



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34625 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07D 471/04; A61K 31/519; A61P 3/10; A61P 3/04**
- (43) Date de publication : **02.10.2013**
-
- (21) N° Dépôt : **35861**
- (22) Date de Dépôt : **30.04.2013**
- (30) Données de Priorité : **01.11.2010 KR 10-2010-0107868**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/KR2011/008186 31.10.2011**
- (71) Demandeur(s) : **LG LIFE SCIENCES LTD., LG GWANGHWAMUN BLDG 92, SINMUNNO 2-GA Jongno-gu Seoul 110-062 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **PARK, Ki Sook ; YUN, Jung Min ; KIM, Bong Chan ; KIM, Kyu Young ; LEE, Ji Hye**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
-
- (54) Titre : **HYDRATE DE TARTRATE DE 1-((25)-2-AMINO-4-(2,4-BIS(TRIFLUOROMETHYL)-5,8-DIHYDROPYRIDO(3,4)PIRIMIDIN-7(6H)-YL)**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UN HYDRATE 1,5 DE TARTRATE DE 1-((2S)-2-AMINO-4-[2,4-BIS(TRIFLUOROMÉTHYL)- 5,8-DIHYDROPYRIDO [3,4-D]PYRIMIDIN-7(6H)-YL]-4-OXOBUTYL)- 5,5-DIFLUOROPIPÉRIDIN-2-ONE, UN PROCÉDÉ POUR LE PRÉPARER, ET UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR INHIBER DPP-IV, QUI COMPREND LEDIT COMPOSÉ COMME COMPOSANT ACTIF.

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

Abrégé:

La présente invention concerne un hydrate 1,5 de tartrate de 1-{(2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorométhyl)-5,8-dihydropyrido [3,4-d]pyrimidin-7(6H)-yl]-4-oxobutyl}-5,5-difluoropipéridin-2-one, un procédé pour le préparer, et une
5 composition pharmaceutique pour inhiber DPP-IV, qui comprend ledit composé comme composant actif.

31625
02 OCT 2013

WO/2012/060590

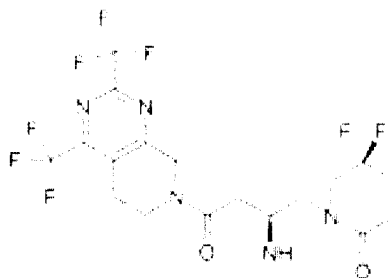
PCT/KR2011/008186

HYDRATE DE TARTRATE DE 1-((2S)-2-AMINO-4-[2,4-BIS(TRIFLUOROMÉTHYL)-5,8-DIHYDROPYRIDO[3,4-D]PYRIMIDIN-7(6H)-YL]-4-OXOBUTYL)-5,5-DIFLUOROPIPÉRIDIN-2-ONE.

Domaine technique

5 [1] La présente invention concerne à 1,5 hydrate de 1 - ((2S) -2 - tartrate représenté par la formule suivante 1 (ci-après désigné "Composé 1"), et un procédé pour les préparer.

[2]



(1)

10 [3]

Arrière-plan

[4] Le composé 1 est divulgué dans la demande de brevet coréen n ° 10-2006-0029138, qui est incorporé ici par référence dans son intégralité, et présente une activité inhibitrice contre supérieure dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV) et est donc
15 utile en tant qu'agent pour le traitement du diabète .Des exemples typiques de maladies causées par la DPP IV peuvent inclure, mais ne sont pas limités à, le diabète, l'obésité, etc Parmi diabète, il est particulièrement utile pour le traitement et la prévention de diabète de type II. Le terme «traitement» utilisé ci-dessus

WO/2012/060590**PCT/KR2011/008186**

signifie que lorsque le composé est utilisé pour les symptômes particuliers qui se manifestent d'une maladie, il peut interrompre ou de retarder la progression de la maladie, et le terme «prévention» utilisé ci-dessus signifie que lorsque le composé est utilisé pour individus qui n'ont pas manifester des symptômes d'une maladie, 5 mais le risque d'apparition de la maladie, il peut interrompre ou de retarder le signe de la maladie.

[5]

[6] L'étude des propriétés physiques et chimiques d'un nouveau médicament est nécessaire au développement efficace et réussie du nouveau médicament. En 10 particulier, en étudiant la présence de polymorphes et pseudopolymorphes de la drogue et des différences dans les propriétés physiques et chimiques entre les polymorphes respectifs de la forme cristalline préférable de la drogue peut être sélectionnée en vue de l'aspect pharmaceutique (Pharmacie Remington, chapitre 75 Préformulation); (Byrn , SR, Solid State Chemistry of Drugs, Academic Press, 15 New York, 1982). Lorsque les polymorphes sont présents dans la solution, ils sont chimiquement identiques, mais à l'état solide, ils ont respectivement certainement différents diagrammes de diffraction des rayons X et des différences d'exposition dans différentes propriétés physiques et chimiques. En particulier, polymorphes respectifs peuvent avoir des différences de biodisponibilité en raison des 20 différences dans les taux de dissolution, et présentent des propriétés inattendues sous l'aspect de la stabilité thermodynamique.

[7]

[8] Lorsqu'un certain médicament est présent sous la forme de formes polymorphes, la forme de cristaux ayant des structures différentes peuvent être 25 obtenues selon les conditions de la recristallisation, comme solvant de

WO/2012/060590**PCT/KR2011/008186**

recristallisation, la concentration du médicament, de chauffage et de refroidissement, la température, la vitesse d'agitation, et analogues, au cours de les procédures de préparation du médicament. Par conséquent, afin d'obtenir la forme cristalline même une attention particulière est requise pour la gestion des

5 procédures de fabrication.

[9]

[10] Hydrates que l'un des pseudopolymorphes comprennent une molécule d'eau dans le cristal de médicament, et ont une forme anhydrate cristalline différente de. Différence dans la structure du cristal peut être distingué par diagramme de

10 diffraction des rayons X. Depuis que dans les hydrates de propriétés physiques telles que la cristallinité, la propriété hygroscopique, point de fusion, solubilité, vitesse de dissolution, etc sont changés sans aucune modification des propriétés chimiques en vue d'effets pharmacologiques, ils ont une très grande importance à l'aspect pharmaceutique, comme polymorphes (Morris , KR et al., Int. J. Pharm..

15 108, 1994, 15-206).

[11]

[12] La connaissance qui est entendu à jour à partir de diverses références relatifs au domaine technique auquel appartient l'invention est qu'il n'y a pas de tendance générale, par exemple, préférer l'hydrate les anhydre ou vice versa, à

20 l'amélioration des propriétés pharmaceutiques y compris la stabilité du médicament, propriété hygroscopique, etc En fin de compte, la détermination des formes ayant des propriétés optimales pharmaceutiques pour les composés respectifs doivent être effectués par une personne qualifiée dans le domaine technique concerné par l'étude de cas continue par cas.

25 [13]

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[14] En particulier, il ne peut jamais être prévu entre les formes contemplable d'un certain médicament, c'est à dire composé libre, sel, anhydre et hydraté, que l'on peut présenter une stabilité à la propriété hygroscopique qui ne change pas en fonction de l'humidité ambiante. En outre, parmi les hydrates le nombre d'hydratation le plus stable ne peut être prédit. Et, même si le nombre d'hydratation est le même, il est aussi imprévisible qui forme cristalline serait le plus stable. Il s'agit d'un phénomène qui n'est pas cohérente révélé puisqu'il ne peut pas être anticipés et appartient à la zone d'expérimentation qui peut être confirmée que par des expériences répétées.

10 [15]

Divulgateion de l'invention**Problème technique**

[16] Ainsi, les présents inventeurs ont mené une étude intensive à offrir des logements stables polymorphe ou pseudopolymorphe du composé 1. En conséquence, nous avons découvert avec surprise que 1,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1 présente une stabilité supérieure contre le changement de l'humidité relative par rapport à l'anhydrate ou autres hydrates ayant un nombre d'hydratation similaire, et donc, a achevé la présente invention. Jusqu'à ce jour, la forme cristalline du composé 1 n'a jamais été rendue publique.

20 [17]

Solution à un problème

[18] Par conséquent, la présente invention prévoit 1,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1.

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[19] En outre, la présente invention fournit un procédé pour préparer 1,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1.

[20]

Effets avantageux d'invention

5 [21] Depuis 1.5 hydrate de sel de tartrate du composé 1 obtenu comme une forme cristalline qui peut être développé selon la présente invention, est supérieure aux formes cristallines similaires en termes de stabilité, en particulier, une stabilité au stockage, il peut être très avantageusement utilisé dans préparation de la composition pharmaceutique contenant le Composé 1 comme composant

10 actif. C'est, 1,5 hydrate selon la présente invention ne perd ni aucune molécule d'eau dans le cristal et décline toute molécules d'eau de plus dans la large gamme d'humidité relative de maintenir la teneur en eau de celle-ci, et par conséquent, ne présente pratiquement aucun changement de poids en fonction de la changement de l'humidité. En cas de formes cristallines instables, de son contenu, les eaux

15 peuvent varier en fonction des environnements ou des additifs au cours du processus de stockage et de formulation. Par exemple, pour quantifier le matériel standard et l'échantillon à des fins de quantification, si l'expérience ne se déroule pas dans une salle de séchage, une erreur expérimentale peut être amené à subir les problèmes de contrôle de la qualité. Toutefois, étant donné que dans l'hydrate

20 de 1,5 selon la présente invention, la teneur en eau ne varie sensible aux environnements à la vaste gamme d'humidité relative, le produit à une norme uniforme peut toujours être obtenu au cours du processus de stockage et de formulation, et de plus, un erreur dans le contrôle de la qualité est très

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

faible. Comme ci-dessus, l'hydrate de 1,5 selon la présente invention présente un grand avantage en termes de maniabilité et de contrôle de la qualité.

[22]

[23] En outre, 1,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1 selon l'invention ne présente pas de modification de la forme cristalline en fonction de la variation de l'humidité. Au contraire, les présents inventeurs ont identifié que 0,5 hydrater et anhydrate de tartrate du composé 1 absorbent beaucoup d'eau que l'humidité relative est élevée, pour être converti en un environnement plus stable 1,5 hydrate selon la présente invention. Il a également été constaté que, même dans l'expérience d'une stabilité accélérée (40 ° C/75% HR) l'hydrate de 0,5 est transformé en hydrate de 1,5 après un laps de quelques heures.

[24]

[25] En outre, il est possible de contrôler la préparation de 1,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1 selon l'une des méthodes diverses telles que prévues dans la présente invention.

[26]

Brève description des dessins

[27] La figure 1 représente la diffraction des rayons X de poudre (XRD) spectre de la forme cristalline I de l'hydrate de 1,5 de sel de tartrate du composé 1.

20 [28]

[29] La figure 2 représente la spectroscopie infrarouge (FT-IR) du spectre de la forme cristalline I de l'hydrate de 1,5 de sel de tartrate du composé 1.

[30]

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[31] La figure 3 représente le résultat d'analyse calorimétrique différentielle (DSC) ou thermogravimétrique (TG) l'analyse de la forme cristalline I de l'hydrate 1.5 de tartrate du composé 1.

[32]

5 [33] La figure 4 représente la dynamique de vapeur d'adsorption / désorption isotherme de la forme cristalline I de l'hydrate de 1,5 de sel de tartrate du composé 1.

[34]

[35] La figure 5 représente la diffraction des rayons X de poudre (XRD) spectre
10 de la forme cristalline II comme l'hydrate de 0,5 de sel de tartrate du composé 1.

[36]

[37] La figure 6 représente la spectroscopie infrarouge (FT-IR) du spectre de la forme cristalline II comme l'hydrate de 0,5 de sel de tartrate du composé 1.

[38]

15 [39] La figure 7 représente le résultat d'analyse calorimétrique différentielle (DSC) ou thermogravimétrique (TG) l'analyse de la forme cristalline II que l'hydrate de 0,5 tartrate du composé 1.

[40]

[41] La figure 8 représente la dynamique vapeur d'adsorption / désorption
20 isotherme de la forme cristalline II comme l'hydrate de 0,5 de sel de tartrate du composé 1.

[42]

[43] La figure 9 représente la diffraction des rayons X de poudre (XRD) spectre de la forme cristalline II comme l'hydrate de 0,5 de sel de tartrate du composé 1,
25 au cours de l'adsorption d'humidité étude.

WO/2012/060590**PCT/KR2011/008186**

[44]

[45] La figure 10 représente la diffraction des rayons X de poudre (XRD) spectre de la forme cristalline III que l'anhydrate de tartrate du composé 1.

[46]

5 [47] La figure 11 représente la spectroscopie infrarouge (FT-IR) du spectre de la forme cristalline III que l'anhydrate de tartrate du composé 1.

[48]

[49] La figure 12 représente le résultat d'analyse calorimétrique différentielle (DSC) ou thermogravimétrique (TG) l'analyse de la forme cristalline III comme
10 anhydrate de tartrate du composé 1.

[50]

[51] La figure 13 représente la dynamique de vapeur d'adsorption / désorption isotherme de la forme cristalline III que l'anhydrate de tartrate du composé 1.

[52]

15 [53] La figure 14 représente la courbe d'adsorption d'humidité de la forme cristalline III que l'anhydrate de tartrate du composé 1, avec laps de temps à la température normale et humidité normale.

[54]

[55] La figure 15 représente la diffraction des rayons X de poudre (XRD) spectre
20 de la forme cristalline III que l'anhydrate de tartrate du composé 1, au cours de l'étude d'adsorption d'humidité.

[56]

[57] La figure 16 représente la diffraction des rayons X de poudre (XRD) spectre obtenu après réalisation de l'expérience de l'exemple 8 de test, indiquant XRD de
25 la forme cristalline II, DRX de l'échantillon de la forme cristalline II après 8-

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

semaines de stockage à 60 ° C / 5% d'humidité relative, de la diffraction des rayons X de l'échantillon sous la forme cristalline II après 8-semaines de stockage à 40 ° C/75% d'humidité relative, et XRD de la forme cristalline I, dans l'ordre à partir du bas.

5 [58]

Mode de l'invention

[59] Comme l'indique respectivement le cristal caractéristique forme selon l'invention, dans la présente spécification 1.5 de l'hydrate de sel de tartrate du composé 1 est désigné comme «la forme cristalline I»; l'hydrate de 0,5 est désigné
10 comme «la forme cristalline II" et l'anhydrate est désigné comme «la forme cristalline III". Ici, la teneur en eau de 1,5 hydrate est 3,0 ~ 5,5%, qui est de 0.5 hydrate de 1,0 ~ 2,5%, et celle de l'anhydrate est 0 ~ 1,0%.

[60]

[61] Les cristallinités de la forme cristalline I, II et III sont différentes les unes des
15 autres comme on peut identifier à partir de diagrammes de diffraction des rayons X représenté sur les figures 1, 5 et 10.

[62]

[63] À la suite de l'analyse par calorimétrie différentielle à balayage de la forme cristalline I, le pic endothermique apparaissant à libérer de l'eau contenue dans le
20 réseau cristallin à 90 ~ 130 ° C présente une section large, dans lequel le point de fusion est compris, et le pic endothermique se produit une fois de plus dans la section de 130 ~ 160 ° C à subir la déshydratation chimique de tartrate du composé 1. En outre, l'analyse thermogravimétrique montre une perte de poids d'environ 4,0% qui correspond à l'eau contenue dans le réseau à la première

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

section endothermique de calorimétrie différentielle à balayage et la perte de poids d'environ 2,5% qui est équivalente à l'eau éliminée par déshydratation à partir de la structure de tartrate du composé 1 dans la seconde section endothermique (figure 3). L'analyse des formes de cristal II et III par calorimétrie différentielle à balayage montre trois points endothermiques. Plus précisément, le premier point endothermique se produit avec libération de l'eau contenue dans le réseau, le deuxième point endothermique se produit avec le point de fusion, et le troisième point endothermique se produit par réaction chimique de déshydratation. En outre, d'après l'analyse thermogravimétrique de la première section endothermique 10 montre la perte de poids qui correspond à l'eau contenue dans le treillis (environ 1,3%, sous la forme cristalline II, et environ 0,6%, sous la forme cristalline III), et le troisième endothermique l'article présente une perte de poids d'environ 2,4% qui est équivalente à l'eau éliminée par déshydratation (figures 7 et 12). Depuis la teneur en eau dans le réseau de tartrate du composé 1 comme ci-dessus est 15 conforme à la teneur en eau quantifiée par la méthode de Karl Fischer (Mettler Toledo DL37 Coulomètre KF), il a été prouvé que les pics endothermiques ont été causées par l'évaporation des molécules d'eau.

[64]

[65] Ci-après, nous avons l'intention d'expliquer que le cristal que je forme selon 20 la présente invention a des caractéristiques supérieures inattendues de tout aspect par rapport à une autre forme cristalline II ou III en plus précisément en comparant les caractéristiques des formes cristallines respectives.

[66]

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[67] **La forme cristalline I**

[68] La présente invention concerne la forme cristalline de 1,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1. À la suite de l'analyse des propriétés de celui-ci de la forme cristalline I présente les caractéristiques suivantes:

5 [69]

[70] (a) La teneur en eau de la forme cristalline I est dans la gamme de 3,0 ~ 5,5%.

[71]

[72] (b) Les valeurs maximales caractéristiques (2θ) de spectre XRD mesurée à
10 CuKa, 40kV, 30mA sont 15, 18, 20, 21 et 23 °.

[73]

[74] (c) Infrarouge (IR) montre une absorbance caractéristique à environ 3591, 3401, 3128, 1712, 1655, 1636, 1229, 1205, 1129 et 1058 cm^{-1} .

[75]

15 [76] (d) spectre de calorimétrie différentielle à balayage montre des pics endothermique dans deux larges plages de température de l'ordre de 90 ~ 130 ° C et 130 ~ 160 ° C.

[77]

[78] (e) La teneur en eau mesurée par la méthode de Karl-Fisher est d'environ
20 4,0%.

[79]

[80] (f) Lorsque la température est élevée de 25 ° C à 250 ° C, la perte de poids d'environ 4,0% et environ 2,5% surviennent dans la gamme de 70 à 110 ° C et 140 ~ 170 ° C, respectivement (Il s'agit de la résultat obtenu à partir de TG de la figure

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

3. Depuis le changement d'énergie se produit un peu plus tard que le changement de poids, il ya généralement une différence entre les résultats de DSC et TG.).

[81]

[82] (g) sel de tartrate du composé 1 peut être cristallisé dans l'eau, l'acétonitrile /
5 eau, éthanol / eau, éthanol / hexane ou de l'acétate d'éthyle / hexane comme solvant, et cristallisé dans l'eau de préférence.

[83]

[84] (h) Sous forme cristalline I peut être préparé en soumettant la forme cristalline II ou III à l'absorption d'humidité.

10 [85]

[86] (I) La variation de poids est absent ou, le cas échéant, 0,8% ou moins en fonction de la variation de l'humidité extérieure dans la plage de 5 à 95% d'humidité relative, et la forme cristalline n'est pas modifiée par le changement de l'humidité.

15 [87]

[88] **La forme cristalline II**

[89] Afin de trouver les formes cristallines autres que la forme cristalline I préparé les présents inventeurs 0,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1 (forme cristalline II). Bien que l'hydrate de 0,5 est le sel de tartrate de même du même
20 composé et a un certain nombre d'hydratation similaire, il présente une stabilité de stockage instable comme suit, par rapport à l'hydrate de 1,5 (forme cristalline I).

[90]

[91] (a) La teneur en eau de la forme cristalline II est dans la gamme de 1.0 ~ 2,5%.

25 [92]

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[93] (b) Les valeurs maximales caractéristiques (2 θ) de spectre XRD mesurée à CuK α , 40kV, 30mA sont 14, 15, 17, 18, 19, 21 et 23 °.

[94]

[95] (c) Infrarouge (IR) montre une absorbance caractéristique à environ 3455, 2891, 1721, 1655, 1571, 1228, 1209, 1131, 1086 et 1059 cm⁻¹.

[96]

[97] (d) spectre de calorimétrie différentielle à balayage montre des pics endothermique dans trois larges plages de température de l'ordre de 80 ~ 115 ° C, 115 ~ 135 ° C et 135 ~ 173 ° C, et le point de fusion à environ 117 ° C.

10 [98]

[99] (e) La teneur en eau mesurée par Karl-Fisher procédé est d'environ 2,0%.

[100] (f) Lorsque la température est élevée de 25 ° C à 250 ° C, la perte de poids d'environ 1,3% et environ 2,4% se produisent dans l'intervalle de 70 ~ 104 ° C et 137-168 ° C, respectivement.

15 [101]

[102] (g) La variation de poids de 4,0% ou plus se produit au cours de la variation de l'humidité extérieure dans la plage de 5 à 95% d'humidité relative et de l'humidité est rapidement absorbé à partir de 45% d'humidité relative, donnant un gain de poids de 3,7% à 75% d'humidité relative. Si un total de 4,0% ou plus d'humidité est contenu, la forme cristalline II est converti en la forme cristalline I. Il a été démontré que la forme cristalline II est converti en la forme cristalline I d'environ 60% d'humidité (voir les figures 8 et 9). Autrement dit, la forme cristalline varie avec le changement de l'humidité d'atteindre le cristal I. plus stable sous forme En outre, il est converti en la forme cristalline I, dans les 8

25 semaines à l'essai de stabilité (40 °C / 75% HR) d'accélération.

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[103]

[104] **La forme cristalline III**

[105] Afin de trouver les formes cristallines autres que la forme cristalline I, les présents inventeurs préparé anhydrate de tartrate du composé 1 (forme cristalline
5 III). La stabilité au stockage anhydrate montre instable comme suit, par rapport à l'hydrate de 1,5 (forme cristalline I).

[106]

[107] (a) La teneur en eau de la forme cristalline III est dans la gamme de 0 à 1,0%.

10 [108]

[109] (b) Les valeurs maximales caractéristiques (2θ) de spectre XRD mesurée à CuK α , 40kV, 30mA sont 6, 17, 21, 23, 24, 26 et 30 °.

[110]

[111] (c) infrarouge (IR) du spectre d'absorption présente une caractéristique à
15 environ 3470, 3187, 2940, 1640, 1570, 1229, 1206, 1130 et 1056 cm^{-1} .

[112]

[113] (d) spectre de calorimétrie différentielle à balayage montre des pics endothermique en trois grandes plages de températures de l'ordre de 65 ~ 100 ° C et de 100 à 130 ° C et 132 ~ 170 ° C, et le point de fusion à environ 104 ° C.

20 [114]

[115] (e) La teneur en eau mesurée par Karl-Fisher procédé est d'environ 0,1%.

[116]

[117] (f) Lorsque la température est élevée de 25 ° C à 250 ° C, la perte de poids d'environ 0,6% et environ 2,4% se produisent dans l'intervalle de 62 ~ 110 ° C et
25 120 ~ 173 ° C, respectivement.

WO/2012/060590**PCT/KR2011/008186**

[118]

[119] (g) La variation de poids de 3,5% ou plus se produit au cours de la variation de l'humidité extérieure dans la plage de 5 à 95% d'humidité relative et de l'humidité est rapidement absorbé à partir de 5% d'humidité relative, de sorte que
5 la forme cristalline III est converti en la forme cristalline I d'environ 15% d'humidité relative (voir les figures 13, 14 et 15). Autrement dit, la forme cristalline varie avec le changement de l'humidité pour arriver à la plus grande stabilité de forme cristalline I.

[120] Les résultats ci-dessus suggèrent que, dans la plage d'humidité relative dans
10 laquelle la formulation est traditionnellement pratiqué le cristal formes II et III sont instables et donc automatiquement convertis dans la tendance I. Cette forme cristalline est représentée plus remarquable dans le cas de la forme cristalline III.

[121]

[122] 1,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1 selon l'invention présente une
15 forte DPP-IV activité inhibitrice de la même manière que la base libre correspondante décrite dans la demande de brevet coréen n ° 10-2006-0029138. En outre, l'hydrate 1.5 de la présente invention montre des propriétés physiques améliorées et chimiques par rapport aux formes cristallines ayant état d'hydratation autre. Par conséquent, l'hydrate de 1,5 selon la présente invention est
20 beaucoup facile à manipuler, contrôle de la qualité et de formuler par rapport aux formes cristallines ayant état d'hydratation autre.

[123]

[124] L'hydrate de 1,5 selon la présente invention a la DPP-IV activité inhibitrice
comme mentionné ci-dessus, et, par conséquent, peuvent être formulés pour une
25 administration pratique dans le domaine pharmaceutique et

vétérinaire. Formulation peut être réalisée selon les techniques et méthodes connues dans l'art par rapport à d'autres formulations ayant la DPP-IV activité inhibitrice, en particulier en ce qui concerne la divulgation de la demande de brevet coréen 10-2006-0029138 qui est incorporé ici par référence dans tous ses

5 éléments.

[125]

[126] Par conséquent, une composition pharmaceutique pour inhiber la DPP-IV, comprenant l'hydrate de 1,5 selon l'invention présente en tant que composant actif, avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, est couvert par la portée de la

10 présente invention. La composition selon l'invention est caractérisé en ce qu 'il est utilisé en particulier pour le traitement et la prévention du diabète ou de l'obésité.

[127]

[128] La présente invention est illustrée plus en détail au moyen des exemples suivants et les exemples de test. Cependant, les exemples et les exemples de test

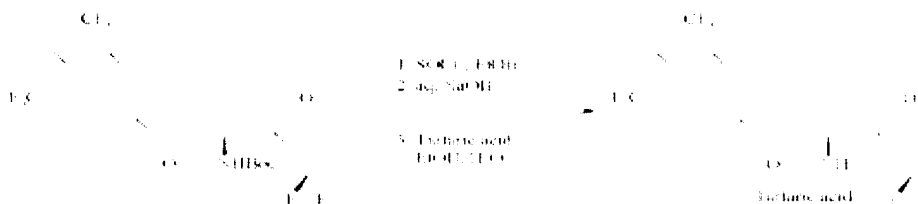
15 sont fournis uniquement à faciliter la compréhension de la présente invention, mais il n'est pas prévu que la portée de la présente invention est limitée en aucune manière par ces exemples et les exemples de test.

[129]

[130] **Exemple 1**

20 [131] **Préparation de 1,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1 (forme cristalline I)**

[132]



WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[133]

[134] 1,87 kg du composé 2 a été dissous dans environ 9 litres d'éthanol. 0,94 kg de SOCl_2 a été ajouté à $0 \sim 10^\circ\text{C}$, puis agité tout en maintenant basse température. Après concentration sous pression réduite, le concentré a été dissous dans 11,2 litres de MTBE (méthyl-t-butyl-éther), et le mélange résultant a été ajusté avec une solution de NaOH 10 N jusqu'à pH $7 \sim 8$. Après séparation des couches, la couche aqueuse a été extraite avec environ 3,7 L de MTBE et deux fois avec 3,7 L de MTBE, puis concentré sous pression réduite. La solution brune obtenue trouble a été dissous dans 12 litres d'éthanol, 0,47 kg d'acide L-tartrique dissous dans environ 1,5 L d'eau y ont été ajoutés, puis agité pendant 1 heure. La bouillie cristalline résultante a été filtrée, lavée avec de l'eau et de l'éthanol (1:8), puis séché pour obtenir 1,13 kg (rendement 97,5%) du composé du titre.

[135] ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 2,38 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,82 à 2,99 (m, 2H), 3,11 (bt, 1H), 3,21 (bt, 1H), 3,50 - 3,55 (m, 1H), 3,72 à 3,91 (m, 5H), 3,98 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,97 à 5,00 (m, 2H).

[136]

[137] **Exemple 2**

[138] **La recristallisation de 1,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1 (forme cristalline I) de l'eau**

[139] 50 g de sel de tartrate du composé obtenu à l'Exemple 1 a été ajouté à 1 250 ~ 500 ml d'eau, et dissout dans de l'eau tout en ajustant la solution avec du NaOH 10 N jusqu'à pH 6 à 7. 11,7 g d'acide L-tartrique dissous dans 23,5 ml d'eau a été ajoutée et les cristaux ont été obtenus avec variation de la température, la vitesse d'agitation et l'agitation temps comme le montre le tableau 1 suivant. Ensuite, les

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

cristaux sont filtrés et séchés pour obtenir la forme cristalline I. La vitesse d'agitation a été modifiée dans la gamme de 50 à 400 tours par minute, et fait varier la température de l'ordre de 5 ~ 32 °C. Le volume d'eau utilisé pour la recristallisation, le temps de la vitesse d'agitation, la température et l'agitation sont représentés dans le tableau 1 suivant.

[140] **Tableau 1**

[Tableau 1]

Entrée	volume (mL)	RPM	Température	temps (h)	(%) Production
1	250	50	25.0	0.50	96.0 (48.0g)
2	250	100	25.0	1.00	92.8 (46.4g)
3	250	400	25.0	5.00	93.6 (46.8g)
4	375	400	25.0	1.00	92.4 (46.2g)
5	500	50	25.0	5.00	46.6 (23.3g)
6	500	400	25.0	3.00	88.2 (44.1g)
7	375	225	31.8	2.75	94.0 (47.0g)
8	375	225	15.0	2.75	91.0 (45.5g)
9	250	50	5.0	0.50	81.4 (40.7g)
10	250	400	5.0	5.00	101.8 (50.9g)

[141]

10 [142] **Exemple 3**

[143]

Recristallisation de 1,5 hydrate de sel de tartrate du composé 1 (forme cristalline I) à partir du mélange de solvants

[144]

15 5 g de sel de tartrate du composé 1 a été dissous dans 25 ~ 60 ml de mélange solvant constitué d'eau et d'acétonitrile dans des proportions différentes. Les

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

cristaux ont été précipités à faire varier la température en présence ou en absence d'agitation, on filtre et on sèche pour recristalliser le sel de tartrate du composé

1. Les conditions utilisées pour la recristallisation sont répertoriés dans le Tableau 2 ci-dessous.

5 [145] **Tableau 2**

[Tableau 2]

entrée	Acetonitrile-eau	agitation	Température (°C)
1	4:1	N	25.0
3	6:1	N	25.0
4	6:1	N	0.0
5	8:1	N	25.0
6	8:1	Y	25.0
8	1:1	N	25.0
9	1:1	Y	20.0

[146]

[147] **Testez l'exemple 1**

10 [148] **Poudre diffraction des rayons X**

[149] Environ 20 mg de l'échantillon a été chargée dans le porte-échantillon et monté sur poudre diffractomètre à rayons X pour obtenir le diagramme de diffraction dans la gamme de 3 à 40 ° / 2θ. Les figures de diffraction obtenues sont aussi attachés à la présente description que les figures 1, 5 et 10, respectivement. Conditions spécifiques pour l'analyse sont les suivants.

[150]

[151] **Instrument: L'utilisateur Endeavor 4D**

[152] Temps par étape: 0,3 s

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[153] Pas: 0,03 °

[154] Scan Mode: étape

[155] Tension / Courant: 40 kV / 30 mA

[156] Cu-cible (Ni-filtre)

5 [157] Fente de divergence: 0,3

[158] Détecteur: PSD: LynxEye

[159]

[160] **Instrument: Philips X-ray Generator (PW1710)**

[161] Temps par étape: 0,5 s

10 [162] Pas: 0,03°

[163] Scan Mode: étape

[164] Tension / Courant: 40 kV / 30 mA

[165] Cu-cible (Ni-filtre)

[166] Fente Source: 1,0 mm

15 [167] Des fentes du détecteur: 0,15 mm, 1,0 mm

[168]

[169] **Testez l'exemple 2**[170] **La spectroscopie infrarouge**

[171] Les spectres infrarouges des formes cristallines respectives selon la présente invention ont été obtenus en utilisant ZASCO FT-IR 4200 muni détecteur DTGS. La résolution des spectres respectifs était 4cm^{-1} , et le nombre de balayage est de 16. Dans le présent exemple d'essai 1 ~ 2 mg de l'échantillon a été placé sur l'accessoire de ATR (réflexion totale atténuée) et l'équipement a été utilisé pour obtenir le spectre. Données de base a été obtenue en faisant fonctionner

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

l'équipement sans aucune matière en ATR. Les spectres ainsi obtenus sont liés à la présente description que les figures 2, 6 et 11, respectivement.

[172]

[173] **Testez l'exemple 3**

5 [174] **Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)**

[175] Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a été réalisée à l'aide de METTLER TOLEDO DSC821^e. Environ 2 ~ 3 mg de l'échantillon a été chargé dans le moule en aluminium, et le poids de celle-ci a été correctement enregistré. Le plateau a été recouvert d'un couvercle à travers lequel un trou a été percé. Le bac a été monté sur l'équipement et chauffée de 25 à 250 °C dans le taux de 10 °C / min sous balayage d'azote. Indium métallique a été utilisé comme étalon pour l'étalonnage. Les spectres ainsi obtenus sont liés à la présente description que les figures 3, 7 et 12, respectivement.

[176]

15 [177] **Testez l'exemple 4**

[178] **Thermogravimétrie (TG)**

[179] Thermogravimétrie (TG) a été réalisée en utilisant Mettler Toledo TGA850. Environ 4 ~ 5 mg de l'échantillon a été chargé dans la casserole en aluminium. Le bac a été monté sur l'appareil et ensuite chauffé 25 à 250 °C dans le taux de 10 °C / min sous balayage d'azote. Nickel et d'aluminiumTM ont été utilisés comme la norme pour l'étalonnage. Les résultats de l'analyse en tant que TG obtenues sont attachés à la présente description en tant que figures 3, 7 et 12, respectivement, en même temps que les résultats de l'analyse DSC en fonction de ladite 3 Exemple d'essai.

25 [180]

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[181] Testez l'exemple 5

[182] Dynamique de vapeur d'adsorption / désorption d'analyse

[183] Les dynamiques de vapeur d'adsorption / désorption des données ont été recueillies sur VTI-SA analyseur de sorption de vapeur. Tout en maintenant 25 °C
5 , l'adsorption et la désorption de vapeur ont été répétées trois fois à des intervalles de 5% HR dans la plage d'humidité relative (HR) 5 ~ 95%. Les échantillons n'ont pas été séchés avant l'analyse. La norme utilisée pour l'analyse d'équilibre, c'est que la variation de poids dans les 2 minutes est inférieur à 0,01%.

[184]

10 [185] Comme le résultat de l'analyse, la figure 4 montre un résultat de la vapeur d'adsorption / désorption isotherme de la forme cristalline I, à partir de laquelle on peut voir que la forme cristalline I montre la variation de poids de 0,8% ou moins en fonction du changement de externe l'humidité de l'ordre de 5 ~ 95% d'humidité relative. Autrement dit, la forme cristalline I selon l'invention est très stable contre
15 le changement de l'humidité relative. La figure 8 montre un résultat de la vapeur d'adsorption / désorption isotherme de la forme cristalline II, à partir de laquelle on peut voir que sous la forme cristalline II du poids augmente de 4,3% quand l'humidité relative est augmentée jusqu'à 95% de l'humidité initiale essai d'adsorption. Après désorption d'humidité, la forme cristalline II donne le même
20 graphe de comportement à l'humidité que la forme cristalline I. De ce résultat, il a pu être confirmé que la forme cristalline II a été converti en la forme cristalline I au cours de l'humidité initiale d'adsorption. La figure 13 montre un résultat de la vapeur d'adsorption / désorption isotherme de la forme cristalline III, à partir de laquelle on peut voir que dans la forme cristalline III du poids augmente de 3.6%
25 quand l'humidité relative est augmentée jusqu'à 95%. En outre, on peut voir que la

diminution de l'humidité provoque la désorption d'humidité de 0,6%, soit moins que la forme cristalline III devient pour contenir la même teneur en eau que la forme cristalline I.

[186]

5 [187] **Testez l'exemple 6**

[188] **Test de poudre de diffraction des rayons X de la forme cristalline II au cours de l'adsorption d'humidité**

[189] Environ 50 mg de la forme cristalline II a été placée dans un flacon en verre, mis sous une humidité relative de 11%, 32%, 53%, 64%, 78% et 97%,
 10 respectivement, par deux ou plusieurs jours pour induire l'humidité adsorption, et ensuite soumis à l'essai de diffraction de poudre aux rayons X en fonction des conditions telles que présentées dans l'exemple 1 dudit test pour identifier toute modification de la forme de cristaux au moment de l'adsorption d'humidité (voir la figure 9).

15 [190]

[191] Humidité relative respective est fournie en faisant la solution aqueuse saturée de sel, comme indiqué dans le tableau 3 suivant et à placer la solution dans un dessiccateur, qui est ensuite scellé.

[192]

20 [193] **Tableau 3**

[Tableau 3]

Humidité relative 11%	Solution aqueuse saturée de LiCl
Humidité relative 32%	Solution aqueuse saturée de MgCl ₂
Humidité relative 53%	Solution aqueuse saturée de Mg(NO ₃) ₂ .6H ₂ O
Humidité relative 64%	Solution aqueuse saturée de NaNO ₂

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

Humidité relative 78%	Solution aqueuse saturée de NaCl
Humidité relative 97%	Solution aqueuse saturée de KNO ₃

[194]

[195] **Testez l'exemple 7**[196] **Test de poudre de diffraction des rayons X de la forme cristalline III au**5 **cours de l'adsorption d'humidité**

[197] La forme cristalline III a été placée sur un support DRX et soumise à un essai DRX dans le temps (au bout de 30 minutes, 1 heure et 5 heures) tout en permettant l'adsorption d'humidité à température ambiante sous atmosphère (voir figure 15). En outre, le changement de poids à température ambiante sous

10 atmosphère a été enregistré par fois pour obtenir un graphique (voir Figure 14). Il pourrait être connue que la forme cristalline III absorbe rapidement l'eau afin qu'elle se transforme en la forme cristalline I dans environ une heure.

[198]

[199] **Testez l'exemple 8**15 [200] **Stabilité thermique de la forme cristalline I et la forme cristalline II**

[201] Environ 50 mg de chaque de la forme cristalline I et la forme cristalline II a été mis en bouteille Douma, puis maintenue à 40 ± 2 °C, $75 \pm 5\%$ HR ou 60 ± 2 °C, $5 \pm 5\%$ HR. Après 2 semaines, 4 semaines et 8 semaines, chaque échantillon a été retiré de la bouteille Douma et analysés par diffraction des rayons X pour

20 identifier tout changement de la forme cristalline et HPLC pour déterminer la stabilité. L'analyse par HPLC pour l'échantillon est dissous dans un mélange d'acétonitrile / eau / acide trifluoroacétique = 30/70/0.1 (v / v / v), puis soumis à l'analyse. Les conditions d'analyse par HPLC sont les suivants:

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[202]

[203] **Conditions d'analyse par HPLC**

[204] Colonne: Atlantis DC18 (4,6 mm ID x L 250 mm granulométrie de 5 μ m, Waters)

5 [205] Température de la colonne: 10 °C

[206] Phase mobile:

[207] La phase mobile A: MeCN / TFA = 100/0.1 (v / v)

[208] Phase mobile B: H₂O / TFA = 100/0.1 (v / v)

[209] État dégradé:

10 [210]

Temps (minute)	A (%)	B (%)
Initial	38	62
25	38	62
35	80	20
40	38	62
55	38	62

[211] Débit: 0,7 ml / min.

[212] Détection: 256 nm, UV

[213] Volume d'injection: 10 μ l

15 [214] Temps total d'analyse: 55 min.

[215]

[216] Les résultats de la stabilité de la forme cristalline I et la forme cristalline II sont présentés dans le tableau 4 suivant.

[217]

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[218] **Tableau 4**

[Tableau 4]

TEMPS (semaine)	40°C /75% RH		60°C /5% RH	
	Forme en cristal I	Forme en cristal II	Forme en cristal I	Forme en cristal II
0	99.4	98.4	98.4	98.4
2	99.3	98.4	98.8	98.1
4	99.2	98.3	98.6	97.8
8	99.2	98.2	98.4	97.5

[219]

[220] Comme le montre le tableau 4, il pourrait être confirmée que lors de garder
 5 la forme cristalline I et la forme cristalline II à 40 ± 2 °C, $75 \pm 5\%$ HR ou 60 ± 2
 °C, $5 \pm 5\%$ HR ils présentent une stabilité supérieure jusqu'à à 8
 semaines. Cependant, en fonction du résultat de l'analyse XRD de la forme
 cristalline I n'a pas montré de changement jusqu'à 8 semaines, mais la forme
 cristalline II a été converti en la forme cristalline I à 8 semaines, sous la condition
 10 de 40 °C / 75% HR (voir Figure 16).

[221]

[222] **Testez l'exemple 9**

[223] **Détermination de la masse volumique de la forme cristalline I et la
 forme cristalline II**

15 [224] Environ 20 ~ 30 ml de chacune de la forme cristalline I et la forme
 cristalline II a été introduit dans un cylindre de 50 ml. Ici, les échantillons ont été
 lentement introduit de sorte qu'ils ne sont pas en contact étroit les uns avec les
 autres. Après la lecture d'une échelle de mesure sur le cylindre, le poids de celui-ci
 a été mesurée pour calculer la masse volumique apparente. Après la mesure de la

masse volumique apparente, le cylindre de mesure contenant l'échantillon est mis ERWEKA densitomètre, puis soumis à des impulsions 250 fois pour mesurer la densité de prises (tableau 5). Le résultat de la mesure indique que tant la masse volumique apparente et la densité de prises de la forme cristalline I sont
 5 supérieures à celles de la forme cristalline II. L'indice de Carr est calculée à partir de la masse volumique apparente et la densité du robinet. En conséquence, il a été plus faible dans la forme cristalline I que dans la forme cristalline II. Comme il est généralement admis que plus l'indice de Carr, meilleure est la fluidité, il pourrait être identifiées en comparant les indices de Carr que la forme cristalline I peuvent
 10 être facilement manipulés dans les procédures de traitement, y compris des comprimés par rapport à la forme cristalline II.

[225]

[226] **Tableau 5**

[Tableau 5]

15 **Détermination de densité et grandeur de particule de la forme en cristal I et le Cristal forme II:**

la forme	Densité		
	densité en gros	densité du robinet	Carr-densité
I	0.45	0.54	16.22
II	0.34	0.44	23.47

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

Revendications:

[Revendication 1]

1,5 hydrate de 1 - {(2S)-2-amino-4-[2,4-bis (trifluorométhyl) -5,8-dihydro-pyrido
[3,4 - d] pyrimidine-7 (6H)-yl] - 4-oxobutyl} -5,5-tartrate sel difluoropiperidin-2-
5 one ayant un contenu en eau dans la plage de 3,5 à 5,5%.

[Revendication 2]

L'hydrate de 1,5 selon la revendication 1, dans lequel les valeurs de crête
caractéristiques (2 θ) dans XRD diffractogramme 15, 18, 20, 21 et 23 °.

10

[Revendication 3]

Procédé pour la préparation de l'hydrate de 1,5 selon la revendication 1,
caractérisé en ce que 1 - {(2S)-2-amino-4-[2,4-bis (trifluorométhyl) -5,8-
dihydropyrido [3,4 - d] -pyrimidin-7 (6H)-yl]-4-oxobutyl} -5,5-difluoropiperidin-
15 2-one tartrate est recristallisé dans l'eau, l'acétonitrile / eau, éthanol / eau, éthanol /
hexane ou de l'acétate d'éthyle / hexane comme solvant.

[Revendication 4]

Le procédé selon la revendication 3, dans lequel le solvant de recristallisation est
20 de l'eau.

[Revendication 5]

Une composition pharmaceutique pour l'inhibition de la DPP-IV, qui comprend
l'hydrate de 1,5 selon la revendication 1 en tant que composant actif
25 conjointement avec un support pharmaceutiquement acceptable.

WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[Revendication 6]

La composition selon la revendication 5, dans lequel il est utilisé pour le traitement ou la prévention du diabète ou de l'obésité.

5

10

15

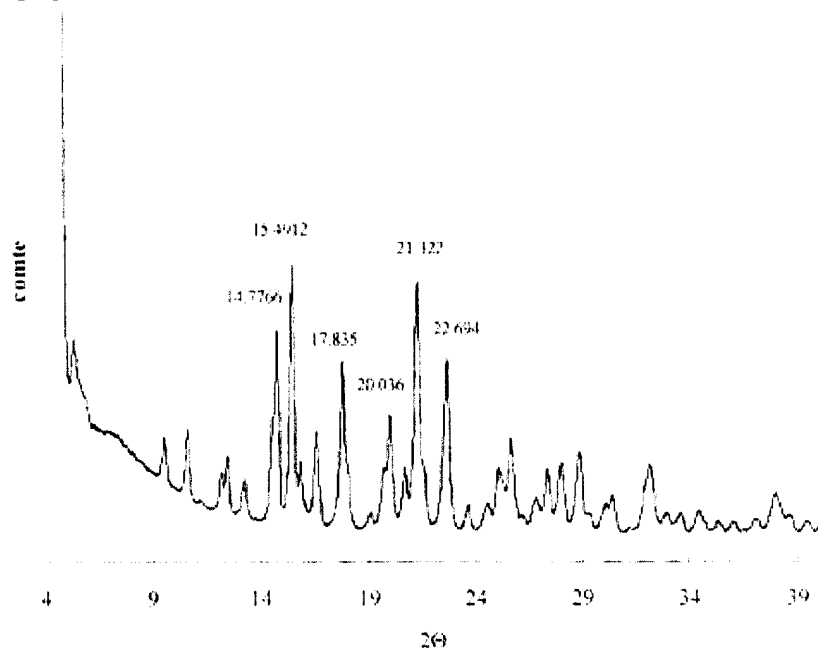
20

25

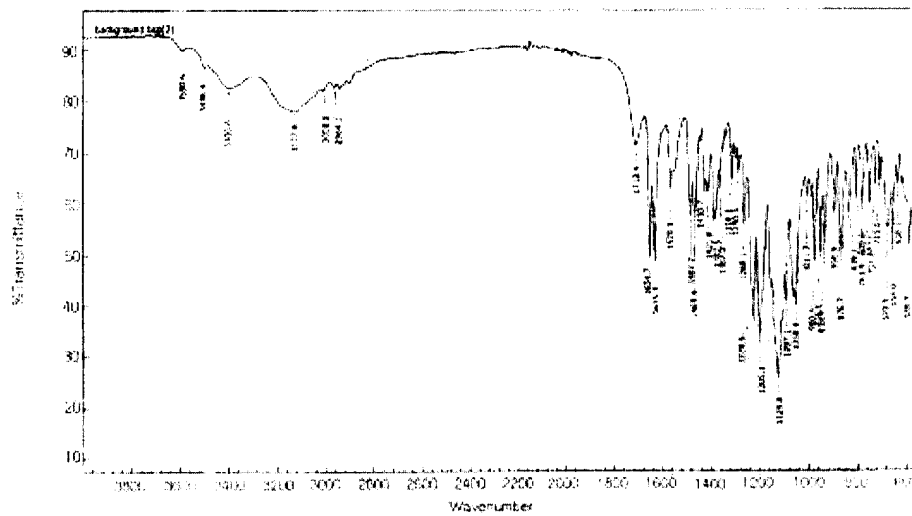
WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[Fig. 1]



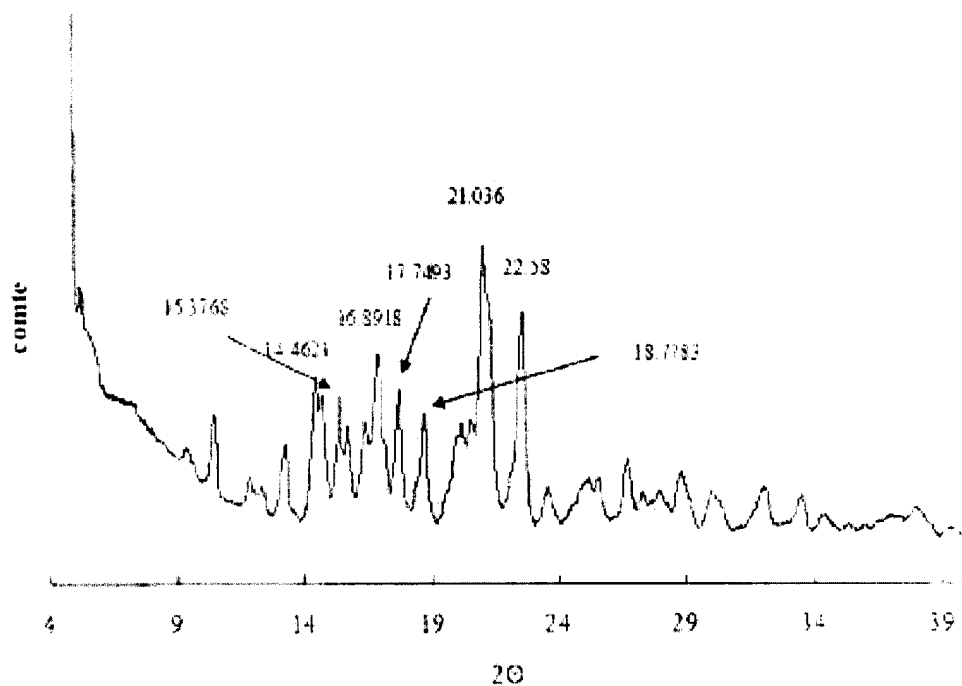
[Fig. 2]



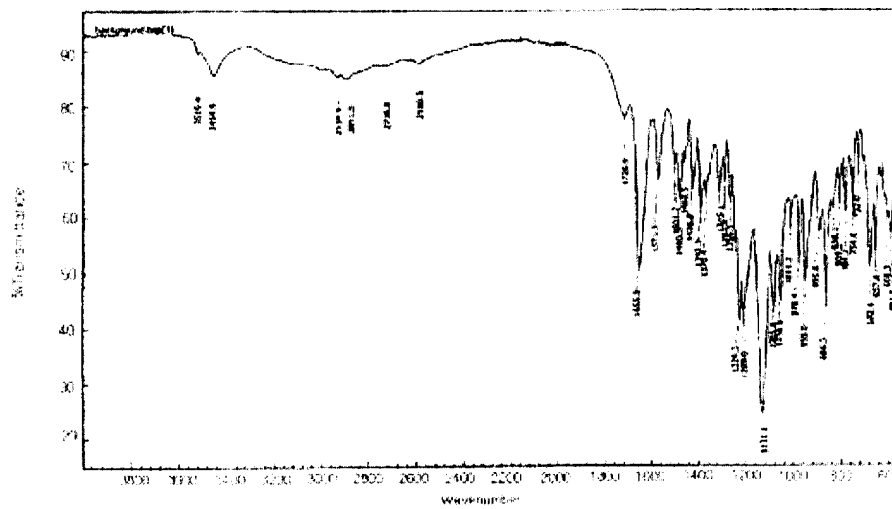
WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[Fig. 5]



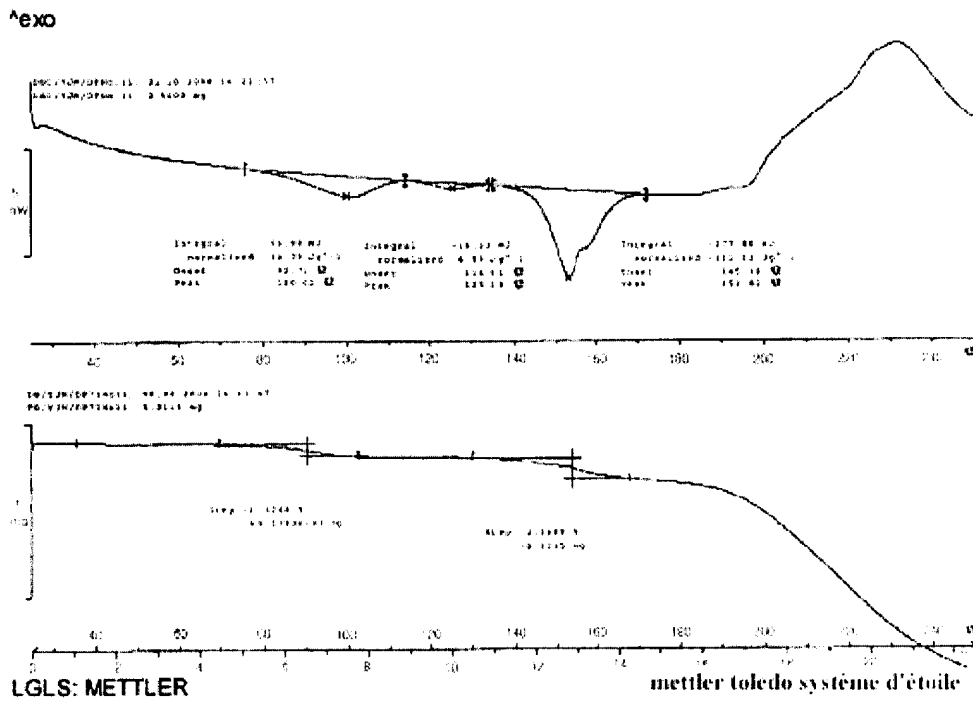
[Fig. 6]



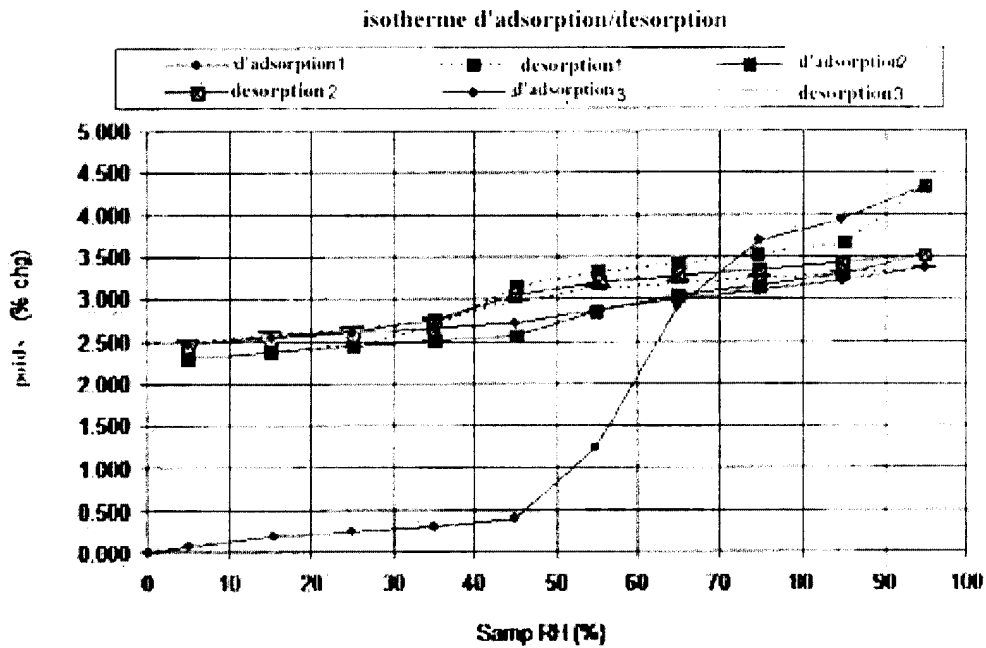
WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

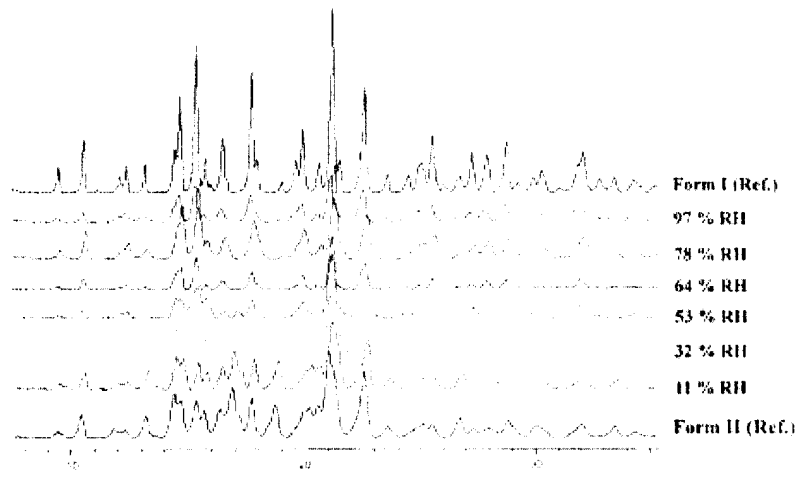
[Fig. 7]



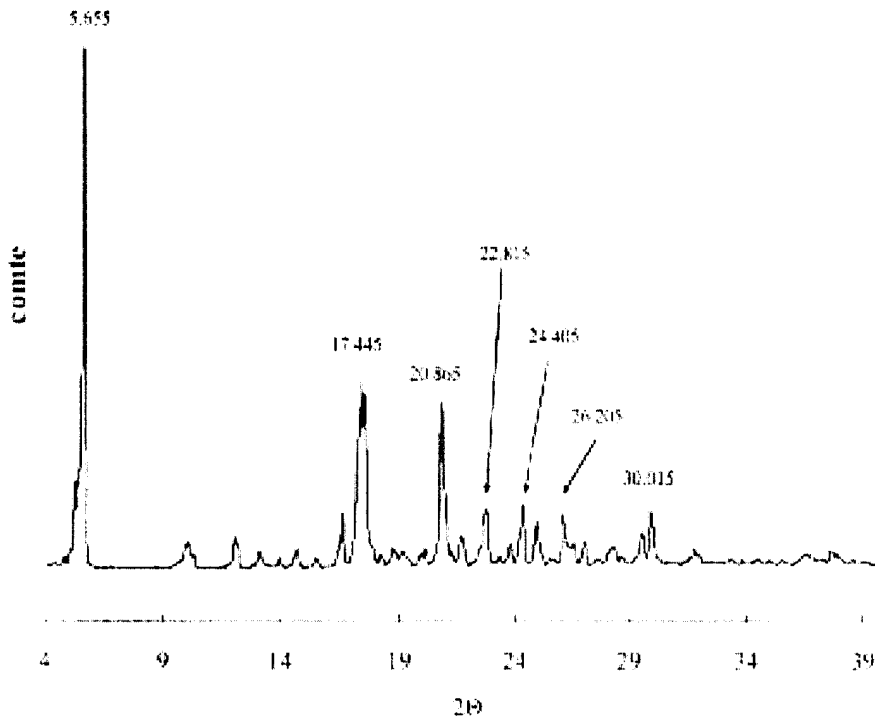
[Fig. 8]



[Fig. 9]



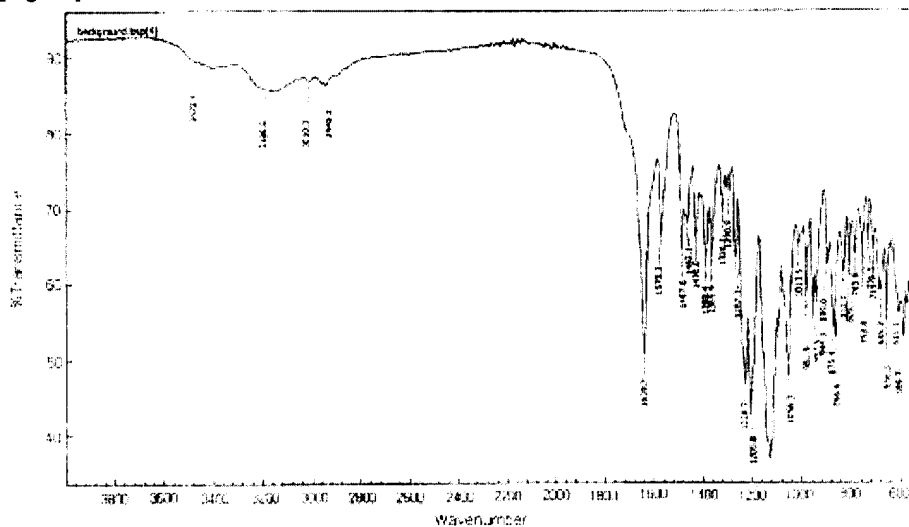
[Fig. 10]



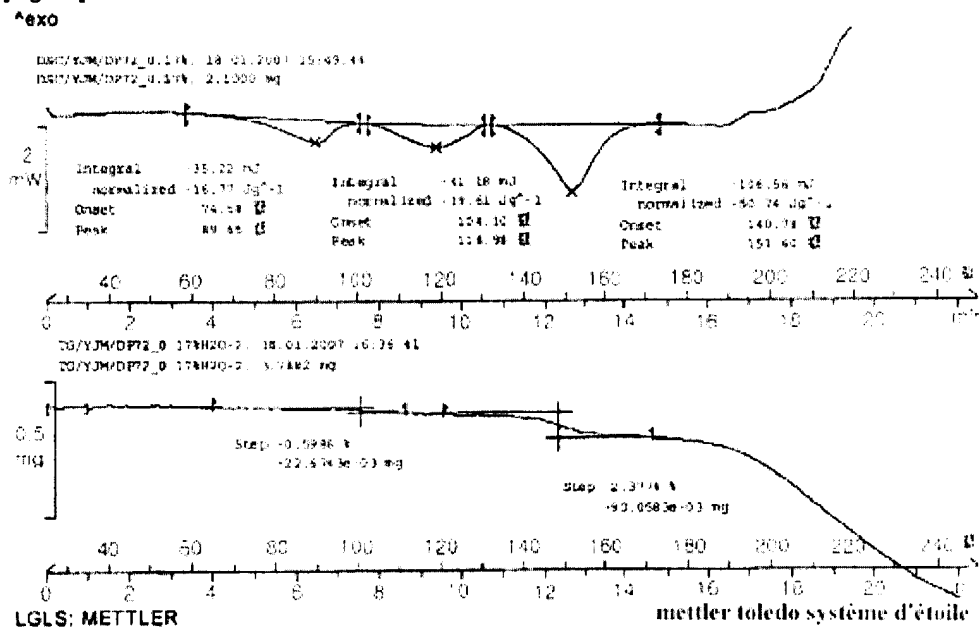
WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

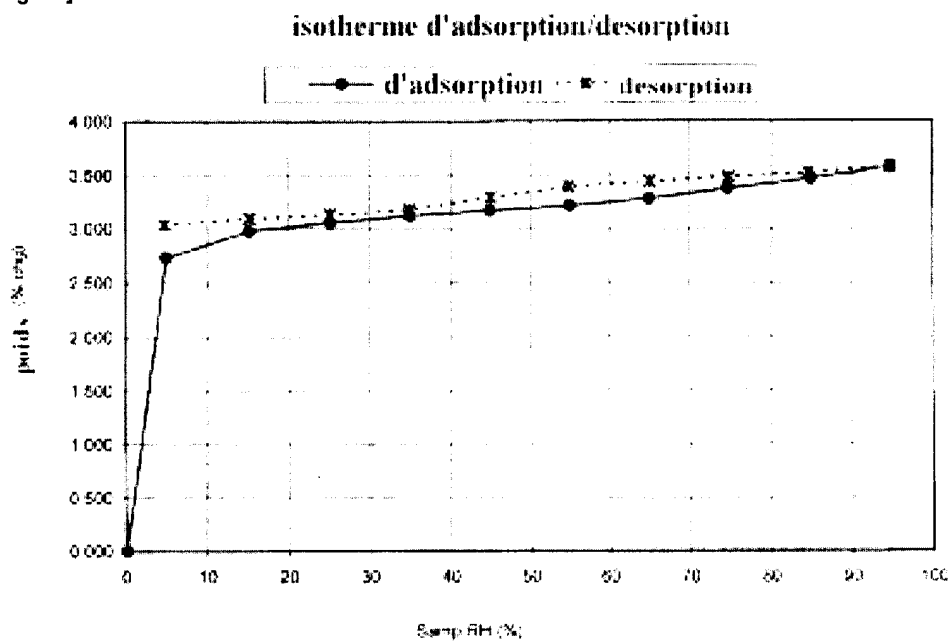
[Fig. 11]



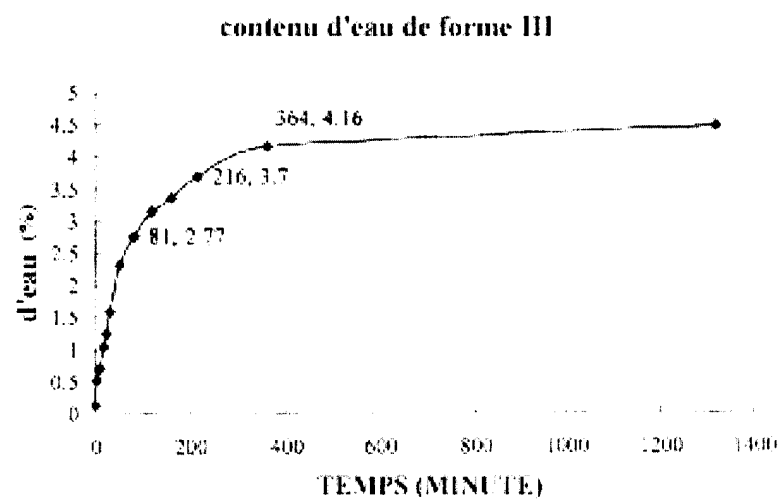
[Fig. 12]



[Fig. 13]



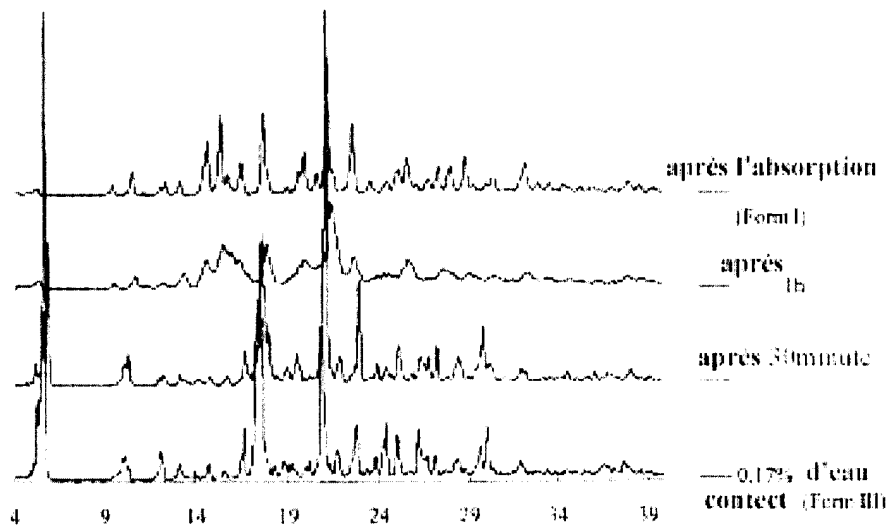
[Fig. 14]



WO/2012/060590

PCT/KR2011/008186

[Fig. 15]



[Fig. 16]

