

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 675**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2013 PCT/EP2013/065736**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14016381**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2013 E 13740309 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2877460**

54 Título: **Complejo cristalino de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, métodos para su preparación y el uso del mismo para la preparación de medicamentos**

30 Prioridad:

26.07.2012 EP 12177944

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

26.12.2018

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**ECKHARDT, MATTHIAS;
BUTZ, TANJA;
HIMMELSBACH, FRANK y
MARTIN, HANS-JUERGEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 694 675 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).

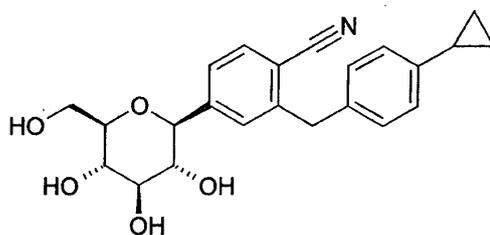
DESCRIPCIÓN

Complejo cristalino de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, métodos para su preparación y el uso del mismo para la preparación de medicamentos

La invención se refiere a un método de preparación de un complejo cristalino de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno.

Antecedentes de la invención

El compuesto 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (en lo sucesivo denominado "compuesto A") se describe en los documentos WO 2007/093610 y WO 2007/128749 y tiene la estructura química de acuerdo con la fórmula A



A

Los compuestos descritos en los mismos tienen un efecto inhibitor valioso sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2. El método de fabricación del compuesto A como se describe en el presente documento no produce una forma cristalina.

Una determinada actividad farmacéutica es, por supuesto, el requisito previo básico que ha de satisfacer un agente farmacéuticamente activo antes de que el mismo se apruebe como un medicamento en el mercado. Sin embargo, existe una diversidad de requisitos adicionales que un agente farmacéuticamente activo debe satisfacer. Estos requisitos se basan en diversos parámetros que están relacionados con la naturaleza del principio activo en sí. Sin ser restrictivos, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad del agente activo en diversas condiciones ambientales, su estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad del agente activo en las composiciones medicamentosas finales. La sustancia farmacéuticamente activa utilizada para preparar las composiciones farmacéuticas debe ser lo más pura posible y su estabilidad en el almacenamiento a largo plazo debe garantizarse en diversas condiciones ambientales. Esto es esencial para evitar el uso de composiciones farmacéuticas que contengan, además del principio activo real, productos de descomposición de los mismos, por ejemplo. En dichos casos, el contenido de principio activo en el medicamento puede ser inferior al especificado.

La distribución uniforme del medicamento en la formulación es un factor crítico, en particular cuando el medicamento debe administrarse en dosis bajas. Para garantizar una distribución uniforme, el tamaño de partícula del principio activo puede reducirse a un nivel adecuado, por ejemplo, mediante molienda. Puesto que la descomposición del principio farmacéuticamente activo como efecto secundario de la molienda (o micronización) debe evitarse en la medida de lo posible, a pesar de las duras condiciones necesarias durante el proceso, es esencial que el principio activo sea altamente estable durante todo el proceso de molienda. Solo si el principio activo es suficientemente estable durante el proceso de molienda, es posible producir una formulación farmacéutica homogénea que siempre contenga la cantidad especificada de principio activo de una manera reproducible.

Otro problema que puede surgir en el proceso de molienda para preparar la formulación farmacéutica deseada es la entrada de energía provocada por este proceso y la tensión en la superficie de los cristales. Esto puede, en ciertas circunstancias, conducir a cambios polimórficos, a la amorfización o a un cambio en la red cristalina. Puesto que la calidad farmacéutica de una formulación farmacéutica requiere que el principio activo siempre tenga la misma morfología cristalina, la estabilidad y las propiedades del principio activo cristalino también están sujetas a requisitos estrictos desde este punto de vista.

La estabilidad de un principio farmacéuticamente activo también es importante en las composiciones farmacéuticas para determinar la vida útil del medicamento particular; la vida útil es el tiempo durante el cual puede administrarse el medicamento sin ningún riesgo. La alta estabilidad de un medicamento en las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en diversas condiciones de almacenamiento es, por tanto, una ventaja adicional tanto para el paciente como para el fabricante.

La absorción de humedad reduce el contenido de principio farmacéuticamente activo como resultado del aumento de peso provocado por la captación de agua. Las composiciones farmacéuticas con tendencia a absorber humedad deben protegerse de la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo, mediante la adición de agentes de secado adecuados o mediante el almacenamiento del fármaco en un ambiente donde esté protegido de la humedad.

Preferentemente, por tanto, un principio farmacéuticamente activo debe ser, en el mejor de los casos, ligeramente higroscópico.

5 Además, la disponibilidad de una forma cristalina bien definida permite la purificación de la sustancia farmacológica por recristalización.

10 Aparte de los requisitos indicados anteriormente, en general debe tenerse en cuenta que cualquier cambio en el estado sólido de una composición farmacéutica que sea capaz de mejorar su estabilidad física y química proporciona una ventaja significativa sobre formas menos estables del mismo medicamento.

15 El objetivo de la invención es, por tanto, proporcionar una nueva forma cristalina estable del compuesto A que cumpla con los requisitos importantes impuestos a las sustancias farmacéuticamente activas como los mencionados anteriormente.

15 Objeto de la invención

En un aspecto de referencia, la presente divulgación se refiere a un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales y 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno.

20 A la luz de la eficacia farmacéutica del compuesto A y de las propiedades fisicoquímicas ventajosas del complejo cristalino, un segundo aspecto de referencia de la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica o medicamento que comprenda uno o más complejos cristalinos definidos anteriormente en el presente documento anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento.

25 Un aspecto de referencia adicional de la presente divulgación se refiere al complejo cristalino para su uso como un medicamento.

30 En un aspecto de referencia adicional, la presente divulgación se refiere a un uso de uno o más complejos cristalinos definidos anteriormente en el presente documento anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones que puedan verse influenciadas mediante la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, preferentemente SGLT2.

35 En un aspecto de referencia adicional, la presente divulgación se refiere a un uso de uno o más complejos cristalinos definidos anteriormente en el presente documento o en lo sucesivo en el presente documento para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2.

40 En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para fabricar uno o más complejos cristalinos definidos anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo en el presente documento, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- (a) preparar una solución de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno y el uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o una mezcla de disolventes;
- (b) almacenar la solución para separar por precipitación el complejo cristalino de la solución;
- 45 (c) retirar el precipitado de la solución; y
- (d) secar el precipitado opcionalmente hasta que se haya retirado cualquier exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes,

50 opcionalmente, inducir la cristalización, preferentemente (i) por medios mecánicos tales como rayar o frotar la superficie de contacto del recipiente de reacción, por ejemplo, con una varilla de vidrio o (ii) por inoculación con cristales semilla; y

caracterizado porque el complejo cristalino es un complejo (1:1) entre 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno y L-prolina y caracterizado porque el complejo cristalino es un hidrato cristalino, y caracterizado porque la relación molar del complejo cristalino de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno y L-prolina con agua cristalina es de 1:1, y caracterizado porque los disolventes se seleccionan entre el grupo que consiste en etanol, isopropanol, agua, más preferentemente mezclas de etanol con agua y/o isopropanol con agua, y

60 caracterizado porque el complejo cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 20,28, 21,14 y 21,64 grados 2θ (± 0,1 grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación CuK_{α1}.

Se hacen evidentes aspectos adicionales de la presente invención para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada de la invención y los ejemplos.

65

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X de polvo del complejo cristalino entre el compuesto A y L-prolina.

- 5 La Figura 2 muestra la determinación del punto de fusión a través de CDB y de la pérdida de peso a través de TG del complejo cristalino entre el compuesto A y L-prolina.

Descripción detallada de la invención

- 10 Sorprendentemente, se ha descubierto que existe un complejo cristalino entre un aminoácido natural y el compuesto A. Un complejo de este tipo satisface los requisitos importantes mencionados anteriormente en el presente documento. En consecuencia, en un aspecto de referencia, la presente divulgación se refiere a un complejo cristalino entre el compuesto A y uno o más aminoácidos naturales.

- 15 En un aspecto de referencia, el aminoácido natural está presente en su forma enantiomérica (D) o (L), mucho más preferentemente como el enantiómero (L).

- Además, esos complejos cristalinos comprendidos por un aspecto de referencia de la presente divulgación que se forman entre el compuesto A y un aminoácido natural, mucho más preferentemente entre el compuesto A y el enantiómero (L) de un aminoácido natural.
- 20

En un aspecto de referencia, los aminoácidos se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilalanina y prolina, en particular (L)-prolina y (L)-fenilalanina.

- 25 De acuerdo con un aspecto de referencia, el complejo cristalino se caracteriza porque el aminoácido natural es prolina, en particular (L)-prolina.

- En un aspecto de referencia, la relación molar del compuesto A y el aminoácido natural está en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3; más específicamente de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1,5, incluso más específicamente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1:1,2, mucho más específicamente aproximadamente 1:1. A continuación, se hace referencia a una realización de este tipo como "complejo (1:1)" o "complejo 1:1".
- 30

- Por tanto, en un aspecto de referencia, un complejo cristalino de acuerdo con la presente divulgación es un complejo (1:1) entre el compuesto A y prolina; en particular del compuesto A y L-prolina.
- 35

De acuerdo con un aspecto de referencia, el complejo cristalino, en particular el complejo 1:1 del compuesto A con L-prolina, es un hidrato.

- 40 Específicamente, la relación molar del complejo cristalino y agua está en el intervalo de aproximadamente 1:0 a 1:3; más específicamente de aproximadamente 1:0 a 1:2, incluso más específicamente de aproximadamente 1:0,5 a 1:1,5, mucho más específicamente de aproximadamente 1:0,8 a 1:1,2, en particular aproximadamente 1:1.

- 45 El complejo cristalino del compuesto A con prolina, en particular del compuesto A con L-prolina y agua, puede identificarse y distinguirse de otras formas cristalinas por medio de sus patrones característicos de difracción de rayos X de polvo (DRXP).

- Dicho complejo cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 20,28, 21,14 y 21,64 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza mediante radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.
- 50

- En particular, dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 4,99, 20,28, 21,14, 21,64 y 23,23 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.
- 55

Más específicamente dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 4,99, 17,61, 17,77, 20,28, 21,14, 21,64, 23,23 y 27,66 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

- 60 Incluso más específicamente dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 4,99, 15,12, 17,61, 17,77, 18,17, 20,28, 21,14, 21,64, 23,23 y 27,66 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

- Incluso más específicamente, el complejo cristalino del compuesto A y L-prolina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, realizado usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$, que comprende picos en grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) contenidos en la Tabla 1.
- 65

Tabla 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo del complejo cristalino del compuesto A y L-prolina (solo se enumeran picos de hasta 30 ° en 2θ):

2θ [°]	valor d [Å]	Intensidad I/I ₀ [%]
4,99	17,68	39
7,01	12,61	6
8,25	10,70	11
9,95	8,88	12
13,15	6,73	30
13,33	6,64	10
14,08	6,28	4
15,12	5,85	32
16,40	5,40	12
16,49	5,37	13
17,11	5,18	6
17,61	5,03	32
17,77	4,99	35
18,17	4,88	32
18,32	4,84	28
18,72	4,74	8
19,16	4,63	30
19,96	4,45	26
20,28	4,37	56
20,60	4,31	7
21,14	4,20	84
21,64	4,10	100
22,33	3,98	15
23,23	3,83	41
24,06	3,70	4
24,51	3,63	15
24,93	3,57	26
25,89	3,44	23
26,21	3,40	11
26,84	3,32	8
27,66	3,22	38
27,96	3,19	9
28,26	3,16	5
28,44	3,14	6
28,75	3,10	6
29,18	3,06	19

5 Incluso más específicamente, dicho complejo cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, realizado usando radiación CuK_{α1}, que comprende picos en grados 2θ (± 0,1 grados 2θ) como se muestra en la Figura 1.

10 Además, dicho complejo cristalino del compuesto A con L-prolina se caracteriza por un punto de fusión superior a 89 °C, en particular en un intervalo de aproximadamente 89 °C a aproximadamente 115 °C, más preferentemente en un intervalo de aproximadamente 89 °C a aproximadamente 110 °C (determinado a través de CDB; evaluado como temperatura de inicio; velocidad de calentamiento 10 K/min). Puede observarse que este complejo cristalino se funde con la deshidratación. La curva de CDB obtenida se muestra en la Figura 2.

15 Dicho complejo cristalino del compuesto A con L-prolina muestra una pérdida de peso por termogravimetría (TG). La pérdida de peso observada indica que la forma cristalina contiene agua que puede estar unida por adsorción y/o puede ser parte de la red cristalina, es decir, la forma cristalina puede estar presente como un hidrato cristalino. El contenido de agua en la forma cristalina se encuentra en el intervalo del 0 a aproximadamente el 10 % en peso, en particular del 0 a aproximadamente el 5 % en peso, incluso más preferentemente de aproximadamente el 1,5 a aproximadamente el 5 % en peso. La línea de puntos en la Figura 2 representa una pérdida de peso de entre el 2,8

y el 3,8 % de agua. A partir de la pérdida de peso observada puede estimarse una estequiometría cercana a un monohidrato.

5 Dicho complejo cristalino tiene propiedades fisicoquímicas ventajosas que son beneficiosas en la preparación de una composición farmacéutica. En particular, el complejo cristalino tiene una alta estabilidad física y química en diversas condiciones ambientales y durante la producción de un medicamento. Por ejemplo, los cristales pueden obtenerse en una forma y tamaño de partícula que son particularmente adecuados en un método de producción para formulaciones farmacéuticas sólidas. Además, los cristales muestran una alta estabilidad mecánica que permite la molienda de los cristales. Además, el complejo cristalino no muestra una alta tendencia a absorber humedad y es químicamente estable, es decir, el complejo cristalino permite la producción de una formulación farmacéutica sólida con una larga vida útil. Por otra parte, el complejo cristalino tiene una solubilidad favorablemente alta en un amplio intervalo de pH que es ventajoso en formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral.

15 Los patrones de difracción de rayos X de polvo se registran, dentro del alcance de la presente invención, usando un difractor STOE - STADI P en modo de transmisión equipado con un detector sensible a la ubicación (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA). En la Tabla 1, los valores " 2θ [°]" denotan el ángulo de difracción en grados y los valores " d [Å]" denotan las distancias especificadas en Å entre los planos de la red. La intensidad que se muestra en la Figura 1 se proporciona en unidades de rps (recuentos por segundo).

20 Con el fin de permitir el error experimental, los valores 2θ descritos anteriormente deben considerarse con una precisión de $\pm 0,1$ grados 2θ , en particular $\pm 0,05$ grados 2θ . Es decir, cuando se evalúa si una muestra dada de cristales del compuesto A es la forma cristalina de acuerdo con los aspectos de referencia, un valor 2θ que se observa experimentalmente para la muestra debe considerarse idéntico a un valor característico descrito anteriormente si cae dentro de $\pm 0,1$ grados 2θ del valor característico, en particular si cae dentro de $\pm 0,05$ grados 2θ del valor característico.

30 El punto de fusión se determina mediante CDB (calorimetría diferencial de barrido) usando un DSC 821 (Mettler Toledo). La pérdida de peso se determina mediante termogravimetría (TG) usando un TGA 851 (Mettler Toledo).

En un aspecto de la presente invención, la presente invención se refiere a un método para fabricar el complejo cristalino de la presente invención como se define en lo sucesivo en el presente documento, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- 35 (a) preparar una solución del compuesto A y el uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o una mezcla de disolventes;
 (b) almacenar la solución para separar por precipitación el complejo cristalino de la solución;
 (c) retirar el precipitado de la solución; y
 40 (d) secar el precipitado opcionalmente hasta que se haya retirado cualquier exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes,

opcionalmente, inducir la cristalización, preferentemente (i) por medios mecánicos tales como rayar o frotar la superficie de contacto del recipiente de reacción, por ejemplo, con una varilla de vidrio o (ii) por inoculación con cristales semilla; y

45 caracterizado porque el complejo cristalino es un complejo (1:1) entre 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno y L-prolina y caracterizado porque el complejo cristalino es un hidrato cristalino, y caracterizado porque la relación molar del complejo cristalino de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno y L-prolina con agua cristalina es de 1:1, y caracterizado porque los disolventes se seleccionan entre el grupo que consiste en etanol, isopropanol, agua, más preferentemente mezclas de etanol con agua y/o isopropanol con agua, y

50 caracterizado porque el complejo cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 20,28, 21,14 y 21,64 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

55 De acuerdo con la etapa (a), se prepara una solución del compuesto A y el uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o una mezcla de disolventes. Preferentemente, la solución está saturada o al menos casi saturada o incluso sobresaturada con respecto al complejo cristalino. En la etapa (a), el compuesto (A) puede disolverse en una solución que comprende uno o más aminoácidos naturales o el uno o más aminoácidos naturales pueden disolverse en una solución que comprende los compuestos A. De acuerdo con un procedimiento alternativo, el compuesto A se disuelve en un disolvente o mezcla de disolventes para producir una primera solución y el uno o más aminoácidos naturales se disuelven en un disolvente o mezcla de disolventes para producir una segunda solución. Posteriormente, dicha primera solución y dicha segunda solución se combinan para formar la solución de acuerdo con la etapa (a).

Preferentemente, la relación molar del aminoácido natural y el compuesto A en la solución corresponde a la relación molar del aminoácido natural y el compuesto A en el complejo cristalino que se ha de obtener. Por tanto, la relación molar preferida es de aproximadamente 1:1.

5 Los disolventes adecuados se seleccionan entre el grupo que consiste en etanol, isopropanol, agua y mezclas de etanol y/o isopropanol con agua.

10 En caso de que se tome una mezcla de agua y etanol y/o isopropanol, mucho más preferentemente de etanol, una relación de volumen preferida de agua: alcohol está en el intervalo de aproximadamente 99:1 a 1:99; más preferentemente de aproximadamente 50:1 a 1:80; incluso más preferentemente de aproximadamente 10:1 a 1:60.

15 Preferentemente, la etapa (a) se realiza a aproximadamente la temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) o a una temperatura elevada hasta aproximadamente el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes utilizados.

20 De acuerdo con una realización preferida, el material de partida del compuesto A y/o del uno o más aminoácidos naturales y/o del disolvente y mezclas de disolventes contiene una cantidad de H₂O que es al menos la cantidad necesaria para formar un hidrato del compuesto A; en particular al menos 1 mol, preferentemente al menos 1,5 mol de agua por mol del compuesto A. Incluso más preferentemente, la cantidad de agua es de al menos 2 mol de agua por mol de compuesto A. Esto significa que el compuesto A como material de partida o el uno o más aminoácidos naturales o dicho disolvente o mezcla de disolventes, o dichos compuestos y/o disolventes en combinación contienen una cantidad de H₂O como se ha especificado anteriormente. Por ejemplo, si el material de partida del compuesto A o del aminoácido natural en la etapa (a) contiene suficiente agua como se ha especificado anteriormente, no es obligatorio el contenido de agua del disolvente o disolventes.

25 Con el fin de reducir la solubilidad del complejo cristalino de acuerdo con los aspectos de referencia en la solución, en la etapa (a) y/o en la etapa (b) pueden añadirse uno o más antidisolventes, preferentemente durante la etapa (a) o al principio de la etapa (b). El agua es un ejemplo de un antidisolvente adecuado. La cantidad de antidisolvente se elige preferentemente para obtener una solución sobresaturada o saturada con respecto al complejo cristalino.

30 En la etapa (b), la solución se almacena durante un tiempo suficiente para obtener un precipitado, es decir, el complejo cristalino. La temperatura de la solución en la etapa (b) es aproximadamente igual o inferior a la de la etapa (a). Durante el almacenamiento, la temperatura de la solución preferentemente se reduce, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 0 °C o incluso más baja. La etapa (b) puede realizarse con o sin agitación. Como es sabido por el experto en la materia por el período de tiempo y la diferencia de temperatura en la etapa (b), puede controlarse el tamaño, la forma y la calidad de los cristales obtenidos. Además, la cristalización puede inducirse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por medios mecánicos tales como rayar o frotar la superficie de contacto del recipiente de reacción, por ejemplo, con una varilla de vidrio. Opcionalmente, la solución (casi) saturada o sobresaturada puede inocularse con cristales semilla.

35 40 En la etapa (c), el disolvente o disolventes pueden retirarse del precipitado mediante métodos conocidos como, por ejemplo, filtración, filtración por succión, decantación o centrifugación.

45 En la etapa (d), se retira un exceso del disolvente o disolventes del precipitado mediante métodos conocidos por el experto en la materia, como, por ejemplo, reduciendo la presión parcial del disolvente o disolventes, preferentemente en vacío, y/o por calentamiento por encima de aproximadamente 20 °C, preferentemente en un intervalo de temperatura inferior a 100 °C, incluso más preferentemente inferior a 85 °C.

50 El compuesto A puede sintetizarse por métodos como se describen o citan específicamente y/o en general en la solicitud internacional WO 2007/128749. Además, las propiedades biológicas del compuesto A pueden investigarse como se describe en la solicitud internacional WO 2007/128749.

55 El complejo cristalino de acuerdo con los aspectos de referencia se emplea preferentemente como principio activo farmacológico en forma sustancialmente pura, es decir, esencialmente libre de otras formas cristalinas del compuesto A. Sin embargo, el aspecto de referencia también abarca el complejo cristalino en mezcla con otra forma o formas cristalinas. Si el principio activo del fármaco es una mezcla de formas cristalinas, se prefiere que la sustancia comprenda al menos el 50 % en peso, incluso más preferentemente al menos el 90 % en peso, mucho más preferentemente al menos el 95 % en peso del complejo cristalino como se describe en el presente documento.

60 En vista de su capacidad para inhibir la actividad de SGLT, el complejo cristalino de acuerdo con los aspectos de referencia es adecuado para el uso en el tratamiento y/o el tratamiento preventivo de afecciones o enfermedades que pueden verse afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, en particular la actividad de SGLT-2. El complejo cristalino de acuerdo con los aspectos de referencia también es adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o tratamiento preventivo de afecciones o enfermedades que pueden verse afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, en particular la actividad de SGLT-2. Por tanto, el

complejo cristalino de acuerdo con los aspectos de referencia es adecuado para el uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en seres humanos.

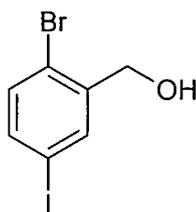
5 La dosis requerida para conseguir la actividad correspondiente para el tratamiento o la prevención por lo general depende del paciente, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección y el método y la frecuencia de administración y es decisión del médico del paciente. Convenientemente, la dosis puede ser de 1 a 100 mg por vía intravenosa y de 1 a 1000 mg por vía oral, administrada en cada caso de 1 a 4 veces al día. Para este fin, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los aspectos de referencia comprenden preferentemente el complejo cristalino de acuerdo con los aspectos de referencia junto con uno o más vehículos y/o diluyentes convencionales inertes. Dichas composiciones farmacéuticas pueden formularse como preparaciones galénicas convencionales, 10 tales como comprimidos simples o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

En el texto anterior y el siguiente, los átomos de H de los grupos hidroxilo no se muestran explícitamente en todos los casos en las fórmulas estructurales. El siguiente ejemplo de síntesis sirve para ilustrar un método de preparación del compuesto A y su complejo cristalino con L-prolina como aminoácido natural. Ha de considerarse solo como un posible método descrito a modo de ejemplo, sin restringir la invención a su contenido. Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura ambiental" se usan indistintamente y representan temperaturas de aproximadamente 20 °C. Se usan las siguientes abreviaturas:

20 DMF dimetilformamida
NMP *N*-metil-2-pirrolidona
THF tetrahidrofurano

Preparación de los compuestos de partida:

25 Ejemplo I

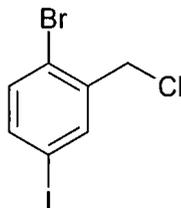


30 4-Bromo-3-hidroximetil-1-yodo-benceno

Se añade cloruro de oxalilo (13,0 ml) a una solución enfriada con hielo de ácido 2-bromo-5-yodo-benzoico (49,5 g) en CH₂Cl₂ (200 ml). Se añade DMF (0,2 ml) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Después, la solución se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en THF (100 ml). La solución resultante se enfría en un baño de hielo y se añade LiBH₄ (3,4 g) en porciones. El baño de enfriamiento se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con THF y se trata con ácido clorhídrico 0,1 M. Después, la capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora a presión reducida para proporcionar el producto en bruto.

40 Rendimiento: 47,0 g (99 % del valor teórico)

Ejemplo II

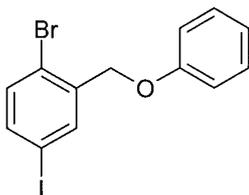


45 4-Bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno

Se añade cloruro de tionilo (13 ml) a una suspensión de 4-bromo-3-hidroximetil-1-yodobenceno (47,0 g) en diclorometano (100 ml) que contiene DMF (0,1 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Después, el disolvente y el exceso de reactivo se retiran a presión reducida. El residuo se tritura con metanol y se seca.

Rendimiento: 41,0 g (82 % del valor teórico)

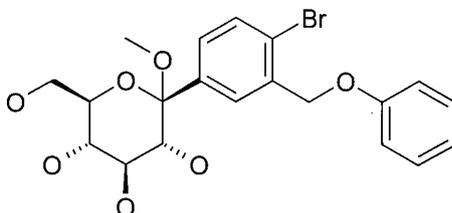
Ejemplo III

4-Bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno

5 Se añade fenol (13 g) disuelto en solución de KOH 4 M (60 ml) a 4-bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno (41,0 g) disuelto en acetona (50 ml). Se añade NaI (0,5 g) y la mezcla resultante se agita a 50 °C durante la noche. Después, se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 19:1).

10 Rendimiento: 38,0 g (79 % del valor teórico)

Ejemplo IV

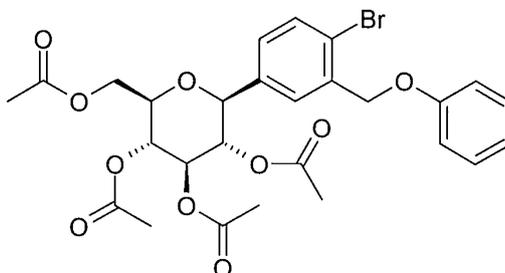
1-Bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

20 Una solución 2 M de iPrMgCl en THF (11 ml) se añade a LiCl seco (0,47 g) suspendido en THF (11 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que todo el LiCl se disuelve. Esta solución se añade gota a gota a una solución de 4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno (8,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriada a -60 °C en atmósfera de argón. La solución se calienta a -40 °C y después se añade 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranosona (10,7 g, pureza del 90 %) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución resultante se calienta a -5 °C en el baño de enfriamiento y se agita durante otros 30 minutos a esta temperatura. Se añade una solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol (80 ml) y se trata con ácido metanosulfónico (0,6 ml) para producir únicamente el anómero más estable. Después de agitar la solución de reacción a 35-40 °C durante la noche, la solución se neutraliza con NaHCO₃ sólido y el metanol se retira a presión reducida. El resto se diluye con solución acuosa de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo.

25 Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora para producir el producto en bruto que se somete a reducción sin purificación adicional.

30 Rendimiento: 7,8 g (93 % del valor teórico)

Ejemplo V

1-Bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

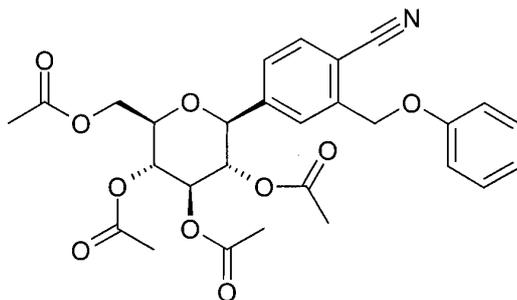
40 Se añade dietileterato de trifluoruro de boro (4,9 ml) a una solución de 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (8,7 g) y trietilsilano (9,1 ml) en diclorometano (35 ml) y acetonitrilo (50 ml) enfriada a -20 °C a una velocidad de manera que la temperatura se mantenga por debajo de -10 °C. La solución resultante se calienta a 0 °C durante un período de 1,5 horas y después se trata con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla resultante se agita durante 0,5 h, el disolvente orgánico se retira y el residuo se extrae con acetato de

etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira. El residuo se recoge en diclorometano (50 ml) y se añaden sucesivamente a la solución piridina (9,4 ml), anhídrido acético (9,3 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,5 g). La solución se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se diluye con diclorometano. Esta solución se lava dos veces con ácido clorhídrico 1M y se seca sobre sulfato de sodio. Después de retirar el disolvente, el residuo se recrystaliza en etanol para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 6,78 g (60 % del valor teórico)

Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 610/612 (Br) [M+NH₄]⁺

10 Ejemplo VI



15 2-(Fenoximetil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

Un matraz cargado con cianuro de cinc (1,0 g), cinc (30 mg), Pd₂(dibencilidenacetona)₃*CHCl₃ (141 mg) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (111 mg) se lava abundantemente con argón.

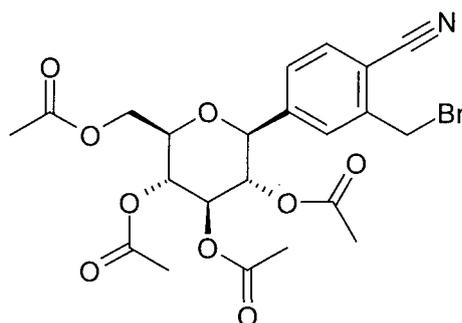
Después, se añade una solución de 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (5,4 g) en NMP (12 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la dilución con acetato de etilo, la mezcla se filtra y el filtrado se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio) y el disolvente se retira. El residuo se recrystaliza en etanol.

Rendimiento: 4,10 g (84 % del valor teórico)

Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 557 [M+NH₄]⁺

Como alternativa, el compuesto descrito anteriormente se sintetiza a partir de 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno usando cianuro de cobre (I) (2 equivalentes) en NMP a 210 °C.

30 Ejemplo VII



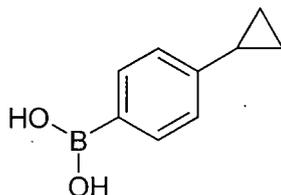
35 2-Bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

Una solución al 33 % de ácido bromhídrico en ácido acético (15 ml) se añade a una solución de 2-feniloximetil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,71 g) y anhídrido acético (0,12 ml) en ácido acético (10 ml). La solución resultante se agita a 55 °C durante 6 h y después se enfría en un baño de hielo. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución acuosa enfriada de carbonato de potasio y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo/ciclohexano (1:5) y el precipitado se separa por filtración y se seca a 50 °C para obtener el producto puro.

Rendimiento: 0,52 g (75 % del valor teórico)

Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 543/545 (Br) [M+NH₄]⁺

Ejemplo VIII

5 Ácido 4-ciclopropil-fenilborónico

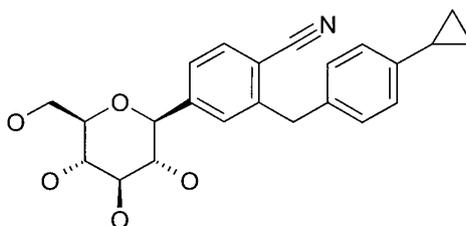
Se añade gota a gota solución 2,5 M de n-Butillitio en hexano (14,5 ml) a 1-bromo-4-ciclopropil-benceno (5,92 g) disuelto en THF (14 ml) y tolueno (50 ml) y se enfría a -70 °C. La solución resultante se agita a -70 °C durante 30 minutos antes de añadir borato de triisopropilo (8,5 ml). La solución se calienta a -20 °C y después se trata con ácido clorhídrico acuoso 4 M (15,5 ml). La mezcla de reacción se calienta adicionalmente a temperatura ambiente y después se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan (sulfato de sodio). El disolvente se evapora y el residuo se lava con una mezcla de éter y ciclohexano para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro.

10

Rendimiento: 2,92 g (60 % del valor teórico)

15 Espectro de masas (IEN⁻): m/z = 207 (Cl) [M+HCOO]⁻

Preparación del compuesto A:



20

1-Ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

Un matraz lleno de Ar se carga con 2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzocnitrilo (1,60 g), ácido 4-ciclopropil-fenilborónico (1,0 g), carbonato de potasio (1,85 g) y una mezcla 3:1 desgasificada de acetona y agua (22 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min, antes de enfriarla en un baño de hielo. Después, se añade dicloruro de paladio (30 mg) y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluye con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol (20 ml) y se trata con una solución acuosa de hidróxido de potasio 4 M (4 ml). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. El metanol se evapora y el residuo se diluye con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira. El residuo se cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0 -> 8:1).

25

Rendimiento: 0,91 g (76 % del valor teórico)

Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 413 [M+NH₄]⁺

30

Preparación del complejo cristalino (1:1) con L-prolina:

Se añade L-prolina (0,34 g) disuelta en 2,1 ml de una mezcla de etanol y agua (relación de volumen 10:1) a una solución de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (1,17 g, obtenido como se ha descrito anteriormente) disuelto en 2 ml de etanol. La solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 16 h, el complejo cristalino se aísla como cristales de color blanco por filtración. Si es necesario, la cristalización puede iniciarse rascando con una varilla de vidrio o con una espátula de metal, por ejemplo, o inoculando con cristales semillas. El disolvente residual se retira almacenando los cristales a una temperatura ligeramente elevada (de 30 a 50 °C) al vacío durante aproximadamente 4 h para producir 1,27 g del complejo cristalino 1:1 de L-prolina y 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno.

45

Se obtienen varios lotes del complejo cristalino de acuerdo con la preparación anterior. Los patrones de difracción de rayos X de polvo coinciden. Los puntos de fusión se determinan a través de CDB y se evalúan como temperatura de inicio. Los ejemplos de puntos de fusión son de aproximadamente 89 °C, 90 °C, 92 °C, 101 °C y 110 °C. El patrón de difracción de rayos X de polvo contenido en la Tabla 1 y representado en la Fig. 1 y el diagrama de CDB y TG de la Fig. 2 corresponden a un lote con un punto de fusión de aproximadamente 90 °C.

50

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un complejo cristalino entre 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno y uno o más aminoácidos naturales, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- (a) preparar una solución de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno y el uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o una mezcla de disolventes;
 (b) almacenar la solución para separar por precipitación el complejo cristalino de la solución;
 (c) retirar el precipitado de la solución; y
 (d) secar el precipitado opcionalmente hasta que se haya retirado cualquier exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes,

opcionalmente, inducir la cristalización, preferentemente (i) por medios mecánicos tales como rayar o frotar la superficie de contacto del recipiente de reacción, por ejemplo, con una varilla de vidrio o (ii) por inoculación con cristales semilla; y

caracterizado porque el complejo cristalino es un complejo (1:1) entre 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno y L-prolina y caracterizado porque el complejo cristalino es un hidrato cristalino, y caracterizado porque la relación molar del complejo cristalino de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno y L-prolina con agua cristalina es de 1:1, y

caracterizado porque los disolventes se seleccionan entre el grupo que consiste en etanol, isopropanol, agua, más preferentemente mezclas de etanol con agua y/o isopropanol con agua, y

caracterizado porque el complejo cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 20,28, 21,14 y 21,64 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende adicionalmente picos a 4,99 y 23,23 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende adicionalmente picos a 17,61, 17,77 y 27,66 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$.

4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 4,99, 15,12, 17,61, 17,77, 18,17, 20,28, 21,14, 21,64, 23,23 y 27,66 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$.

5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo, realizado con radiación $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos en grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) de la siguiente manera:

2θ [°]	Valor d [Å]	Intensidad I/I ₀ [%]
4,99	17,68	39
7,01	12,61	6
8,25	10,70	11
9,95	8,88	12
13,15	6,73	30
13,33	6,64	10
14,08	6,28	4
15,12	5,85	32
16,40	5,40	12
16,49	5,37	13
17,11	5,18	6
17,61	5,03	32
17,77	4,99	35
18,17	4,88	32
18,32	4,84	28
18,72	4,74	8
19,16	4,63	30
19,96	4,45	26
20,28	4,37	56

ES 2 694 675 T3

2θ [°]	Valor d [Å]	Intensidad I/I ₀ [%]
20,60	4,31	7
21,14	4,20	84
21,64	4,10	100
22,33	3,98	15
23,23	3,83	41
24,06	3,70	4
24,51	3,63	15
24,93	3,57	26
25,89	3,44	23
26,21	3,40	11
26,84	3,32	8
27,66	3,22	38
27,96	3,19	9
28,26	3,16	5
28,44	3,14	6
28,75	3,10	6
29,18	3,06	19

6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo, realizado usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos en grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) como se muestra en la Figura 1.

5

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo de un lote representativo del complejo cristalino del compuesto A con L-prolina (1:1)

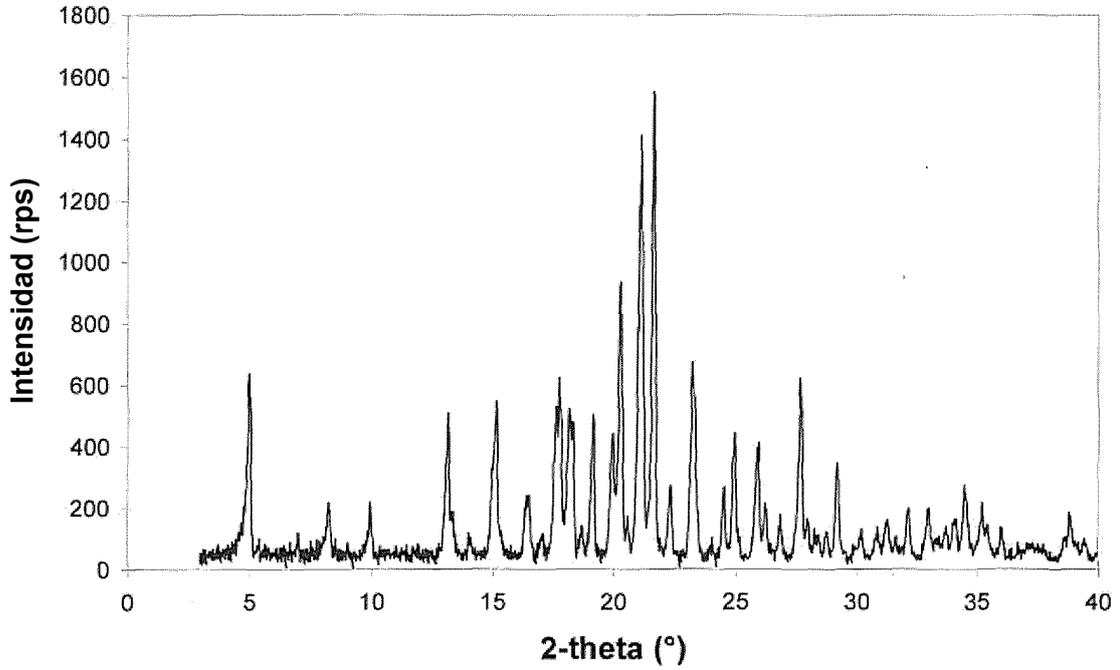


Figura 2: Diagrama de CDB/TG de un lote representativo del complejo cristalino del compuesto A con L-prolina (1:1)

