

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 350**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07C 59/255 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2014 PCT/CZ2014/000125**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15062562**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2014 E 14815215 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3063151**

54 Título: **Un polimorfo estable de la sal de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[3,4-a]pirazin-7(8H)-il]-1- (2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina con ácido L-tartárico**

30 Prioridad:

01.11.2013 CZ 20130842

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

20.12.2018

73 Titular/es:

**ZENTIVA K.S. (100.0%)
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10 , CZ**

72 Inventor/es:

**RICHTER, JINDRICH;
LEHNERT, PETR;
JARRAH, KAMAL;
DAMMER, ONDREJ y
KREJCIK, LUKAS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 694 350 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

Un polimorfo estable de la sal de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[3,4- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina con ácido L-tartárico

5 **Campo técnico**

La (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (sitagliptina) se utiliza para el tratamiento y la prevención de enfermedades y afecciones que están influidas por los inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Un ejemplo típico es la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad o la presión arterial alta. En farmacología, la sitagliptina se utiliza en forma de la sal con ácido fosfórico.

Antecedentes en la técnica

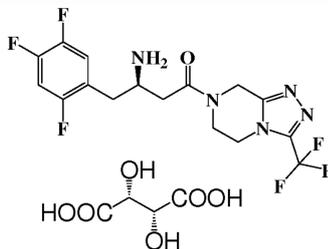
Los documentos de patente estadounidense US 6699871 (publicada en 2004) y patente internacional WO 2003/004498 describen derivados de beta-amino tetrahidrotiazol[4,3- α]pirazina que son fuertes inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Los dos documentos de patente mencionados también mencionan particularmente (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (sitagliptina). El alcance de los documentos de patente mencionados comprende generalmente también sales. Sin embargo, los documentos de patente mencionados no mencionan ninguna sal en particular.

Algunas sales farmacéuticamente aceptables de sitagliptina y su preparación se describen en las solicitudes de patente EP 1 654 263 (2004), EP 1 909 776 (2006) y WO2009/085990. La solicitud de patente WO 2005/072530 se refiere a otras sales de sitagliptina, incluyendo la sal con ácido tartárico y su forma cristalina.

Divulgación de la invención

La invención proporciona un nuevo polimorfo estable (Forma Z1) de la sal de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (sitagliptina) con ácido L-tartárico, de fórmula 1, que es una forma muy adecuada de principio activo farmacéutico de medicamentos destinados especialmente al tratamiento de la diabetes tipo 2.

Fórmula 1.



La invención proporciona además un método de preparación de un polimorfo estable (Forma Z1) de la sal de sitagliptina con ácido L-tartárico, así como su uso para la preparación de una composición farmacéutica.

Descripción detallada de la invención

La presente invención introduce un nuevo polimorfo estable (Forma Z1) de la sal de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (sitagliptina) con ácido L-tartárico, que se caracteriza por las siguientes reflexiones en el patrón del polvo de rayos X: 5,9; 9,8; 14,2; 19,5; 23,8 y 26,2 \pm 0,2 $^{\circ}$ 2-theta, en los siguientes parámetros: radiación utilizada CuK α (λ = 1,542 Å = 0,1542 nm, voltaje de excitación: 45 kV, corriente del ánodo: 40 mA, intervalo medido: 2 - 40 $^{\circ}$ 2 θ , incremento: 0,01 $^{\circ}$ 2 θ). La forma cristalina mencionada de la sal de sitagliptina con ácido L-tartárico presenta preferentemente el punto de fusión de 201 a 204 $^{\circ}$ C.

El polimorfismo, aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares (solvatos, co-cristales, compuestos de coordinación). Compuestos como las sales de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (sitagliptina) pueden crear formas más cristalinas que tienen diferentes características físicas manifestadas, p.ej., por un diferente punto de fusión, patrón de difracción de rayos X, registro del análisis termogravimétrico ("ATG") o calorimetría diferencial de barrido ("CDB"). Los polimorfos individuales también presentan diferentes estabilidades. Las formas menos estables pueden pasar a formas cristalinas más estables en condiciones adecuadas.

Una de las características más importantes de los compuestos farmacéuticos activos es su solubilidad en agua, que influye en gran medida en su disponibilidad biológica. Diferentes formas cristalinas del mismo compuesto farmacéutico pueden tener, y en la mayoría de los casos tienen también diferentes solubilidades y, por lo tanto, también diferentes disponibilidades biológicas. Por estas razones, es absolutamente necesario garantizar, además de la estabilidad química del compuesto farmacéutico, también la estabilidad de la forma cristalina en particular.

Al estudiar las propiedades de las sales de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4 triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (sitagliptina), se ha obtenido con éxito un polimorfo bastante nuevo (Forma Z1) de la sal de (2R)-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (sitagliptina) con ácido L-tartárico, caracterizado por las siguientes reflexiones en el patrón de polvo de rayos X: 5,9; 9,8; 14,2; 19,5; 23,8 y $26,2 \pm 0,2$ ° 2-theta. Se ha descubierto sorprendentemente en posteriores experimentos que la forma cristalina descrita anteriormente de esta sal (publicada en la patente internacional WO 2005/072530), caracterizada por las siguientes reflexiones en el patrón de polvo de rayos X: 5,8; 12,9; 16,1; 18,0; 21,3; 23,4 y $26,2 \pm 0,2$ ° 2-theta, era significativamente menos estable que la nueva forma cristalina (Forma Z1) de la sal de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (sitagliptina) con ácido L-tartárico, que han descubierto los autores de la invención, caracterizada por las siguientes reflexiones en el patrón de polvo de rayos X: 5,9; 9,8; 14,2; 19,5; 23,8 y $26,2 \pm 0,2$ ° 2-theta. Se ha descubierto de manera bastante inesperada que ya en caso de una contaminación considerable del polimorfo original mediante la forma cristalina más estable nueva de los autores de la invención (Forma Z1) se produce una transformación muy rápida del polimorfo original al polimorfo más estable nuevo de la invención (Forma Z1), caracterizado por las siguientes reflexiones en el patrón de polvo de rayos X: 5,9; 9,8; 14,2; 19,5; 23,8 y $26,2 \pm 0,2$ ° 2-theta, incluso en condiciones en las que la forma cristalina original se caracteriza por las siguientes reflexiones en el patrón del polvo de rayos X: 5,8; 12,9; 16,1; 18,0; 21,3; Se preparan 23,4 y $26,2 \pm 0,2$ ° 2-theta.

El nuevo polimorfo estable de L-tartrato de sitagliptina (Forma Z1) puede prepararse convenientemente por disolución de la base libre de sitagliptina en una mezcla de propan-2-ol y metanol, disolviendo ácido L-tartárico en agua y manteniendo la mezcla preparada a una temperatura comprendida entre 40 y 60 °C, preferentemente 50 °C. Una realización especialmente ventajosa comprende la adición de una pequeña cantidad del polimorfo Z1 previamente preparado a una solución de la base libre de sitagliptina o a la solución de ácido L-tartárico, inmediatamente antes de mezclar la solución de sitagliptina con la solución de ácido L-tartárico. Una etapa favorable para la preparación del polimorfo estable de L-tartrato de sitagliptina (Forma Z1) es calentar esta mezcla a una temperatura elevada, especialmente a una temperatura en el intervalo de 25 °C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado o una mezcla de disolventes a la presión determinada, particularmente a una temperatura entre 50 y 82 °C o calentamiento repetido hasta esta temperatura.

El nuevo polimorfo estable de L-tartrato de sitagliptina (Forma Z1) también puede prepararse convenientemente a través de un proceso que comprende el calentamiento de la suspensión de L-tartrato obtenida según el proceso de la patente internacional WO 2005/072530, es decir, caracterizada por las siguientes reflexiones en el patrón de polvo de rayos X: 5,8; 12,9; 16,1; 18,0; 21,3; 23,4 y $26,2 \pm 0,2$ ° 2-Theta, con una pequeña adición de L-tartrato de sitagliptina (Forma Z1) a una temperatura en el intervalo de 25 °C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado o una mezcla de disolventes a una presión determinada, particularmente a una temperatura entre 50 y 82 °C o calentamiento repetido hasta esta temperatura.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: Registro CDB de la Forma Z1 de L-tartrato de sitagliptina
 Fig. 2: Registro ATG de la Forma Z1 de L-tartrato de sitagliptina
 Fig. 3: Patrón de difracción de rayos X del polimorfo Z1 de L-tartrato de sitagliptina
 Fig. 4: Patrón de difracción de rayos X del L-tartrato de sitagliptina descrito en la patente internacional WO 2005/072530

Lista de métodos de análisis

Rayos X

Parámetros de medición de XRPD: Se midió el patrón de difracción utilizando un difractómetro pananalítico X'PERT PRO MPD, radiación utilizada CuK α ($\lambda = 1,542 \text{ \AA} = 0,1542 \text{ nm}$), voltaje de excitación: 45 kV, corriente de ánodo: 40 mA, intervalo medido: 2 - 40 ° 2 θ , incremento: 0,01 ° 2 θ . Para la medición se utilizó una muestra de polvo plano que se colocó sobre una placa de Si. Para el ajuste de las hendiduras de divergencia programables del equipo óptico primario con el área irradiada de la muestra de 10 mm, se utilizaron hendiduras de Soller de 0,02 radios y una hendidura anti-difusión de 1/4 °. Para el ajuste del equipo óptico secundario se utilizaron un detector X'Celerator con apertura máxima de la ranura de detección, ranuras de Soller de 0,02 radios y una ranura de anti-difusión de 5,0 mm.

CDB

Los registros de la calorimetría diferencial de barrido se midieron utilizando un dispositivo CDB Pyris 1 de Perkin Elmer. La carga de la muestra en un recipiente Al convencional (20 μ l.) fue entre 3 y 4 mg y la velocidad de calentamiento fue de 10 °C/min. El programa de temperatura que se utilizó consistió en 1 min de estabilización a la temperatura de 50 °C y a continuación, el calentamiento hasta 250 °C a la velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Se utilizó N₂ 4.0 como gas vehiculo a un caudal de 20 ml/min.

ATG:

Se midió el registro termogravimétrico (ATG) utilizando un dispositivo Perkin Elmer ATG 6. Se pesaron las muestras en recipientes de cerámica y se midieron en una corriente de nitrógeno (4N₂ 20 ml/min). Las mediciones de ATG se realizaron en el rango de temperatura de 20 °C a 250 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El peso de las muestras varió en torno a 20,9 mg.

Ejemplos10 *Ejemplo 1— ejemplo de referencia*

Preparación de la sal de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina con ácido L-tartárico de acuerdo con la patente internacional WO2005/072530 (página 15, Ejemplo 2)

15 Se disolvió base libre de sitagliptina (9 g) se disolvió en 450 ml de propan-2-ol calentando hasta 50 °C. Se añadió ácido L-tartárico disuelto en agua desmineralizada (3,37 g en 45 ml) a la solución transparente. Se agitó la suspensión espesa blanca que se separó al cabo de unos minutos a 60 °C durante 18 horas. Después del enfriamiento y la filtración, se lavó la sal de sitagliptina con ácido tartárico obtenida con propan-2-ol y se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvieron 12 g de un producto incoloro con un contenido de agua de 1,6 %. Se caracterizó por XRPD el polimorfo obtenido.

Tabla de picos de difracción:

Pos.[° 2Th.]	Espaciado d[Nm]	Rel. Int.[%]
5,82	1,5166	100,0
8,01	1,1036	18,1
8,96	0,9866	20,6
11,66	0,7585	32,4
12,93	0,6840	40,2
13,99	0,6324	36,6
15,26	0,5801	33,8
16,05	0,5519	78,9
17,17	0,5161	87,2
17,99	0,4926	92,0
18,62	0,4761	42,8
20,45	0,4340	34,4
21,35	0,4159	68,5
21,74	0,4085	23,6
23,43	0,3794	59,0
25,80	0,3451	92,4
26,17	0,3402	94,5
28,26	0,3156	21,9
31,81	0,2811	14,4
32,33	0,2767	13,9
37,75	0,2381	15,3

25 *Ejemplo 2*

Preparación del nuevo polimorfo (Forma Z1) de la sal de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina con ácido L-tartárico

30 Se disolvió la base libre de sitagliptina (9 g) en una mezcla de 400 ml de propan-2-ol y 50 ml de metanol calentando hasta 50 °C. Se añadió ácido L-tartárico disuelto en agua desmineralizada (3,37 g en 45 ml) a la solución transparente. Se agitó la suspensión espesa blanca que se separó al cabo de unos pocos minutos a 50 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió a una velocidad de 5 °C/hora hasta la temperatura ambiente (20 °C). Tras el enfriamiento y la filtración, se lavó la sal de sitagliptina con ácido tartárico obtenida con una pequeña cantidad de propan-2-ol y se secó en un secador de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 11,8 g de un producto incoloro con un contenido de agua de 1,7 %. Se caracterizó el polimorfo obtenido Z1 por XRPD CDB y ATG.

Tabla de picos de difracción:

Pos.[° 2Th.]	Espaciado d[Nm]	Rel. Int.[%]
5,93	1,4880	63,5
8,37	1,0557	5,1
9,82	0,8999	30,9

11,88	0,7443	15,6
13,08	0,6766	6,0
14,23	0,6219	100,0
15,61	0,5673	37,9
15,97	0,5545	24,6
16,79	0,5277	17,5
17,51	0,5060	21,0
17,86	0,4963	17,2
18,22	0,4865	15,4
19,00	0,4667	15,6
19,52	0,4545	73,6
20,93	0,4241	11,2
21,65	0,4102	17,2
23,82	0,3733	57,7
25,16	0,3537	20,8
26,17	0,3403	94,5
27,29	0,3265	9,7
27,93	0,3192	19,4
31,85	0,2808	7,0

Ejemplo 3

5 Preparación de la sal de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina con ácido L-tartárico (Forma Z 1).

10 Se disolvió la base libre de sitagliptina (9 g) en 450 ml de propan-2-ol calentando hasta 50 °C. Se añadieron 50 mg del polimorfo Z1 preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 a la solución transparente y, a continuación, se añadió ácido L-tartárico disuelto en agua desmineralizada (3,37 g en 45 ml). Se agitó la suspensión espesa blanca que se separó muy rápidamente a 60 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió a una velocidad de 5 °C/min hasta la temperatura ambiente (20 °C). Tras el enfriamiento y la filtración, se lavó la sal de sitagliptina con ácido L-tartárico obtenida con una pequeña cantidad de propan-2-ol y se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvieron 12 g de un producto incoloro con un contenido de agua de 1,7 %. Se caracterizó el polimorfo obtenido por XRPD, CDB y ATG.

15 *Ejemplo 4*

Preparación de la sal de ((2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina con ácido L-tartárico (mezcla de formas)

20 Se suspendió la sal de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina con ácido L-tartárico preparada de acuerdo con el *Ejemplo 1* (de acuerdo con la patente internacional WO 2005/072530) (2 g) en propan-2-ol (50 ml) y se calentó la suspensión hasta 50 °C con agitación constante. Se añadió el polimorfo Z1 (0,1 g) preparado de acuerdo con el *Ejemplo 2* a la suspensión blanca. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos y, después de enfriar a 20 °C, se separó por filtración el producto y se lavó con una pequeña cantidad de propan-2-ol. Se secó el producto obtenido en un secador de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 1,9 g de una mezcla de formas, enriqueciéndose la Forma Z1 considerablemente.

Ejemplo 5

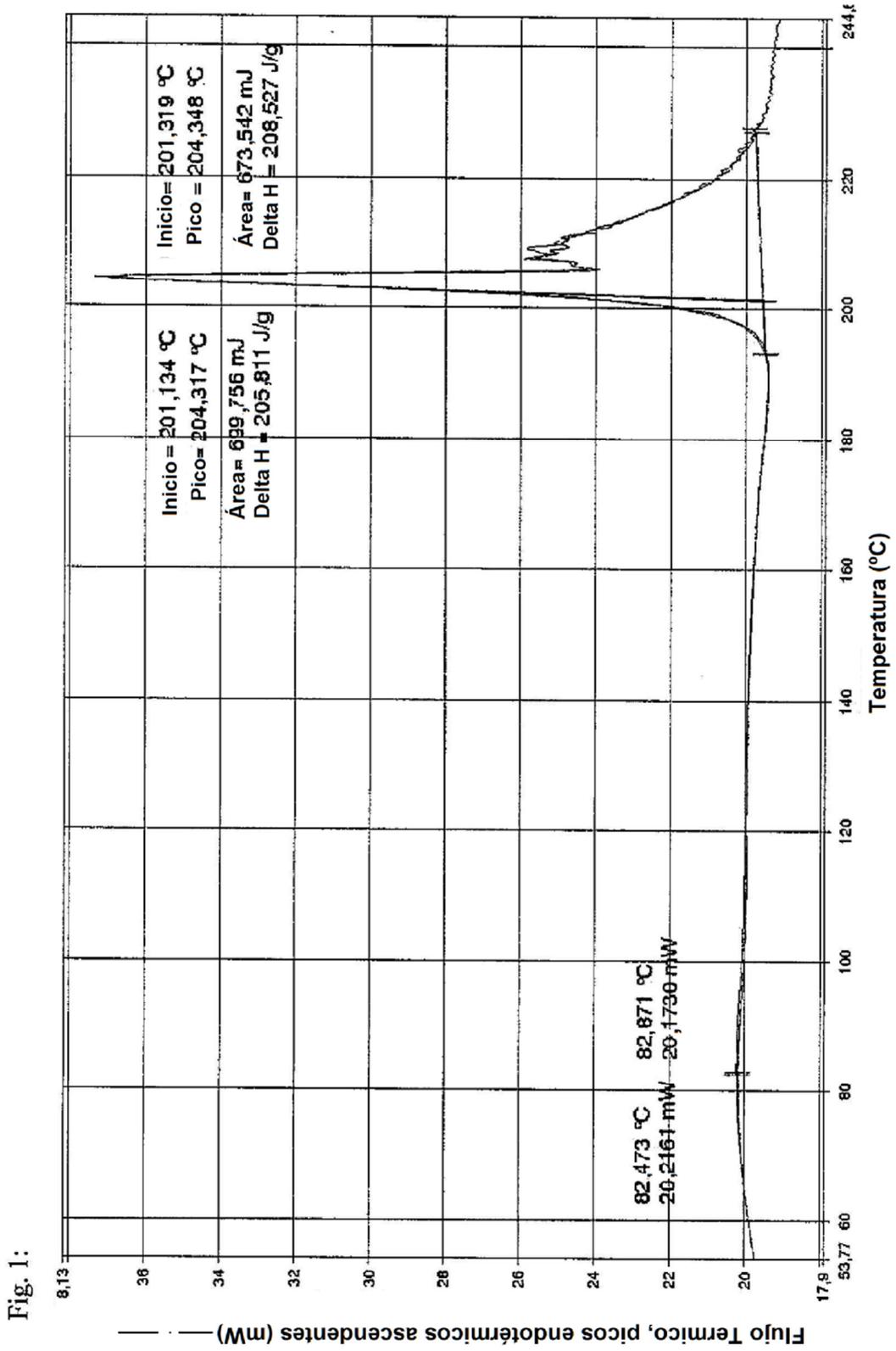
30 Preparación de la sal de ((2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3- α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina con ácido L-tartárico (Forma Z1).

35 Se suspendió la mezcla de las formas polimórficas de L-tartrato de sitagliptina preparada de acuerdo con el *Ejemplo 4* (1,1 g) en 2 ml de agua desmineralizada. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente (20 °C) durante 5 minutos y a continuación, se diluyó con 20 ml de propan-2-ol. Se calentó la suspensión espesa hasta 60 °C. A esta temperatura, se agitó durante 10 minutos y a continuación se enfrió a una velocidad de 20 °C/hora hasta la temperatura ambiente (20 °C). Se separó por filtración el producto y se lavó con una pequeña cantidad de propan-2-ol. Se secó el producto obtenido en un secador de vacío a 40 °C. Se obtuvo 1,0 de la Forma pura Z1 con un contenido de agua de 1,6 %. Se caracterizó el polimorfo obtenido por XRPD, CDB y ATG.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina de la sal de sitagliptina con ácido L-tartárico, **caracterizada por** las siguientes reflexiones en el patrón de polvo de rayos X: 5,9; 9,8; 14,2; 19,5; 23,8 y $26,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, utilizando la radiación $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,542 \text{ \AA}$.
2. La forma cristalina de la sal de sitagliptina con ácido L-tartárico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** su punto de fusión es de 201 a 204 °C.
- 10 3. Una sal de sitagliptina con ácido L-tartárico **caracterizada por que** exhibe la presencia de la forma cristalina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2.
- 15 4. Un proceso para preparar la forma cristalina de L-tartrato de sitagliptina, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** se disuelve la base libre de sitagliptina en una mezcla de propan-2-ol y metanol, se disuelve ácido L-tartárico en agua y se mantiene la mezcla preparada a una temperatura de 40 a 60 °C, preferentemente 50 °C.
- 20 5. Un proceso para preparar la forma cristalina de L-tartrato de sitagliptina, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** se calienta la suspensión de L-tartrato de sitagliptina **caracterizada por** las siguientes reflexiones en el patrón de polvo de rayos X: 5,8; 12,9; 16,1; 18,0; 21,3; 23,4 y $26,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta con una pequeña adición de L-tartrato de sitagliptina, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, a una temperatura en el intervalo de 25 °C al punto de ebullición del disolvente utilizado o una mezcla de disolventes, preferentemente, a una temperatura entre 50 y 82 °C, o se calienta repetidamente a esta temperatura.
- 25 6. Uso de la forma cristalina de L-tartrato de sitagliptina, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de una composición farmacéutica.



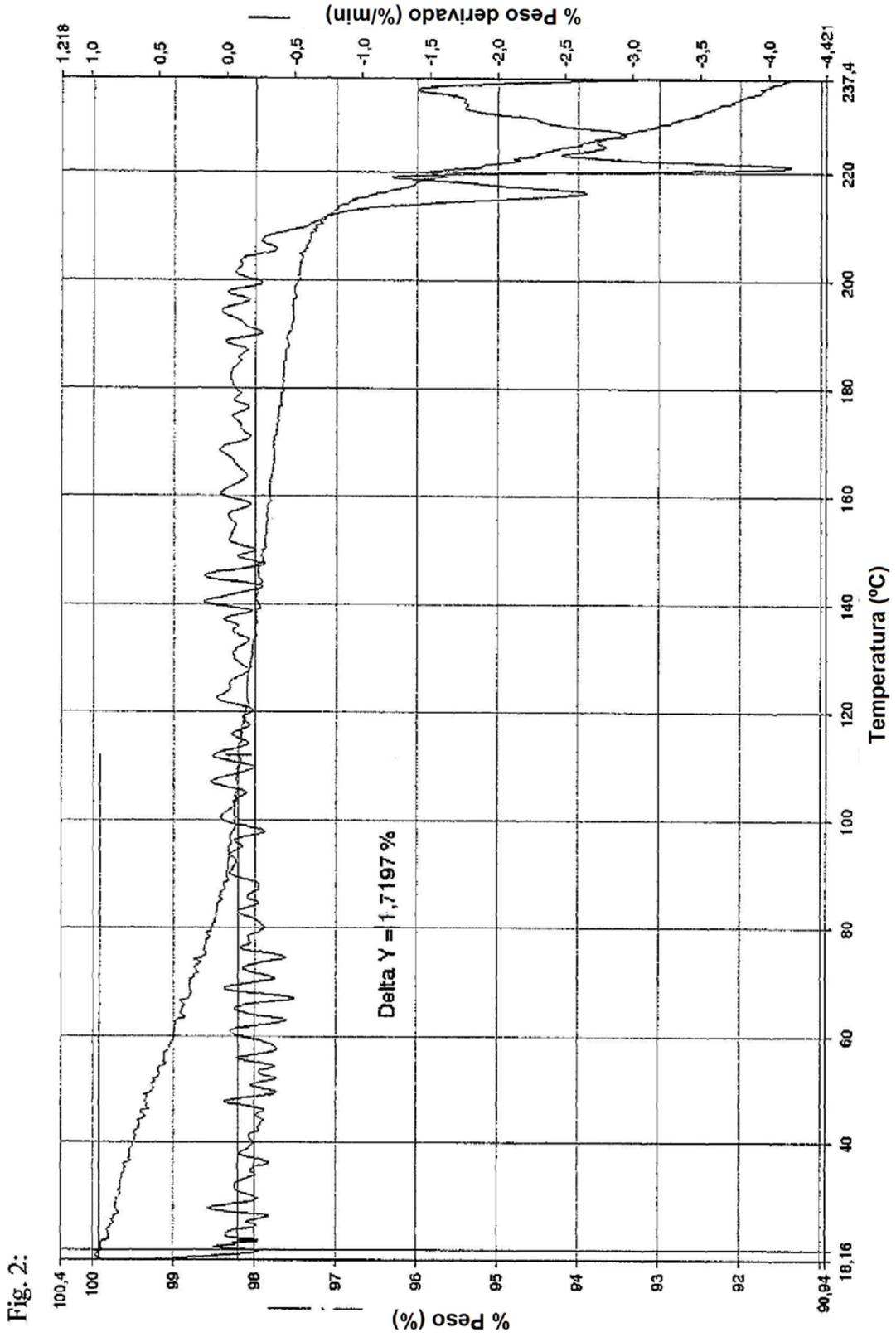
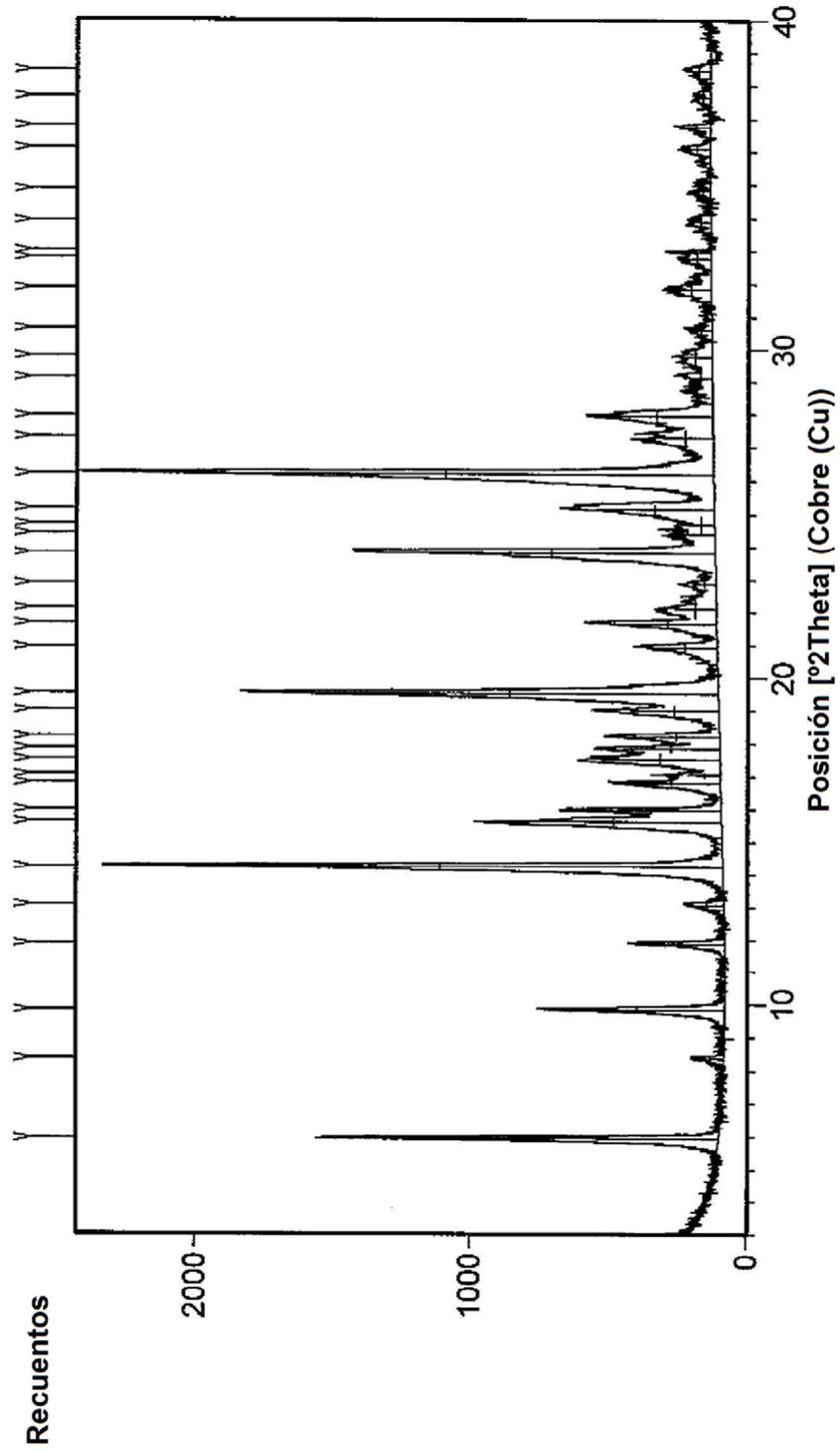


Fig. 3:



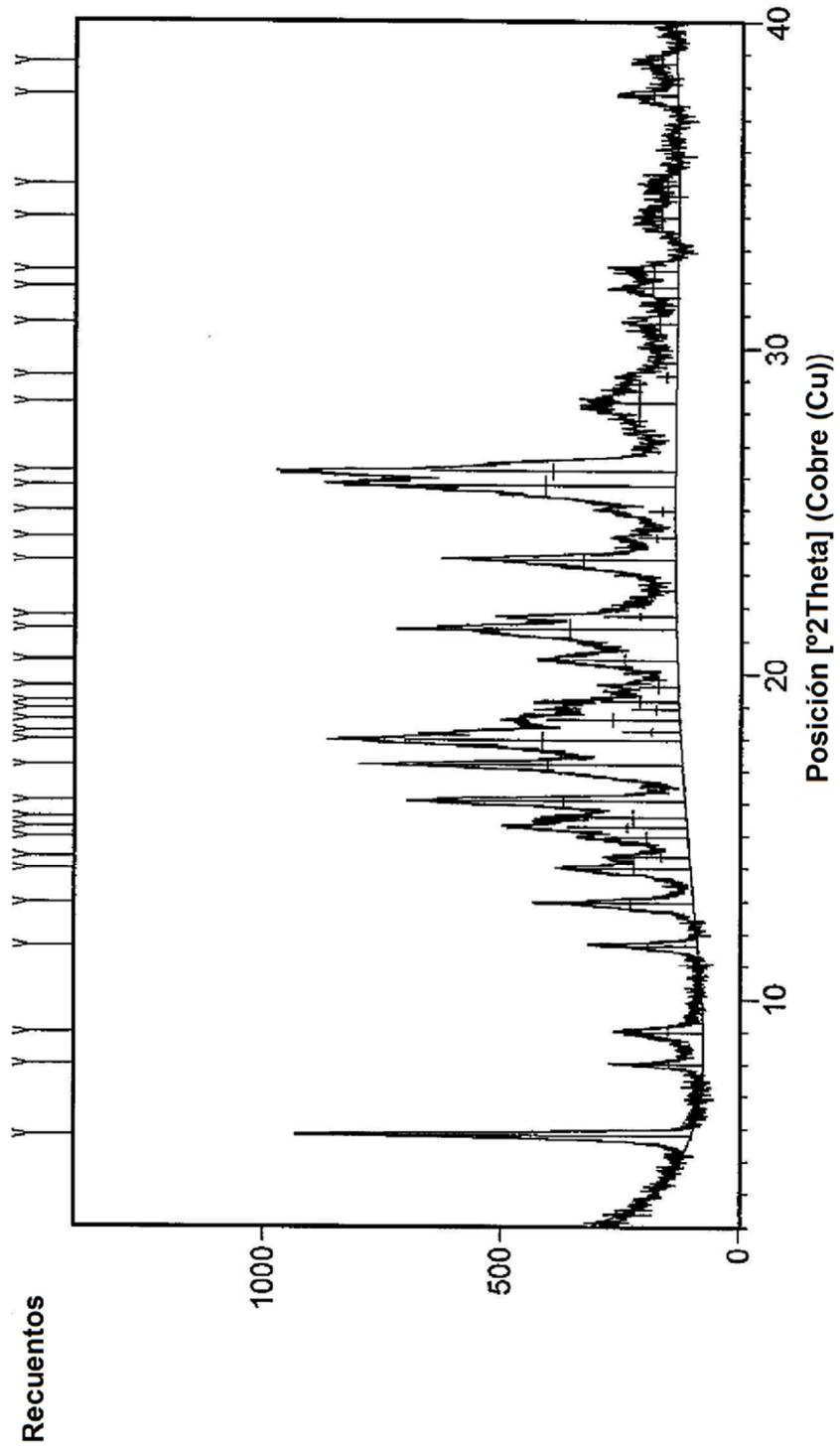


Fig. 4: