; 28,30

Соединение формулы I кристаллизуют в форме 1 в пространственной группе $P2_1/c$ с четырьмя молекулами в элементарной ячейке. Молекулы, в основном, плоские. Углы между плоскими группами атомов меньше $2,4^\circ$. Молекулы уложены в кристалле в виде стопки. В стопке молекулы находятся рядом друг с другом и расположены непараллельно. Димеры соединены в кристаллической структуре ($\text{NH}\dots\text{N}$: 3,1444 ангстрема) очень слабыми водородными связями. Группа $\text{C}=\text{O}$ не принимает никакого участия в образовании водородной связи.

Далее, рентгенограммы позволяют определить количество формы 2 в смеси, содержащей обе формы. Для количественного определения формы 1 пригодна линия при угле 2θ , равном $8,35^\circ$, а для количественного определения формы 1 - линия при угле 2θ , равном $16,1^\circ$. Составляя отношение высот пиков и коррелируя его с содержанием формы, получают калибровочную кривую. Предел обнаружения у этого метода в кристаллах, содержащих форму 1, составляет около 0,3 % формы 2.

Форма 2 в сравнении с формой 1 лучше растворяется в воде. При 37°C в литре воды растворяется 38 мг формы 2, в то время как растворимость формы 1 при этой температуре составляет лишь 25 мг/л. Форма 2 устойчива в температурном интервале от -15°C до $+40^\circ\text{C}$, предпочтительно от 20°C до 40°C , и не превращается в форму 1.

Предлагаемую, согласно изобретению, кристаллическую форму 2 соединения формулы I получают, например, путем нагревания суспензии кристаллов формы 1 или кристаллических смесей форм 1 и 2 соединения формулы I в растворителе до температуры приблизительно $10-40^\circ\text{C}$, предпочтительно $15-30^\circ\text{C}$, в частности, $20-25^\circ\text{C}$. Скорость получения существенно зависит от температуры. Целесообразно использовать растворители, в которых соединение формулы I растворяется плохо. Например, могут применяться вода или водные растворы алифатических спиртов с 1-4 атомами углерода, например, метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола или изобутанола, и/или кетонов, таких как ацетон или метилэтилкетон. Как правило, нагревание проводится в водной суспензии, целесообразно при перемешивании или встряхивании. Температурную обработку продолжают до тех пор, пока форма 1 полностью не будет переведена в форму 2.

Полный перевод кристаллической формы 1 в форму 2 зависит от температуры и при температуре 20°C продолжается от 36 до 65 часов, предпочтительно от 48 до 60 часов. Контроль температуры осуществляют рентгенографически или ИК-спектроскопически с помощью проб, отбираемых во время обработки.

Изобретение относится также к новому способу получения соединения формулы I в кристаллической форме 1. При этом смеси, содержащие кристаллические фор-

мы 1 и 2, целенаправленно переводить в кристаллическую форму 1. Для этого, например, кристаллы формы 2 или смеси форм 1 и 2 растворяют в растворителе. В качестве растворителя пригодны, например, растворители, смешивающиеся с водой, такие как алифатические спирты с 1-4 атомами углерода, например метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол или изобутанол, а также кетоны, такие как ацетон или метилэтилкетон. Также хорошо зарекомендовали себя смеси органических растворителей с водой, например содержащие от 40 до 90% изопропанола. Процесс растворения проводится преимущественно при высокой температуре вплоть до температуры кипения соответствующего растворителя. Чтобы обеспечить полное растворение соединения формулы I, горячий раствор в течение некоторого времени поддерживают при температуре кипения. После этого фильтрованный раствор охлаждают очень медленно, настолько, чтобы образовывались только кристаллы модификации 1. Предпочтительно охлаждение производят до конечной температуры в пределах от 20°C до -10°C, в частности, до температуры в пределах от 10°C до -5°C, особенно предпочтительно до температур в пределах от 10°C до 5°C. Кристаллы отделяют и промывают изопропанолом и затем водой. Сушку вещества проводят при повышенной температуре, предпочтительно при 60°C при пониженном или нормальном давлении.

Предпочтительно работают так, что соединение формулы I растворяют в 80%-ном изопропанолу при температуре кипения изопропанола при нормальном или пониженном давлении и затем горячий раствор медленно охлаждают, так чтобы кристаллизация происходила при температурах выше 40°C, предпочтительно при 45-85°C, особенно предпочтительно при 45-80°C, в частности, при 50-70°C. Выпавшие кристаллы промывают затем несколько раз изопропанолом и сушат при пониженном давлении. Кристаллизация может происходить без затравки кристаллами формы 1 или же предпочтительно в присутствии кристаллов формы 1, которые вносят в раствор, содержащий соединение формулы I. Затравка может производиться несколько раз при различных температурах. Количество затравочного материала зависит от количества раствора и может быть легко определено специалистом.

Особенно предпочтительный вариант способа получения соединения формулы I в кристаллической форме 1 состоит в том, что а) соединение формулы I, которое

находится не в форме 1 или смеси формы 1 и других кристаллических форм соединения формулы I переводят в органический растворитель или в смеси органических растворителей и воды, б) полученную смесь нагревают до температуры в пределах от 41°C до температуры кипения органического растворителя, в) полученный раствор разбавляют водой или отгоняют органический растворитель, так что органический растворитель и вода находятся в отношении от 4:1 до 0,3:1 и г) проводят кристаллизацию при температурах выше 40°C.

Предпочтительно полученный раствор после стадии б) фильтруют.

Особенно предпочтительный вариант осуществления способа позволяет целенаправленно переводить в кристаллическую форму 1 смеси, содержащие формы 1 и 2. Для этого кристаллы формы 2 или смеси форм 1 и 2 растворяют в смесях, содержащих органические растворители и воду. В качестве растворителя пригодны, например, растворители, смешивающиеся с водой, такие как алифатические спирты с 1-4 атомами углерода, например метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол или изобутанол, а также кетоны, такие как ацетон или метилэтилкетон.

Смеси, содержащие органический растворитель и воду в соотношении от 1:1 до 8:1, предпочтительно от 2:1 до 6:1, в частности от 3:1 до 5:1, являются оптимальными.

Раствор получают преимущественно при повышенной температуре, в частности, при температурах в от 41°C до температуры кипения соответствующего растворителя. Чтобы обеспечить полное растворение соединения формулы I, нагретый раствор в течение некоторого времени поддерживают при температуре кипения. Процесс растворения может проводиться также и при повышенном давлении. После этого раствор фильтруют. Применяемый фильтр имеет диаметр пор приблизительно от 0,1 мкм до 200 мкм. Затем к фильтрованному раствору добавляют воду, предпочтительно имеющую ту же температуру, что и фильтрованный раствор, или же отгоняют органический растворитель. Полученные растворы содержат растворитель и воду в соотношении от 4:1 до 0,3:1, предпочтительно от 2:1

до 0,6:1, в частности от 1,6:1 до 0,8:1. После этого раствор медленно охлаждают до минимальной температуры 40°C. Кристаллы отделяют и промывают изопропанолом, а затем водой. Оптимально сушку вещества проводят при повышенной температуре, предпочтительно при 60°C при пониженном или нормальном давлении.

Особенно предпочтительный вариант осуществления способа состоит в том, что соединение формулы I растворяют в смеси изопропанола и воды в соотношении от 4:1 до 5:1 при температуре кипения изопропанола и под нормальным давлением и затем фильтруют. Затем горячий раствор смешивают с таким количеством воды, имеющей ту же температуру, чтобы соотношение изопропанола к воде было от 2:1 до 0,8:1. После этого проводят кристаллизацию при температурах выше 40°C, предпочтительно от 40°C до 85°C, особенно предпочтительно от 45°C до 80°C, в частности от 50°C до 70°C. Выпавшие кристаллы затем несколько раз промывают изопропанолом и сушат при пониженном давлении.

Кристаллическую форму 1 получают также из формы 2 или из смеси, содержащей кристаллические формы 1 и 2, нагреванием кристаллов до температуры от выше 40°C до 130°C, предпочтительно от 50°C до 110°C, в частности от 70°C до 105°C, совершенно особенно предпочтительно при 100°C. Перевод модификации 2 в модификацию 1 зависит от температуры и продолжается, например, при 100°C от 2 до 5 часов, предпочтительно от 2 до 3 часов.

Полный перевод кристаллической формы 2 в кристаллическую форму 1 зависит от температуры и при температуре 50°C продолжается, как правило, от 20 до 28 часов, предпочтительно 24 часа. Контроль реакции осуществляется рентгенографически или ИК-спектроскопически с помощью проб, отбираемых во время обработки.

Предлагаемая согласно изобретению кристаллическая форма 2 соединения формулы I пригодна, например, для лечения

- острых иммунологических заболеваний, таких как сепсис, аллергия, реакции «имплантат против хозяина» и «хозяин против имплантата»
- аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита, системной красной волчанки, множественного склероза

- псориаза, атопического дерматита, астмы, крапивницы, ринита, увеита,
- диабета типа II
- фиброза печени, кистозного фиброза, колита,
- раковых заболеваний, таких как рак легких, лейкемия, рак яичника, саркомы, саркома Капоза, менингиома, рак кишечника, рак лимфатических узлов, опухоли головного мозга, рак груди, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак кожи.

Пример 1

Получение кристаллической формы 2

Около 40 мг соединения формулы I, полученного согласно патенту US 4284786, встряхивают в 40 мл воды в склянках (объем 45 мл). Встряхивание закрытых склянок производят при 15-25°C в водяной бане. Через 48 часов отбирают пробу, фильтруют, сушат и снимают рентгенограмму порошка. Измерение производится с помощью двухконтурного дифрактометра STADI P фирмы «Stoe» (Дармштат, Германия) с Cu-K_{α1}-излучением в проходящих лучах с ходом лучей по Дебаю-Шерреру.

На Фиг. 1 показана полученная рентгенограмма, которая типична для кристаллической формы 2 соединения формулы I.

Пример 2

Растворимость в воде

Аппарат	Колба, магнитная мешалка, водяная баня 37°C ± 0,5°C
Среда	Вода (+37°C)
Отбор проб	5 часов
Приготовление	кристаллические формы 1 и 2 согласно примерам 1 и 2 переводят в воду и интенсивно перемешивают при 37°C
Обнаружение	УФ-спектроскопия при длине волны 258 мкм
Результат:	
Кристаллическая форма 1	25 мг растворяются в 1 литре воды при 37°C
Кристаллическая форма 2	38 мг растворяются в 1 литре воды при 37°C

Пример 3

Устойчивость кристаллической формы

Пробы кристаллической формы 2 готовят, как в примере 1, и хранят при различных температурах и влажности воздуха. По истечении указанного времени производят отбор проб и снимают рентгенограмму, как в примере 1. Результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1

Время (месяцы)	Условия хранения	Кристаллическая форма
1	-15°C	2
3	-15°C	2
6	-15°C	2
1	-15°C	2
3	+25°C	2
6	+25°C	2
1	+40°C	2
3	+40°C	2
6	+40°C	2
1	+40°C/75% относительной влажности	2
3	+40°C/75% относительной влажности	2
6	+40°C/75% относительной влажности	2
1	+60°C	около 76% 1 ¹⁾
3	+60°C	1

Для определения кристаллической формы 1 используют калибровочную кривую. Калибровочную кривую для количественных определений строят для формы 1 с использованием рефлекса при угле 2θ , равном $8,35^\circ$, и для формы 2 - с использо-

ванием отражения при угле 2θ , равном $16,1^\circ$. Составляют отношения соответствующих высот пиков и коррелируют их с содержаниями фазы 2. Предел обнаружения метода составляет 0,3%. Проба после хранения в течение одного месяца при $+60^\circ\text{C}$ содержит согласно этому методу около 76% кристаллической формы 1.

Пример 4

Получение кристаллической формы 1

Влажный (содержащий воду) лефлуномид сначала в сыром виде растворяют в смеси изопропанол/вода (соответственно 16 кг сухого лефлуномида-сырца в 28 л изопропанола плюс количество воды, которое вместе с содержащейся во влажном продукте водой дает общее количество воды, равное 9 л).

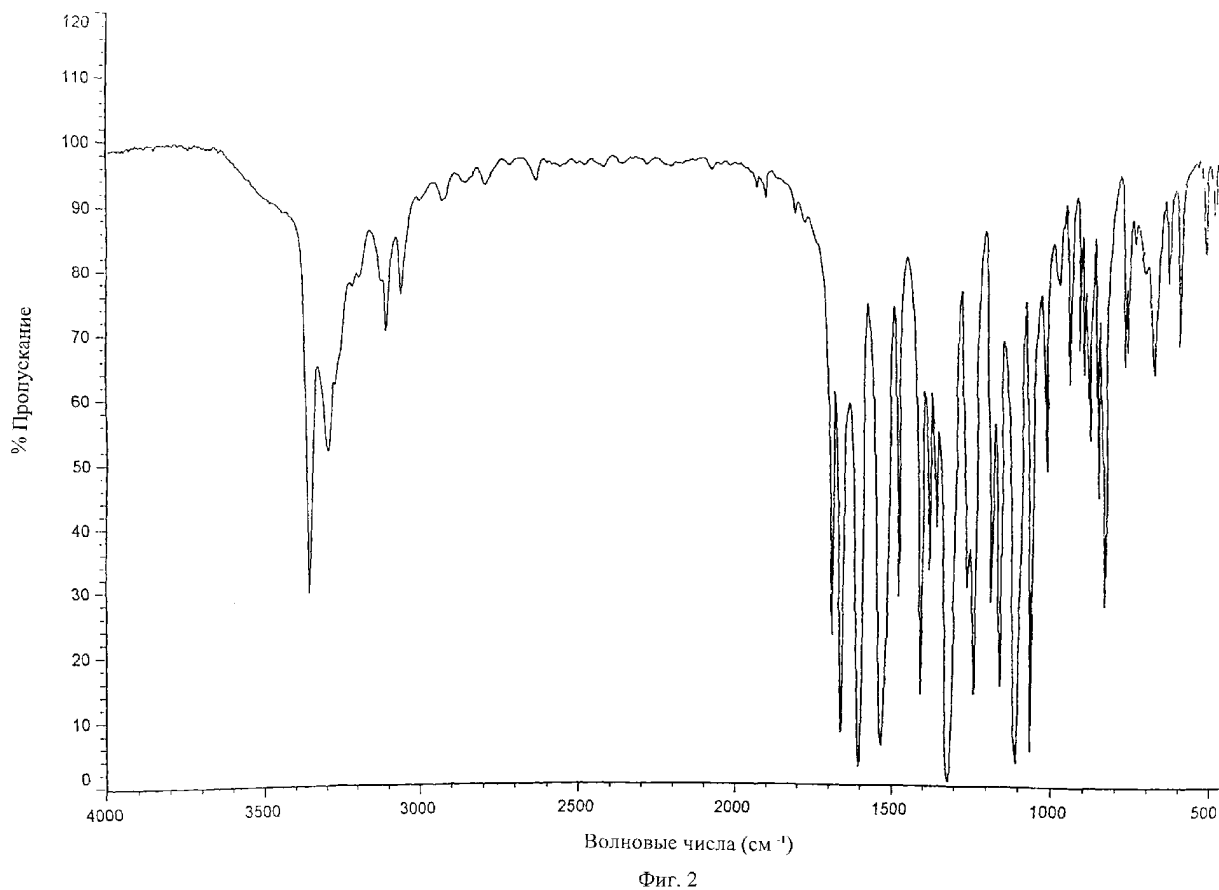
Затем полученный раствор нагревают до $78-82^\circ\text{C}$, перемешивают в течение 25 минут при этой температуре, после чего его фильтруют через напорную воронку в уже нагретый до той же температуры сосуд. Напорную воронку дополнительно промывают изопропанолом, взятым в количестве, которое вместе с используемым изопропанолом дает отношение изопропанола к воде, равное 4:1 (в данном случае 4 л). После этого добавляют воду, также предварительно нагретую до температуры $78-82^\circ\text{C}$ (32 л, что в результате дает отношение изопропанола к воде, равное 0,8:1). Раствор при этом уже мутнеет, его затем в течение 20 минут охлаждают до 65°C , поддерживают в течение приблизительно 40 минут при этой температуре, затем в течение приблизительно 70 минут охлаждают до 40°C и еще в течение 20 минут перемешивают. Продукт выделяют путем центрифугирования.

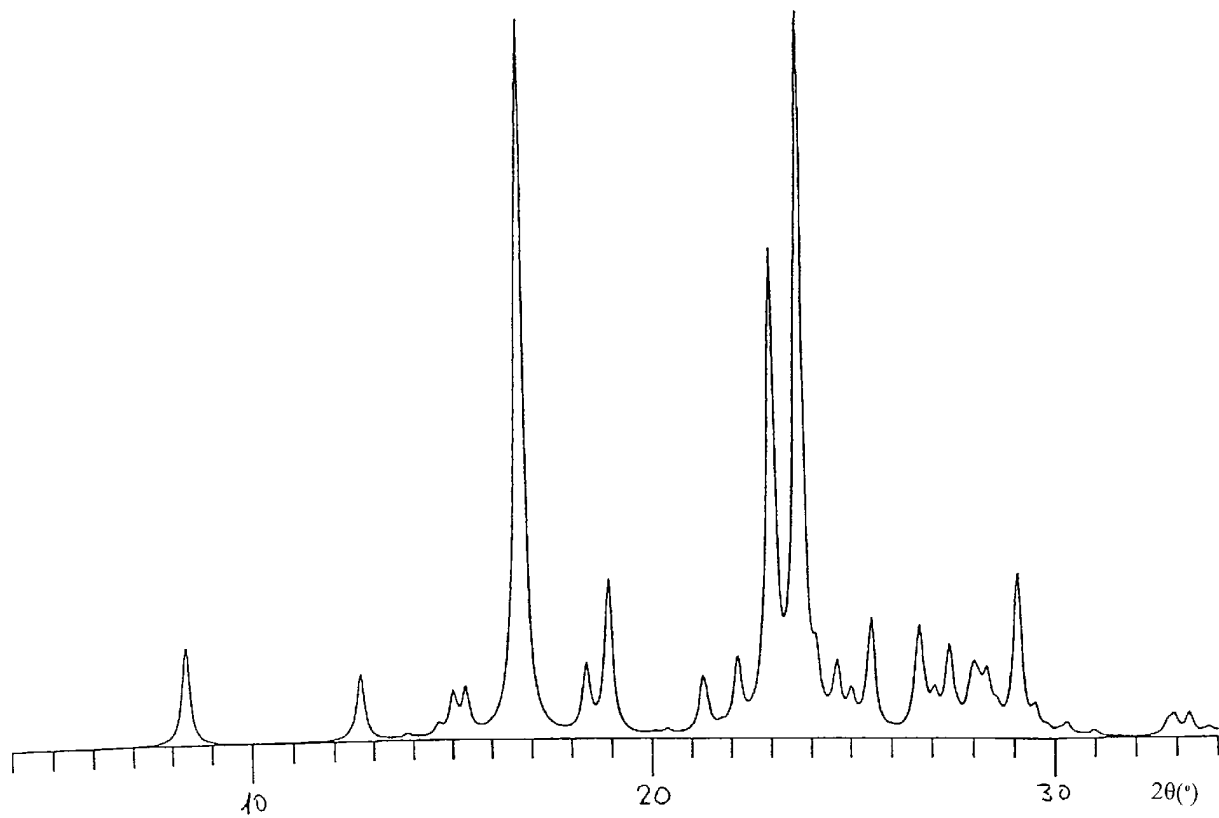
Результаты 4 опытов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Опыт	Начальная концентрация, [г/л]	Отношение спирт/H ₂ O	Конечная концентрация, [г/л]	Доля ^{*/} кристаллов формы 2, [%]	Выход, [%]
1	600	4:1	600	не опред.	73,2
2	600	3:1	563	<0,4	71,4
3	400	2:1	333	<0,4	70,5
4	400	0,8:1	222	<0,4	85,6

*/ Определение проводят с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии; доля кристаллической формы 2 была ниже предела обнаружения, который лежит при 0,4%; «не опред.» означает, что доля не определяется.





Фиг. 3

RU 2224753 C2

RU 2224753 C2