

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 640**

51 Int. Cl.:

C07H 7/04 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2007 E 07850306 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2102224**

54 Título: **Forma cristalina del hemihidrato de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno.**

30 Prioridad:

04.12.2006 JP 2006327019

04.12.2006 US 868426 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.04.2014

73 Titular/es:

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)

2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:

NOMURA, SUMIHIRO y
KAWANISHI, EIJI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 456 640 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

Forma cristalina del hemihidrato de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno

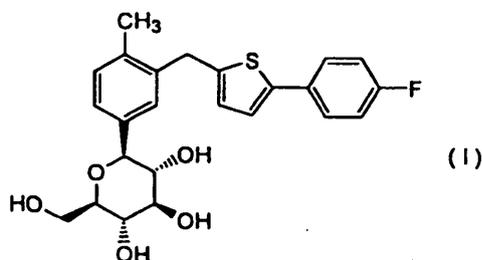
5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La invención se refiere a una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno útil como inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio, a métodos para su preparación y aislamiento, a composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto y a un vehículo farmacéuticamente aceptable, y a métodos farmacéuticos de tratamiento.

15 Descripción de la técnica relacionada

El folleto WO 2005/012326 desvela una clase de compuestos que son inhibidores del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) y así del uso terapéutico para el tratamiento de la diabetes, obesidad, complicaciones diabéticas, y similares. En el folleto WO 2005/012326 se describe el 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno de fórmula (I):

20



25 En general, para uso comercial es importante que un producto tenga unas buenas cualidades de manipulación. Además, es necesario producir el producto en una forma pura y cristalina que permita que las formulaciones cumplan con requerimientos y especificaciones farmacéuticas exactos.

Y es deseable que el producto esté en una forma que se pueda filtrar fácilmente y secar fácilmente. Además, es económicamente deseable que el producto sea estable durante periodos de tiempo prolongados sin necesidad de condiciones de almacenamiento especializadas.

30

Pero ha habido dificultades en la obtención de una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) a partir de disolventes orgánicos.

35 Ahora se ha descubierto que el hemihidrato del compuesto de fórmula (I) se puede producir en forma cristalina de una manera reproducible a escala comercial.

Sumario de la invención

40 La presente invención proporciona una forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I) como material nuevo, en particular en una forma farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1:

45

Patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I).

Figura 2:

Espectro de infrarrojos de la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I).

50 Descripción detallada de la invención

Los inventores de la presente invención han comprobado que los compuestos de fórmula (I) se pueden cristalizar a partir de un disolvente que contiene agua y que la forma cristalina del hemihidrato de los compuestos (I) tienen buenas características y cualidades de manipulación.

55

Por consiguiente, la presente invención se refiere a:

1. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, que tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción en polvo de rayos X que se expone en la Figura 1.

2. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, que tiene sustancialmente el mismo espectro de IR, que se expone en la Figura 2, que tiene los siguientes picos principales: 1626, 1600, 1549 y 1507 cm^{-1} .

3. Un proceso para la preparación de una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, que comprende la formación de una solución de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno en un disolvente que contiene agua y la cristalización de dicho hemihidrato a partir de la solución mediante precipitación o recristalización.

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno para su uso en el tratamiento o retraso de la progresión o comienzo de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la curación de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, o hipertensión.

Como se ha dicho, la presente invención incluye una cierta forma cristalina en estado sólido. Existen varios métodos para caracterizar dichas formas, y la invención no debe estar limitada por los métodos seleccionados o la instrumentación usada en la caracterización de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, con respecto a los patrones de difracción de rayos X, las intensidades máximas de difracción en los patrones experimentales pueden variar, como es sabido en la técnica, principalmente debido a la orientación preferida (orientación no aleatoria de los cristales) en la muestra preparada. Como tal, el alcance de la presente invención se debe considerar en vista de la variabilidad de la caracterización que se aprecia por los expertos en la materia.

Difracción en polvo de rayos X

La forma cristalina de la presente invención (I) se caracteriza por su patrón de difracción en polvo de rayos X. El patrón de difracción de rayos X de la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) se midió en un difractómetro de rayos X (RINT-TTR III, Rigaku, Tokio, Japón) con las medidas usando radiación $\text{CuK}\alpha$. La metodología de la difracción en polvo de rayos X es la siguiente:

Velocidad de barrido: 2,00 grados/minuto.

Objetivo: $\text{CuK}\alpha$

Voltaje: 50 kV

Corriente: 300 mA

Amplitud de barrido: de 3 a 40,0 grados

Anchura de muestras: 0,0200 grados

Espectro de infrarrojos

El espectro de infrarrojos de la forma cristalina de la presente invención en aceite mineral comprende los siguientes picos principales: 1626, 1600, 1549, y 1507 cm^{-1} .

El espectro de infrarrojos del hemihidrato del compuesto cristalino (I) se muestra en el dibujo anexo en el que la ordenada es la transmitancia en % y la abscisa es el número de ondas en cm^{-1} .

Análisis termogravimétrico

Se ha observado que la forma cristalina de la presente invención existe en forma hemihidratada. El contenido de agua teórico de la forma cristalina de la presente invención es del 1,98%. El análisis termogravimétrico para la forma cristalina de la presente invención muestra una pérdida de masa del 1,705%.

La metodología del análisis termogravimétrico es la siguiente: se pesan 8 mg aproximadamente del hemihidrato del compuesto (I) y se transfieren a un soporte de cubetas de aluminio para TG-50 (Shimadzu, Japón) y, a continuación, se determina la curva térmica termogravimétrica (TG) del hemihidrato del compuesto cristalino (I) a una velocidad de calentamiento de 5 $^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$. El intervalo de medición normal es desde temperatura ambiente a 150 $^{\circ}\text{C}$.

La presente invención también proporciona un proceso para la producción de la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) que comprende la formación de una solución del compuesto (I) y la precipitación de la forma cristalina

en solución.

Normalmente, la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) se puede obtener a partir de una mezcla del compuesto de fórmula (I), un buen disolvente y agua, opcionalmente que contiene un mal disolvente.

5 Algunas veces ciertas impurezas pueden actuar como inhibidores de la cristalización, y es necesario retirar las impurezas usando un procedimiento convencional, tal como cromatografía en columna de gel de sílice. No obstante, la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I) se puede obtener incluso a partir de un compuesto (I) relativamente impuro.

10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 El compuesto cristalino de la presente invención posee actividad como inhibidor de los transportadores de glucosa dependiente de sodio, y presenta un efecto excelente de reducción de la glucosa en sangre.

20 Se espera que la forma cristalina de la presente invención sea útil en el tratamiento, prevención o retraso de la progresión o comienzo de la diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), hiperglicemia posprandial, retraso en la curación de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, aterosclerosis, o hipertensión.

25 La forma cristalina de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por vía oral o parenteral, y se pueden usar en forma de preparación farmacéutica adecuada. Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía oral incluyen, por ejemplo, preparaciones sólidas tales como comprimidos, gránulos, cápsulas, y polvos, o preparaciones en solución, preparaciones en suspensión, preparaciones en emulsión, y similares. Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía parenteral incluyen, por ejemplo, supositorios; preparaciones en inyección o preparaciones de goteo intravenoso, usando agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa; y preparaciones inhalantes.

35 Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, por comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cuchara y similares, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal (preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, y, más preferentemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) del principio activo, y se pueden administrar a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día (preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día y más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día). El método de tratamiento de un trastorno descrito en la presente invención también se puede llevar a cabo usando una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina como se define en el presente documento y un vehículo farmacéutico aceptable. La forma de dosificación contendrá de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, y, más preferentemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) del principio activo, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Las dosificaciones, sin embargo, se pueden modificar dependiendo de las vías de administración, los requisitos del sujeto, la gravedad de la dolencia tratada y el compuesto utilizado. Se puede emplear el uso de administración diaria o dosificación post-periódica.

50 La forma cristalina de la presente invención se puede usar, si fuera necesario, en combinación con uno o más de otros agentes antidiabéticos, agentes antihiper-glucémicos y/o agentes para el tratamiento de otras enfermedades. Los presentes compuestos y estos otros agentes se pueden administrar en la misma forma de dosificación, o en una forma de dosificación oral aparte o mediante inyección.

55 La dosificación de esos agentes se puede modificar según, por ejemplo, la edad, el peso corporal, las condiciones del paciente, las vías de administración, y las formas de dosificación.

60 Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral a especies de mamíferos que incluyen seres humanos, simios, y perros, en la forma de dosificación de, por ejemplo, comprimido, cápsula, gránulo o polvo, o se pueden administrar por vía parenteral en forma de preparación en inyección, o intranasalmente, o en forma de parche transdérmico.

La forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de una mezcla del compuesto (I), un buen disolvente y agua, opcionalmente que contiene un mal disolvente.

65

Los ejemplos de buenos disolventes que se ha comprobado que son adecuados incluyen cetonas (por ejemplo, acetona, 2-butanona), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de metilo), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol), y una mezcla de estos disolventes. Los ejemplos de malos disolventes incluyen alcanos (por ejemplo, hexano, heptano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno), éteres (por ejemplo, dietiléter, dimetiléter, diisopropiléter), y una mezcla de estos disolventes.

Una preparación preferida de la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (II) normalmente supone la disolución en un buen disolvente (por ejemplo, cetonas o ésteres) de un compuesto en bruto o amorfo de fórmula (I) preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el folleto WO 2005/012326, y la adición de agua y un mal disolvente (por ejemplo, alcanos o éteres) a la solución resultante, seguido de filtración.

En el caso de que un buen disolvente sea soluble en agua, no es necesario usar un mal disolvente y se puede añadir agua a la solución del compuesto de fórmula (I) en el buen disolvente de forma que la solubilidad del compuesto de fórmula (I) se pueda reducir en la solución.

En el caso de que se use un mal disolvente, preferentemente se usa agua en una cantidad de 1 a 10 equivalentes molares al compuesto de fórmula (I), el buen disolvente preferentemente se usa en una cantidad de 10 a 100 veces el volumen de agua, y el mal disolvente preferentemente se usa en una cantidad del 0,1 a 10 veces el volumen del buen disolvente.

Las condiciones precisas en las que la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) se forma se pueden determinar de manera empírica.

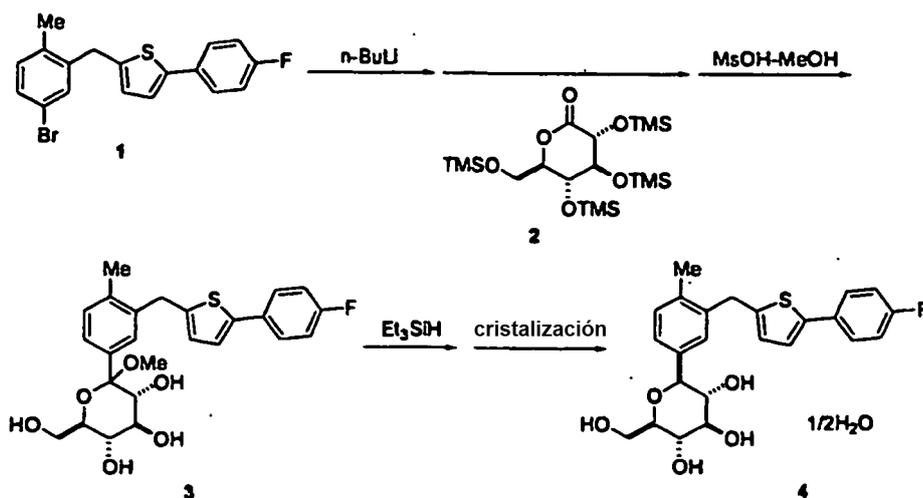
En estas condiciones, la cristalización preferentemente se puede llevar a cabo a una temperatura reducida, ambiente o elevada.

La forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I) es significativamente más sencilla de aislar que la forma amorfa del compuesto y se puede filtrar del medio de cristalización después de enfriar, y lavar y secar. Además, la forma cristalina de la presente invención es más estable que la forma amorfa del compuesto de fórmula (I).

Ejemplos

EJEMPLO 1: Forma cristalina del hemihidrato de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno

Se preparó 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno de una manera similar a como se describe en el documento WO 2005/012326.



(1) A una solución de 5-bromo-1-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]-2-metilbenceno (1, 28,9 g) en tetrahidrofurano (480 ml) y tolueno (480 ml) se le añadió n-butil-litio (solución 1,6 M en hexano, 50,0 ml) gota a gota de -67 a -70 °C en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 20 minutos a esa misma temperatura. A esto se le añadió una solución de 2 (34,0 g) en tolueno (240 ml) gota a gota a la misma temperatura, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora a esa misma temperatura. Posteriormente, a esto se le añadió una solución de ácido metanosulfónico (21,0 g) en metanol (480 ml) gota a gota, y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. La mezcla se enfrió con agua enfriada con hielo, y a esto se le añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo,

y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La parte insoluble se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con tolueno (100 ml)-hexano (400 ml) para dar 1-(1-metoxiglucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]-benceno (3) (31,6 g). APCI-Masa m/Z 492 (M-NH₄).

- 5 (2) Una solución de 3 (63,1 g) y trietilsilano (46,4 g) en diclorometano (660 ml) se enfrió en un baño de hielo seco-acetona en atmósfera de argón, y se le añadió gota a gota complejo de trifluoruro de boro-etiléter (50,0 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura. La mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 2 horas. A esa misma temperatura, se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (800 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, y el residuo se vertió en agua
- 10 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio y se trató con carbón activado. La parte insoluble se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), y a esto se le añadió dietiléter (600 ml) y H₂O (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y el precipitado se recogió, se lavó con acetato de etilo-dietiléter (1:4) y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para dar el hemihidrato
- 15 de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno (33,5 g) como cristales incoloros, pf 98-100 °C. APCI-Masa m/Z 462 (M + NH₄). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,26 (3H, s), 3,13-3,28 (4H, m), 3,44 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,10, 4,15 (cada 1H, d, J = 16,0 Hz), 4,43 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,92 (2H, d, J = 4,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,28 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,59 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz). Anal. Calculado para C₂₄H₂₅FO₅S·0,5H₂O: C, 63,56; H, 5,78; F, 4,19; S, 7,07. Encontrado: C, 63,52; H, 5,72; F, 4,08; S, 7,00.
- 20

Ejemplo 2

- 25 Un polvo amorfo de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno (1,62 g) se disolvió en acetona (15 ml), y se le añadió H₂O (30 ml) y un cristal de siembra. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y se recogió el precipitado, se lavó con acetona-H₂O (1:4, 30 ml) y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para dar el hemihidrato de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno (1,52 g) como cristales incoloros, pf 97-100 °C.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, que tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X que se expone en la Figura 1.
2. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, que tiene sustancialmente el mismo espectro de IR que se expone en la Figura 2.
- 10 3. La forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, de la reivindicación 2 que tiene los siguientes picos principales en el espectro IR: 1626, 1600, 1549 y 1507 cm^{-1} .
- 15 4. Un proceso para la preparación de una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno de las reivindicaciones 1, 2 o 3, que comprende la formación de una solución de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno en un disolvente que contiene agua y la cristalización de dicho hemihidrato en la solución mediante precipitación o recristalización.
- 20 5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno de las reivindicaciones 1, 2 o 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 6. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno de las reivindicaciones 1, 2 o 3 para su uso en el tratamiento o el retraso de la progresión o comienzo de diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la curación de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión.

FIG. 1

Difracción en polvo de rayos X

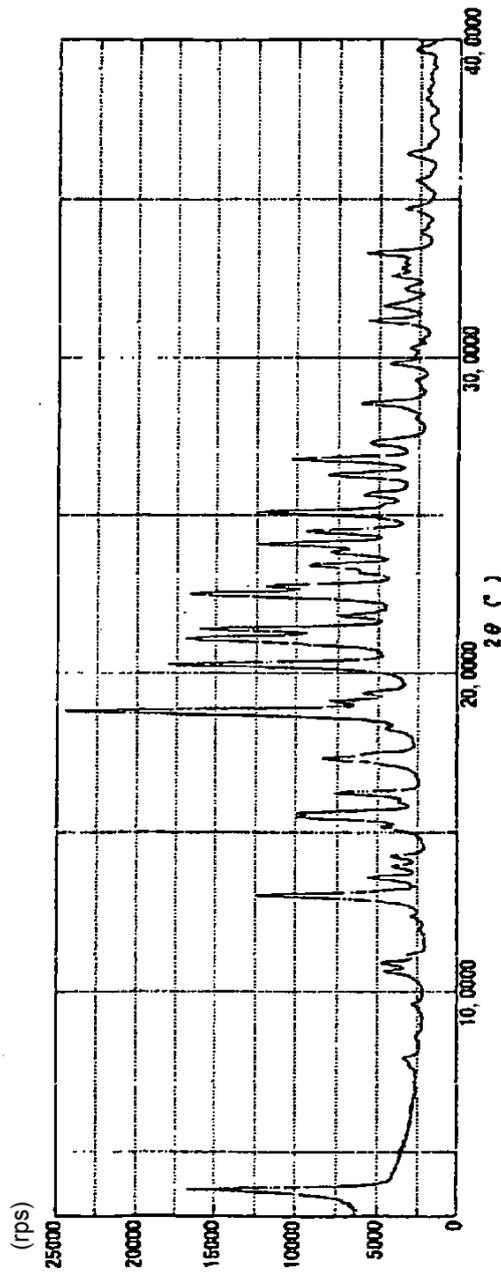


FIG. 2

Espectro de IR

