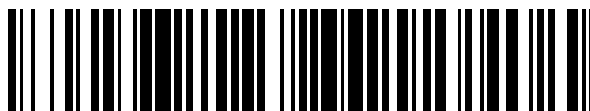


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 896**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09153155 .8**
96 Fecha de presentación: **24.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **2060569**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.05.2009**

54 Título: **HEMIHDRATO DE METANOSULFONATO DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-[(2-[[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL]-1-METIL-1H-BENCIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO Y SU USO COMO MEDICAMENTO.**

30 Prioridad:
29.08.2003 DE 10339862

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.03.2012

73 Titular/es:
**Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:
**Sieger, Peter;
Sobotta, Rainer y
Schmid, Rolf**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 375 896 T3

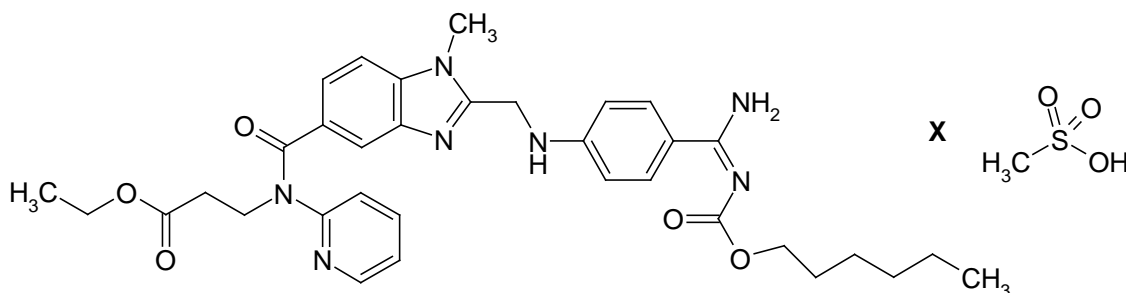
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

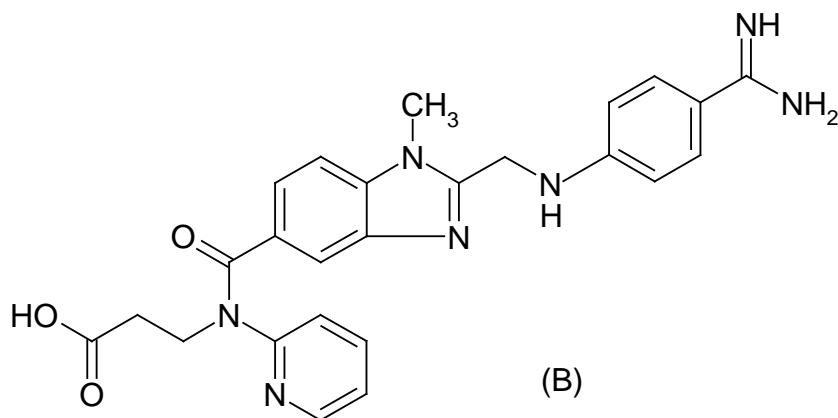
Hemihidrato de metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-benci-midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y su uso como medicamento

5 Objeto del presente invento es el compuesto metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico de la fórmula A, y su uso como medicamento.

Fórmula A:



10 La base del compuesto de la fórmula A ya se conoce del documento WO 98/37075, en el cual se dan a conocer compuestos con un efecto inhibidor de la trombina y prolongador del tiempo de la trombina, bajo el nombre de *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarbo-niletíl)-amida del ácido 1-metil-2-[*N*-[4-(*N*-n-hexiloxi-carbonil-amidino)fenil]-amino-metil]-bencimidazol-5-il-carboxílico. En el caso del compuesto de la fórmula I se trata de un profármaco doble del compuesto



15 es decir, que el compuesto de la fórmula A (BIBR 1048 MS) sólo en el cuerpo se transforma en el propio compuesto activo, a saber el compuesto de la fórmula B. Campos de indicación principales del compuesto de la fórmula química A son la profilaxis posoperativa de trombosis venosas profundas y la profilaxis de los ataques de apoplejía.

20 Las valiosas propiedades farmacológicas citadas anteriormente de los heterocícllos bicíclicos disustituidos, dados a conocer en el estado actual de la técnica, representan la premisa fundamental para una utilización eficaz de los compuestos como medicamentos. Sin embargo, un principio activo debe cumplir, además, otras exigencias para poder ser empleado como medicamento. Estos parámetros están relacionados en su mayor parte con la constitución físico-química del principio activo.

25 Sin limitación a ello, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad de eficacia de la sustancia de partida bajo diferentes condiciones medioambientales, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. Por lo tanto, el principio activo medicamentoso utilizado para la preparación de las composiciones medicamentosas debería presentar una elevada estabilidad, la cual también tiene que estar garantizada bajo diferentes condiciones medioambientales. Esto es imprescindible para evitar que se puedan utilizar composiciones medicamentosas, en las cuales junto al verdadero principio activo estén contenidos, por ejemplo, productos de la degradación del mismo. En un caso así, en las formulaciones farmacéuticas el contenido en principio activo preestablecido podría ser menor que el especificado.

30 La absorción de humedad reduce el contenido en principio activo medicamentoso debido al aumento de peso provocado por la absorción de agua. Los medicamentos que tienden a la absorción de humedad tienen que ser protegidos contra la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo por adición de agentes secantes adecuados o por almacenamiento del medicamento en un ambiente protegido contra la humedad. Además, la absorción de humedad puede reducir el

contenido en principio activo medicamentoso durante su preparación, si el medicamento se expone al medio ambiente sin protección alguna frente a la humedad. Por lo tanto, preferentemente, un principio activo medicamentoso sólo debería ser higroscópico en escasa medida.

5 Puesto que la modificación cristalina de un principio activo es importante para la reproducibilidad del contenido en principio activo de una forma de administración, existe la necesidad de aclarar lo mejor posible los polimorfismos eventualmente existentes de un principio activo que se presenta en forma cristalina. Siempre que se presenten diferentes modificaciones polimorfas de un principio activo, se debería garantizar que la modificación cristalina de la sustancia no se modifica en el posterior preparado medicamentoso. De otro modo, esto podría influir desfavorablemente sobre la eficacia reproducible del medicamento. Ante este aspecto, son preferidos principios activos que sólo se caractericen por un escaso polimorfismo.

10 Otro criterio, el cual, según la elección de la formulación o según la elección del procedimiento de preparación de la formulación, es circunstancialmente de notable importancia, es la solubilidad del principio activo. Si, por ejemplo, se ponen a disposición soluciones medicamentosas (por ejemplo para infusiones), entonces es imprescindible una suficiente solubilidad del principio activo en disolventes fisiológicamente tolerables. También para medicamentos de administración por vía oral es de gran importancia una suficiente solubilidad del principio activo.

15 El presente invento se fundamenta en la misión de poner a disposición un principio activo medicamentoso, el cual no sólo se caracterice por una elevada eficacia farmacológica, sino que, además, cumpla lo mejor posible las exigencias fisicoquímicas anteriormente mencionadas.

Descripción detallada del invento

20 La misión anteriormente citada se soluciona por la sal metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico de la fórmula A.

Bajo ciertas condiciones de síntesis, como las que se describen, por ejemplo, en el Ejemplo 5, se puede obtener una forma de hidrato, cuyo contenido en agua permite pensar en un hemihidrato.

25 Para la administración del medicamento es necesario que el principio activo en él contenido se presente en una modificación cristalina uniforme para que esté garantizada una biodisponibilidad fiable.

El metanosulfonato conforme al invento se caracteriza por una buena cristalinidad y una escasa tendencia a volverse amorfo al molerlo y prensarlo. Además, no es higroscópico y es excelentemente soluble en medios acuosos de carácter ácido, fisiológicamente tolerables.

30 La forma cristalina del metanosulfonato del compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico conforme al invento se caracteriza por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 120 \pm 5^\circ\text{C}$ (hemihidrato) (determinado por DSC = Differential Scanning Calorimetry (calorimetría diferencial de barrido); evaluación por pico máximo; tasa de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$). Los valores expuestos se obtuvieron mediante un DSC 821^e de la razón social Mettler Toledo.

35 Por lo tanto, un primer objeto del presente invento es la forma polimorfa de la sal metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, antes mencionada, preferentemente en forma cristalina, caracterizadas por los puntos de fusión $T_{p.f.} = 120 \pm 5^\circ\text{C}$ (determinados por DSC; evaluación por pico máximo; tasa de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

Conforme al invento se obtiene BIBR 1048 MS hemihidrato

40 a) mezclando lentamente una solución de la base de BIBR 1048 en una mezcla de etanol acuoso al 90% y éster etílico del ácido acético en una relación en volumen de aproximadamente 2:5, a una temperatura de aproximadamente 35 hasta 40°C , con una solución de un equivalente de ácido metanosulfónico en éster etílico del ácido acético,

b) añadiendo eventualmente al comienzo de la cristalización del producto más éster etílico del ácido acético para su dilución,

45 c) agitando aún durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 35°C hasta 40°C ,

d) agitando después durante 30 minutos más a la temperatura ambiente,

e) filtrando con succión el precipitado de BIBR 1048 MS hemihidrato, y

f) secando a aproximadamente 40°C en la estufa de secado con aire ambiental.

50 La forma cristalina conformes al invento del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-benci-midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico se examinó con más detalle por difracción de polvo por rayos X. El diagrama obtenido se ha representado en la Figura 1.

Las siguientes Tablas 1 a 3 exponen los datos obtenidos en este análisis:

Tabla 1: Reflejos de polvo por rayos X e intensidades (normalizadas) del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexil-oxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimida-zol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (semihidrato)

5

2 θ [°]	Valor d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
3,9	22,8	100
4,4	20,1	10
5,64	15,7	2
7,57	11,8	16
8,25	10,7	17
8,77	10,1	12
9,34	9,46	7
10,69	8,27	13
11,33	7,80	3
11,66	7,58	1
11,96	7,39	1
13,04	6,78	3
14,54	6,09	11
15,16	5,84	1
16,56	5,35	13
17,27	5,13	6
17,78	4,98	12
18,75	4,73	1
19,41	4,57	3
19,95	4,45	24
20,38	4,35	4
20,84	4,26	4
21,21	4,19	12
22,22	4,00	6
22,46	3,96	5
23,05	3,85	3
23,40	3,80	4
23,85	3,73	12
24,44	3,64	7

2θ [°]	Valor d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
25,30	3,52	1
25,63	3,47	1
26,22	3,40	2
26,52	3,36	3
27,06	3,29	1
27,45	3,25	2
29,27	3,05	3
30,78	2,90	2
32,32	2,77	2
32,59	2,75	2
34,31	2,61	1
34,91	2,57	1
36,04	2,49	1
37,00	2,43	1
37,84	2,38	1
38,13	2,36	1

En la Tabla 1 anterior se encuentra el valor " 2θ [°]" para el ángulo de difracción en grados, y el valor " d_{hkl} [Å]" para las distancias en Å determinadas entre los niveles reticulares.

5 En el marco del presente invento, los diagramas de polvo por rayos X fueron tomados mediante un difractómetro Bruker D8 Advanced, equipado con un detector con sensibilidad local (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación CuK_{α} , $\lambda = 1,54056$ Å, 40 kV, 40 mA).

10 El hidrato conforme al invento del compuesto metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-benci-midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico se encuentra, bajo condiciones normales, en forma del hemihidrato, del cual a una temperatura de aproximadamente 120°C se evade agua, paralelamente a la fusión de esta forma.

La Figura 2 reproduce el termoanálisis de la forma.

Parte experimental

Ejemplo 5

15 Metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-benci-midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, semihidrato

20 A una solución de 10,0 g (15,93 mmol) de base del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (preparado como se describe en el documento WO 98/37075) en 16,5 ml de etanol acuoso al 90%, y 40 ml de éster etílico del ácido acético se añadió gota a gota, a 35-40°C, una solución de 1,53 g (15,93 mmol) de ácido metanosulfónico en 15 ml de éster etílico del ácido acético. Al cabo de unos pocos minutos el producto empezó a cristalizar, y se diluyó con 30 ml de éster etílico del ácido acético. Se siguió agitando durante 30 minutos a 35-40°C y 30 minutos más a la temperatura ambiente, después el precipitado se filtró con succión, se lavó con aproximadamente 20 ml de éster etílico del ácido acético y se secó a 40°C en la estufa de secado con aire ambiental. Rendimiento: 99% del valor teórico.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el difractograma de polvo por rayos X de la forma cristalina del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

- 5 La Figura 2 muestra el termoanálisis y la determinación del punto de fusión (DSC) de la forma cristalina del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-benci-midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

REIVINDICACIONES

1. Metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 120 \pm 5^{\circ}\text{C}$ (hemihidrato) (determinado por DSC; evaluación por pico máximo; tasa de calentamiento: $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$).
- 5 2. Medicamento que contiene la sal metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico conforme a la reivindicación 1, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes.
- 10 3. Uso del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico conforme a la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento, el cual es adecuado para la profilaxis posoperativa de trombosis venosas profundas y para la profilaxis de ataques de apoplejía.
- 15 4. Procedimiento para la preparación de un medicamento conforme a la reivindicación 2, caracterizado porque por vía no química la sal metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenil-amino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico conforme a la reivindicación 1 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes.
- 20 5. Procedimiento para la preparación de hemihidrato de metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, caracterizado porque
- a) se mezcla una solución de *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletíl)-amida del ácido 1-metil-2-[*N*-[4-(*N*-hexiloxicarbonil-amidino)fenil]-amino-metil]-bencimidazol-5-il-carboxílico en una mezcla de etanol acuoso al 90% y éster etílico del ácido acético en una relación en volumen de aproximadamente 2:5, a una temperatura de aproximadamente 35°C hasta 40°C , con una solución de un equivalente de ácido metanosulfónico en éster etílico del ácido acético,
- b) al comienzo de la cristalización del producto se añade eventualmente más éster etílico del ácido acético para su dilución,
- 25 c) se agita aún durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 35°C hasta 40°C ,
- d) se agita después durante 30 minutos más a la temperatura ambiente,
- e) el precipitado de hemihidrato de metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico se filtra con succión, y
- f) se seca en la estufa de secado con aire ambiental a aproximadamente 40°C .
- 30

Figura 1: Difractogramas de polvo por rayos X de la forma del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

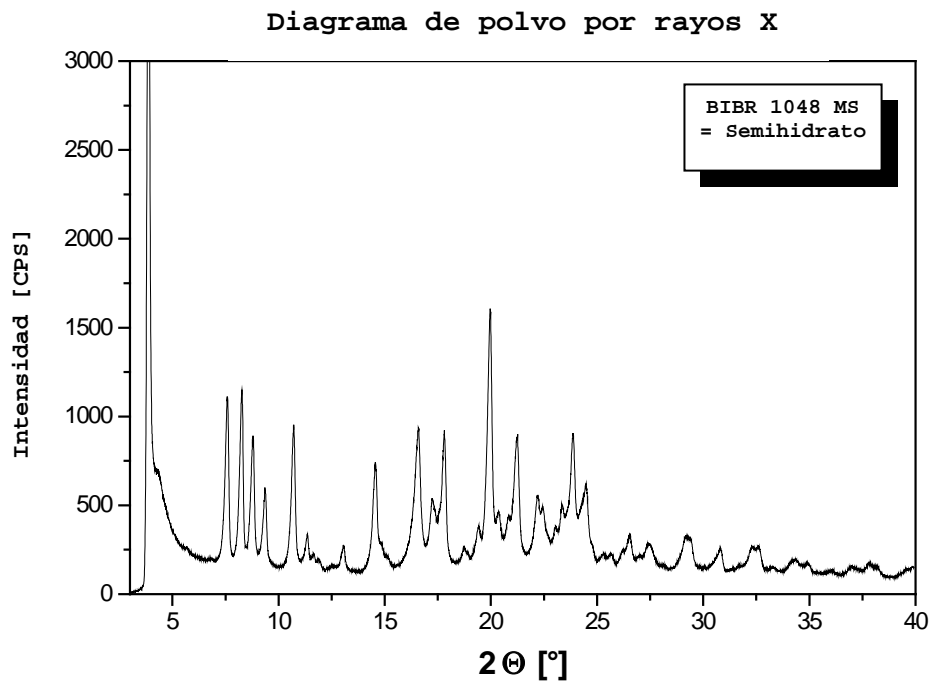


Figura 2: Termoanálisis y determinación del punto de fusión (DSC) de la forma cristalina del metanoato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico

