

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 327**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/227** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2005** **E 05704144 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 1706383**

54 Título: **Sales de amina de un derivado de carboestirilo útiles para el tratamiento de, entre otras, una úlcera gástrica**

30 Prioridad:

**21.01.2004 JP 2004013402**

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

**28.08.2015**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY,  
LIMITED (100.0%)  
9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME, CHIYODA-  
KU  
TOKYO 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**NISHIOKA, YOSHIHIRO;  
AKI, SHINJI;  
FUJITA, SHIGEKAZU;  
ONISHI, YOSHINAO y  
SUMIDA, SHUN-ICHIRO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 544 327 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).

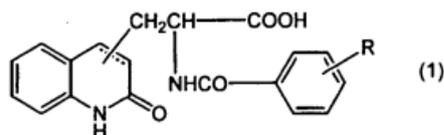
**DESCRIPCIÓN**

Salas de amina de un derivado de carboestirilo útiles para el tratamiento de, entre otras, una úlcera gástrica

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a sales de amina de un derivado de carboestirilo novedosas y útiles farmacéuticamente, más específicamente, a sales de amina de un derivado de carboestirilo formadas a partir de un derivado de carboestirilo representado por la fórmula (1):

10



en la que:

- 15 R es un átomo de halógeno,  
la posición sustituida de la cadena secundaria es la posición 3 o 4 en el esqueleto de carboestirilo, y  
el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace sencillo o un enlace doble,  
y una amina seleccionada de etilendiamina, tris(hidroxil-metil)aminometano, monetanolaina, dietilenamina,  
20 diisopropanolamina y meglumina; y formulaciones farmacéuticas que comprenden la sal de amina del derivado  
de carboestirilo como el principio activo.

**Antecedentes de la técnica**

- 25 Se sabe que los derivados de carboestirilo representados por la fórmula general (1) son útiles como agente  
anti-úlceras (documento JP-B-63-35623). El ejemplo representativo del derivado, ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-  
quinolon-4-il)propiónico, es una medicina disponible en el mercado, pero la formulación de la misma se limita a una  
formulación sólida para administración oral o una formulación líquida de tipo suspensión (una suspensión oftálmica,  
un enema y un líquido para hacer gárgaras) ya que el compuesto es muy poco soluble en agua. Las formulaciones  
30 líquidas de tipo suspensión tienen diversos problemas en la preparación, tales como dificultad de mantener la  
uniformidad de los contenidos; necesidad de controlar la distribución de partículas; necesidad de utilizar un agente  
de suspensión, un agente de dispersión y similares; imposibilidad de llevar a cabo la esterilización terminal por vapor  
o la esterilización por filtración; etc. Por el contrario, las formulaciones en forma de solución tienen varias ventajas,  
tales como absorción rápida en comparación con formulaciones sólidas y formulaciones líquidas de tipo suspensión  
y, por lo tanto, es deseable formular los derivados de carboestirilo en forma de una solución, tales como inyecciones,  
35 soluciones oftálmicas, soluciones orales, enemas, líquidos para hacer gárgaras, gotas para los oídos, gotas nasales  
y preparaciones externas.

- 40 Los derivados de carboestirilo representados por la fórmula general (1) anterior y su preparación se desvelan en el  
documento JP-B-63-35623. También se sabe que los derivados de carboestirilo se forman en una sal de bismuto de  
los mismos, un complejo de carboxilato-bismuto de los mismos y una sal con un derivado de diamina o de piperazina  
(documentos WO 95/12579 y JP-A-8-295673). Sin embargo, dichas sales también tienen baja solubilidad en agua.

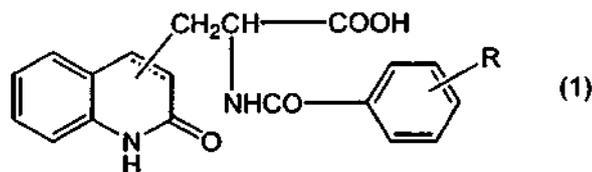
**Divulgación de la invención**

- 45 La presente invención va a proporcionar una sal de un derivado de carboestirilo novedosa representada por la  
fórmula general (1), que puede solucionar los problemas anteriores.

- 50 Los presentes inventores han investigado exhaustivamente para encontrar una sal del derivado de carboestirilo de  
fórmula (1), que tenga una mayor solubilidad en agua y descubrieron que la sal de amina del derivado de  
carboestirilo de la fórmula (1) mencionada anteriormente muestra la excelente solubilidad en agua deseada. Con  
base a los nuevos descubrimientos, se finalizó la presente invención.

La presente invención incluye una diversidad de realizaciones del siguiente modo:

- 55 1. Una sal de amina de un derivado de carboestirilo formado a partir de un derivado de carboestirilo representado  
por la fórmula (1):



donde R es, la posición sustituida de la cadena lateral, y en enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo como se define anteriormente, y una amina seleccionada de etilendiamina,

2. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con el 1 anterior, donde dicho derivado de carboestirilo (1) es ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico.

3. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con el 2 anterior, donde dicha amina es etilendiamina.

4. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con el 2 anterior, donde dicha amina es tris(hidroximetil)aminometano.

5. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con el 2 anterior, donde dicha amina es monoetanolamina.

6. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con el 2 anterior, donde dicha amina es dietanolamina.

7. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con el 2 anterior, donde dicha amina es diisopropanolamina.

8. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con el 2 anterior, donde dicha amina es meglumina.

9. Una formulación farmacéutica que comprende la sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con una cualquiera de los 1 - 8 anteriores como el principio activo.

10. Una formulación farmacéutica que comprende un derivado de carboestirilo representado por la fórmula anterior (1) y una amina seleccionada de etilendiamina, tris(hidroxil-metil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, diisopropanolamina y meglumina.

11. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con el 10 anterior, donde dicho derivado de carboestirilo (1) es ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico.

12. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con el 11 anterior, donde dicha amina es etilendiamina.

13. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con el 11 anterior, donde dicha amina es tris(hidroximetil)aminometano.

14. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con el 11 anterior, donde dicha amina es monoetanolamina.

15. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con el 11 anterior, donde dicha amina es dietanolamina.

16. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con el 13 anterior, donde dicha amina es diisopropanolamina.

17. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con el 13 anterior, donde dicha amina es meglumina.

El átomo halógeno del grupo R en la fórmula (1) anterior significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Las sales de amina del derivado de carboestirilo pueden prepararse haciendo reaccionar el derivado con una amina apropiada en un disolvente adecuado. El disolvente utilizado en este documento incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; agua; y similares; o mezclas de los mismos. Generalmente se finaliza la reacción entre temperatura ambiente y 150 °C, preferentemente entre temperatura ambiente a aproximadamente 120 °C, entre varios minutos a 7 días. La cantidad de la amina utilizada es al menos 0,1 moles, preferentemente entre 0,1 y 2 moles a 1 mol del derivado de carboestirilo.

Un ácido, tal como ácido clorhídrico, se puede añadir de forma opcional al sistema de reacción para impedir la disociación del derivado de carboestirilo.

Además, se puede formar la sal de amina del derivado de carboestirilo durante la preparación de la preparación acuosa al añadir un aminoácido a una solución acuosa del derivado de carboestirilo sin el aislamiento como sal. Los compuestos de la presente invención muestran actividades anti-úlceras, actividades para aumentar la prostaglandina endógena E2, extinción o inhibición de oxígeno activo, inhibición de la producción de IL-8, inhibición de la activación de granulocitos e inhibición de la expresión del factor de adhesión de granulocitos, y son útiles como un fármaco anti-úlceras, un agente para tratar la gastritis, un fármaco con eficacia derivado de la prostaglandina E2, tal como un agente para prevenir y tratar úlceras, un antioxidante, un agente para prevenir, proteger o tratar una enfermedad inflamatoria aguda o crónica. Además, son útiles para mejorar la biocompatibilidad de un órgano artificial y un vaso sanguíneo artificial. Además, los compuestos de la invención son especialmente útiles para prevenir recaídas de úlceras pépticas e inflamaciones.

Las enfermedades inflamatorias incluyen: dermatosis inflamatorias, tales como queratosis inflamatoria (psoriasis), dermatitis atópica y dermatitis de contacto; enfermedades autoinmunes que sean enfermedades inflamatorias crónicas, tales como reumatismo crónico, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Behchet; enfermedades inflamatorias hepáticas, tales como hepatitis B, hepatitis C, hepatitis alcohólica, hepatitis alérgica inducida por fármacos; enfermedades inflamatorias renales, tales como nefritis y glomerulonefritis; enfermedades inflamatorias respiratorias, tales como bronquitis; estomatitis; laringitis; inflamación de las cuerdas vocales; trastornos de la voz; inflamaciones debido al uso de un órgano artificial y un vaso sanguíneo artificial; trastornos de las mucosas del tracto gastrointestinal y trastornos de las mucosas intestinales debido a fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Con respecto a los trastornos de las mucosas intestinales se ejemplifican úlcera criptogénica simple del intestino primario, úlcera de colon no específica, colitis ulcerosa debido a inflamación no específica y la enfermedad de Crohn; además, se ejemplifican trastornos debidos a infecciones, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de colágeno, radiación y fármacos.

Además, los compuestos de la invención tienen efectos inhibidores de reducir la liberación de somatostatina, efectos antidiabéticos, efectos de inhibición de una ureasa y son útiles como inhibidor de liberación de somatostatina, como fármaco antidiabético y como inhibidor de ureasa.

Con base a los efectos de inhibición de ureasa, los compuestos de la invención son útiles para prevenir y tratar las enfermedades que pueden estar causadas por la potenciación de la actividad de ureasa por el aumento de diversas bacterias y la producción de amoníaco; de esta manera, los compuestos pueden utilizarse para prevenir y tratar trastornos de la mucosa gástrica que pueden estar causados por la producción de amoníaco por el aumento de *H. pylori*. Además, los compuestos pueden utilizarse para mejorar y tratar la hiperamonemia y las enfermedades relacionadas con hiperamonemia al bajar la producción de amoníaco en el tracto intestinal, por ejemplo, pueden utilizarse para prevenir y tratar encefalopatías hepáticas que pueden estar causadas por enfermedades hepáticas, tales como hepatitis y cirrosis hepática; trastornos neuropsiquiátricos; anomalías en electroencefalogramas; y temblor alateante.

Los compuestos de la invención también tienen un efecto creciente sobre las células caliciformes en el ojo, un efecto creciente sobre la mucosa del ojo, un efecto facilitante sobre la proliferación de células epiteliales corneanas y además un efecto creciente sobre el fluido lagrimal y, por lo tanto, pueden ser útiles como fármaco para tratar ojos secos, es decir, el síndrome de ojo seco. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden aumentar la producción de mucina al aumentar las células caliciformes en el ojo y prevenir disminuir la mucina tal como se observa en el ojo seco mientras retiene la capa acuosa al aumentar la mucosa en el ojo. Estos compuestos también muestran la acción de aumentar el fluido lagrimal y, por lo tanto, son útiles como un fármaco para tratar el ojo seco. Además, los compuestos de la invención no solo son útiles para el síndrome Sjögren o el síndrome Stevens-Johnson, que pueden indicar síndrome de ojo seco, sino que también son útiles como un fármaco para prevenir y/o tratar diversas oftalmopatías indicadas por la enfermedad de ojo seco secundaria o por la reducción de células caliciformes y la cantidad de mucosa. Los globos oculares afectados por el ojo seco pueden lastimarse con mucha facilidad. Por lo tanto, los compuestos de la invención también son útiles como un fármaco para curar las heridas del ojo, especialmente heridas del epitelio corneano, o como agentes de perfusión y lavado intraocular utilizados en operaciones oftalmológicas (cataratas, cuerpo vítreo, glaucoma) debido a que los compuestos tienen el efecto de acelerar la proliferación de células epiteliales corneanas. La composición farmacéutica del compuesto de la presente invención puede prepararse en diversas formas de preparaciones farmacéuticas comunes al formular la sal de amina del derivado de carboestirilo como el principio activo. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se prefieren especialmente a las formulaciones líquidas acuosas tales como inyecciones, soluciones oftálmicas, soluciones orales, enemas, líquidos para hacer gárgaras, gotas para los oídos, gotas nasales y preparaciones líquidas externas, e incluyen también otras formas convencionales de formulaciones farmacéuticas, tales como comprimidos, píldoras, polvos, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, aerosoles y jarabes.

La preparación de la solución acuosa de la presente invención puede prepararse al añadir la sal de amina del derivado de carboestirilo a un disolvente acuoso, tal como agua y solución salina fisiológica. Las formulaciones farmacéuticas a prepararse en la forma de una preparación al utilizarse, como comprenden el derivado de carboestirilo y la amina, pueden prepararse añadiendo un disolvente acuoso cuando se utilicen y, de esta manera, la sal de amina del derivado de carboestirilo se forma en la preparación.

Al preparar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, también pueden utilizarse aditivos o excipientes convencionales, tales como una carga, un expansor, un aglutinante, un humectante, un disgregante, un agente activador de superficie, un lubricante, un sabor, un perfume, un edulcorante, un agente colorante. Además, las preparaciones de liberación sostenida también pueden prepararse incorporando una resina adecuada. Las formulaciones de la presente invención para tratar oftalmopatías se prefieren especialmente para formar una preparación farmacéutica aplicable a efectos oftalmológicos, tales como una solución oftálmica y un ungüento oftálmico, dependiendo de los síntomas a los que se aplique.

En caso de preparar las inyecciones de la presente invención, éstas se preparan en forma de una solución, una emulsión o una suspensión y generalmente se esterilizan y preferentemente se hacen isotónicas con la sangre. Con el fin de su formación en una solución, una emulsión o una suspensión, se puede aplicar cualquier diluyente que sea muy utilizado en este campo, por ejemplo, disolventes tales como agua, alcohol etílico y propilenglicol; alcoholes estearílicos tales como alcohol isostearílico etoxilado y alcohol isostearílico polietoxilado; agentes emulsionantes tales como ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano; agentes de suspensión tales como goma arábiga, carboximetil celulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de preparar una inyección isotónica para la sangre, puede incluirse en la misma una cantidad suficiente de cloruro de sodio, glucosa o D-manitol. Además, adyuvantes disolventes convencionales tales como Polisorbato 80; agentes tamponantes tales como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fosfórico y ácido láctico; y lenitivos tales como glicerina, también pueden incluirse en la misma. Además, cuando sea necesario, pueden incluirse agentes colorantes, conservantes, sabores, perfumes y edulcorantes, otros fármacos.

Las preparaciones farmacéuticas aplicables para fines oftalmológicos, tales como soluciones oftálmicas, y ungüentos oftálmicos, se preparan de acuerdo con un método convencional utilizando vehículos convencionales (agentes diluyentes) aceptables para fines oftálmicos. De esta manera, estos se preparan al mezclar el principio activo con material(es) base apropiados, posteriormente la mezcla se somete a un tratamiento esterilizante. Por ejemplo, en el caso de preparar ungüentos oftálmicos, pueden utilizarse base de ungüento de tipo emulsión convencional, base de ungüento de tipo soluble en agua y base de ungüento de tipo suspensión. Con respecto a los ejemplos típicos de este tipo de materiales base, se ejemplifican vaselina blanca, lanolina refinada y parafina líquida. En el caso de producir soluciones oftálmicas, se puede utilizar agua destilada esterilizada como agente diluyente típico. Además, si es necesario, pueden formularse un aditivo disolvente, un agente tamponante, un antioxidante, un agente antiséptico, un agente isotónico y un agente controlador de pH con una preparación farmacéutica aplicable para fines oftalmológicos. Con respecto a los aditivos disolventes, pueden ejemplificarse carboximetil celulosa de sodio; éteres de polioxietilenglicol, tales como lauril éter de polioxietileno y oleil éter de polioxietileno; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos superiores, tales como mololaurato de polietilenglicol y monooleato de polietilenglicol; monolaurato de polietilenglicol sorbitano; y ésteres de polioxietileno de ácidos grasos. Con respecto al agente tamponante, pueden ejemplificarse fosfato sódico, hidrogenofosfato sódico, hidrogenofosfato de potasio, ácido bórico, borato de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido tartárico, tartrato de sodio, ácido acético, acetato de sodio, ácido  $\epsilon$ -aminocaproico y glutamato de sodio. Con respecto al antioxidante, pueden ejemplificarse sulfito de sodio, pirosulfito de sodio, sulfito sódico de hidrógeno, tiosulfito de sodio y ácido ascórbico. Con respecto al agente antiséptico, pueden ejemplificarse clorobutanol, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, sal de fenil mercurio, timerosal, fenetil alcohol, metilparabeno y propilparabeno. Con respecto al agente isotónico, pueden ejemplificarse cloruro de sodio, glucosa, D-manitol y glicerina. Con respecto al agente controlador de pH, puede aplicarse cualquier ingrediente que se utilice habitualmente en este campo.

Con el fin de preparar comprimidos, puede aplicarse cualquier ingrediente que se utilice habitualmente en este campo, como por ejemplo, excipientes tales como lactosa, azúcar blanca, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetil celulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarén, hidrogenocarbonato sódico, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano, lauril sulfato de sodio, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de desintegración tales como azúcar blanca, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; aceleradores de absorción tales como base de amonio cuaternario y lauril sulfato de sodio; humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; lubricantes tales como talco refinado, sales de ácido esteárico, polvo de ácido bórico y propilenglicoles. Además, cuando sea necesario, los comprimidos pueden prepararse como comprimidos revestidos comunes, por ejemplo, comprimidos revestidos con azúcar, comprimidos revestidos con película de gelatina, comprimidos revestidos con película entérica, comprimidos revestidos con película, o en forma de comprimidos de doble capa y comprimidos de múltiples capas.

Con el fin de preparar píldoras, puede aplicarse cualquier ingrediente habitualmente utilizado en este campo, por ejemplo, pueden ejemplificarse excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín y talco; aglutinantes tales como polvo de goma arábiga, polvo de goma de tragacanto, gelatina y etanol; y disgregantes tales como laminarén y agar. Con el fin de preparar supositorios, puede aplicarse cualquier ingrediente habitualmente utilizado en este campo, por ejemplo, pueden ejemplificarse polietilenglicoles, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcohol superior, gelatina y glicéricos semi-sintetizados.

Los aerosoles usualmente se preparan en forma de líquido o suspensión esterilizada a la que se le añade propulsores. Con el fin de preparar los líquidos y suspensiones, puede aplicarse cualquier diluyente habitualmente utilizado en este campo, por ejemplo, pueden ejemplificarse los diluyentes mencionados anteriormente para las inyecciones. Puede aplicarse cualquier propulsor habitualmente utilizado en este campo, por ejemplo, pueden ejemplificarse clorofluorocarbonos tales como flon 12; propulsores de gas licuado, tales como flon 123; y propulsores de gas comprimido, tales como nitrógeno y dióxido de carbono. Los aerosoles pueden incluir adyuvantes disolventes convencionales y agentes tamponantes, además, cuando sea necesario, agentes colorantes, conservantes, sabores,

perfumes y edulcorantes.

La cantidad de sal de amina del derivado de carboestirilo de la presente invención que deberá contener la formulación no está restringida específicamente y puede seleccionarse de forma adecuada entre un amplio intervalo y generalmente del 1 al 70 %, preferentemente del 5 al 50 % en peso de la composición total. Para preparaciones farmacéuticas preferentes especialmente aplicables para fines oftalmológicos, la cantidad es generalmente del 0,005 al 5 %, preferentemente del 0,01 al 3 % en peso de la composición total. El método de administración no está restringido específicamente. De esta manera, la preparación farmacéutica puede administrarse mediante procedimientos aceptables, dependiendo de la forma de cada preparación, edad del paciente, distinción de género y otras condiciones, al igual que la gravedad de las enfermedades del paciente. Por ejemplo, comprimidos, píldoras, una preparación líquida, una preparación en suspensión, una preparación en emulsión, una preparación granular, una preparación en jarabe y cápsulas se administran por vía oral. Una preparación en inyección se administra por vía intravenosa por sí sola o en combinación con una solución auxiliar convencional, tal como una solución de glucosa o una solución de aminoácido. Además, cuando sea necesario, una preparación en inyección es adecuada para administrarse por sí sola de forma intramuscular, intradérmica, subcutánea o intraperitoneal. Los supositorios son adecuados se administran por vía endorrectal. Las presentes preparaciones farmacéuticas aplicables para efectos oftalmológicos son adecuadas para administrarse mediante un procedimiento similar a aquellos de las preparaciones convencionales, por ejemplo, los ungüentos oftálmicos se administran en los ojos. Las soluciones oftálmicas son adecuadas para administrarse mediante un procedimiento similar a aquellos de las preparaciones convencionales, por ejemplo, 1 a 2 gotas de solución oftálmica se dejan caer sobre los ojos desde un envase de gotas para ojos adecuado, o una solución oftálmica puede administrarse sobre los ojos utilizando un dispositivo rociador.

La dosificación del agente de la presente invención puede seleccionarse de forma adecuada dependiendo del método de administración, edad del paciente, distinción de género y otras condiciones, al igual que la gravedad de las enfermedades del paciente y generalmente el agente de la invención puede contener preferentemente de 0,6 a 50 mg/kg de peso corporal/día del derivado de carboestirilo (1). Además, la forma de unidad administrativa puede contener 10 a 1000 mg del principio activo. Las preparaciones farmacéuticas aplicables para efectos oftalmológicos, tales como una solución oftálmica o un ungüento oftálmico, se administran dentro de un intervalo de 1 a 15 veces, preferentemente 1 a 10 veces al día.

Las sales de amina de un derivado de carboestirilo de la presente invención tienen una solubilidad en agua superior y son útiles para la preparación en forma de una solución, tales como inyecciones, soluciones oftálmicas, soluciones orales, enemas, líquidos para hacer gárgaras, gotas para los oídos, gotas nasales y preparaciones líquidas externas. Especialmente tienen ciertas ventajas, tales como la facilidad de mantener la uniformidad del contenido; que no sea necesario controlar la distribución de partículas; que no sea necesario añadir el agente de suspensión y el agente de dispersión; la facilidad de llevar a cabo la esterilización terminal por vapor o esterilización por filtración y por lo tanto los productos farmacéuticos deseados se pueden preparar de forma industrial, simple y fácil. Especialmente, las soluciones oftálmicas de la invención tienen ciertas ventajas, por ejemplo, no necesitan de la complicada redispersión como una preparación de suspensión y buenas sensaciones durante el uso, tales como que tenga un buen aspecto.

### Mejor forma de realizar la invención

La presente invención se explicará de forma más específica mediante los siguientes ejemplos, ejemplos de preparación farmacéutica y experimentos farmacológicos.

#### Ejemplo 1

Sal de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico - 1/2 de etilendiamina

(A): Una suspensión de 2,00 g de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-yl)propiónico (5,39 mmol) y 0,18 ml de etilendiamina (2,96 mmol) en 100 ml de etanol se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se le añadió agua por cada porción de 5 ml hasta que se disolvió el producto de reacción. El producto de reacción se disolvió completamente cuando se añadieron 35 ml de agua en total. Después de que se detuviera el calentamiento, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y después se precipitaron los cristales. Después, la mezcla de reacción se enfrió además en agua helada, los cristales precipitados se tomaron por filtración a través de un embudo de Nutsche, y se secaron con un fuelle a 60 °C para dar 1,92 g de sal de ácido (4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico 1/2 de etilendiamina (rendimiento del 89 %) como un cristal blanco.

(B): Una suspensión de 2,00 g de ácido (4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico (5,39 mmol), 0,40 ml de etilendiamina (5,98 mmol) en 100 ml de etanol se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se le añadió agua por cada porción de 5 ml hasta que se disolvió el producto de reacción. El producto de reacción se disolvió completamente cuando se añadieron 25 ml de agua en total. Posteriormente, se detuvo el calentamiento y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, pero los cristales no precipitaron. Así que el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadieron 50 ml de etanol, se dispersó a reflujo para la purificación y se enfrió a temperatura ambiente.

Los cristales resultantes se tomaron por filtración a través de un embudo de Nutsche, y se secaron con un fuelle a 60 °C para dar 1,96 g de sal de ácido (4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico 1/2-etilendiamina (rendimiento del 91 %) como un cristal blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,87 (2H, s), 3,11 (1H, br.dd, J = 13,9, 9,8 Hz), 3,52 (1H, br.dd, J = 13,9, 3,5 Hz), 4,50 - 4,57 (1H, m), 6,41 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,0, 7,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,40 ppm (1H, d, J = 8,0 Hz).

#### Ejemplo 2

10 Sal de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico - tris(hidroximetil)aminometano

Una suspensión de 2,00 g de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico (5,39 mmol) y 0,72 g de tris(hidroximetil)aminometano (5,94 mmol) en 100 ml de etanol se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se le añadió agua por cada porción de 5 - 10 ml hasta que se disolvió el producto de reacción. El producto de reacción se disolvió completamente cuando se añadieron 40 ml de agua en total. Posteriormente, se detuvo el calentamiento y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió además con agua helada, pero los cristales no precipitaron. Y, posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió etanol y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron 50 ml de etanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los precipitados resultantes se separaron por filtración a través de un embudo de Nutsche, y se secaron con un fuelle a 60 °C para dar 2,58 g de sal de ácido (4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico·1/2 de tris(hidroximetil)aminometano (rendimiento del 97 %) como un cristal blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3,07 (2H, br.dd, J = 13,8, 10,1 Hz), 3,47 (6H, s), 3,54 (1H, br.dd, J = 13,9, 3,3 Hz), 4,49 - 4,56 (1H, m), 6,41 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J = 8,1, 7,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,1, 7,5 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,38 ppm (1H, d, J = 8,3 Hz).

25

#### Ejemplo 3

Sal de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico dietanolamina

30 Una suspensión de 2,00 g de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico (5,39 mmol) y 0,62 g de dietanolamina (5,90 mmol) en 100 ml de etanol se sometió a reflujo durante 30 minutos. El producto de reacción se disolvió completamente sin añadir agua. Posteriormente, se detuvo el calentamiento y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió además con agua helada. Los precipitados resultantes se separaron por filtración a través de un embudo de Nutsche, y se secaron con un fuelle a 60 °C para dar 1,95 g de sal de ácido (4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico dietanolamina (rendimiento del 76 %) como un cristal blanco.

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,89 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,10 (1H, br.dd, J = 13,9, 9,9 Hz), 3,52 (1H, br.dd, J = 13,9, 3,6 Hz), 3,61 (4H, t, J = 5,4 Hz), 4,50 - 4,56 (1H, m), 6,41 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J = 8,1, 7,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,1, 7,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,44 ppm (1H, d, J = 8,2 Hz).

40

#### Ejemplo 4

Sal de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico diisopropanolamina

45 Una suspensión de 2,00 g de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico (5,39 mmol) y 0,79 g de diisopropanolamina (5,93 mmol) en 100 ml de etanol se sometió a reflujo durante 30 minutos. El producto de reacción se disolvió completamente sin añadir agua. Posteriormente, se detuvo el calentamiento y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió además con agua helada. Los precipitados resultantes se separaron por filtración a través de un embudo de Nutsche, y se secaron con un fuelle a 60 °C para dar 1,66 g de sal de ácido (4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico diisopropanolamina (rendimiento del 61 %) como un cristal blanco.

50 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,07 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,54 - 2,68 (2H, m), 2,77 (2H, dd, J = 12,2, 3,5 Hz), 3,08 - 3,18 (1H, m), 3,43 - 3,56 (1H, m), 3,75 - 3,92 (2H, m), 4,47 - 4,60 (1H, m), 6,41 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J = 8,0, 7,7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,48 ppm (1H, d, J = 8,1 Hz).

55

#### Ejemplo 5

Sal de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico meglumina

60

A 3,7 g de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico (10 mmol) se le añadió 1 mol/l de solución acuosa de meglumina (10 ml, 10 mmol), y se calentó a 50 °C para que se disolviera. A la solución se le añadió una solución acuosa de mezcla equimolar de meglumina y ácido clorhídrico (0,5 mol/l; 20 ml) y se enfrió la mezcla. Los precipitados resultantes se separaron por filtración, lavaron con agua y se secaron a presión reducida a temperatura ambiente para dar 0,9 g de sal de ácido (4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico meglumina (rendimiento del 16 %) como un cristal blanco.

65

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ = 2,82 - 3,14 (3H, m), 3,37 - 3,73 (2H, m), 3,82 - 3,94 (1H, m), 4,52 (1H, ddd, J = 9,6, 8,2, 3,5 Hz), 6,41 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 8,0, 7,2 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 7,8, 7,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,37 ppm (1H, d, J = 8,2 Hz).

5 Ejemplo 6

Ensayo de solubilidad en agua a 25 °C

Compuesto A: ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico

10

Preparación de la solución de ensayo

0,5 g de la sal obtenida en los Ejemplos 1-2 anteriores se transfirieron a un tubo centrífugo de 50 ml, al que se le añadieron 5 ml de agua y la mezcla se agitó con un agitador durante 3 horas (5 días para la sal de meglumina) en un termostato (25 °C). Después de agitarse, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 μm (0,2 μm para sal de meglumina). 1 ml del filtrado se pipeteó de forma precisa y se le añadió DMF al 50 % para ser exactamente 50 ml en total. 2 ml de esta solución se pipetearon de forma precisa y se les añadió DMF al 50 % para ser exactamente 20 ml en total, dando una solución de muestra.

15

20 Preparación de la solución patrón

0,01 g del Compuesto A se disolvieron en 5 ml de dimetilformamida (DMF) al que se le añadió DMF al 50 % para ser exactamente 100 ml en total, dando la solución patrón (1). 5 ml de la solución patrón (1) se pipetearon de forma precisa a los que se les añadió DMF al 50 % para ser exactamente 10 ml en total, dando la solución patrón (2). 1 ml de la solución patrón (1) se pipeteó de forma precisa al que se le añadió DMF al 50 % para ser exactamente 10 ml en total, dando la solución patrón (3). 1 ml de la solución patrón (3) se pipeteó de forma precisa al que se le añadió DMF al 50 % para ser exactamente 10 ml en total, dando la solución patrón (4).

25

Cromatografía: Los análisis de cromatografía líquida se llevaron a cabo utilizando cada uno de los 10 μm de las soluciones de muestra y las soluciones patrón en las siguientes condiciones. Se dibujó una curva de calibrado con base a las áreas pico del Compuesto A y las concentraciones del Compuesto A obtenidas de las soluciones patrón (1)-(4). Utilizando esta curva de calibrado, la concentración del Compuesto A en la solución de muestra se calculó a partir del área pico del compuesto A de la solución de muestra y los datos se corrigieron mediante una relación de dilución, lo que llevó a determinar las solubilidades (%) de diversas sales.

30

35

Condiciones del ensayo	
Detector	Espectrofotómetro UV (Longitud de onda: 254 nm)
Columna	Cosmosil 5C <sub>18</sub> (D.I. 4,6 mm X 15 cm)
Temperatura de columna	Una temperatura constante aproximada de 25 °C.
Fase móvil	0,58 g de fosfato de monohidrogeno fosfato de sodio anhidro y 2,0 g de dihidrogeno fosfato de potasio se disolvieron en 1000 ml de agua. 170 ml de acetonitrilo se añadieron a 830 ml de la solución.
Caudal	1,0 ml/minutos

<u>Compuestos</u>	<u>Solubilidad (%)</u>
Sal de Compuesto A·1/2 de etilendiamina	0,05 %
Sal de Compuesto A·dietanolamina	4,1 %
Sal de Compuesto A·diisopropanoamina	2,9 %
Sal de Compuesto A·tris(hidroximetil)aminometano	0,2 %
Sal de Compuesto A·meglumina	8,6 %
Compuesto A	0,0006 %

Ejemplo 7:

40 Ensayo de solubilidad a 25 °C de la sal en una preparación preparada cuando se utiliza sin aislar la sal.

Una cantidad equimolar de cada compuesto de amina se le añadió al Compuesto A, y posteriormente se añadió agua en cierta cantidad para que la sal no se disolviera totalmente y se agitó en un agitador durante 7 días en un termostato (25 °C). Posteriormente, con respecto a la muestra a la que se añadió arginina, la mezcla no pudo filtrarse debido a la solidificación y, por lo tanto, además se añadió agua a la mezcla hasta que fue posible filtrarla. Posteriormente, se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,2 μm. De acuerdo con el mismo

45

procedimiento del Ejemplo 3, se midieron las solubilidades (%) de cada sal por HPLC.

Compuesto	Solubilidad (%)
Sal de Compuesto A·diisopropanoamina	>7,4 %
Sal de Compuesto A·meglumina	>12 %
Sal de Compuesto A·monoetanolamina	>3,3 %
Sal de Compuesto A·dietanolamina	>7,4 %

#### Ejemplo de preparación farmacéutica 1

5

sal de ácido 2-(4-Clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico·diisopropanolamina	0,2 g
Cloruro de Benzalconio	0,01 g
Fosfato de sodio dihidrógeno	0,56 g
Fosfato de potasio dihidrógeno	0,8 g
Agua destilada	c.s
Total	100,0 ml

Los ingredientes anteriores se disolvieron en agua destilada y se esterilizaron con una fibra adecuada para preparar la formulación de la presente invención en la forma de una solución oftálmica.

#### 10 Ejemplo de preparación farmacéutica 2

sal de ácido 2-(4-Clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico·diisopropanolamina	150 g
Ácido cítrico	1,0 g
Lactosa	33,5 g
Fosfato dicálcico	70,0 g
Pluronic F-68	30,0 g
Lauril sulfato de sodio	15,0 g
Polivinilpirrolidona	15,0 g
Polietilenglicol (Carbowax 1500)	4,5 g
Polietilenglicol (Carbowax 6000)	45,0 g
Almidón de maíz	30,0 g
Lauril sulfato de sodio desecado	3,0 g
Estearato de magnesio desecado	3,0 g
etanol	c.s.

Se mezclan el compuesto de la presente invención, ácido cítrico, lactosa, fosfato dicálcico, Pluronic F-68 y lauril sulfato de sodio. La mezcla anterior se criba través de un tamiz N° 60 y se somete a granulación húmeda con una solución alcohólica que comprende polivinilpirrolidona, Carbowax 1500 y 6000. Cuando sea necesario, se añade algo de alcohol para hacer que el polvo se pegue como un sólido. Se añade almidón de maíz a los mismos, se continúa el mezclado para formar partículas uniformes. Los gránulos se tamizan a través de un tamiz N° 10, se colocan en sobre una bandeja y se secan a 100 °C durante 12 - 14 horas en un horno. Los gránulos desecados se tamizan a través de un tamiz N° 16, a los gránulos tamizados se les añade lauril sulfato de sodio desecado y estearato de magnesio desecado, después, todos los ingredientes se mezclan y se comprimen a la silueta de la forma deseada usando una máquina de formación de comprimidos. Las porciones del núcleo se tratan con un barniz, las superficies de las mismas se rocían con talco para impedir que las superficies absorban humedad. La superficie de las porciones del núcleo se recubre además con una capa de recubrimiento primaria. Las superficies se recubren además con un barniz para realizar un número suficiente de capas para preparar comprimidos recubiertos para la administración oral. Para realizar los comprimidos recubiertos de forma completamente esférica y para suavizar las superficies, los comprimidos recubiertos se recubren además con capas de recubrimiento primarias y capas de recubrimiento suavizantes. Los comprimidos recubiertos se recubren de color hasta que se obtiene el color de la superficie deseado. Después secarse, los comprimidos recubiertos se pulen para hacer que tengan un brillo uniforme.

Ejemplo de preparación farmacéutica 3

sal de ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico· meglumina	2 g
Ácido cítrico	1,0 g
Citrato sódico	0,3 g
Sacarosa	15 g
Metilparabeno	0,2 g
Propilparabeno	0,02 g
etanol	5 ml
Aroma de naranja	0,1 g
Rojo N° 3	c.s.
Agua destilada	c.s.
Total	100 ml

- 5 El compuesto anteriormente mencionado de la invención y los aditivos se formulan para preparar la solución oral.

**Aplicabilidad industrial**

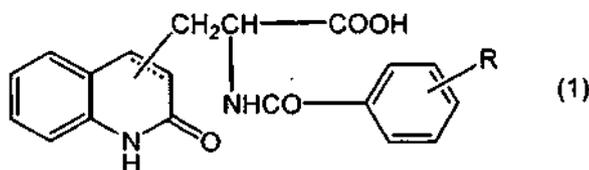
- 10 Las sales de amina derivado de carboestirilo de la presente invención tienen solubilidad superior en agua y son especialmente útiles para la preparación de formulaciones en forma de una solución acuosa, tales como inyecciones, soluciones oftálmicas y soluciones orales; además, mantienen la efectividad farmacológica superior de los derivados de carboestirilo, tales como actividad anti-úlceras, actividades para aumentar la prostaglandina endógena E2, extinción o inhibición de oxígeno activo, inhibición de la producción de IL-8, inhibición de la activación de granulocitos e inhibición de la expresión del factor de adhesión de granulocitos, efectos inhibitorios de reducir la liberación de somatostatina, actividad anti-diabética, actividad inhibidora de ureasa y además aumento de células caliciformes en el ojo, aumento de mucosa en el ojo, aumento de flujo lagrimal; y son útiles como fármacos para tratar diversas enfermedades, especialmente como gotas oftálmicas para tratar diversas oftalmopatías, tales como ojo seco.

20

## REIVINDICACIONES

1. Una sal de amina de un derivado de carboestirilo formado a partir de un derivado de carboestirilo representado por la fórmula (1):

5



donde:

10 R es un átomo de halógeno,  
la posición sustituida de la cadena lateral es la posición 3 o 4 del esqueleto de carboestirilo, y  
el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble,  
y una amina seleccionada de etilendiamina, tris(hidroximetil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina,  
15 diisopropanolamina y meglumina.

15

2. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho derivado de carboestirilo (1) es ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico.

20 3. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha amina es etilendiamina.

20

4. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha amina es tris(hidroximetil)aminometano.

25 5. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha amina es monoetanolamina.

25

6. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha amina es dietanolamina.

30

7. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha amina es diisopropanolamina.

30

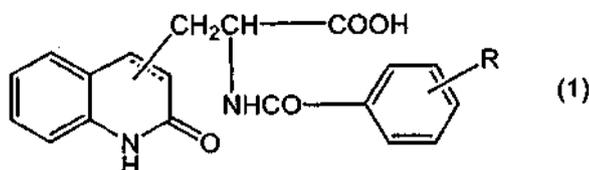
8. La sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha amina es meglumina.

35

9. Una formulación farmacéutica que comprende la sal de amina del derivado de carboestirilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 anteriores como el principio activo.

40 10. Una formulación farmacéutica que se prepara en la forma de una solución acuosa añadiendo un disolvente acuoso cuando se usa, que comprende un derivado de carboestirilo representado por la fórmula (1):

40



donde:

45

R es un átomo de halógeno,  
la posición sustituida de la cadena lateral es la posición 3 o 4 del esqueleto de carboestirilo, y  
el enlace entre las posiciones 3 y 4 del esqueleto de carboestirilo es un enlace simple o un enlace doble,  
y una amina seleccionada de etilendiamina, tris(hidroximetil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina,  
50 diisopropanolamina y meglumina.

50

11. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho derivado de carboestirilo (1) es ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolon-4-il)propiónico.

55

12. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicha amina es etilendiamina.
- 5 13. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicha amina es tris(hidroximetil)aminometano.
14. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicha amina es monoetanolamina.
- 10 15. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicha amina es dietanolamina.
16. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicha amina es diisopropanolamina.
- 15 17. La formulación farmacéutica a preparar en una preparación cuando se usa de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicha amina es meglumina.