

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 185**

51 Int. Cl.:
C07H 17/02 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09733364 .5**
96 Fecha de presentación: **13.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2275430**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2011**

54 Título: **Hemifumarato de un derivado de pirazol**

30 Prioridad:
16.04.2008 JP 2008106582

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.07.2012

73 Titular/es:
Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi Nagano 399-8710, JP

72 Inventor/es:
TAKEUCHI, Hideki y
TSURU, Eiji

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 385 185 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

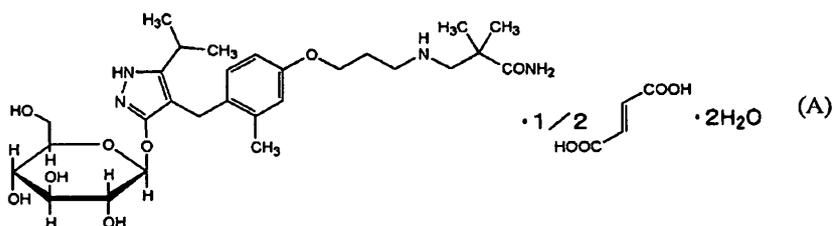
Hemifumarato de un derivado de pirazol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto (nombre químico: hemifumarato dihidratado de 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}-propilamino)-2,2-dimetilpropionamida; en lo sucesivo abreviado algunas veces como "hemifumarato dihidratado ") representado por la fórmula:

10

[Chem.1]



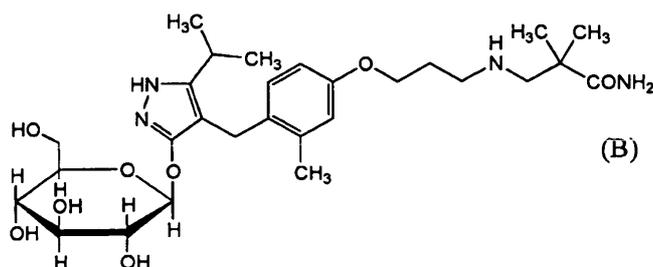
que presenta una actividad inhibitoria sobre el SGLT1 humano y resulta útil como agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia como la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, la glucemia en ayunas alterada, las complicaciones diabéticas o la obesidad, y una enfermedad asociada con el aumento de los niveles de galactosa en sangre tal como la galactosemia.

15

Técnica anterior

Aunque se describe un compuesto representado por la fórmula:

[Chem.2]



que presenta una actividad inhibitoria sobre el SGLT1 humano y resulta útil como agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia tal como la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, la glucemia en ayunas alterada, las complicaciones diabéticas o la obesidad, y una enfermedad asociada con el aumento del nivel de galactosa en sangre como la galactosemia (véase la patente de referencia 1), no se ha informado acerca de ninguna sal concreta del compuesto. Patente de referencia 1: folleto de publicación internacional N° 2004/018491.

25

30

Descripción de la Invención**Objetos a ser resueltos por la invención**

El compuesto (B) descrito en la patente de referencia 1 es un material amorfo. Tal como se describe en los ejemplos de ensayo que se mencionan más adelante (ensayos de estabilidad en almacenamiento), se observaron la disminución de la pureza debida a la descomposición del compuesto y la deliquesencia. Debido a la mala estabilidad en almacenamiento, se requiere una mejora de la propiedad fisicoquímica para usar el compuesto (B) como sustancia farmacéutica.

40

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma diferente del compuesto (B) anteriormente indicado, que tenga una gran estabilidad en almacenamiento y sea utilizable para una sustancia farmacéutica.

Medios de resolver los objetos

Los autores de la presente invención han estudiado intensamente para resolver el objetivo anteriormente indicado. Como resultado, los autores de la presente invención descubrieron que el hemifumarato dihidratado de 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosilo)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2 dimetilpropionamida tiene una estabilidad en almacenamiento realmente excelente y una propiedad cristalina extremadamente buena y resulta adecuado para la preparación industrial, y por lo tanto resulta adecuado para una sustancia farmacéutica, logrando así la presente invención.

10 Es decir, la presente invención se refiere a:

- [1] un compuesto representado por la fórmula química estructural (A) anteriormente indicada;
- [2], el compuesto tal como se ha descrito en el punto [1] anteriormente indicado, que es cristalino;
- 15 [3] el compuesto tal como se ha descrito en el punto [2] anteriormente indicado, que tiene picos característicos en ángulos de difracción (2θ (°)) de $7,6 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,0 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $22,9 \pm 0,1$ y $27,2 \pm 0,1$ en un diagrama de difracción de rayos X en polvo;
- [4], el compuesto tal como se ha descrito en el punto [2] anteriormente indicado, que tiene picos endotérmicos a aproximadamente 76°C y aproximadamente 129°C en un gráfico del diferencial térmico;
- 20 [5] el compuesto tal como se ha descrito en el punto [2] anteriormente indicado, que tiene picos característicos en los valores de desplazamiento químico (δ (ppm)) de $132,8 \pm 0,2$ y $102,3 \pm 0,2$, y $76,9 \pm 0,2$ y $26,9 \pm 0,2$ en un gráfico del espectro $^{13}\text{C-NMR}$ en estado sólido.;
- [6] una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto tal como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriormente indicados;
- 25 [7] la composición farmacéutica tal como se ha descrito en el punto [6] anteriormente indicado, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia o una enfermedad asociada con el aumento del nivel de galactosa en sangre;
- [8] un medicamento que comprende un compuesto tal como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriormente indicados en combinación con cualquiera de sulfonilureas y glinidas;
- 30 [9] el medicamento tal como se ha descrito en el punto [8] anteriormente indicado, que comprende un compuesto tal como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriormente indicados en combinación con gliclazida o hidróxido de calcio de la mitiglinida;
- [10] el medicamento tal como se ha descrito en los puntos [8] ó [9] anteriormente indicados, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia, y similares.

35 Efectos de la Invención

El hemifumarato dihidratado de la presente invención no presenta delicuescencia durante el almacenamiento a largo plazo y no presenta casi ninguna disminución de la pureza, y por lo tanto, tiene una excelente estabilidad en almacenamiento. Además, el hemifumarato dihidratado tiene una propiedad cristalina extremadamente buena y una fluidez excelente. De esta manera, por ejemplo, el hemifumarato dihidratado es fácil de utilizar para la formulación. Además, dado que el hemifumarato dihidratado puede ser purificado a alta pureza mediante un método conveniente, resulta adecuado para la preparación industrial.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

45 El hemifumarato dihidratado de la presente invención puede prepararse, por ejemplo, mediante un método descrito más adelante.

50 Es decir, el hemifumarato dihidratado puede obtenerse mezclando el compuesto (B) anteriormente indicado, que pueden prepararse mediante un método descrito en la patente de referencia 1 o un método similar al mismo, y 1/2 equivalentes de ácido fumárico en un disolvente bueno apropiado, disolviendo la mezcla por calentamiento y añadiendo opcionalmente al mismo un disolvente pobre apropiado, y aislando posteriormente el precipitado de hemifumarato por enfriamiento en reposo, bajo enfriamiento con agua o aproximadamente a temperatura ambiente. En este caso, el hemifumarato se obtiene como un solvato cristalino con un disolvente a utilizar (por ejemplo, cuando se utiliza etanol, se obtiene un solvato cristalino de etanol), y el cristal de hemifumarato dihidratado puede prepararse mediante almacenando el solvato cristalino bajo humidificación.

60 Los disolventes buenos incluyen cualquier disolvente que no interfiera con la formación de la sal, y por ejemplo, pueden utilizarse alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol o similares, agua o similares. Además, los disolventes buenos pueden utilizarse como una mezcla de dos o más disolventes buenos.

65 Como disolventes pobres pueden utilizarse, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos tales como acetato de etilo o similares, hidrocarburos tales como heptano, tolueno o similares, éteres tales como éter isopropílico, éter dietílico, terc-butil-metil-éter o similares, cetonas tales como metiletilcetona o similares, o acetonitrilo o similares. Además, los disolventes pobres pueden utilizarse como una mezcla de dos o más disolventes pobres.

El hemifumarato dihidratado de la presente invención puede purificarse opcionalmente por recristalización del hemifumarato dihidratado que se prepara mediante el método anteriormente indicado y similares utilizando un disolvente de recristalización apropiado tal como el disolvente mixto etanol-éter isopropílico, el disolvente mixto etanol-tolueno, el disolvente mixto etanol-agua, el disolvente mixto metanol-éter isopropílico, el disolvente mixto metanol- acetato de etilo o similares.

En la ensayo de estabilidad en almacenamiento tal como se describe más adelante, puesto que se observó la delieuescencia desde el punto inicial del experimento en el 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida 3/4 fumarato dihidratado (en lo sucesivo a veces abreviado como el "dihidratado de 3/4 fumarato") del Ejemplo Comparativo 1 como cristalino, además, se observó la notable disminución de la pureza acompañada de delieuescencia en el compuesto (B) anteriormente indicado como amorfo, estos compuestos tienen un problema de estabilidad. Sin embargo, a diferencia de dihidratado de 3/4 fumarato y similares, el hemifumarato dihidratado de la presente invención no presentaron delieuescencia y ninguna disminución notable de la pureza y tenía una estabilidad en almacenamiento realmente excelente. De esta manera, el hemifumarato dihidratado tiene una gran estabilidad en almacenamiento y es utilizable para una sustancia farmacéutica.

El hemifumarato dihidratado de la presente invención resulta útil como agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia o una enfermedad asociada con el aumento del nivel de galactosa en sangre. En la presente invención, como enfermedad asociada con la hiperglucemia, pueden ilustrarse la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, la glucemia alterada en ayunas, las complicaciones de la diabetes, la obesidad, la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, los trastornos del metabolismo de los lípidos, la aterosclerosis, la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva, el edema, la hiperuricemia, la gota y similares. Además, como enfermedad asociada con el aumento del nivel de sangre galactosa, la galactosemia y similares.

Una composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse mezclando convenientemente el hemifumarato dihidratado con un vehículo farmacéutico utilizado convencionalmente como un aditivo farmacéutico tal como excipientes, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes tampón, agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, y similares.

En caso de emplear una composición farmacéutica de la presente invención para el tratamiento práctico, pueden administrarse diversas formas de dosificación en función de sus usos. Como formas de dosificación, pueden ilustrarse, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas y similares y se administran por vía oral o por vía parenteral. La dosificación del hemifumarato dihidratado se decide apropiadamente dependiendo de la edad, el sexo, el peso corporal, y el grado de los síntomas y el tratamiento de cada paciente y similares, que está dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg por día por humano adulto en el caso de la administración oral y dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 300 mg por día por humano adulto en el caso de la administración parenteral. La dosis diaria puede dividirse en una a varias dosis y administrarse adecuadamente.

El compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con cualquiera de sulfonilureas o glinidas. Como sulfonilureas, pueden ilustrarse tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, gliburida (glibenciamida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxapide, glibuzol, glibutiazol, glihexamida, sodio glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolclidamida, glimepirida y similares. Como glinidas, pueden ilustrarse ateglinida, hidróxido de calcio de la mitiglinida, repaglinida y similares. La dosis de cada fármaco se decide apropiadamente dependiendo de la edad, el sexo, el peso corporal, y el grado de los síntomas y el tratamiento de cada paciente y similares, de acuerdo con cada dosis efectiva.

En el caso de utilizar el compuesto de la presente invención en combinación con cualquiera de sulfonilureas o glinidas, la presente invención incluye cualquiera de las formas de dosificación de administración simultánea como preparación única o preparaciones separadas en forma de la misma vía de administración o una diferente, y de administración a intervalos de dosificación diferentes como preparaciones separadas en forma de la misma vía de administración o una diferente. Un medicamento que comprende el compuesto de la presente invención en combinación con cualquiera de sulfonilureas o glinidas incluye formas de dosificación como preparación única y preparaciones separadas para la combinación tal como se ha mencionado anteriormente.

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente en mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos y los Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo I: hemifumarato dihidratado de 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi} propilamino)-2,2-dimetilpropionamida

Se disolvió 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-piazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida (17 g) en etanol (150 ml) por calentamiento a 40°C, se añadieron a la solución 1/2 equivalentes de ácido fumárico (1,75 g) y etanol (105 ml), y se agitó la mezcla bajo calentamiento a 70°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agitó la mezcla durante 2 horas. Se recogieron los precipitados por filtración, se secaron los precipitados resultantes a 70°C durante 12 horas bajo presión reducida, y se obtuvieron los cristales de solvato de etanol del hemifumarato (18,5 g).

Los cristales de solvato de etanol del hemifumarato (6,4 g) se disolvieron en un disolvente mixto de etanol (64 ml) y agua (3,2 ml) bajo calentamiento a 60°C. Los materiales insolubles se separaron por filtración y se agitó el filtrado a temperatura ambiente durante 15 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a 50°C, bajo presión reducida. Se dejaron reposar los cristales resultantes a 25°C y una humedad relativa del 60% durante 2 días y, además, a 40°C y una humedad relativa del 75% durante 7 días, y se obtuvieron los cristales de hemifumarato hidratado (5,3 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) (δ (ppm)): 1,00-1,10 (12H, m), 1,88 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,26 (3H, s), 2,64 (2H, s), 2,70-2,80 (3H, m), 03,10-03,30 (4H, m), 3,40-3,60 (3H, m), 3,62 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,40-4,60 (1H, br), 5,18 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,47 (1H, s), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,89 (1H, s), 7,50 (1H, s), 11,00 -12,00 (1H, br)

La difracción de rayos X en polvo, el análisis térmico diferencial/termogravimetría, la espectroscopía de absorción infrarroja y el espectro ¹³C-NMR en estado sólido de los cristales de hemifumarato dihidratado obtenidos se midieron bajo las siguientes condiciones y se obtuvieron los datos respectivos.

La difracción de rayos X en polvo se midió utilizando un difractómetro de rayos X RINT2100 (Rigaku, condiciones analíticas: radiación Cu Ka, 40 kV de tensión en el tubo, y 40 mA de corriente en el tubo). El diagrama de difracción resultante se muestra en la Fig. 1, y los ángulos de difracción 2θ (°) y las intensidades relativas (%) de los picos principales se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ángulo de difracción (2θ (°))	Intensidad relativa (%)
7,6	100
9,2	10
10,8	15
13,0	19
13,3	17
15,2	13
16,3	12
20,4	12
22,9	35
26,4	12
27,2	16

Se llevó a cabo el análisis térmico diferencial /termogravimetría utilizando un analizador termogravimétrico diferencial Thermo plus TG8120 (Rigaku, cantidad de muestra para la medición: 3,45 mg, velocidad de calentamiento: 10°C /min, material de referencia: alúmina). El gráfico resultante se muestra en la Fig. 2. Pico endotérmico: 75,9°C, 129,4°C.

Se midió el espectro de absorción infrarroja utilizando un equipo AVATAR320 (Thermo Electron) por el método del disco de bromuro de potasio. El gráfico del espectro resultante se muestra en la Fig. 3. Números de onda característicos de los picos de absorción infrarroja (cm⁻¹): 3205, 1675, 1576, 1490, 1363 y 1061.

Se midió el espectro ¹³C-NMR en estado sólido utilizando un equipo Avance DRX500 (Bruker) a una velocidad de 10 kHz mediante el método CP/MAS, después se llenó con la muestra de ensayo un rotor de zirconio (diámetro interno: 4 mm). El gráfico del espectro resultante se muestra en la Fig. 4.

Valores de desplazamiento químico del ¹³C-RMN en estado sólido (δ (ppm)): 178,9; 132,8; 102,3; 99,5; 77,7; 76,9; 76,1; 41,7; 40,9; 26,9; 25,6; 24,9; 23,4; 21,9; 21,2 y 20,0.

Ejemplo Comparativo 1: 3/4 fumarato dihidratado de 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-piazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida

Se suspendieron 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-piazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida (1,00 g) y un equivalente de ácido fumárico (0,21 g) en etanol (15 ml), y se disolvió esta mezcla por calentamiento a reflujo durante 5 minutos. Se añadió a la solución tolueno (7,5 ml) bajo calentamiento, y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, y se agitó durante toda la noche. Después se recogieron los precipitados por filtración y se lavaron con un disolvente mixto de etanol y tolueno (2:1), se secaron los precipitados a presión reducida, y se obtuvieron los cristales de 3/4 fumarato dihidratado (1,17 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) (δ (ppm)): 01,04-01,10 (12H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,69 (2H, s), 2,72-2,75 (1H, m), 2,79 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,8-3,21 (4H, m), 3,40-3,55 (3H, m), 3,62 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,40-4,50 (1H, br), 5,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,50 (1,5 H, s), 6,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,70 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,95 (1H, s), 7,50 (1H, s), 11,25-11,75 (1H, br).

5 Se midió la difracción de rayos X en polvo de los cristales de 3/4 fumarato dihidratado obtenidos en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 y en la Fig. 5 se muestra el diagrama de difracción resultante.

Ejemplo de Ensayo 1

10 Ensayo de Estabilidad en almacenamiento (delicuescencia)

15 El hemifumarato dihidratado del Ejemplo 1, el 3/4 fumarato dihidratado del Ejemplo Comparativo 1 y el compuesto (B) anteriormente indicado se almacenaron en condiciones de 40°C y una humedad relativa del 75%, y se examinó la existencia o la no existencia de delicuescencia.

20 Se observó la delicuescencia desde el punto inicial del experimento en el 3/4 fumarato dihidratado del Ejemplo Comparativo 1 y del compuesto (B) anteriormente indicado bajo la condición anterior. Por otro lado, el hemifumarato dihidratado del Ejemplo 1 no presentó delicuescencia durante 2 meses desde el punto inicial del experimento y presentó una excelente estabilidad en almacenamiento.

Ejemplo de Ensayo 2

25 Ensayo de estabilidad en almacenamiento (pureza)

30 El hemifumarato dihidratado del Ejemplo 1 y el compuesto (B) anteriormente indicado se almacenaron bajo una condición de 40°C y una humedad relativa del 75% y 60°C en recipientes abiertos, y se examinó la estabilidad en almacenamiento durante 2 meses. En cuanto a la estabilidad en almacenamiento, se midió la pureza de cada compuesto de ensayo mediante HPLC en el punto inicial y después del almacenamiento durante 2 meses, y se compararon estos resultados. Las condiciones de medición de HPLC son las siguientes.

Condiciones de medición

35 Detector: espectrofotómetro de absorción en el ultravioleta-visible, longitud de onda: 225 nm
 Columna: LUNA C18 (2) (producida por Phenomenex), 5 μm, 4,6 x 250 mm, diámetro de partícula 100 x 10⁻¹⁰m
 Temperatura en la columna: una temperatura constante de aproximadamente 25°C
 Concentración de la muestra: 1 mg/ml
 Volumen de inyección: 10 μl
 40 Caudal: 1,2 ml/min
 Fase móvil A: 10 mM de solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico ajustada a pH 7,8 con ácido fosfórico
 Fase móvil B: acetonitrilo
 45 Gradiente de concentración:
 0 minutos: Fase móvil B = 22%
 30 minutos: Fase móvil B = 22%
 50 minutos: Fase móvil B = 70%
 60 minutos: Fase móvil B = 70%

50 Intervalo de medición de área: durante 50 minutos desde el comienzo del análisis, a excepción de las áreas del pico de ácido fumárico (tiempo de retención de 2 minutos), del pico de fumarato de dietilo, que es una impureza (tiempo de retención de aproximadamente 44 minutos) y del pico de la solución testigo.

55 Los resultados de los ensayos en la condición de almacenamiento de 40°C y una humedad relativa del 75% son como se muestran en la Tabla 2. Se observó la disminución de la pureza en el compuesto (B) anteriormente indicado bajo la condición anterior. Por otro lado, el hemifumarato dihidratado de la presente invención tenía una excelente estabilidad en almacenamiento.

60 [Tabla 2]

Punto de medición	Ejemplo 1 El hemifumarato dihidratado (Cristales)		El compuesto (B) (Material amorfo)	
	Punto inicial	Después de 2 meses	Punto inicial	Después de 2 meses
Pureza (%)	99,5	99,6	98,7	97,0

Los resultados del ensayo bajo la condición de almacenamiento de 60°C en recipientes abiertos son como se muestra en la Tabla 3. Se observó la notable disminución de la pureza debida a la descomposición y la coloración en el compuesto (B) anteriormente indicado bajo el ambiente de alta temperatura. Por otro lado, el hemifumarato dihidratado de la presente invención no presentó prácticamente ninguna disminución de la pureza ni de la coloración, y tenía una excelente estabilidad en almacenamiento.

[Tabla 3]

	Ejemplo 1 El hemifumarato dihidratado (Cristales)		El compuesto (B) (Material amorfo)	
	Punto inicial	Después de 2 meses	Punto inicial	Después de 2 meses
Punto de medición				
Pureza (%)	99,5	99,0	98,7	95,3
Aspecto	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo marrón

Tal como se ha descrito anteriormente, como los resultados del Ejemplo de Ensayo 1 y del Ejemplo de Ensayo 2, el hemifumarato dihidratado de la presente invención tiene una estabilidad en almacenamiento realmente excelente. De esta manera, el hemifumarato dihidratado es un compuesto excelente que puede resolver un problema de las propiedades fisicoquímicas tal como la deliquesencia, la disminución de la pureza y la coloración.

Aplicabilidad industrial

El hemifumarato dihidratado de la presente invención tiene una excelente estabilidad en almacenamiento y otras propiedades fisicoquímicas. Por lo tanto, resulta útil como sustancia farmacéutica y es adecuado para la preparación industrial.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama de la difracción de rayos X en polvo del hemifumarato dihidratado obtenido en el Ejemplo 1. El eje de ordenadas muestra la intensidad de la difracción de rayos X (cps), y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ (°)).

La Fig. 2 es un gráfico del análisis térmico diferencial/termogravimetría del hemifumarato dihidratado obtenido en el Ejemplo 1. El eje de ordenadas muestra la tasa de variación del peso (%) en la curva de termogravimetría (TG) y el flujo de calor (μV) en la curva de análisis térmico diferencial (DTA), y el eje de abscisas muestra la temperatura (°C).

La Fig. 3 es un gráfico del espectro de absorción infrarroja del hemifumarato dihidratado obtenido en el Ejemplo 1. El eje de ordenadas muestra la transmitancia (% T), y el eje de abscisas muestra el número de onda (cm^{-1}).

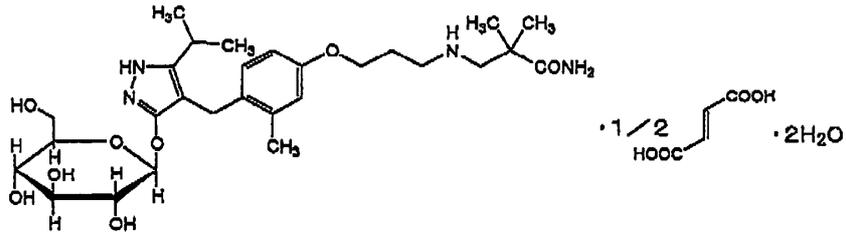
La Fig. 4 es un gráfico del espectro ^{13}C -NMR en estado sólido del hemifumarato dihidratado obtenido en el Ejemplo 1. El eje de ordenadas muestra la intensidad, y el eje de abscisas muestra el valor de desplazamiento químico (ppm).

La Fig. 5 es un diagrama del polvo de difracción de rayos X del 3/4 fumarato dihidratado obtenido en el Ejemplo Comparativo 1. El eje de ordenadas muestra la intensidad de difracción de rayos X (cps), y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ (°)).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula estructural:

[Chem.1]



5

2. Compuesto según la reivindicación 1, que es cristalino.

3. Compuesto según la reivindicación 2, que tiene picos característicos en los ángulos de difracción (2θ ($^\circ$)) de $7,6 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,0 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $22,9 \pm 0,1$ y $27,2 \pm 0,1$ en un diagrama de difracción de rayos X en polvo.

10

4. Compuesto según la reivindicación 2, que tiene picos endotérmicos a aproximadamente 76°C y aproximadamente 129°C en un gráfico del diferencial térmico (velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

5. Compuesto según la reivindicación 2, que tiene picos característicos en los valores de desplazamiento químico (δ (ppm)) de $132,8 \pm 0,2$ y $102,3 \pm 0,2$, y $76,9 \pm 0,2$ y $26,9 \pm 0,2$ en un gráfico del espectro $^{13}\text{C-NMR}$ en estado sólido.

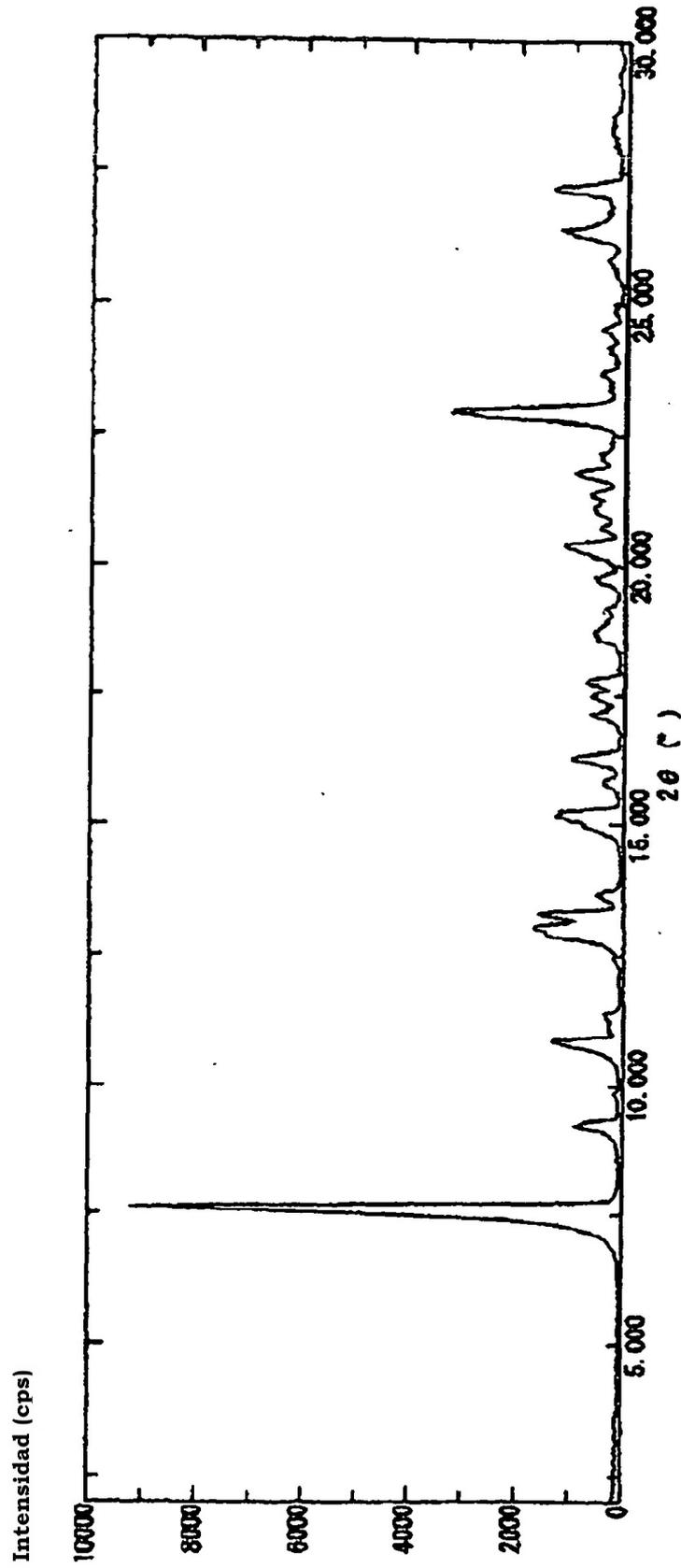
15

6. Composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

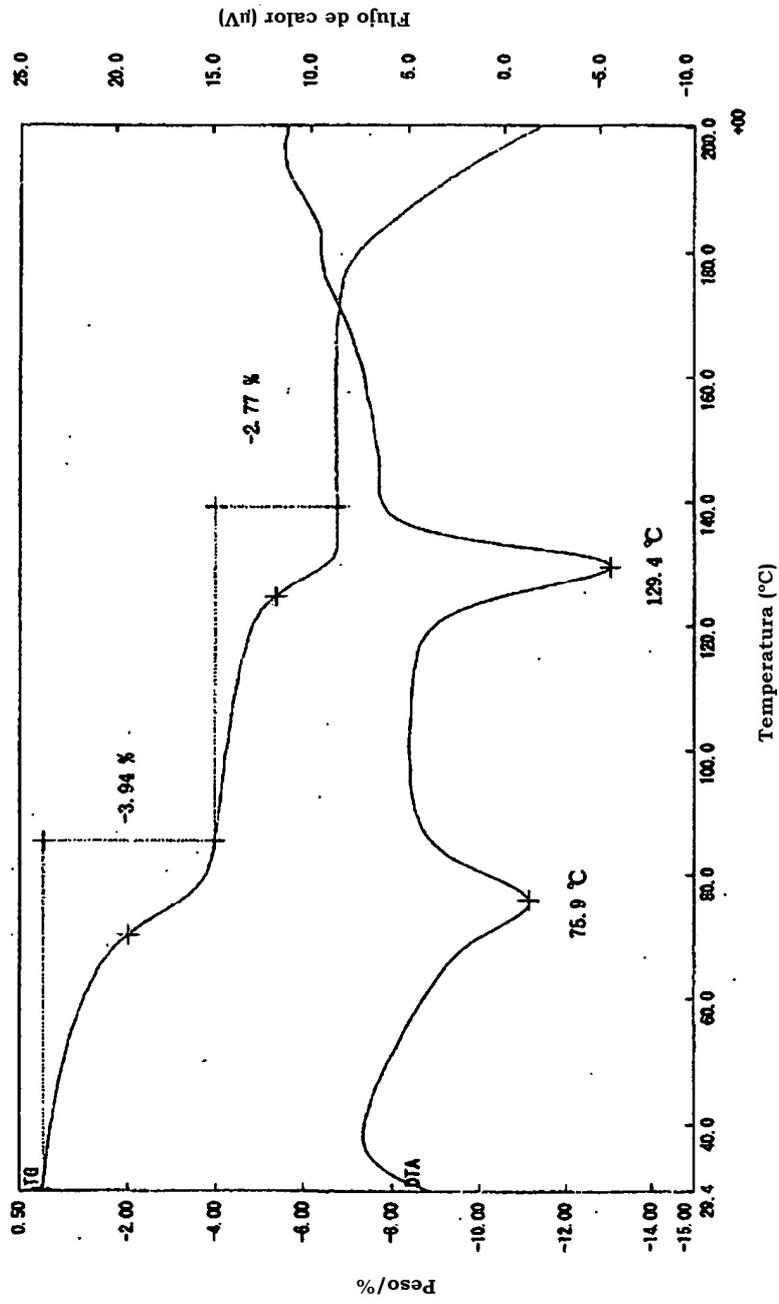
20

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia o una enfermedad asociada con el aumento del nivel de galactosa en sangre.

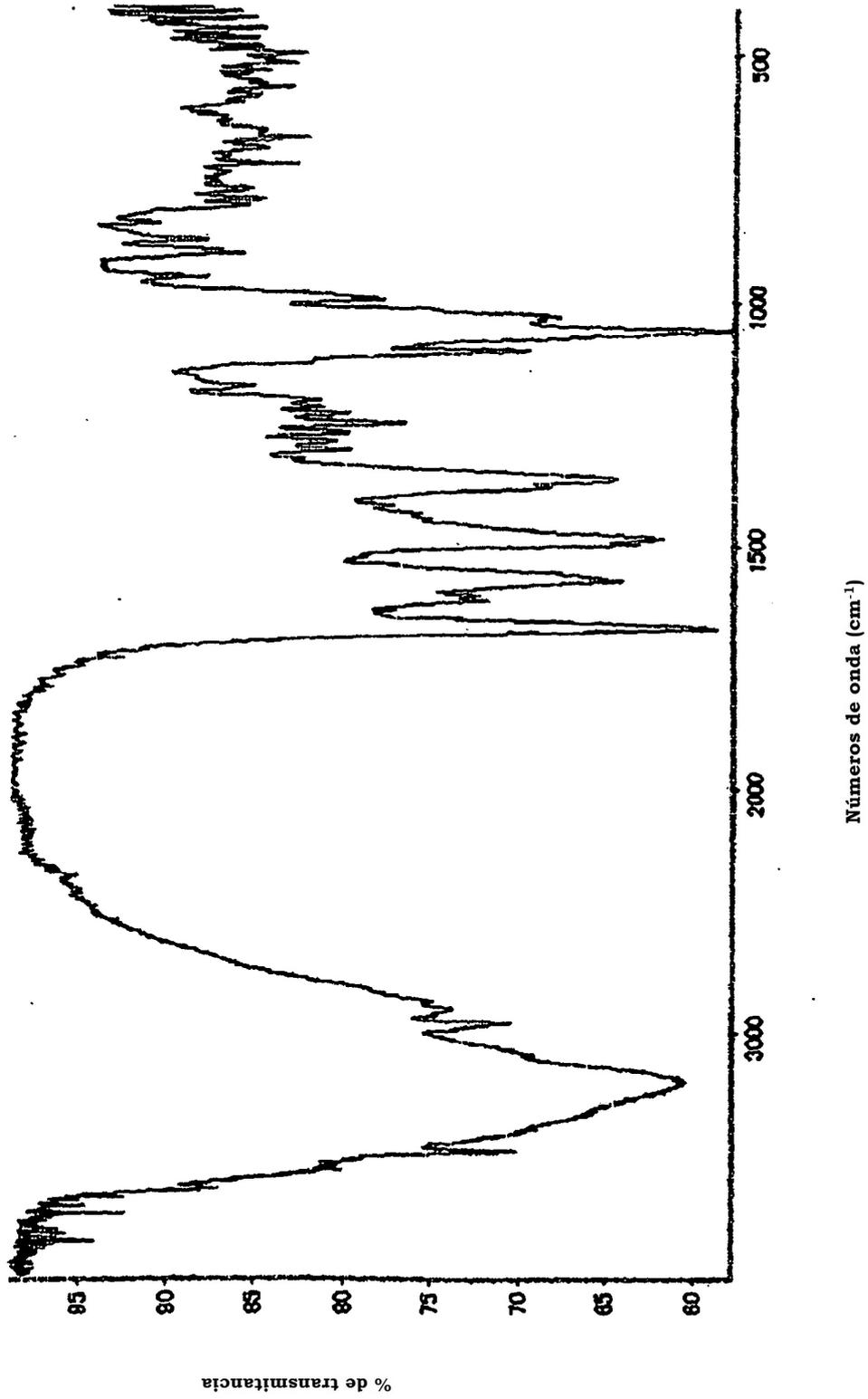
[Fig.1]



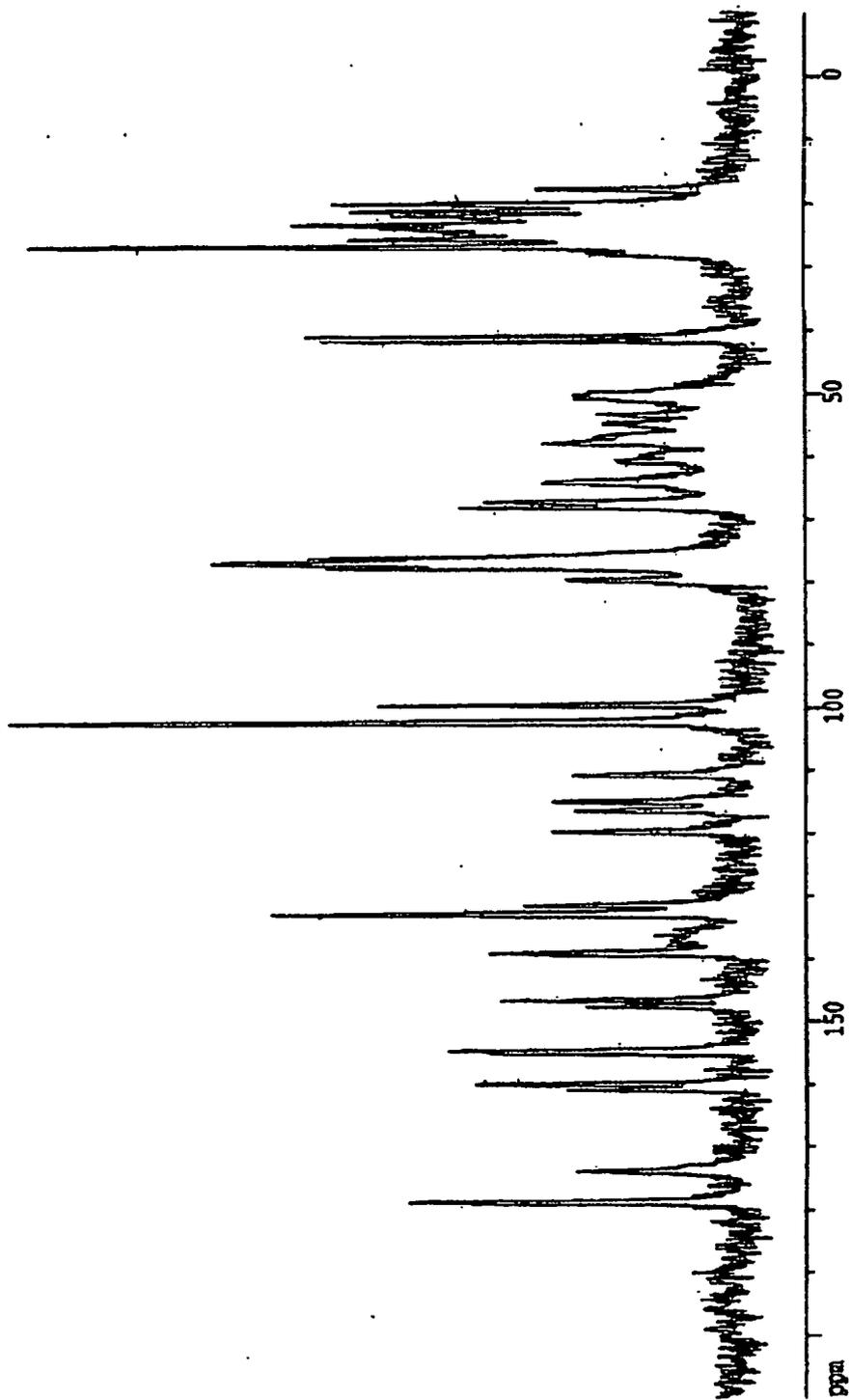
[Fig.2]



[Fig.3]



[Fig.4]



[Fig.5]

