

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 472**

51 Int. Cl.:
C07D 207/34 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02719831 .6**
96 Fecha de presentación: **14.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1362030**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2003**

54 Título: **Nueva sal de benzoilguanidina**

30 Prioridad:
15.02.2001 DE 10106970

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.07.2012

73 Titular/es:
**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:
**EICKMEIER, Christian;
SIEGER, Peter;
KÖRNER, Volkmar;
HERTER, Rolf y
RALL, Werner**

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 472 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

Nueva sal de benzoilguanidina

5 La invención se refiere al hidrocloreto de 4-[4-(2-pirrolilcarbonyl)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina, procedimientos para su preparación, así como su uso para la preparación de un medicamento.

Antecedentes de la invención

10 Se conocen una serie de derivados de benzoilguanidina en el estado de la técnica. Así, la solicitud de patente internacional WO 00/17176 da a conocer por ejemplo derivados de guanidina que se caracterizan por sus valiosas propiedades farmacológicas. Estos compuestos actúan contra las arritmias, que aparecen por ejemplo en hipoxias. Son también utilizables en enfermedades, que están relacionadas con isquemias (ejemplos: isquemia cardiaca, cerebral, gastrointestinal – como trombosis/embolia mesentérica -, pulmonar, renal, isquemia del hígado, isquemia de la musculatura esquelética). Las correspondientes enfermedades son, por ejemplo, enfermedad cardiaca
15 coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho estable, arritmias ventriculares, arritmias subventriculares, insuficiencia cardiaca – también como protección en operaciones de by-pass, como ayuda en operaciones a corazón abierto, como ayuda en operaciones, que hacen necesaria una interrupción del suministro de sangre del corazón y como protección de trasplantes de corazón – embolia en el circuito pulmonar, fallo renal agudo o crónico, insuficiencia renal crónica, infarto cerebral, lesiones de reperfusión en el nuevo riego sanguíneo de
20 áreas cerebrales después de la eliminación de oclusiones vasculares y alteraciones agudas y crónicas de irrigación del cerebro. En este caso, son también útiles los citados compuestos en combinación con agentes trombolíticos, como t-PA, estreptoquinasa y uroquinasa.

25 En la reperfusión del corazón isquémico (p. ej. después de un ataque de angina de pecho o de un infarto de miocardio), pueden aparecer lesiones irreversibles en cardiomiocitos en la zona afectada. En este caso, los compuestos actúan de manera cardioprotectora, entre otras cosas.

30 En el campo de aplicación de la isquemia, hay que incluir también la prevención de lesiones en los órganos trasplantados (p. ej. como defensa de los órganos trasplantados como por ejemplo hígado, riñones, corazón o pulmones – antes, durante y después de la implantación, así como durante el almacenamiento de los órganos de trasplante), que pueden aparecer en relación con los trasplantes. Los compuestos descritos en el documento WO 00/17176 son también medicamentos que actúan de forma protectora durante la realización de intervenciones quirúrgicas angioplásticas en el corazón y en los vasos periféricos.

35 En la hipertensión esencial y en la nefropatía diabética, se encuentra elevado el intercambio celular de sodio-protones. Por tanto, los compuestos son apropiados como inhibidores de este intercambio para el tratamiento preventivo de estas enfermedades.

40 Los compuestos se caracterizan además por una acción fuertemente inhibidora sobre la proliferación de células. Por tanto, son interesantes los compuestos como medicamentos en enfermedades, en las cuales la proliferación celular juega un papel primario o secundario y se pueden utilizar como agentes contra enfermedades cancerosas, tumores benignos, o por ejemplo hipertrofia de la próstata, aterosclerosis, hipertrofias e hiperplasias de órganos, enfermedades fibróticas y complicaciones tardías diabéticas.

45 Las valiosas propiedades farmacológicas antes citadas de los derivados de benzoil-guanidina, descritas en el estado de la técnica, describen la condición principal para un uso eficaz de un compuesto como medicamento. De todas maneras, un principio activo debe satisfacer además otras exigencias, para poder utilizarse como medicamento. Estos parámetros están en gran parte relacionados con la naturaleza físico-química del principio activo.

50 Sin limitarnos a ellos, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad potencial del compuesto inicial bajo diferentes condiciones ambientales, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. Por tanto, el principio activo farmacéutico utilizado para la preparación de las composiciones medicamentosas debería tener una elevada estabilidad, que se garantizara bajo diferentes condiciones ambientales. Esto es obligatoriamente necesario, para impedir, que se usen
55 composiciones medicamentosas, en las cuales, además del producto real, se contengan por ejemplo productos de degradación de los mismos. En tal caso, podría ser un contenido inicialmente hallado en principio activo en formulaciones farmacéuticas más bajo que el especificado.

60 La absorción de la humedad disminuye el contenido en principio activo farmacéutico a causa del aumento de peso causado por la toma de agua. Los medicamentos que tienden a tomar humedad, deben protegerse durante el almacenamiento de la humedad, por ejemplo mediante la adición de agentes desecadores apropiados o mediante almacenamiento del medicamento en un ambiente protegido de la humedad. Además, la toma de humedad puede disminuir el contenido en principio activo farmacéutico durante la preparación, si el medicamento se expone al ambiente sin ninguna protección contra la humedad. Por tanto, un principio activo farmacéutico debería ser
65 preferiblemente higroscópico solamente a pequeña escala.

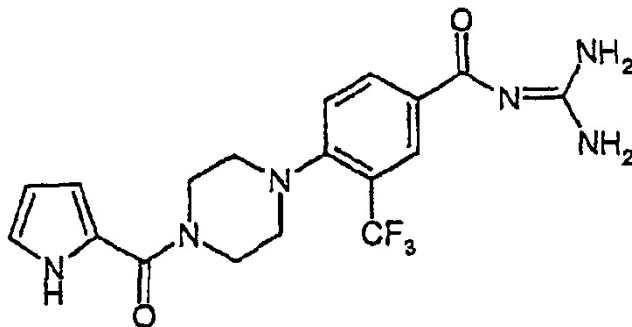
5 Puesto que la modificación cristalina de un principio activo puede tener una influencia en la eficacia de un medicamento, es necesario, averiguar lo mejor posible el polimorfismo eventualmente existente de un principio activo presente de forma cristalina. Siempre que aparezcan diferentes modificaciones polimorfas de un principio activo, se debería garantizar, que la modificación cristalina de la sustancia no varíe en la posterior preparación del medicamento. De otra manera se podría influir de forma desventajosa en la eficacia reproducible del medicamento. Se prefieren por esta causa principios activos, que se caracterizan solamente por un pequeño polimorfismo.

10 Otro criterio, que tiene una gran importancia bajo circunstancias según la elección de la formulación o según la elección del procedimiento de preparación de la formulación, es la solubilidad del principio activo. Si se preparan por ejemplo soluciones de medicamentos (por ejemplo para infusiones), así es irrenunciable una solubilidad suficiente del principio activo en disolventes fisiológicamente aceptables. También para medicamentos que se van a administrar oralmente, es de gran importancia una suficiente solubilidad del principio activo.

15 La misión de la presente invención, es poner a disposición un principio activo farmacéutico, que no solamente esté caracterizado por una elevada eficacia farmacológica, sino que también satisfaga las condiciones físico-químicas anteriormente citadas.

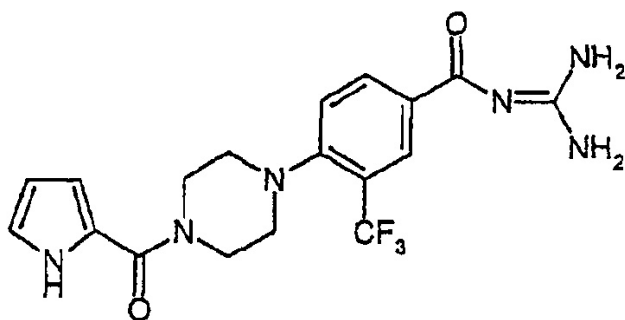
Descripción detallada de la invención

20 Se ha hallado que la misión anteriormente citada se soluciona mediante el compuesto hidrocloreuro de 4-[4-(2-pirrolilcarbonyl)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina 1.



25 El compuesto de fórmula 1 no es higroscópico y es bien soluble en disolventes fisiológicamente aceptables. También se caracteriza por una elevada estabilidad.

El metanosulfonato descrito en el documento WO 00/17176 de fórmula 1'



30 por el contrario, no satisface las condiciones antes mencionadas, al contrario que el compuesto de fórmula 1.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula 1 como tal. Otro aspecto de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula 1 en forma de sus hidratos, preferiblemente en forma de su monohidrato o de su semihidrato.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula 1 como medicamento. La presente invención se refiere además al uso de la fórmula 1, eventualmente en forma su hidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales inhibidores del intercambio celular Na^+/H^+ pueden desarrollar un uso terapéutico. La presente invención se refiere además al uso del compuesto de fórmula 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. La presente invención se

refiere además al uso del compuesto de fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de arritmias, que aparecen, por ejemplo, en hipoxias. La presente invención se refiere además al uso del compuesto de fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con isquemias ((ejemplos: isquemia cardiaca, cerebral, gastrointestinal – como trombosis/embolia mesentérica -, pulmonar, renal, isquemia del hígado, isquemia de la musculatura esquelética). La presente invención se refiere además al uso del compuesto de fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se eligen del grupo formado por: enfermedad cardiaca coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho estable, arritmias ventriculares, arritmias subventriculares, insuficiencia cardiaca – también como ayuda en las operaciones de by-pass, como ayuda en operaciones a corazón abierto, como ayuda en operaciones, que hacen necesaria una interrupción del suministro sanguíneo al corazón y como ayuda de trasplantes de corazón – embolia en el circuito pulmonar, fallo renal agudo o crónico, insuficiencia renal crónica, infarto cerebral, lesiones de reperfusión en la nueva irrigación sanguínea de áreas cerebrales después de la eliminación de oclusiones vasculares y alteraciones agudas y crónicas de irrigación del cerebro. La presente invención se refiere además al uso del compuesto de fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales se puede desplegar un uso terapéutico de principios activos cardioprotectores. La presente invención se refiere además al uso del compuesto de fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cancerosas, tumores benignos, o por ejemplo hipertrofia de próstata, aterosclerosis, hipertrofias de órganos e hiperplasias, enfermedades fibróticas y complicaciones tardías diabéticas.

Se puede utilizar el compuesto de fórmula **1** como solución acuosa inyectable (p. ej. administración intravenosa, intramuscular o subcutánea), como comprimido, como supositorio, como ungüento, como parche para aplicación transdérmica, como aerosol para administración por inhalación por los pulmones o como pulverizador nasal.

El contenido en principio activo de un comprimido o de un supositorio se encuentra entre 5 y 200 mg, preferiblemente entre 10 y 50 mg. En inhalación se encuentra la dosis simple entre 0,05 y 20 mg, preferiblemente entre 0,2 y 5 mg. En una inyección parenteral se encuentra la dosis simple entre 0,1 y 50 mg, preferiblemente entre 0,5 y 20 mg. La citadas dosis se pueden administrar, en el caso de que sea necesario, varias veces diariamente.

A continuación se indicarán algunos Ejemplos para preparados farmacéuticos con el principio activo:

Comprimidos:

Compuesto de fórmula 1	18,0 mg
Estearato magnésico	1,2 mg
Almidón de maíz	60,0 mg
Lactosa	90,0 mg
Polivinilpirrolidona	1,5 mg

Solución para inyección:

Compuesto de fórmula 1	0,3 g
Cloruro sódico	0,9 g
Agua inyectable	hasta 100 ml

Esta solución se puede esterilizar utilizando procedimientos normalizados.

El documento WO 00/17176 describe posibles procedimientos de preparación, se pueden utilizar para la síntesis de la base libre 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina. Partiendo de este compuesto, se explicarán a continuación vías sintéticas posibles para el compuesto de fórmula **1**.

Ejemplo 1: Hidrocloruro de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina

Se recogen 15,1 g de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina en 151 ml de metanol y se enfría la suspensión obtenida hasta aproximadamente 10°C. Se añaden a esta suspensión 16 ml de una solución de HCl etérica saturada y de esta manera se acidifica hasta pH 1 – 2. Se agita bajo enfriamiento con hielo hasta la completa cristalización. Se filtran con aspiración los cristales, se lavan con metanol frío y seguidamente con éter dietílico frío.

Rendimiento: 16,19 g; punto de fusión: 223°C (sin corregir).

Ejemplo 2: Hemihidrato de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina

Se disponen 15,0 kg de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina y se combinan con 120 L de acetato de etilo. Se calienta la suspensión hasta aproximadamente 45°C y se combinan con 30 L de agua. La mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 15 minutos y se separa a continuación la fase acuosa. A la fase orgánica se le añade a temperatura constante una solución de 3,62 kg de ácido clorhídrico concentrado en 20 L

de agua. En aproximadamente 1-2 horas se enfría hasta 25°C-20°C. Se separa el hidrocloreto obtenido, se lava con 50 L de acetato de etilo y se seca al vacío a aproximadamente 60°C.

Rendimiento: 78 %; punto de fusión: 225 ± 5°C (mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) con una tasa de calentamiento de 10 K/min).

5

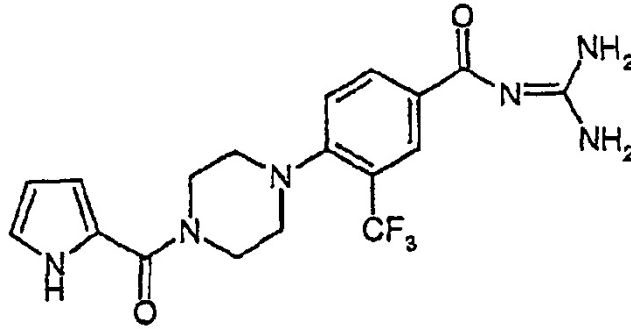
Ejemplo 3: Monohidrato de 4-[4-(2-pirrolilcarbonyl)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina

Se suspenden 109,4 g de 4-[4-(2-pirrolilcarbonyl)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina en 1,5 l de agua y se calientan hasta aproximadamente 50°C. Se diluyen 26,1 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado en 300 ml de agua y se añaden gota a gota en aproximadamente 20 minutos a la suspensión precalentada. Se agita durante aproximadamente 15 minutos a temperatura constante. Seguidamente se disminuye la temperatura bajo agitación en un espacio de tiempo de aproximadamente 1,5 horas hasta aproximadamente 35°C. Después se enfría hasta 5 – 10°C y se agita durante otra hora a esta temperatura. Se separan los cristales obtenidos, se lavan con un poco de agua y se secan al vacío a aproximadamente 50°C.

15 Rendimiento: 116, 5 g; punto de fusión: 180 ± 5°C (mediante DSC con una tasa de calentamiento de 10 K/min).

REIVINDICACIONES

- 1.- Hidrocloruro de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina 1



x HCl 1

- 5
- 2.- Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque se encuentra en forma de uno de sus hidratos.
- 3.- Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se encuentra en forma de su monohidrato.
- 10 4.- Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se encuentra en forma de su hemihidrato.
- 5.- Uso del compuesto de fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4 como medicamento.
- 15 6.- Uso del compuesto de fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en las cuales los inhibidores del intercambio celular Na^+/H^+ pueden desplegar un uso terapéutico.