

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 164**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2006 PCT/JP2006/302827**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2006 WO06088129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2006 E 06713968 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 1854795**

54 Título: **Sal de un derivado de prolina, solvato del mismo, y método de producción de los mismos**

30 Prioridad:

18.02.2005 JP 2005041851

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

31.10.2016

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)**

**2-10, Dosho-machi 3-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505 , JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, TOMOHIRO;
SAKASHITA, HIROSHI;
UEDA, NAOKO;
KIRIHARA, SHINJI;
UEMORI, SATORU;
TSUTSUMIUCHI, REIKO y
AKAHOSHI, FUMIHIKO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 588 164 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

Sal de un derivado de prolina, solvato del mismo, y método de producción de los mismos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una sal de 3-{{(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-il}carbonil}tiazolidina útil como un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (en lo sucesivo denominada DPP-IV), y a un solvato de la misma.

Antecedentes de la técnica

10 Los inhibidores de la DPP-IV inhiben la inactivación del péptido 1 similar al glucagón (en lo sucesivo denominado GLP-1) en el plasma, y potencian su acción incretina. Por tanto, son útiles como fármacos terapéuticos para la diabetes y similares, y en investigación y desarrollo como fármacos potencialmente eficaces para el tratamiento de diabetes, en particular diabetes de tipo 2 (ver referencias de patente 1 a 6, la referencia no de patente 1).

15 Se ha descrito una serie de compuestos como derivados útiles de tiazolidina. (ver la referencia 7 de patente). De los compuestos de Ejemplos descritos en esta referencia es de destacar 3-{{(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-il}carbonil}tiazolidina (en lo sucesivo denominado compuesto I). Aunque el compuesto I se describe en forma de un trihidrocloruro, esta sal tiene propiedades farmacéuticamente no deseadas en los aspectos de estabilidad e higroscopicidad, y la producción en la misma forma con reproducibilidad se ha descubierto que es difícil. En particular, para satisfacer los requisitos reguladores en el desarrollo de productos farmacéuticos, un compuesto de cierta calidad necesita ser producido con reproducibilidad. Por tanto, se considera que estas propiedades observadas en el trihidrocloruro del compuesto I son perjudiciales para el desarrollo de productos farmacéuticos.

20

Además, aunque esta referencia (referencia 7 de patente) describe sales particulares del "compuesto I" y otros derivados de tiazolidina como compuestos de Ejemplos, no se encuentra discusión alguna sobre un cristal polimórfico de cualquiera de los compuestos de Ejemplos.

25 La capacidad de una sustancia para cristalizar en dos o más tipos de estructuras cristalinas se conoce como polimorfismo, y las formas cristalinas individuales se llaman cristales polimórficos. Diversos cristales polimórficos de un solo compuesto muestran a veces propiedades completamente diferentes de estabilidad de conservación, solubilidad y similares. Tales diferencias en las propiedades pueden dar por resultado la diferencia en el efecto de la acción. A la vista de tales diferencias, el estudio de cristales polimórficos individuales y una mezcla de cristales polimórficos es particularmente útil para el desarrollo de productos farmacéuticos.

30 Hay múltiples notaciones de cristales polimórficos en función de la nomenclatura, tales como Forma A, Forma B, Forma I, Forma II, Forma α , Forma β y similares. En estas notaciones, se puede usar "Tipo" (Tipo A etc.) en lugar de "Forma". En cualquier caso, se usan ambas notaciones para significar lo mismo.

35 Sin embargo, no siempre es fácil encontrar diversos cristales polimórficos de un compuesto determinado. Una vez que se reconoce la presencia de un particular cristal polimórfico y sus características se consideran preferibles, los operarios necesitan encontrar un método para suministrar siempre el cristal polimórfico constantemente en una gran cantidad como cristales individuales. No es fácil establecer un método para suministrar un cristal individual o cristal sustancialmente individual de un determinado cristal polimórfico, y se requieren estudios intensivos.

Referencia 1 de patente: WO97/040832

Referencia 2 de patente: WO98/019998

40 Referencia 3 de patente: Patente de EE.UU. No. 5939560

Referencia 4 de patente: WO01/055105

Referencia 5 de patente: WO02/002560

Referencia 6 de patente: WO02/062764

Referencia 7 de patente: WO02/014271

45 Referencia 1 no de patente: J. Med. Chem., 47 (17), 4135-4141 (2004)

Descripción de la invención

El problema de la presente invención es encontrar, con respecto al compuesto I, compuestos que tienen propiedades superiores en términos de estabilidad, solubilidad, higroscopicidad, biodisponibilidad y similares

deseadas para producir productos farmacéuticos y una estructura cristalina reproducible, así como proporcionar un método para producirlos.

5 Los presentes inventores han preparado sales del compuesto I con ácidos mono-, di- y tribásicos, han caracterizado cristales de sales individuales y sus solvatos, y han descubierto sales del compuesto I que tienen propiedades preferibles en términos de estabilidad e higroscopicidad. Además han realizado estudios intensivos y descubierto un método de producción industrial estable de la nueva sal de la presente invención, que dio por resultado la terminación de la presente invención.

En consecuencia, el punto esencial de la presente invención reside en las sales, sus solvatos, y métodos de producción de los mismos, de los siguientes (1) a (8):

10 (1) Un cristal de 2,5-hidrobromuro de 3- $\{(2S,4S)-4-[4-(3\text{-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il})\text{piperazin-1-il}]\text{pirrolidin-2-ilcarbonil}\}$ tiazolidina, o un hidrato del mismo, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción representados por 2θ de $5,4^\circ$, $13,4^\circ$ y $14,4^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$ cada uno) en un patrón de difracción de rayos-X de polvo.

(2) El cristal del punto 1, que es un mono- a dihidrato.

15 (3) El cristal del punto 1, que tiene picos en diferentes ángulos de difracción representados por 2θ de $5,4^\circ$, $13,4^\circ$, $14,4^\circ$, $22,6^\circ$ y $26,5^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$ cada uno) en un patrón de difracción de rayos-X de polvo, o un hidrato del mismo.

(4) El cristal del punto 3, que es un mono- a dihidrato.

(5) Un método para producir el cristal del punto 1, o un hidrato del mismo, método que comprende eliminar 1,1-dimetiletiloxicarbonilo de 3- $\{(2S,4S)-1-(1,1\text{-dimetiletiloxicarbonil})-4-[4-(3\text{-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il})\text{piperazin-1-il}]\text{pirrolidin-2-ilcarbonil}\}$ tiazolidina con ácido bromhídrico, y formar simultáneamente una sal.

20 (6) Un método para producir el cristal del punto 1, o un hidrato del mismo, método que comprende cristalizar 2,5-hidrobromuro de 3- $\{(2S,4S)-4-[4-(3\text{-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il})\text{piperazin-1-il}]\text{pirrolidin-2-ilcarbonil}\}$ tiazolidina en agua, y/o un disolvente seleccionado de etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo y acetona.

(7) Una composición farmacéutica que comprende el cristal como se define en cualquiera de los puntos 1 a 4.

(8) La composición farmacéutica del punto 7 en forma de un polvo, gránulo, comprimido, píldora o cápsula.

25 Efecto de la invención

Las sales del compuesto I, sus solvatos y cristales polimórficos de los mismos tienen una o más propiedades seleccionadas de mejor estabilidad, mejor higroscopicidad (delicuescencia), aislamiento rápido del disolvente y fácil producción de preparados, lo que promueve el desarrollo del compuesto I como un producto farmacéutico.

Breve descripción de los dibujos

30 La Fig. 1 muestra los resultados de medida de la difracción de rayos-X de polvo del compuesto del título del Ejemplo 4, en donde el eje Y muestra la intensidad de difracción y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

La Fig. 2 muestra los resultados de medida de la difracción de rayos-X de polvo del compuesto del Ejemplo 5 (no según la invención), (1), en donde el eje Y muestra la intensidad de difracción y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

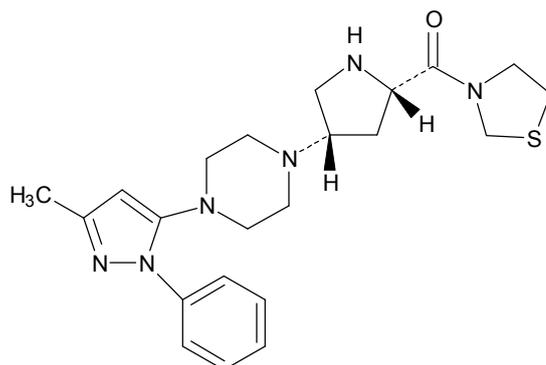
35 La Fig. 3 muestra los resultados de medida de la difracción de rayos-X de polvo del compuesto del Ejemplo 5 (no según la invención), (2), en donde el eje Y muestra la intensidad de difracción y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

40 La Fig. 4 muestra los resultados de medida de la difracción de rayos-X de polvo del compuesto del Ejemplo 5 (no según la invención), (3), en donde el eje Y muestra la intensidad de difracción y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

La Fig.5 muestra los resultados de medida de la higroscopicidad del compuesto del título del Ejemplo 3, en donde $\text{--}\circ\text{--}$ representa la adsorción de agua al compuesto a la humedad del eje de abscisas, y $\text{--}\bullet\text{--}$ representa la desorción de agua del compuesto a la humedad del eje de abscisas.

El mejor modo de realización de la invención

45 A continuación se muestra 3- $\{(2S,4S)-4-[4-(3\text{-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il})\text{piperazin-1-il}]\text{pirrolidin-2-ilcarbonil}\}$ tiazolidina (compuesto I).

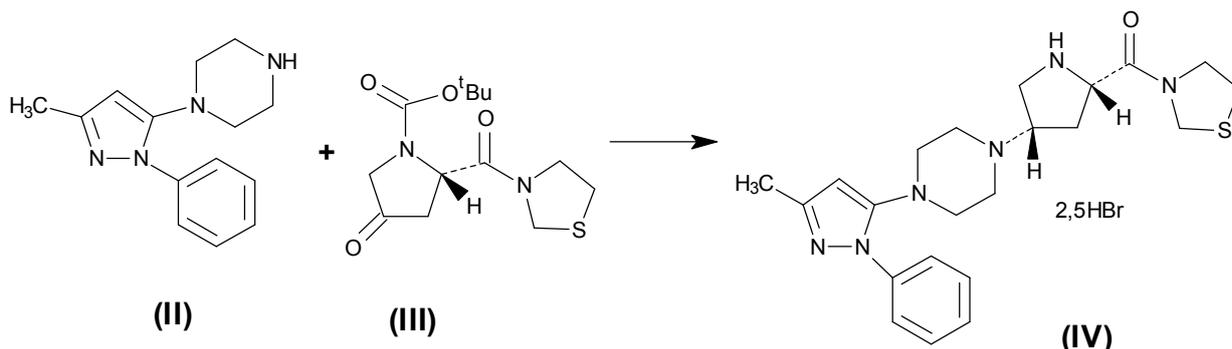


I

5 El trihidrocloruro del compuesto I se puede producir según el método de síntesis descrito como Ejemplo 222 del documento WO02/14271. Este compuesto se puede convertir en una base libre usando una base adecuada. Como base a usar, se pueden mencionar carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, etc.), hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.) y similares.

El compuesto I se puede obtener, por ejemplo, añadiendo el compuesto del Ejemplo 222 a una disolución acuosa de cualquier base mencionada anteriormente, y extrayendo la mezcla con un disolvente hidrocarbonado (benceno, tolueno, etc.), un disolvente hidrocarbonado halogenado (diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), acetato de etilo y similares.

10 Además, se puede producir 2,5-hidrobromuro del compuesto I según el esquema siguiente:



Se puede obtener 2,5-hidrobromuro (IV) del compuesto I sometiendo 3-[(2S)-1-(1,1-dimetiletiloxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-ilcarbonil]tiiazolidina (III) a aminación reductora con 1-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazina (II) o una sal suya, y eliminando después 1,1-dimetiletiloxicarbonilo del compuesto resultante con ácido bromhídrico.

15 La aminación reductora se realiza usando 0,5 a 10 moles, preferiblemente 1 a 2 moles, del compuesto representado por la fórmula (III) y 0,5 a 10 moles, preferiblemente 1 a 2 moles, de compuesto complejo metálico hidrogenado (sustancia química hidrogenada compuesta tal como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y similares; diborano, etc.), ambos por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (II) o sal del mismo, en un disolvente inerte y, en caso necesario, en presencia de un catalizador ácido (ácido acético, ácido p-toluensulfónico, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, etc.). Como disolvente inerte se puede mencionar alcoholes (metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol (llamado en lo sucesivo IPA), butanol, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, etc.), éteres (éter dietílico, di-isopropil-éter, *t*-butil-metil-éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano (llamado en lo sucesivo THF) etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), hidrocarburos (*n*-hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, etc.), un disolvente mixto de cualesquiera de ellos y similares.

La temperatura de reacción es -20°C a 200°C, preferiblemente 0°C a 80°C, y el tiempo de reacción es 0,5 a 96 horas, preferiblemente 0,5 a 24 horas.

30 Se puede obtener 2,5-hidrobromuro de compuesto I haciendo reaccionar, sin aislamiento y purificación, el producto resultante de esta reacción con 1 a 20 moles, preferiblemente 2,5 a 5 moles, de ácido bromhídrico por 1 mol de compuesto representado por la fórmula (II) o una sal del mismo, en agua, un alcohol (metanol, etanol, IPA, etc.), un éter (THF, dioxano, etc.), un hidrocarburo halogenado (diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), acetato de etilo, acetonitrilo y similares, o un disolvente mixto de cualesquiera de ellos.

La temperatura de reacción es -20°C a 200°C, preferiblemente 0°C a 100°C, y el tiempo de reacción es 0,5 a 48 horas, preferiblemente 0,5 a 24 horas. Después de la reacción, el precipitado se recoge por filtración para dar la sal representada por la fórmula (IV).

- 5 En la presente descripción, hidrocloreto, hidrobromuro (el 2,5-hidrobromuro se llama en lo sucesivo “sal de la presente invención”), nitrato, mesilato, maleato, tosilato, besilato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, galato, (+)-canforsulfonato, (-)-canforsulfonato, fumarato, sulfato, succinato, L-tartrato, etanodisulfonato, citrato o fosfato de compuesto I es ópticamente puro y, por ejemplo, la pureza óptica de enantiómero-(2S,4S) no es inferior a 90% de exceso enantiomérico (en lo sucesivo llamado e.e.), preferiblemente no inferior a 95% de e.e., más preferiblemente no inferior a 99% de e.e.
- 10 La sal puede ser un aceite, una forma amorfa o un cristal. Según la invención, la forma de la sal es un cristal.
- Como sal en forma de cristal se puede mencionar dihidrocloreto, 2,5-hidrocloreto, dihidrobromuro, 2,5-hidrobromuro (según la invención), dimesilato, trimesilato, ditosilato, dibesilato, di-naftalen-1-sulfonato, di-naftalen-2-sulfonato, di-(+)-canforsulfonato, dimaleato, difumarato, di-L-tartrato y similares. Estas sales se pueden caracterizar también mediante los picos de difracción del patrón de difracción de rayos-x de polvo.
- 15 En la presente descripción, el cristal polimórfico de dihidrobromuro se denomina Forma A, Forma B o Forma C.
- El solvato de la sal de la presente invención puede estar presente como hemi-, mono-, di-, tri-, tetra-, penta-, hexa-solvato y similares. El disolvente usado para cristalización, tal como alcohol (metanol, etanol, IPA, etc.), aldehído, cetona (acetona, etc.), o éster (acetato de etilo, etc.) etc. y el agua contenida en estos disolventes se puede incorporar a la red cristalina. En general, es imposible predecir si un compuesto se convierte en un solvato o no
- 20 solvato durante la cristalización y etapa de producción posterior. Depende de la combinación del compuesto, condiciones de producción y diversas interacciones con un disolvente seleccionado, en particular agua. Además, la estabilidad de un cristal y una forma amorfa de una sal de un determinado compuesto o un solvato suyo se puede confirmar solamente mediante valores de medidas reales.
- La sal de la presente invención puede ser un solvato con un disolvente (agua, un disolvente orgánico, etc.) o un no solvato. En otras palabras, la sal de la presente invención puede ser un hidrato o no hidrato. Cuando es un hidrato, la cantidad de agua para la hidratación puede variar dependiendo de diversas condiciones. Preferiblemente es no superior a un dihidrato, más preferiblemente un mono- a dihidrato.
- 25 La sal de la presente invención puede contener un disolvente seguro para mamíferos (sal aceptable farmacéuticamente, farmacológicamente o fisiológicamente, etc.), o un solvato con un disolvente. El “disolvente” se selecciona de entre los comprendidos en exposición diaria permitida (“PDE”) por encima de 10 mg/día en la “Guía ICH para disolventes residuales Q3C” y/o los comprendidos en la clase 3 en la “Guía ICH para disolventes residuales Q3C”. Para ser específicos, se puede mencionar etanol, 1-propanol, IPA, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, ácido acético, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de *n*-butilo, acetato de isobutilo, ácido fórmico, formiato de etilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, heptano, pentano, éter dietílico, *t*-butil-metil-éter, THF, anisol, cumeno, dimetilsulfóxido y similares. De estos disolventes, se prefiere el etanol. El contenido del “disolvente” no es superior a 50000 ppm, preferiblemente no superior a 5000 ppm.
- 30 La sal de la presente invención se puede producir según un método conocido *per se*. Por ejemplo, la sal de la presente invención se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto I con un ácido orgánico o ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido mesílico, ácido maleico, ácido tosílico, ácido besílico, ácido naftalen-1-sulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido gálico, ácido (+)-canforsulfónico, ácido (-)-canforsulfónico, ácido fumárico, ácido sulfúrico, ácido succínico, ácido L-tartárico, ácido etanodisulfónico, ácido cítrico y ácido fosfórico.
- 35 Esta reacción se realiza generalmente en un disolvente inerte o sin disolvente. Como “disolvente inerte” se puede mencionar agua, alcoholes (metanol, etanol, 1-propanol, IPA, butanol, etc.), cetonas (acetona, metiletilcetona, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, etc.). éteres (éter dietílico, di-isopropil-éter, *t*-butil-metil-éter, 1,4-dioxano, THF, etc.), ésteres (formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), hidrocarburos (*n*-hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, etc.), sulfóxidos (dimetilsulfóxido, etc.), disolventes polares (sulfolano, hexametilfosforilamida, etc.), un disolvente mixto de cualesquiera de ellos y
- 45 similares. De estos disolventes se prefieren agua, disolventes mixtos de agua y un alcohol (disolvente mixto de agua y metanol, disolvente mixto de agua y etanol, disolvente mixto de agua y 1-propanol, disolvente mixto de agua e IPA, etc.).
- El “disolvente inerte” se usa generalmente en una cantidad de 1 a 100% en peso/volumen, preferiblemente 2 a 50% en peso/volumen, con relación al compuesto I.
- 50 La temperatura de reacción es generalmente de -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción en general es aproximadamente 1 min a 24

horas, preferiblemente aproximadamente 10 min a 6 horas, más preferiblemente aproximadamente 30 min a 3 horas.

La sal así obtenida se puede aislar y purificar de la mezcla de reacción de acuerdo con los medios de separación conocidos *per se* (concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, 5 recristalización, transferencia de fase, cromatografía, etc.).

Una sal del compuesto I se puede obtener en forma de un cristal mediante cristalización de la sal así obtenida. Como método de cristalización se pueden mencionar métodos conocidos *per se*, y se puede mencionar la cristalización a partir de una disolución, cristalización a partir de un vapor, cristalización a partir de una forma fundida (ver, A. S. Myerson Ed., Handbook of Industrial Crystallization Second Edition, Butterworth-Heinemann 2002).

10 Como método para la "cristalización a partir de una disolución" se puede mencionar el método de concentración, método de enfriamiento lento, métodos de reacción (método de difusión o método de electrolisis), método de crecimiento hidrotérmico, método de agete de condensación y similares. Como disolvente a usar, se puede mencionar un disolvente similar al susodicho "disolvente inerte".

15 Como método para la "cristalización a partir de un vapor" se pueden mencionar métodos de gasificación (método de tubo sellado o método de corriente gaseosa), método de reacción en fase gaseosa, método de transporte químico y similares.

20 Como método para la "cristalización a partir de una forma fundida" se pueden mencionar métodos de congelación normal (método de levantamiento, método de gradiente de temperatura o método de Bridgman), métodos de fusión por zonas (método de nivelado de zona o método de zona flotante), métodos especiales de crecimiento (método VLS o método de epitaxia en fase líquida) y similares.

Para la cristalización de la sal de compuesto I se utiliza la precipitación de sal enfriando una disolución que contiene la sal de compuesto I disuelta en ella mediante calentamiento a generalmente de 40°C a la temperatura de reflujo del disolvente a usar, o precipitación cristalina por adición de un disolvente pobre a una disolución que contiene la sal de compuesto I disuelta en ella (en particular disolución concentrada) y similares. Como método de análisis del 25 cristal obtenido, se usa convencionalmente un método de análisis de rayos-X. Los resultados de medida del análisis de rayos-X se expresan con el eje Y que muestra la intensidad de difracción y el eje de abscisas que muestra el ángulo de difracción (2θ), en donde los valores de 2θ muestran la dispersión dentro de un intervalo determinado incluso cuando se mide la misma forma cristalina. Para ser específicos, la dispersión de $\pm 0,2^\circ$ es el intervalo general. Se puede producir un error mayor dependiendo de las condiciones de medida y similares. Para la comparación de 30 las formas cristalinas basadas en los valores de 2θ , los expertos en la técnica comparan las formas cristalinas considerando la dispersión. Además, la sal y un solvato de la misma de la presente invención pueden mostrar alguna dispersión en el ángulo de difracción dependiendo del contenido de agua, lo que también está comprendido en el alcance de la presente invención.

35 La sal y un solvato suyo de la presente invención (en lo sucesivo llamada simplemente sal de la presente invención) son superiores en estabilidad, y por tanto permiten la conservación a largo plazo a temperatura ambiente. Además, puesto que no requieren operación complicada durante la etapa de producción y conservación, y la producción de preparados es fácil, son útiles como grandes cantidades de productos farmacéuticos. En vista de la alta solubilidad de la sal de la presente invención en agua, como un preparado para inyección se puede desarrollar una forma de dosificación que tiene un mayor grado de libertad.

40 Cuando la sal de la presente invención se usa como un agente farmacéutico, la sal de la presente invención se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable (excipiente, aglutinante, disgregante, corrector, aroma, emulsionante, diluyente, adyuvantes de disolución, etc.) para dar una composición o preparado farmacéutico (comprimido, píldora, cápsula, gránulo, polvo, jarabe, emulsión, elixir, suspensión, disolución, inyección, inyección intravenosa por goteo, supositorio, etc.) que se puede administrar por vía oral o parenteral. Una composición 45 farmacéutica se puede procesar a un preparado según un método convencional.

En la presente memoria descriptiva, por parenteral se entiende inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, inyección intravenosa lenta y similares. Un preparado para inyección se puede producir por un método conocido en la técnica. Un supositorio para administración rectal se puede producir mezclando el fármaco con excipiente adecuado y similares. Como forma de dosificación de un sólido 50 para administración oral, se pueden mencionar las consideradas anteriormente tales como polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula y similares. Como líquido para administración oral, se puede mencionar una emulsión farmacéuticamente aceptable, jarabe, elixir, suspensión, disolución y similares.

La dosis de la sal de la presente invención se determina considerando la edad, peso corporal, condiciones generales de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, método de administración, velocidad de aclaramiento, combinación 55 de fármacos, y la gravedad de la enfermedad para la que los pacientes están recibiendo entonces tratamientos y otros factores. La sal de la presente invención muestra toxicidad inferior y se puede usar de forma segura. Aunque la dosis diaria varía dependiendo de la enfermedad y peso corporal de los pacientes, clase de sal, vía de

administración y similares, es por ejemplo 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal/día, para administración parenteral por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o rectal, y 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal/día para administración oral, que se da preferiblemente una vez o en varias porciones por día.

5 La presente invención se explica con detalle a continuación, remitiendo al Ejemplo de Referencia y Ejemplos.

A menos que se especifique de otro modo, se usó sulfato sódico anhidro o sulfato magnésico anhidro para secar una disolución orgánica para extracción. Se realizó cromatografía en columna usando un gel de sílice fabricado por FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.

10 Para el análisis térmico (DSC), se muestra la temperatura (valor de inicio) en el punto de intersección de una extensión de una parte lineal antes de la fusión con una extensión de una parte lineal durante la fusión en una curva térmica y la temperatura (valor superior de pico) en un punto de inflexión cerca del punto de fusión de la curva térmica. El patrón de difracción de rayos-X de polvo (XRD) mostró picos característicos en ángulos de 2θ ($\pm 0,2^\circ$). Se midió $^1\text{H-RMN}$ mediante un espectrómetro de resonancia magnética nuclear de 300 MHz. El desplazamiento químico de $^1\text{H-RMN}$ se expresa como valor relativo δ en partes por millón (ppm) usando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. La constante de acoplamiento muestra multiplicidad obvia en hertz (Hz), usando s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete) y similares. La intensidad de absorbancia por espectroscopía infrarroja (IR) se expresa usando st (fuerte), m (media) y w (débil).

15 Aunque los compuestos del título en el siguiente Ejemplo de Referencia y Ejemplos se muestran como no solvatos, pueden tomar la forma de solvatos (en particular hidratos) dependiendo de las condiciones durante la preparación y similares.

20 Ejemplo de Referencia 1

3-{(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina

25 3-{(2S,4S)-1-(1,1-dimetiletiloxycarbonil)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina (25,45 g, sintetizado de acuerdo con el compuesto descrito en el Ejemplo 222 del documento WO02/14271) se disolvió en diclorometano (200 mL). Se añadió ácido trifluoroacético (50 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió al residuo disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido (19,28 g, 30 rendimiento de 93%).

Ejemplo 1 (no según la invención)

2,5-hidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina

35 (1) El compuesto obtenido (2,50 g) en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en THF (100 mL). Se añadió a temperatura ambiente disolución en acetato de etilo (3,0 mL, 4 moles/L) de ácido clorhídrico, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida a 50°C para dar un sólido (2,69 g).

40 (2) El producto (300 mg) mencionado anteriormente se disolvió en un disolvente mixto de agua (150 μL) y etanol (1,0 mL) mediante calentamiento, y la disolución se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título como cristales (144 mg, rendimiento de 48%).

XRD: $5,2^\circ$, $14,3^\circ$, $16,2^\circ$, $21,8^\circ$, $25,2^\circ$.

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS} \cdot 2,3\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 48,35; H, 6,69; N, 15,38; encontrado: C, 48,02; H, 6,60; N, 15,20.

Ejemplo 2 (no según la invención)

45 Dihidrocloruro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina

Se preparó una suspensión en acetato de etilo (3,0 mL) del compuesto del título (60 mg) obtenido en el Ejemplo 1, y la suspensión se calentó a reflujo durante 13 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se secó con aire caliente a 40°C para dar el compuesto del título como cristales (50 mg, rendimiento de 85%).

50 XRD: $5,0^\circ$, $14,8^\circ\text{C}$, $21,0^\circ\text{C}$, $21,5^\circ\text{C}$, $25,2^\circ$.

Análisis calculado para $C_{22}H_{30}N_6OS \cdot 2,0HCl \cdot H_2O$: C, 51,05; H 6,62; N, 16,24; encontrado: C, 50,89; H, 6,58; N, 16,12.

Ejemplo 3

2,5-hidrobromuro de 3- $\{(2S,4S)-4-[4-(3\text{-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il})\text{piperazin-1-il}]\text{pirrolidin-2-ilcarbonil}\}$ tiazolidina

- 5 El compuesto obtenido (5,09 g) en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en etanol (50,9 mL). Se añadió ácido bromhídrico al 48% (5,03 g) a la temperatura de reflujo, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora con agitación, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol (5 mL) y se secó con aire caliente a 45°C para dar el compuesto del título como cristales (6,76 g).

Punto de fusión: 202,0°C (descomposición)

- 10 IR (KBr): 3600-3300 (st), 3116-2850 (st), 2800-2400 (st), 1647 (st), 1592 (m), 1572 (m), 1496 (m), 1450 (m), 1385 (m), 1361 (w), 768 (m), 692 (w).

Ejemplo 4

2,5-hidrobromuro de 3- $\{(2S,4S)-4-[4-(3\text{-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il})\text{piperazin-1-il}]\text{pirrolidin-2-ilcarbonil}\}$ tiazolidina (método de síntesis alternativa para el compuesto del título del Ejemplo 3)

- 15 (1) A una suspensión de triacetoxiborohidruro sódico (13,68 kg) en tolueno (300 L) se añadió acetato de 1-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazina (15,00 kg) y 3- $\{(2S)-1-(1,1\text{-dimetiletiloxycarbonil})-4\text{-oxopirrolidin-2-ilcarbonil}\}$ tiazolidina (14,90 kg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua (90 L) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. La capa de tolueno se separó, se lavó sucesivamente con disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5% (90 L) y agua (90 L) y se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se añadió IPA (224 L) al residuo y se añadió gota a gota ácido bromhídrico al 48% (25,08 kg) a aproximadamente 80°C, y la mezcla se sometió a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se agitó a aproximadamente 60°C durante 1,5 horas, a aproximadamente 40°C durante 2 horas, y después a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con IPA (30 L) y se secó con aire caliente para dar el compuesto del título como un sólido (29,76 kg, rendimiento de 91%).
- 20
- 25 (2) Al sólido obtenido (28,00 kg) en (1) se añadió etanol (168 L) y el sólido se disolvió mediante calentamiento. La disolución se filtró caliente. El recipiente de reacción se lavó con etanol (28 L), y el filtrado y lavado se combinaron. Se añadió agua (3 L) a 67°C, y la mezcla se dejó enfriar y se agitó a 49°C durante 1 hora y después a 20-15°C durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol (28 L) y se secó con aire caliente para dar el compuesto del título como cristales (25,84 kg, rendimiento de 92%).
- 30 XRD: 5,4°, 13,4°, 14,4°, 22,6°, 26,5°.

Ejemplo 5 (no según la invención)

Dihidrobromuro de 3- $\{(2S,4S)-4-[4-(3\text{-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il})\text{piperazin-1-il}]\text{pirrolidin-2-ilcarbonil}\}$ tiazolidina

- 35 (1) El compuesto del título obtenido (130 g) en el Ejemplo 4 se añadió a agua (260 mL) a temperatura ambiente, y el compuesto se disolvió por agitación. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 3,5-hidrato (53,58 g) de cristal de la Forma A del compuesto del título.

XRD: 5,7°, 7,7°, 11,3°, 16,2°, 17,0°.

(2) El hidrato (8,5 g) de cristal de la Forma A obtenido en (1) se añadió a etanol (100 mL, que contenía 2% de agua) a 28-30°C, y el hidrato se disolvió por agitación. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar un hidrato (4,56 g) de cristal de la forma B del compuesto del título.

- 40 XRD: 5,2°, 10,4°, 19,1°, 19,8°, 20,7°.

(3) El hidrato (8,5 g) de cristal de la Forma A obtenido en (1) se añadió a etanol (100 mL, que contenía 2% de agua) a 15-18°C, y el hidrato se disolvió por agitación. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar un hidrato (6,21 g) de cristal de la Forma C del compuesto del título.

XRD: 5,5°, 13,4°, 14,3°, 21,4°, 26,7°.

- 45 Ejemplo experimental 1

Medida de la difracción de rayos-X de polvo

La difracción de rayos-X de polvo de los compuestos del título de los Ejemplos 4 y 5 (el Ejemplo 5 no es según la invención) se midió bajo las siguientes condiciones de medida.

aparato: XRD-6000 fabricado por Shimadzu Corporation

anticátodo: Cu

monocronómetro: grafito

voltaje del tubo: 40 kV

5 corriente eléctrica del tubo: 40 mA

rendija de divergencia: 1°

rendija receptora: 0,15 mm

rendija dispersora: 1°

intervalo de barrido: 2-40° (2θ)

10 rpm de muestra: 60 rpm

Los resultados de medida de la difracción de rayos-X de polvo del compuesto del título del Ejemplo 4 se muestran en la Fig. 1.

Los resultados de medida de la difracción de rayos-X de polvo de cristal de la Forma A del compuesto del título del Ejemplo 5 (no según la invención) se muestran en la Fig. 2.

15 Los resultados de medida de la difracción de rayos-X de polvo de cristal de la Forma B del compuesto del título del Ejemplo 5 (no según la invención) se muestran en la Fig. 3.

Los resultados de medida de la difracción de rayos-X de polvo de cristal de la Forma C del compuesto del título del Ejemplo 5 (no según la invención) se muestran en la Fig. 4.

Ejemplo experimental 2

20 Medida de la higroscopicidad

La higroscopicidad del compuesto del título del Ejemplo 3 se midió en las siguientes condiciones usando un aparato de medida de adsorción de humedad.

aparato: MB-300G fabricado por VTI

temperatura de medida: 25°C

25 intervalo de medida: 0-95% de HR

Los resultados de medida de la higroscopicidad se muestran en la Fig. 5.

El compuesto del título del Ejemplo 3 se sometió a una medida de adsorción de humedad usando un aparato de medida de adsorción de humedad de tipo de presión reducida. Como resultado, se descubrió que el compuesto había mantenido el agua correspondiente a un 1,8-hidrato a HR de 50%, y que era completamente seco a HR de 0%.

30

Ejemplo experimental 3

Medida de solubilidad

(1) Medida de la solubilidad en agua

35 Como método de medida se usó observación visual, que permite la evaluación conveniente de la solubilidad aproximada con una pequeña cantidad de muestra. La temperatura durante la medida fue 37°C. Se tomaron aproximadamente 3 mg del compuesto del título en una botella de muestra con un tapón de rosca, se añadió una disolución de prueba (0,15 mL) y la tapa se atornilló firmemente sobre ella. La muestra se sometió a ultrasonidos durante 1 min para dar una dispersión, que se colocó en un baño de agua de termostato de tipo agitación estabilizado a 37°C y agitado durante 1 hora. Después la disolución se confirmó por observación visual. Como resultado, la solubilidad del compuesto del título del Ejemplo 3 en agua no fue inferior a 20 mg/mL a 37°C.

40

(2) Medida de la solubilidad a pH 9-13

Usando una disolución mixta de NaOH 0,2 molar/NaCl 0,1 molar como una disolución de prueba, la solubilidad del compuesto del título del Ejemplo 3 con un pH de 9-13 a temperatura ambiente se analizó por cromatografía líquida

(HPLC) (n=3). Como resultado, la solubilidad fue 6,4 mg/mL - 8,4 mg/mL. A partir de lo anterior se concluyó que la solubilidad del compuesto del título del Ejemplo 3 era aproximadamente 7 mg/mL.

Tabla 1

Solubilidad del compuesto del título del Ejemplo 3 a cada pH (25°C)	
pH	Solubilidad (mg/mL)
8,81	8,4
11,94	7,2
11,98	7,9
12,10	7,2
12,26	7,8
12,70	6,4
12,99	6,8

5 Aplicabilidad industrial

Una sal de compuesto I o un solvato suyo, y sus cristales polimórficos tienen una o más propiedades seleccionadas de mejor estabilidad, mejor higroscopicidad (delicuescencia), aislamiento rápido del disolvente y fácil producción de preparados, y promueven el desarrollo del compuesto I como un producto farmacéutico.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de 2,5-hidrobromuro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)]piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina, o un hidrato suyo, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción representados por 2θ de 5,4°, 13,4° y 14,4° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno) en un patrón de difracción de rayos-X de polvo.
- 5 2. El cristal de la reivindicación 1, que es un mono- a dihidrato.
3. El cristal de la reivindicación 1, que tiene picos en ángulos de difracción representados por 2θ de 5,4°, 13,4°, 14,4°, 22,6° y 26,5° ($\pm 0,2^\circ$ cada uno) en un patrón de difracción de rayos-X de polvo, o un hidrato suyo.
4. El cristal de la reivindicación 3, que es un mono- a dihidrato.
- 10 5. Un método para producir el cristal de la reivindicación 1, o un hidrato suyo, método que comprende eliminar 1,1-dimetiletiloxycarbonilo de 3-{(2S,4S)-1-(1,1-dimetiletiloxycarbonil)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)]piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina con ácido bromhídrico, y formar simultáneamente una sal.
6. Un método para producir el cristal de la reivindicación 1, o un hidrato suyo, método que comprende cristalizar 2,5-hidrobromuro de 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)]piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina en agua, y/o un disolvente seleccionado de etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo y acetona.
- 15 7. Una composición farmacéutica que comprende el cristal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en forma de polvo, gránulo, comprimido, píldora o cápsula.

FIG. 1

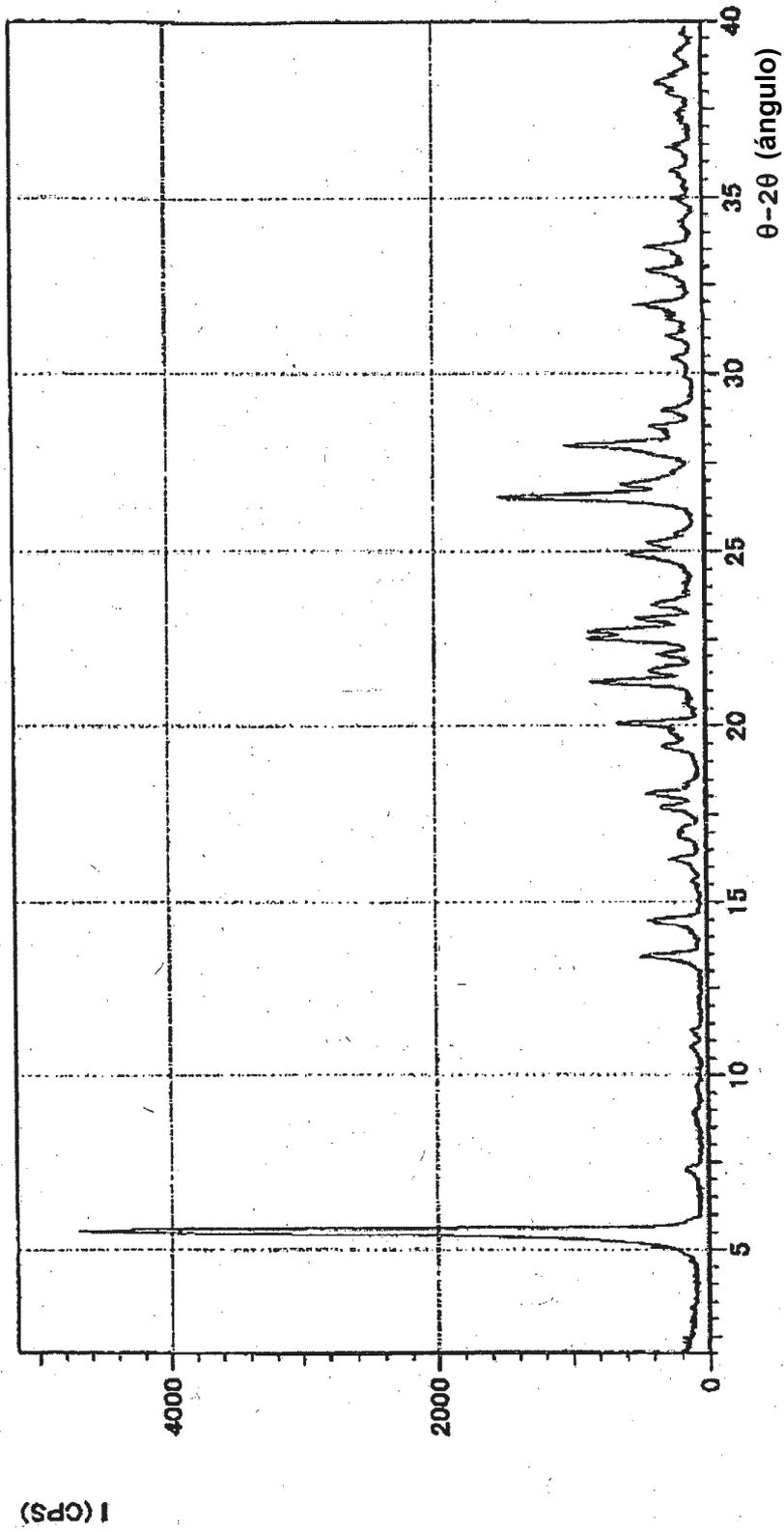


FIG. 2

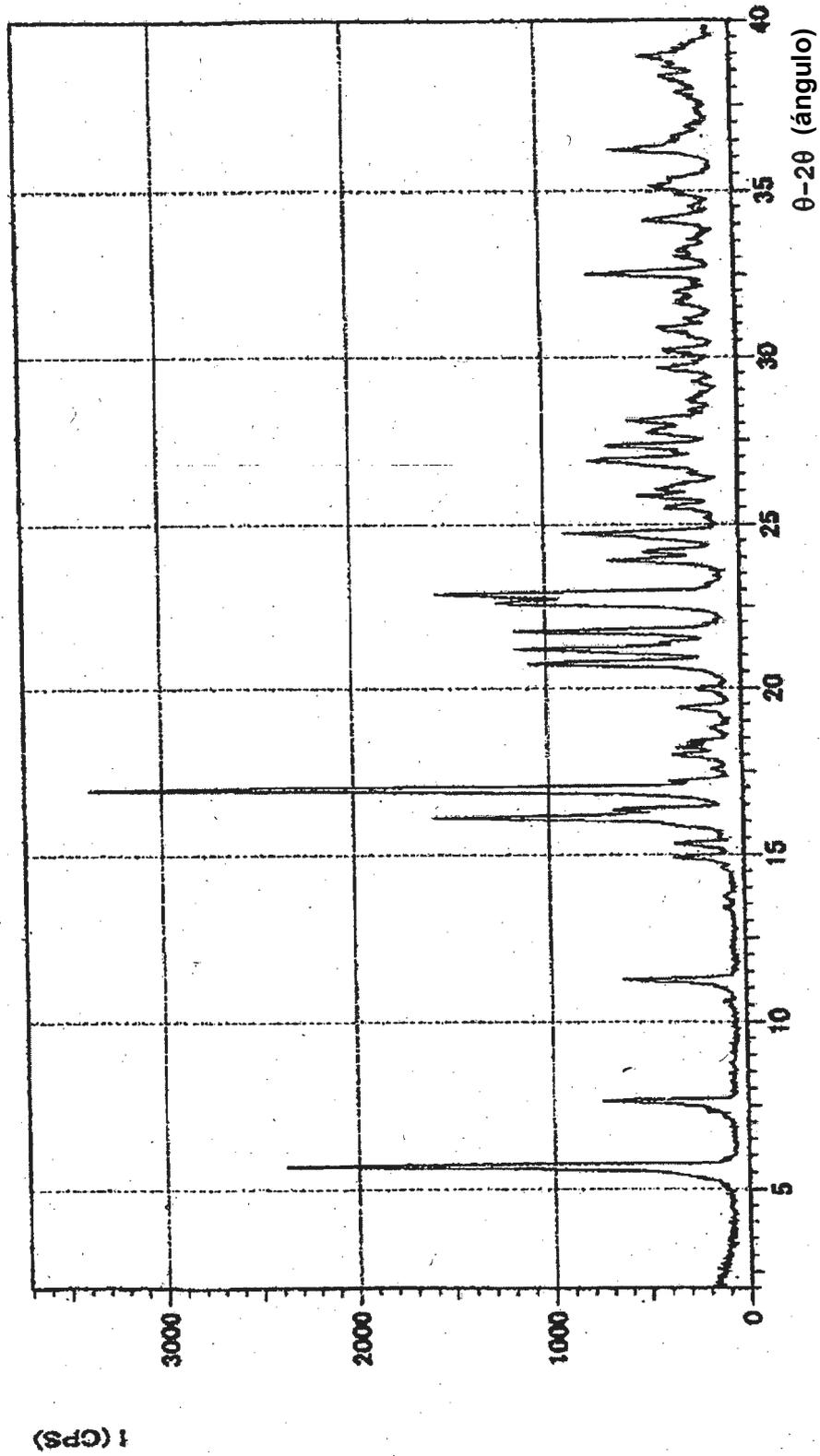


FIG. 3

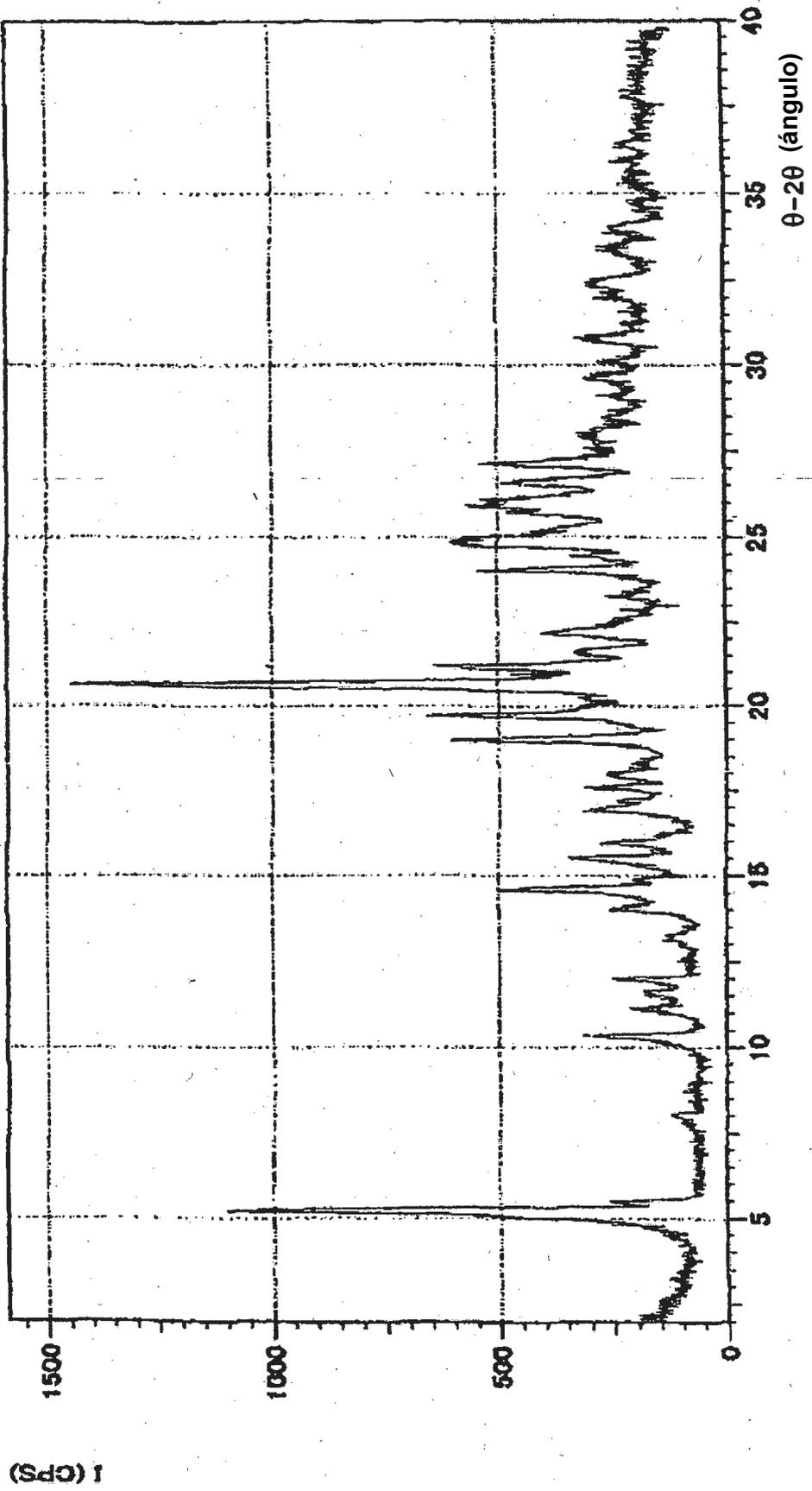


FIG. 4

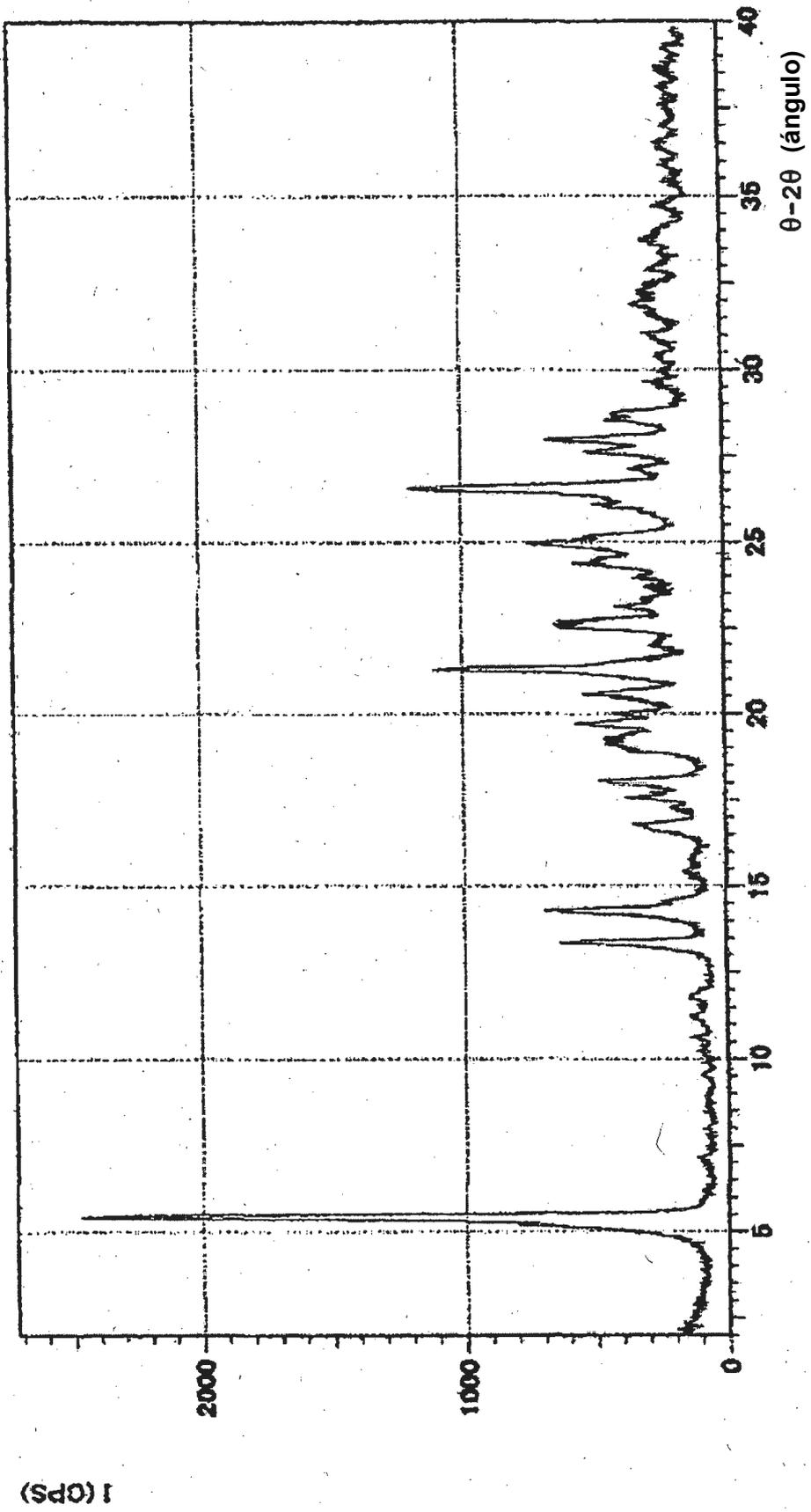


FIG. 5

