

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 840**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011 E 11728293 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2588472**

54 Título: **Derivado de rupatadina como un agente antihistamínico**

30 Prioridad:

16.07.2010 US 364985 P
30.06.2010 EP 10382183

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
27.06.2014

73 Titular/es:

J. URIACH Y COMPAÑÍA S.A. (100.0%)
Av. Cami Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Barcelona), ES

72 Inventor/es:

CARCELLER GONZÁLEZ, ELENA y
BELLOC PASCUAL, JORDI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 471 840 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

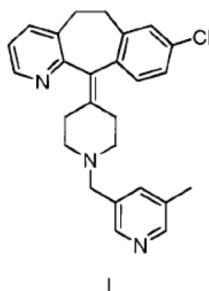
Derivado de rupatadina como un agente antihistamínico

5 Campo de la invención

La presente solicitud se refiere a un agente antihistamínico novedoso y a composiciones farmacéuticas del mismo.

10 Antecedentes de la invención

La rupatadina (I) es un agente antihistamínico autorizado y tiene el nombre de la IUPAC 8-cloro-6,11-dihidro-11-[1-[(5-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinilideno]-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina, número CAS 158876-82-5 para la base libre y la siguiente fórmula química:



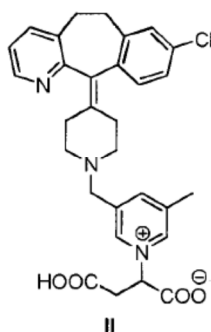
La rupatadina se divulga en el documento EP0577957. La rupatadina está actualmente comercializada en comprimidos de 10 mg como fumarato de rupatadina para el tratamiento de rinitis alérgica y urticaria en adultos y adolescentes. El fumarato de rupatadina se divulgó por primera vez en la solicitud de patente española ES2087818.

Siempre es deseable proporcionar nuevos compuestos que inhiban el receptor de histamina H1, es decir, agentes antihistamínicos. Además siempre es deseable proporcionar nuevos compuestos con propiedades que los hacen adecuados para diferentes formas farmacéuticas.

El fumarato de rupatadina tiene baja solubilidad en agua (2,9 mg/ml) y es deseable proporcionar agentes antihistamínicos con alta solubilidad para preparar fácilmente formulaciones líquidas para el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con un agente antihistamínico.

30 Breve descripción de la invención

La presente invención se dirige a un compuesto de fórmula estructural II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno alérgico.

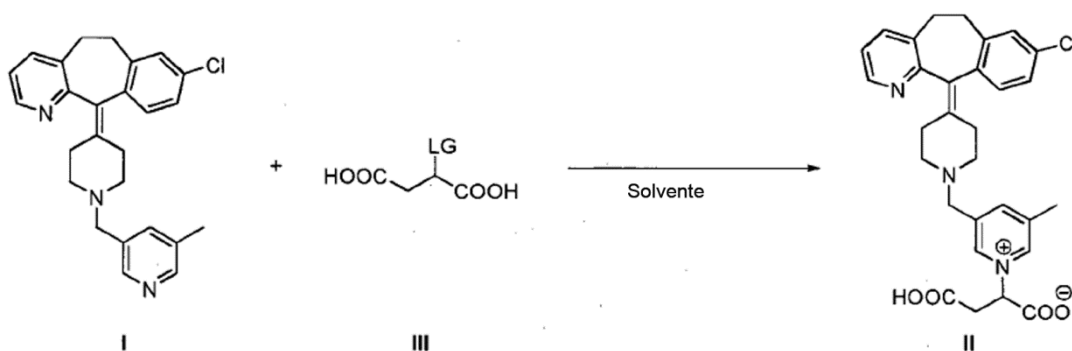
Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de rinitis alérgica o urticaria.

5 Otra forma de realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

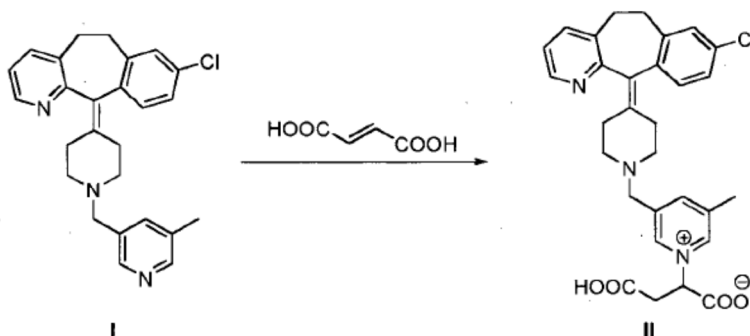
10 Otra forma de realización de la presente invención es un método de tratamiento de un trastorno alérgico que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad de un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz para tratar dicho trastorno.

Otra forma de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno alérgico.

15 Una forma de realización adicional de la presente invención es un proceso para la preparación del compuesto de fórmula II que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula III, en donde LG es un grupo saliente. En una forma de realización preferida, la reacción se realiza en un solvente:



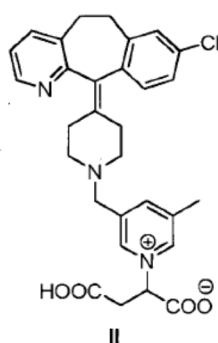
20 Una forma de realización adicional de la presente invención es un proceso para la preparación del compuesto de fórmula II que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con ácido fumárico en condiciones ácidas:



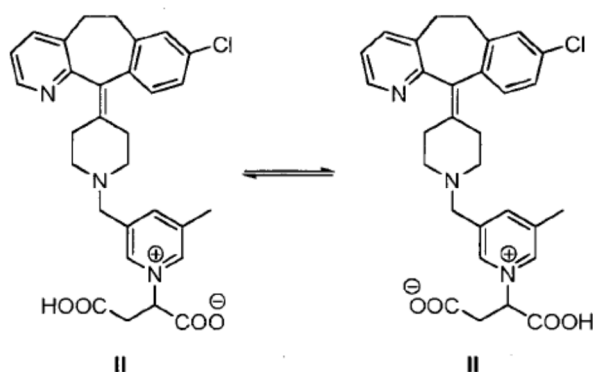
25 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere al compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de fórmula II es un agente antihistamínico (véase el ejemplo 2).

30



El compuesto **II** puede estar presente en una forma tautomérica, es decir, con un átomo de hidrógeno en una posición diferente como se representa a continuación. Todas las formas tautoméricas del compuesto de fórmula **II** están incluidas en el presente documento.



Además, los inventores también han encontrado que el compuesto **II** muestra alta solubilidad en agua (>50 g/l), que es una característica muy deseable para un fármaco porque permite la preparación fácil de formulaciones líquidas acuosas.

Al ser un agente antihistamínico, el compuesto **II** es útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por histamina tales como trastornos alérgicos (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, prurito, urticaria, dermatitis), asma y choque anafiláctico.

Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula **II** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula **II** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno alérgico. En otra forma de realización, el trastorno alérgico es rinitis alérgica o urticaria.

Otra forma de realización de la presente invención es un método de tratamiento de un trastorno alérgico que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello, particularmente un ser humano, una cantidad de un compuesto de fórmula **II** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz para tratar dicho trastorno. En otra forma de realización, el trastorno alérgico es urticaria o rinitis alérgica.

Otra forma de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula **II** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno alérgico. En otra forma de realización, el trastorno alérgico es rinitis alérgica o urticaria.

A lo largo de la presente especificación, el término "tratamiento" o "tratar" quiere decir eliminar, reducir o mejorar la causa o los efectos de un trastorno. Para los fines de esta invención tratamiento incluye, pero no está limitado a, alivio, mejora o eliminación de uno o más síntomas del trastorno; disminución del nivel del trastorno; estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) del trastorno; retraso o ralentización de la progresión del trastorno; mejora o paliación del estado del trastorno; y remisión del trastorno (sea parcial o total).

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a esas sales que son, según el juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica.

Otra forma de realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de la misma. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Handbook of pharmaceutical excipients, APhA Publications 5ª edición 2005, editado por Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen, ISBN-10: 1582120587.

El compuesto de la presente invención se puede administrar en forma de cualquier formulación farmacéutica, cuya naturaleza, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del principio activo y su vía de administración. Se puede usar cualquier vía de administración, por ejemplo administración oral, parenteral, nasal, ocular y tópica.

Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso el método de fabricación se basa en una sencilla mezcla, granulación seca o granulación húmeda del principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato de calcio; agentes aglutinantes tales como por ejemplo, almidón, gelatina o povidona; disgregantes tales como carboximetilalmidón de sodio, o croscarmelosa de sodio; y agentes lubricantes tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar además recubiertos con excipientes adecuados usando técnicas conocidas con el fin de retrasar su disgregación y absorción en el aparato digestivo y mediante ello proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo, o simplemente mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo también se puede incorporar mediante recubrimiento en bolitas inertes usando agentes de recubrimiento en película naturales o sintéticos. También son posibles cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de coco, vaselina o aceite de oliva.

Los polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales por la adición de agua se pueden obtener mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; agentes de suspensión y conservantes. También se pueden añadir otros excipientes, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las formas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente usados, tales como agua purificada, etanol, sorbitol, glicerol, polietilenglicoles (macrogoles) y propilenglicol. Dichas composiciones también pueden contener coadyuvantes tales como agentes humectantes, de suspensión, edulcorantes, saborizantes, conservantes y tampones.

Las preparaciones inyectables, según la presente invención, para la administración parenteral, comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, en un solvente acuoso o no acuoso tal como propilenglicol, polietilenglicol o aceites vegetales. Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes o de dispersión y conservantes. Se pueden esterilizar por cualquier método conocido o preparar como composiciones sólidas estériles, que se disolverán en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. También es posible empezar de materiales estériles y mantenerlos en estas condiciones a lo largo de todo el proceso de fabricación.

El compuesto de la invención también se puede formular para su aplicación tópica para el tratamiento de patologías que se producen en zonas u órganos accesibles mediante esta vía, tal como ojos, piel y el tracto intestinal. Las formulaciones incluyen cremas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en donde el compuesto se dispersa o disuelve en excipientes adecuados.

Para la administración nasal o para inhalación, el compuesto se puede formular como un aerosol y se puede liberar convenientemente usando propelentes adecuados.

La dosis y frecuencia de dosis dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la edad, el estado general y el peso corporal del paciente, así como de la vía de administración, entre otros factores. Un ejemplo representativo de un intervalo de dosis adecuado es desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg al día, que se puede administrar como una dosis única o dividida.

Otra forma de realización de la presente invención es una composición farmacéutica acuosa líquida que comprende el compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización dicha composición farmacéutica líquida acuosa comprende desde 0,01 g/l hasta 10 g/l del compuesto de fórmula II. En otra forma de realización la composición farmacéutica líquida acuosa se pretende para uso oral.

Otra forma de realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende además un segundo agente antihistamínico. Un agente antihistamínico es un compuesto que inhibe el receptor de histamina H1. Cualquier

5

10



15

25

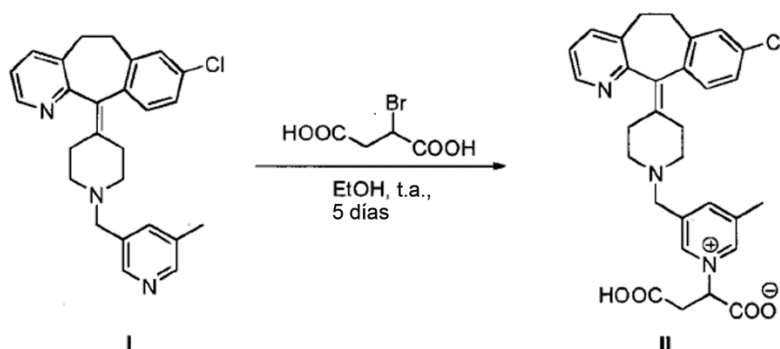
30



35

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación del compuesto II



Se disolvieron 35 g (0,084 moles) de rupatadina (I) en 260 ml de etanol en un matraz de 1000 ml. A esa solución se añadieron 16,1 g (0,087 moles) de ácido bromosuccínico y la mezcla se dejó reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a la mitad del volumen y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 días.

El solvente se eliminó al vacío y el sólido se lavó con etanol y con una mezcla de etanol:agua:amoníaco. A continuación, se purificó por cromatografía rápida usando una mezcla etanol:amoníaco:agua 9:1:1.

Por último, se obtuvieron 4,51 g (0,0085 moles, rendimiento del 9,7%) del producto deseado (II).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,71 (señal ancha, 2H), 8,31 (m, 2H), 7,63 (d, J=7,31 Hz, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,48 (dd, J=3,29 Hz, J=11,70 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,41 (m, 3H), 3,11 (dd, J=11,7 Hz, J=17,2 Hz, 1 H), 2,8 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,26 (m, 4H).

¹³C-RMN (75,43 MHz, CD₃OD): 176,35, 172,20, 158,73, 147,00, 144,65, 143,31, 143,26, 141,15, 140,03, 139,69, 139,47, 138,65, 138,62, 135,85, 134,06, 133,72, 131,91, 130,33, 127,01, 124,08, 75,81, 59,36, 55,47, 55,42, 42,30, 32,75, 32,03, 31,81, 31,77, 18,38.

IR (KBr): 3412, 1587, 1474, 1437, 1379, 1176, 1086, 992, 874, 829, 663 cm⁻¹.

EA: Calculada (C₃₀H₃₀ClN₃O₄·NH₃·H₂O): C 63,54; H 6,22; N 9,88
 Determinada: C 63,47; H 6,41; N 9,61

Ejemplo 2: Medida de la capacidad inhibidora del receptor de histamina H1 del compuesto II

La actividad antiH1 del compuesto II se evaluó usando un ensayo de unión a H1 estándar. La prueba se realizó según un protocolo basado en Smit *et al.* (*Brit. J. Pharmacol.* **1996** 117(6), 1071-1080): la unión se realizó en células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor H1 humano. El compuesto de referencia era [³H]-pirilamina a 1 nM. Se incubaron membranas derivadas de HEK-293 recombinantes a 22°C durante 60 minutos con [³H]-pirilamina en presencia de diferentes concentraciones del compuesto II. Las medidas se llevaron a cabo usando conteaje de centelleo.

El compuesto II mostró un valor de CI50 de 0,37 µM en este ensayo.

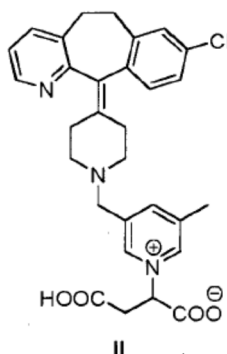
Ejemplo 3: Formulaciones líquidas del compuesto II

Componente	Cantidad
Compuesto II	0,200 g
Propilenglicol	20,00 g
Sacarosa	30,00 g
Sacarina sódica	0,050 g
Parahidroxibenzoato de metilo	0,100 g
Colorante	0,0001 g
Agente saborizante	0,250 g
Agua purificada cs	100 ml

Dicha formulación se prepara disolviendo el compuesto II en propilenglicol; esta es la "solución activa". Los otros excipientes se disuelven en agua, esta es la "solución de los excipientes". Cuando ambas soluciones están completamente disueltas, se mezclan y se añade agua adicional hasta el volumen deseado.

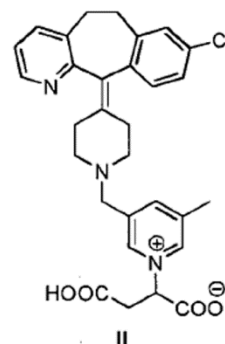
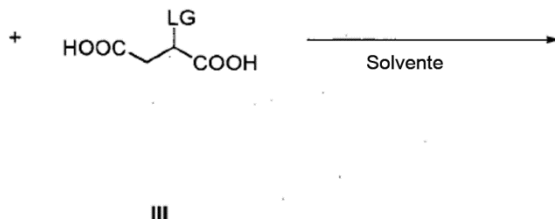
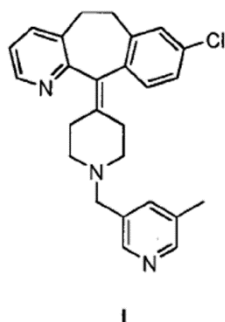
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en terapia.
3. Un compuesto según la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de un trastorno alérgico.
4. Un compuesto según la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de rinitis alérgica o urticaria.
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5 que es una composición farmacéutica acuosa líquida.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6 que comprende desde 0,01 g/l hasta 10 g/l del compuesto según la reivindicación 1.
8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 que se pretende para uso oral.
9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 que comprende un segundo agente antihistamínico.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9 en donde el segundo agente antihistamínico se selecciona de loratadina, desloratadina, rupatadina, clemastina, difenhidramina, fexofenadina, feniramina, cetirizina, ebastina, prometazina, clorfeniramina y levocetirizina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 en donde el segundo agente antihistamínico es rupatadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
12. Un proceso para la preparación del compuesto según la reivindicación 1 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula III en donde LG es un grupo saliente, en un solvente



13. El proceso según la reivindicación 12 en donde el solvente se selecciona de un alcohol, agua, mezclas de un alcohol y agua y mezclas de agua y un solvente aprótico polar.
14. El proceso según la reivindicación 13 en donde el solvente es un alcohol.
15. Un proceso para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con ácido fumárico en condiciones ácidas:

