

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 280**

51 Int. Cl.:
C07C 271/28 (2006.01)
A61K 31/325 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04700754 .7**
96 Fecha de presentación: **08.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1583737**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.10.2005**

54 Título: **CLORHIDRATO MONOHIDRATADO DEL ÉSTER (6-DIETILAMINOMETIL-NAFTALEN-2-ÍLICO)
DEL ÁCIDO (4-HIDROXICARBAMOIL-FENIL)-CARBÁMICO.**

30 Prioridad:
17.01.2003 IT MI20030063

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.01.2012

73 Titular/es:
**ITALFARMACO S.P.A.
VIALE FULVIO TESTI, 330
20126 MILANO, IT**

72 Inventor/es:
**PINORI, Massimo y
MASCAGNI, Paolo**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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).

ES 2 372 280 T3

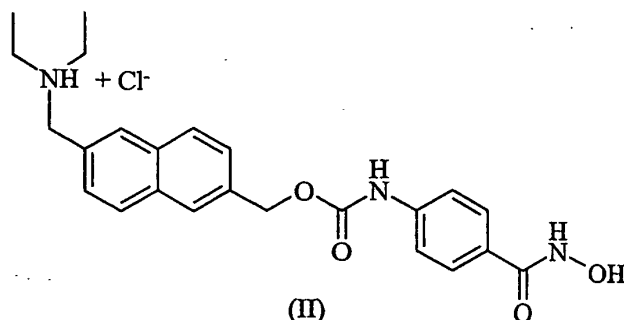
DESCRIPCIÓN

Clorhidrato monohidratado del éster (6-dietilaminometil-naftalen-2-ílico) del ácido (4-hidroxicarbamoil-fenil)-carbámico

La presente invención se refiere a un derivado del ácido hidroxámico que tiene actividad antiinflamatoria.

Técnica anterior

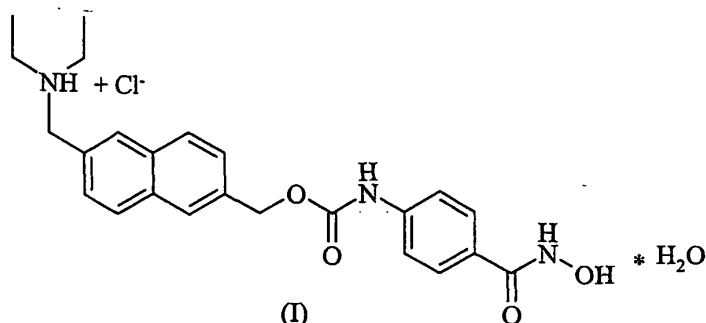
Se ha descrito el clorhidrato del éster (6-dietilaminometil-naftalen-2-il)-metílico del ácido (4-hidroxicarbamoilfenil)-carbámico (II)



en la patente estadounidense número 6.034.096 como un derivado del ácido hidroxámico que tiene actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, probablemente debido a la capacidad del mismo para inhibir la producción de citocinas proinflamatorias. Este compuesto se obtiene según el ejemplo 12 de la patente mencionada anteriormente como un sólido deliquescente, anhidro, amorfo, higroscópico, que es difícil de manipular.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es la forma cristalina del clorhidrato monohidratado del éster (6-dietilaminometil-naftalen-2-il)-metílico del ácido (4-hidroxicarbamoilfenil)-carbámico (I).



Esta forma es particularmente ventajosa desde el punto de vista industrial debido a que es estable y más sencilla de manipular que la forma anhidra y amorfa descrita anteriormente.

El monohidrato (I) se obtiene mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- a) reacción del ácido 4-(6-dietilaminometil-naftalen-2-ilmetoxycarbonilamino)benzoico con cloruro de tionilo en tetrahidrofurano como disolvente para proporcionar el cloruro de ácido correspondiente;
- b) reacción del cloruro de ácido con una disolución acuosa de hidroxilamina en tetrahidrofurano como disolvente y precipitación del clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico;
- c) disolución del clorhidrato obtenido en la etapa anterior en una disolución de bicarbonato de sodio;
- d) extracción de la disolución con una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo;
- e) precipitación del clorhidrato monohidratado mediante la adición de HCl al 37%.

Se ha confirmado la presencia de agua de solvatación mediante de análisis por CDB, que muestra una endoterma de desolvatación entre 80 y 120°C (figura 1), y por medio de análisis termogravimétrico (figura 2), que muestra una pérdida del 3,3% entre 40 y 120°C, debido a la pérdida del disolvente de cristalización. La forma cristalina del producto se confirma mediante análisis de rayos X (figura 3).

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto (I); estas composiciones pueden estar en la forma de cápsulas, píldoras, píldoras recubiertas, cremas, pomadas o viales para administración oral, intramuscular o intravenosa.

El compuesto de fórmula (I) está contenido solo o en mezcla con portadores o excipientes convencionales, por ejemplo, los descritos en Remington's Farmaceutical Sciences Handbook, XVII ed., Mack Pub., N.Y., EE.UU.

La invención se explicará ahora a continuación en mayor detalle con referencia al siguiente ejemplo.

Ejemplo

Materiales y métodos

Se llevaron a cabo la calorimetría diferencial de barrido (CDB) y el análisis termogravimétrico (ATG) con un instrumento Mettler TA8000 dotado de una célula DSC821/700 y mediante una termobalanza TG 50 en las siguientes condiciones:

- gas: nitrógeno 20-30 ml/min.;
- recipientes: cápsulas abiertas de aluminio;
- velocidad de calentamiento: 10°C/min.;
- evaluación de los eventos térmicos mediante el software "Star System"

El ácido 4-(6-dietilaminometil-naftalen-2-ilmetoxicarbonilamino)-benzoico puede prepararse tal como se describe en el ejemplo 12, punto C, del documento US 6.034.096.

Se suspendió el ácido (1,22 kg, 3 moles) en THF (19 l) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió lentamente cloruro de tionilo (0,657 l, 9 moles), todavía bajo nitrógeno, manteniéndose la temperatura inferior a 10°C. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 60 minutos, se añadió DMF (26 ml) y se calentó adicionalmente la mezcla a reflujo durante 60 minutos.

Se evaporó el disolvente a vacío, se añadió tolueno al residuo y entonces se evaporó. Se repitió esta operación dos veces, entonces se suspendió el residuo en THF (11,5 l) y se enfrió la mezcla hasta 0°C.

Entonces se vertió la mezcla en una disolución fría de hidroxilamina (50% ac., 1,6 l, 264 moles) en 5,7 l de agua. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió HCl 6 M hasta que se alcanzó pH 2 y se evaporó parcialmente la mezcla a vacío con el fin de eliminar la mayor parte del THF. Se filtró el sólido, se lavó repetidamente con agua y se disolvió en una disolución de bicarbonato de sodio (2,5%, 12,2 l). Se extrajo la disolución con 18,6 l de una mezcla de THF y acetato de etilo (2:1 v/v). Se añadió HCl al 37% (130 ml) a la fase orgánica con el fin de precipitar el monohidrato del clorhidrato del éster (6-dietilaminometil-naftalen-2-il)-metílico del ácido (4-hidroxicarbamoil-fenil)-carbámico. Si es necesario, puede repetirse esta operación varias veces para eliminar cualquier residuo del ácido original.

Finalmente, se secó el sólido a vacío (aproximadamente 30 mbar, 50°C), produciendo 0,85 kg (60%) del compuesto (I).

Pureza por HPLC: 99,5%; contenido en agua (método de Karl Fischer): 3,8%; ensayo (argentométrico): 99,8%.

Análisis elemental	% de C	% de H	% de Cl	% de N
Calculado para $C_{24}H_{30}ClN_3O_5$	60,56	6,35	7,45	8,83
Hallado	61,06	6,48	7,48	8,90

Descripción de las figuras

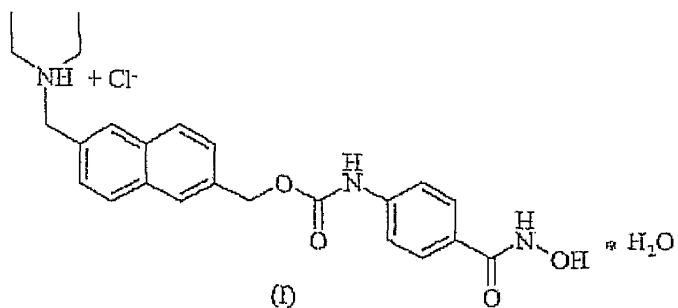
Figura 1: Análisis por CDB del compuesto (I)

Figura 2: análisis termogravimétrico de dos muestras de compuesto (I).

Figura 3: análisis difractométrico del compuesto (I) sin modificar y tras secar.

REIVINDICACIONES

1. Clorhidrato monohidratado del éster (6-dietilaminometilnaftalen-2-il)-metílico del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico de formula (I)



5

en forma cristalina.

2. Composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto según la reivindicación 1.

FIGURA 1

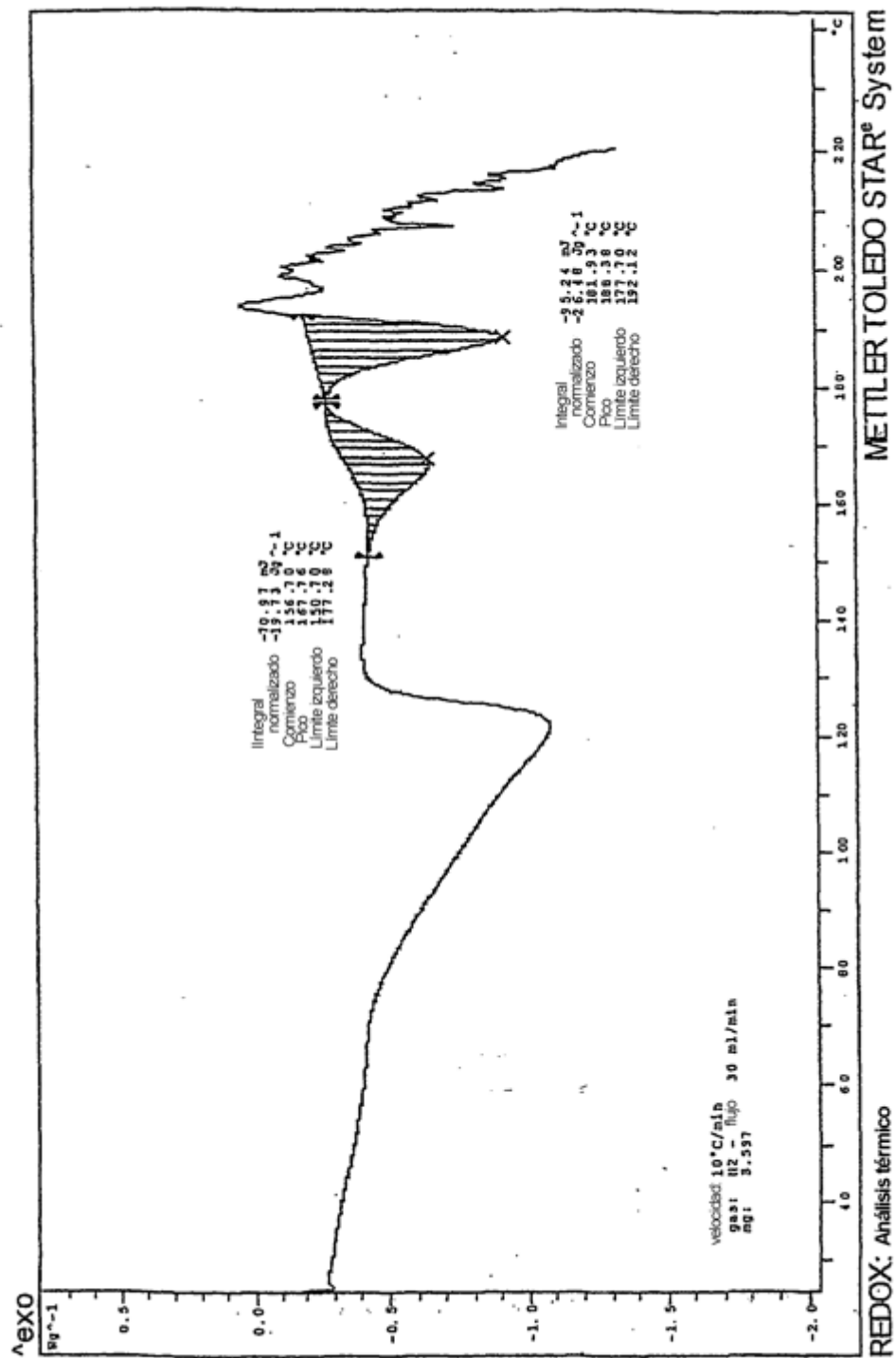


FIGURA 2

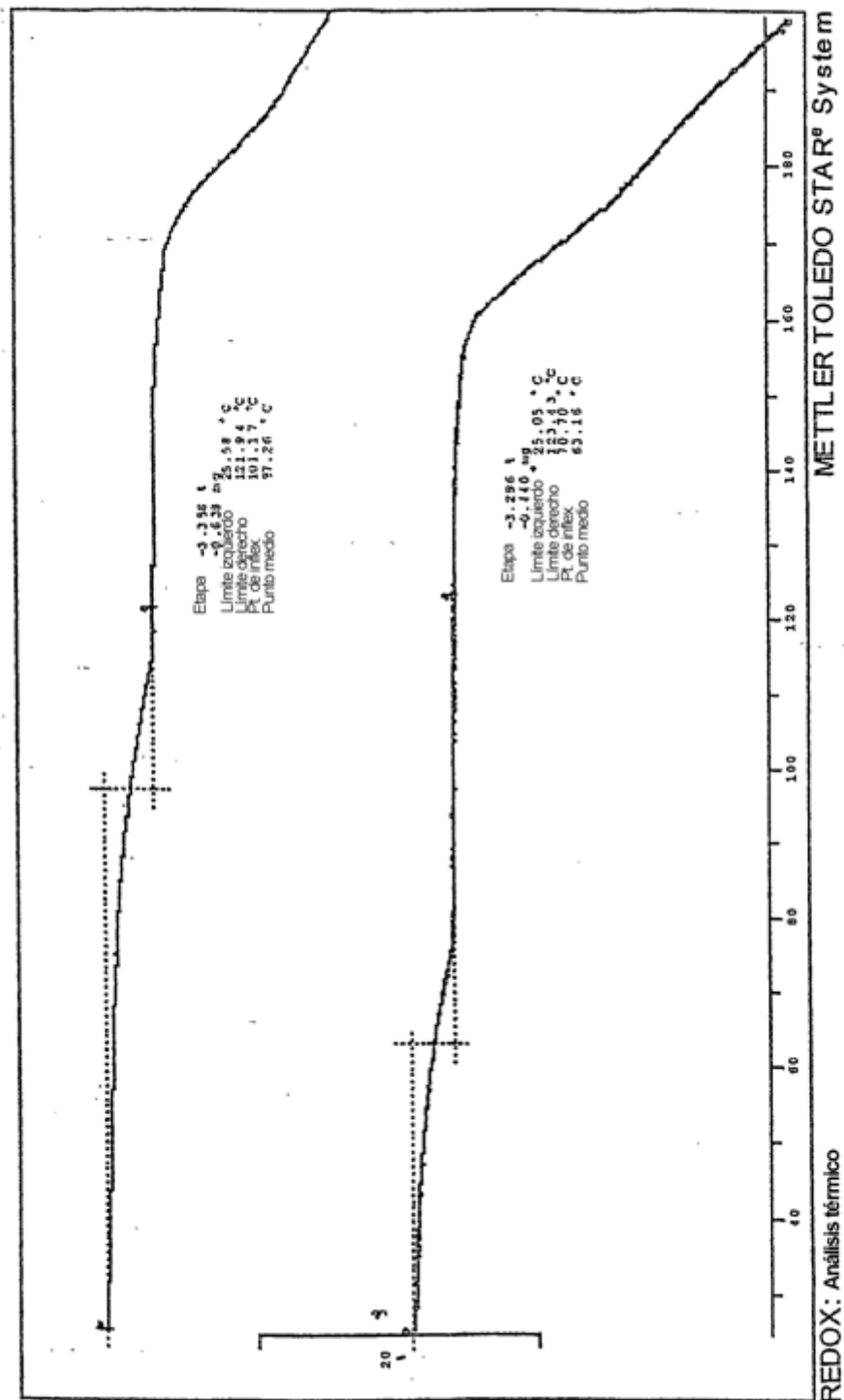


FIGURA 3

