

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 749**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2012 PCT/JP2012/004885**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13018362**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2012 E 12759833 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2739621**

54 Título: **Cristales del compuesto 2-acilaminotiazol**

30 Prioridad:

03.08.2011 JP 2011169730

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

09.10.2017

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**SUGASAWA, KEIZO;
MIYAFUJI, AKIO;
SUZUKI, KENICHI y
AWAMURA, YUJI**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 636 749 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

Cristales del compuesto 2-acilaminotiazol

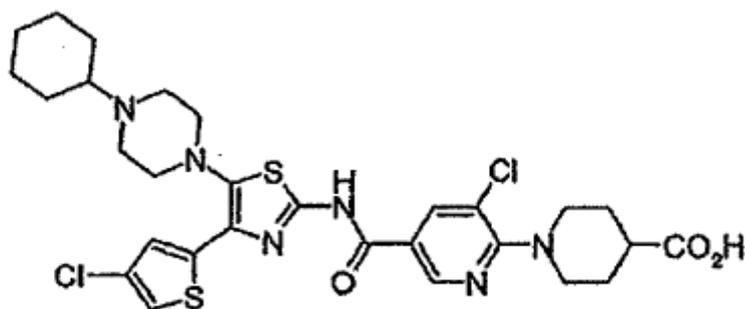
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a cristales del compuesto de 2-acilaminotiazol que son útiles como un ingrediente activo en composiciones farmacéuticas, tales como composiciones farmacéuticas para tratar la trombocitopenia.

Antecedentes de la técnica

10 El ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico como se expresa mediante la siguiente fórmula química (denominado en lo sucesivo como "Compuesto X") y sales farmacéuticamente aceptables se sabe que tienen excelentes efectos de trombocitos (literatura de patente 1, literatura de patente 2).

[Fórmula 1]



Compuesto X

La literatura de patente 1 describe un clorhidrato del compuesto X como el ejemplo 16 (denominado en lo sucesivo como "compuesto X clorhidrato").

15 Además, la literatura de patente 2 describe una sal del ácido maleico del compuesto X que tiene picos endotérmicos cercanos a 198 grados C y 271 grados C en el análisis termogravimétrico (denominado en lo sucesivo como "sal del ácido maleico del compuesto X"). Sin embargo, la literatura de patente 2 no describe ni sugiere que la sal del ácido maleico del compuesto X muestra polimorfismo cristalino.

20 Por otra parte, los compuestos que presentan polimorfismo cristalino demuestran efectos completamente diferentes independientemente de que sean el mismo compuesto, debido a que diversas propiedades físicas incluyendo propiedades fisicoquímicas difieren dependiendo de la forma cristalina. En los productos farmacéuticos en particular, si se espera que los compuestos que tienen diferentes efectos funcionales tengan el mismo efecto, se producirá un efecto funcional diferente del esperado, que se cree que induce circunstancias inesperadas, y por lo tanto hay demanda de suministro de una sustancia farmacéutica con calidad constante. Por lo tanto, cuando un compuesto que tiene polimorfismo cristalino se usa como medicamento, siempre se debe proporcionar constantemente un tipo de cristal de ese compuesto para asegurar la calidad constante y los efectos constantes que se necesitan del medicamento.

30 Bajo las condiciones anteriormente mencionadas, desde la perspectiva de suministrar una sustancia farmacéutica para fármacos, existe la necesidad de que el compuesto X o cristales de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, lo que puede asegurar una calidad constante y efectos constantes y que se puede suministrar establemente en producción en masa tal como producción industrial o similares, así como para el establecimiento de un método de fabricación del mismo.

Lista de citas

Literatura de Patentes

PTL 1: publicación de patente internacional WO 03/062233

35 PTL 2: publicación de patente internacional WO 2004/029049

Resumen de la invención

Problema técnico

5 Los cristales de la sal del ácido maleico compuesto X descritos en literatura de patente 2 (denominado en lo sucesivo como "cristales tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X") no se pueden aislar como cristales tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X cuando se aumentan a escala para la producción en masa utilizando el método descrito en el ejemplo 1 de la literatura de patente 2, y por lo tanto debe ser aislado en una forma de cristal diferente. (Esta otra forma de cristal se denomina como "cristales tipo B de la sal del ácido maleico compuesto X"). Por lo tanto, los cristales tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X tienen una posibilidad de que la forma cristalina se modificará dependiendo de la escala de producción, y es claramente inapropiada como una sustancia farmacéutica para medicamentos que necesitan calidad constante y efectos constantes.

10 Por lo tanto, la presente invención proporciona un cristal de la sal del ácido maleico compuesto X que puede asegurar calidad constante y efectos constantes como una sustancia farmacéutica para medicamentos, y que puede ser suministrado establemente en la producción en masa tal como producción industrial.

Solución al problema

15 Como resultado de una investigación diligente en relación con los cristales de la sal del ácido maleico compuesto X, los presentes inventores descubrieron que los cristales de la sal del ácido maleico compuesto X presentan polimorfismo cristalino, y de estas formas, cristales tipo C (denominados en lo sucesivo como "cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X") tienen una excelente absorción oral, garantizan una calidad constante incluso en la producción en masa, tal como producción industrial, y pueden ser suministrados de forma estable, y de este modo se logró la presente invención.

20 En otras palabras, la presente invención se refiere a cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X, y a una composición farmacéutica que contiene cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X y excipientes.

Como se ilustra en la figura 1 hasta la figura 6, los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X se caracterizan por los siguientes parámetros.

25 Análisis de calorimetría diferencial de barrido

Las temperaturas máximas de los picos endotérmicos están entre 229 y 232 grados C y entre 300 y 303 grados C.

Otras realizaciones incluyen los gráficos de análisis de calorimetría diferencial de barrido mostrados en la figura 1, figura 3, figura 5, así como otros gráficos que se reconocen por un experto en el arte como esencialmente idénticos a ellos.

30 Difracción de rayos X de rayos en polvo

Cuando se miden utilizando un haz de Cu-K alfa, se observan picos a 8.5 grados, 9.5 grados, 12.1 grados, 20.4 grados, 22.7 grados, y 23.3 grados, para un ángulo de difracción de 2-theta.

35 Como otra realización, cuando se miden utilizando un haz de Cu-K alfa, se observan picos a 5.8 grados, 8.5 grados, 9.5 grados, 12.1 grados, 16.9 grados, 17.4 grados, 17.8 grados, 19.3 grados, 20.4 grados, 22.7 grados, y 23.3 grados para un ángulo de difracción de 2-theta.

Como incluso otra realización, cuando se miden utilizando un haz de Cu-K alfa, se observan picos a 8.4 grados-8.8 grados, 9.3 grados-9.7 grados, 11.9 grados-12.3 grados, 20.2 grados-20.6 grados, 22.5 grados-22.9 grados, 23.1 grados-23.5 grados, para un ángulo de difracción de 2-theta.

40 Como incluso otra realización, cuando se miden utilizando un haz de Cu-K alfa, se observan picos a 5.6 grados-6.0 grados, 8.4 grados-8.8 grados, 9.3 grados-9.7 grados, 11.9 grados-12.3 grados, 16.7 grados-17.1 grados, 17.2 grados-17.6 grados, 17.6 grados-18.0 grados, 19.1 grados-19.5 grados, 20.2 grados-20.6 grados, 22.5 grados-22.9 grados, 23.1 grados-23.5 grados, para un ángulo de difracción de 2-theta.

45 Como incluso otra realización, cuando se miden utilizando un haz de Cu-K alfa, se observan picos a 8.5 grados-8.7 grados, 9.4 grados-9.6 grados, 12.0 grados-12.2 grados, 20.3 grados-20.5 grados, 22.5 grados-22.8 grados, 23.2 grados-23.4 grados, para un ángulo de difracción de 2-theta.

Como incluso otra realización, cuando se miden utilizando un haz de Cu-K alfa, se observan picos a 5.7 grados-5.9 grados, 8.5 grados-8.7 grados, 9.4 grados-9.6 grados, 12.0 grados- 12.2 grados, 16.8 grados-17.0 grados, 17.3 grados-17.5 grados, 17.7 grados-17.9 grados, 19.2 grados-19.4 grados, 20.3 grados-20.5 grados, 22.5 grados-22.8 grados, 23.2 grados-23.4 grados, para un ángulo de difracción de 2-theta.

Otras realizaciones incluyen los patrones de difracción de cristales de rayos X de polvo mostrados en la figura 2, la figura 4, la figura 6, así como otros patrones que se reconocen por un experto en el arte como esencialmente idénticos a ellos.

5 Tener en cuenta que la difracción de cristales de rayos X de polvo, el ángulo de difracción de cristal y el patrón general son características de datos importantes cuando se verifica la identidad de los cristales, y la resistencia relativa puede variar algo dependiendo de la dirección del crecimiento del cristal, el tamaño de partícula, y las condiciones de medición, y por lo tanto no debe interpretarse estrictamente. Además, la presente invención se refiere a cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X puro, pero también se incluyen en la presente invención mezclas que pueden aparecer esencialmente idénticas a los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X puro.

10 Por lo tanto, la presente invención se refiere a cristales de la sal del ácido maleico compuesto X que se caracterizan en análisis de calorimetría diferencial de barrido por tener temperaturas máximas de los picos endotérmicos entre 229 y 232 grados C y entre 300 y 303 grados C. Como otra realización, la presente invención se refiere a cristales de la sal del ácido maleico compuesto X, que se caracterizan en difracción de cristales de rayos X de polvo utilizando un haz de Cu-K alfa por tener picos a 8.5 grados, 9.5 grados, 12.1 grados, 20.4 grados, 22.7 grados, y 23.3 grados, para un ángulo de difracción de 2-theta. Como incluso otra realización, la presente invención se refiere a cristales de la sal del ácido maleico compuesto X que se caracterizan en difracción de cristales de rayos X de polvo utilizando un haz de Cu-K alfa por tener picos a 5.8 grados, 8.5 grados, 9.5 grados, 12.1 grados, 16.9 grados, 17.4 grados, 17.8 grados, 19.3 grados, 20.4 grados, 22.7 grados, y 23.3 grados, para un ángulo de difracción de 2-theta. Como otra realización, la presente invención se refiere a cristales de la sal del ácido maleico compuesto X que se caracterizan en análisis de calorimetría diferencial de barrido por tener temperaturas máximas de los picos endotérmicos entre 229 y 232 grados C y entre 300 y 303 grados C, y en difracción de cristales de rayos X de polvo utilizando un haz de Cu-K alfa por tener picos a 8.5 grados, 9.5 grados, 12.1 grados, 20.4 grados, 22.7 grados, y 23.3 grados, para un ángulo de difracción de 2-theta. Como incluso otra realización, la presente invención se refiere a cristales de la sal del ácido maleico compuesto X que se caracterizan en análisis de calorimetría diferencial de barrido por tener temperaturas máximas de los picos endotérmicos entre 229 y 232 grados C y entre 300 y 303 grados C, y en difracción de cristales de rayos X de polvo utilizando un haz de Cu-K alfa por tener picos a 5.8 grados, 8.5 grados, 9.5 grados, 12.1 grados, 16.9 grados, 17.4 grados, 17.8 grados, 19.3 grados, 20.4 grados, 22.7 grados, y 23.3 grados, para un ángulo de difracción de 2-theta.

30 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar trombocitopenia que comprende cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X. Tener en cuenta que esta composición farmacéutica incluye agentes de tratamiento de trombocitopenia que comprenden cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X. Además, esta composición farmacéutica puede incluir cualquiera de las composiciones farmacéuticas que comprende cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X mientras que se mantiene la forma de cristal y, por ejemplo, se puede dar de ejemplo una composición farmacéutica sólida. Además, esta composición farmacéutica también incluye composiciones farmacéuticas líquidas que contienen los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X, mientras que se mantiene la forma de cristal, tal como un agente de suspensión.

40 Además, la presente invención se refiere al uso de cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X para fabricar una composición farmacéutica para tratar trombocitopenia, el uso de cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X para tratar trombocitopenia, cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X para tratar trombocitopenia, y un método de tratamiento de trombocitopenia mediante la administración a un sujeto de una dosis eficaz de cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X. Tener en cuenta que un "sujeto" se refiere a un humano u otro animal que necesita tratamiento, y una realización es un humano que necesita tratamiento.

45 Efectos ventajosos de la invención

Los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X presentan una excelente absorción oral, garantizan una calidad constante incluso durante la producción en masa tal como producción industrial, y pueden ser suministrados de forma estable. Además, los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X se pueden usar como un ingrediente activo para una composición farmacéutica para tratar trombocitopenia.

50 Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La figura 1 es un gráfico del análisis de calorimetría diferencial de barrido de los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X fabricados de acuerdo con el método del ejemplo 1.

[Fig. 2] La figura 2 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X fabricados de acuerdo con el método del ejemplo 1.

55 [Fig. 3] La figura 3 es un gráfico del análisis de calorimetría diferencial de barrido de cristales tipo C del ácido maleico compuesto X fabricados de acuerdo con el método del ejemplo 2.

[Fig. 4] La figura 4 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X fabricados de acuerdo con el método del ejemplo 2.

[Fig. 5] La figura 5 es un gráfico del análisis de calorimetría diferencial de barrido de cristales tipo C del ácido maleico compuesto X fabricados de una manera similar al método del ejemplo 3.

5 [Fig. 6] La figura 6 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X fabricados de una manera similar al método del ejemplo 3.

[Fig. 7] La figura 7 es un gráfico del análisis de calorimetría diferencial de barrido de los cristales tipo A del ácido maleico compuesto X fabricados de acuerdo con el método descritos en literatura de patente 2.

10 [Fig. 8] La figura 8 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X fabricados de acuerdo con el método descritos en literatura de patente 2.

[Fig. 9] La figura 9 es un gráfico del análisis de calorimetría diferencial de barrido de los cristales tipo B del ácido maleico compuesto X fabricados de acuerdo con el método de preparación del ejemplo 1.

[Fig. 10] La figura 10 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de los cristales tipo B de la sal del ácido maleico compuesto X fabricados de acuerdo con el método de preparación del ejemplo 1.

15 Descripción de realizaciones

La presente invención se describirá a continuación en detalle.

Los valores obtenidos a partir de los diversos espectros pueden presentar algún error debido a la dirección del crecimiento del cristal, al tamaño de las partículas y a las condiciones de medición. Por lo tanto, los valores de la temperatura máxima del pico endotérmico en el análisis de calorimetría diferencial de barrido significan que un intervalo de ± 3 grados C a partir de ese valor es aceptable, en otra realización, significa que un intervalo de ± 2 grados C desde ese valor es aceptable y en incluso otra realización, significa que un intervalo de ± 1 grados C desde ese valor es aceptable. Además, el término " θ " que se utiliza para el valor del ángulo de difracción 2-theta en la difracción de cristal de rayos X de polvo significa que el valor es para un ángulo de difracción de 2-theta, y en una realización, significa que un intervalo de ± 1 grado es aceptable, en otra realización, significa que un intervalo de ± 0.5 grados es aceptable, y en incluso otra realización, significa que un intervalo de ± 0.2 grados es aceptable.

Cuando se fabrican los cristales de la sal del ácido maleico compuesto X, se pueden obtener los compuestos de partida necesarios como se describe a continuación. En otras palabras, el compuesto X o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede obtener mediante el método según la literatura de patente 1, un método de variación del mismo, o un método obvio para un experto en el arte, y la sal del ácido maleico compuesto X se puede obtener por el método de acuerdo con la literatura de patente 2, un método de variación del mismo, o un método obvio para un experto en el arte.

Los cristales tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X y cristales tipo B de la sal del ácido maleico compuesto X se pueden obtener cristalizando en una mezcla de agua y alcohol tales como metanol, etanol, isopropanol, y en otra realización, se pueden obtener cristalizando en agua etanol al 80%, pero, por otra parte, los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X se pueden obtener por el siguiente método.

En otras palabras, los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X se pueden obtener cristalizando en: una mezcla de agua y acetona, metil etil cetona, o acetonitrilo, que también puede contener dimetilsulfóxido (DMSO); o en otra realización, en 50% o más de acetona agua que puede contener DMSO; o en incluso otra realización, en 60% o más de acetona agua que puede contener DMSO; o en incluso otra realización, en una mezcla donde acetona: agua: DMSO = 1-3:0.1-2:1-3, o en otra realización, en una mezcla donde acetona: agua: DMSO = 2:1:2.

La actividad farmacológica de los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X fue confirmada por los siguientes ensayos.

Ejemplo de ensayo 1 Ensayo de proliferación celular de células c-mpl-Ba/F3 humanas

45 Las células c-mpl-Ba/F3 humanas a una concentración de 2×10^5 células/mL se cultivaron a 37 grados C en una microplaca de 96 pozos utilizando medio de cultivo RPMI 1640 (100 microlitros/pozo) que contenía suero de ternera fetal al 10% a los que se adicionaron diversas concentraciones del compuesto de ensayo. Después de 24 horas desde el inicio del cultivo, se adicionaron 10 microlitros/pozo de WST-1/1-metoxi PMS (kit de medición de células, Dojin). Inmediatamente después de la adición y dos horas más tarde, se midió la absorbancia A450/A650 usando un lector de microplacas (Modelo 3350, Bio-Rad) y el aumento de la absorbancia después de 2 horas se interpretó que representaba la actividad de proliferación de cada compuesto de ensayo.

Los resultados mostraron que el efecto de proliferación celular de los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X en células c-mpl-Ba/F3 humanas fue de 2.0 nM a EC₅₀. Además, la actividad de proliferación celular máxima de los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X fue 102%, basado en la actividad de proliferación celular máxima de rhTPO de 100%.

- 5 Además, cuando se utilizaron células Ba/F3 en las que no se introdujo c-mpl, no se observó un efecto de proliferación celular y, por lo tanto, se confirmó que los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X afectan a la proliferación de células Ba/F3 mediante c-mpl humana.

10 Los resultados del ensayo mencionado anteriormente muestran claramente que, los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X tienen un efecto de trombocitosis. Por lo tanto, los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X son útiles para tratar y prevenir diversos tipos de trombocitopenia por tener un efecto de trombocitosis. En este documento, los diversos tipos de trombocitopenia incluyen anemia aplásica, trombocitopenia durante el síndrome mielodisplásico, trombocitopenia debida a quimioterapia o radioterapia de tumores malignos, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia durante la enfermedad hepática, trombocitopenia debida al HIV. Además, los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X tienen efectos de trombocitosis y, por lo tanto, pueden prevenir la trombocitopenia administrándose antes de realizar diversos tratamientos incluyendo quimioterapia o radioterapia donde existe la posibilidad de causar trombocitopenia.

15 Una composición farmacéutica que contiene cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X como ingrediente activo se puede preparar mediante un método comúnmente usado utilizando excipientes que se usan normalmente en este campo, o en otras palabras usando excipientes para fármacos y portadores para fármacos.

- 20 La administración se puede realizar mediante administración oral utilizando comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, polvos o líquidos, o mediante una administración no oral usando inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares, supositorios, gotas para los ojos, ungüentos para los ojos, líquidos transdérmicos, ungüentos, parches transdérmicos, líquidos transmucosales, parches transmucosos e inhalantes.

25 Una composición sólida para administración oral se puede usar en comprimidos, en polvo y en fármacos de gránulos. En estas composiciones sólidas, se mezclan uno o más tipos de ingrediente activo con al menos un tipo de excipiente inactivo. La composición puede contener aditivos inertes tales como agentes lubricantes, agentes desintegrantes, estabilizantes y agentes solubilizantes, de acuerdo con métodos convencionales. Los comprimidos y las pastillas se pueden recubrir con un recubrimiento de azúcar o con un disolvente gástrico o película entérica, si es necesario.

- 30 Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o elixires farmacológicamente aceptables, y contienen diluyentes inertes de uso común tales como agua purificada o etanol. Estas composiciones líquidas también pueden contener edulcorantes, aromatizantes, fragancias, conservantes y adyuvantes tales como agentes humectantes y agentes de suspensión, además del diluyente inerte.

35 Las inyecciones para administración no oral contienen soluciones acuosas o no acuosas estériles, agentes de suspensión o emulsionantes. Ejemplos de soluciones acuosas incluyen agua destilada para inyección y soluciones fisiológicas salinas. Ejemplos de solventes no acuosos incluyen alcoholes tales como etanol. Estas composiciones también pueden contener conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes dispersantes, estabilizantes o agentes solubilizantes. Estos agentes se esterilizan, por ejemplo, filtrando a través de un filtro retenedor de bacterias, mezclándose con un agente esterilizante, o esterilizando por irradiación. Además, estas composiciones se pueden usar preparando una composición sólida estéril, y disolviendo o suspendiendo en agua estéril o un solvente estéril para inyección antes del uso.

40 Para el caso de administración oral normal, una dosis diaria está entre 0.001 y 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 0.1 y 10 mg/kg, y esta dosis se administra de una vez o se divide entre 2 a 4 veces. Para el caso de administración intravenosa, es apropiada una dosis diaria de 0.0001 a 1 mg/kg, y esta dosis se administra una vez al día, o se divide en diversas administraciones. La dosis se puede determinar apropiadamente en base a casos individuales, considerando los síntomas, la edad y el sexo.

45 La composición farmacéutica de la presente invención contiene 0.1 a 100% en peso, o en otro aspecto, 0.01 a 50% en peso de cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X que es el ingrediente activo, pero esto puede variar dependiendo de la ruta de administración, forma de fármaco, sitio de administración y tipo de excipientes o aditivos.

50 Los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X se pueden usar en combinación con otros tipos de tratamientos o agentes preventivos para las condiciones antes mencionadas, en las que se piensa que los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X son eficaces. Este uso combinado se puede administrar simultáneamente, o administrarse por separado, pero continuamente, o administrarse con un intervalo de tiempo predeterminado. Los fármacos administrados simultáneamente se pueden fabricar como una dosis mixta o fija, o se pueden fabricar por separado.

55

Ejemplo

El método de fabricación de cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X se describe a continuación con más detalle basado en ejemplos. Tener en cuenta que, el método de fabricación de los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X no se limita solamente al método de fabricación que se muestra específicamente en los siguientes ejemplos, y la fabricación también se puede realizar por métodos alternativos del método de fabricación mostrado a continuación o por métodos que son evidentes para un experto en el arte.

Tener en cuenta que, por conveniencia, la concentración mol/L se expresa como M. Por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M se refiere a una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/L.

El análisis de calorimetría diferencial de barrido se llevó a cabo en una muestra de ensayo de 5 mg usando TA Instruments TA 5000 (2910 AutoDSC) entre temperatura ambiente y 300 grados C o entre temperatura ambiente y 400 grados C (velocidad de aumento de temperatura: 10 grados C/minuto), bajo N₂ (velocidad de flujo: 50 mL/minuto) usando un recipiente de muestra de aluminio.

Además, se midió la difracción de cristales de rayos X de polvo usando un MXP18TAHF22 bajo condiciones de tubo: corriente del tubo, Cu: 40 mA, voltaje del tubo: 40 kV, ancho de muestreo: 0.020 grados, velocidad de barrido: 3 grados/minuto, longitud de onda: 1.54056 angstrom, intervalo de ángulos de difracción de medida (2-theta): 3 a 40 grados o 5 a 40 grados.

Ejemplo de preparación 1: Fabricación de los cristales tipo B de la sal del ácido maleico compuesto X

Se adicionaron 310 mL de una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente a una mezcla de 70.0 g del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico y 1.2 L de etanol, se separó por filtración la materia insoluble y después se lavó con 200 mL de etanol. La solución de reacción se agitó durante 90 minutos a 60 grados C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionaron a la solución obtenida 1.4 L de una solución acuosa que contiene 24.11 g de ácido maleico y a continuación se recogió el precipitado por filtración.

Se repitió la misma operación y, cuando se combinó con el precipitado previamente obtenido, se obtuvieron 136.05 g del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico.

Se adicionaron 18.9 g de ácido maleico y 2.1 L de agua etanol al 80% a 88.90 g del ácido carboxílico obtenido y la solución se agitó durante una hora a temperatura ambiente y durante otra hora a 100 grados C. Después de enfriar a temperatura ambiente y enfriamiento adicional con hielo, se separó por filtración el sólido precipitado para obtener 87.79 g de sal del ácido maleico del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico como un producto en bruto.

Se adicionaron 6.84 g de ácido maleico a 231 g del producto en bruto que contiene el producto en bruto obtenido anteriormente y los fabricados de una manera similar, se disolvieron en 5.5 L de agua etanol al 80%, y después se recogió el sólido precipitado por filtración para obtener 203 g de sal del ácido maleico del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico.

Como se muestra en el ejemplo de preparación 1, cuando se aumentó a escala el método de preparación del ejemplo 1 mostrado en la bibliografía de patentes 2, se obtuvieron los cristales de la sal del ácido maleico compuesto X que presentan el gráfico de análisis de calorimetría diferencial de barrido presentado en la figura 9 y se encontró que tenían picos endotérmicos diferentes cuando se comparaban con el gráfico de análisis de calorimetría diferencial de barrido de los cristales tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X presentados en la figura 7.

Estos resultados muestran que los cristales tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X tienen una posibilidad de que la forma cristalina se modificará dependiendo de la escala de producción, y de este modo sean claramente inadecuados como una sustancia farmacéutica para medicamentos que necesitan calidad constante y efectos constantes.

Ejemplo 1: Fabricación de cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X (1)

Se adicionaron 1.52 L de etanol, 0.38 L de agua y 15.7 g de ácido maleico a 78.59 g de ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico, y se calentó mientras se agitaba. Después de enfriar a temperatura ambiente y enfriar adicionalmente con hielo, el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 71.60 g de sal del ácido maleico del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico como un producto en bruto.

Se adicionaron 296 mg de ácido maleico a 10.0 g del producto en bruto obtenido, se disolvieron en 60 mL de acetona, 60 mL de DMSO y 30 mL de agua y luego se recogieron los sólidos precipitados para obtener 8.41 g de sal del ácido maleico del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico.

5 Ejemplo 2: Fabricación de cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X (2)

Una mezcla que contiene 80.1 g de ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico, 580 mL de DMSO, 580 mL de acetona, 17.2 g de ácido maleico y 290 mL de agua se agitó a 69 grados C. La materia insoluble se filtró, se lavó con una mezcla de 32 mL de DMSO, 32 mL de acetona y 16 mL de agua, y después el filtrado se enfrió y el precipitado se recogió por filtración. El lavado se realizó sucesivamente usando 150 mL de agua, 80 mL de acetona, 650 mL de agua, y 80 mL de acetona, seguido de secado, para obtener 70.66 g de sal del ácido maleico del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico.

Ejemplo 3: Fabricación de cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X (3)

Una mezcla que contiene 20 kg del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico, 100 L de DMSO, 100 L de acetona, 4.29 kg de ácido maleico, y 50 L de agua se agita a 65 grados C, y luego se filtra la materia prima insoluble y se lava con una mezcla de 8 L de DMSO, 8 L de acetona, y 4 L de agua, y luego el filtrado se enfría, el precipitado se recolecta por filtración, se lava sucesivamente utilizando 40 L de acetona, 100 L de agua, y 40 L de acetona, y luego se seca para obtener aproximadamente 20 kg de sal del ácido maleico del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de administración oral a ratón

Se administraron por vía oral a ratones ICR machos 3 mg/kg del compuesto de ensayo suspendido en una solución acuosa de metilcelulosa al 0.5%. 2 horas después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena cava inferior utilizando una solución de citrato de sodio al 3,8% 1/10 de volumen, como agente anticoagulante. Los plasmas de sangre obtenidos por separación centrífuga a 12,000 RPM durante 3 minutos se calentaron durante 30 minutos a 56 grados C y luego se adicionaron al sistema de ensayo de proliferación celular c-mpl-Ba/F3 humano descrito en el ejemplo de ensayo 1, para obtener 10%, 0.3% o 0.1% de concentración en el plasma sanguíneo. Se midió la actividad de proliferación celular y se determinó la actividad de proliferación celular (%) basándose en que la actividad de proliferación celular máxima de cada compuesto de ensayo era del 100%. Los resultados se muestran en la tabla 1. Tener en cuenta que, "NT" indica que no se realizó una medición.

Tabla 1 Actividad de proliferación celular de c-mpl-Ba/F3 humana de plaquetas sanguíneas después de la administración oral de compuestos de ensayo

Compuesto de ensayo	Actividad de proliferación celular (%)		
	10%	0.3%	0.1%
Compuesto X clorhidrato	34	< 10	NT
Cristal tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X	>80	55	NT
Cristal tipo B de la sal del ácido maleico compuesto X	NT	< 10	NT
Cristal tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X	NT	> 80	30

El compuesto X clorhidrato se fabricó de acuerdo con el método descrito en literatura de patente 1. Además, los cristales tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X se fabricaron de acuerdo con el método descrito en literatura de patente 2.

A partir de los resultados anteriores, se dejó claro que de los tres tipos de cristales de la sal del ácido maleico compuesto X, cristales tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X y cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X tuvieron una excelente absorción oral, pero los cristales tipo B del ácido maleico compuesto X tuvieron inferior absorción oral.

Por lo tanto, los cristales tipo A de la sal del ácido maleico compuesto X tuvieron excelente absorción oral, pero existe una posibilidad de que la forma cristalina se modificará dependiendo de la escala de producción, y por lo tanto estos cristales pueden ser inapropiados como una sustancia farmacéutica para medicamentos que necesitan calidad

5 constante y efectos constantes. Además, el cristal tipo B, sal del ácido maleico compuesto X pueden ser suministrados de forma estable en la producción en masa tal como producción industrial, pero se encontró que su absorción oral es inferior. Por otra parte, los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X fueron el único cristal que tenía excelente absorbencia oral y podría ser suministrado establemente en la producción en masa tal como la producción industrial.

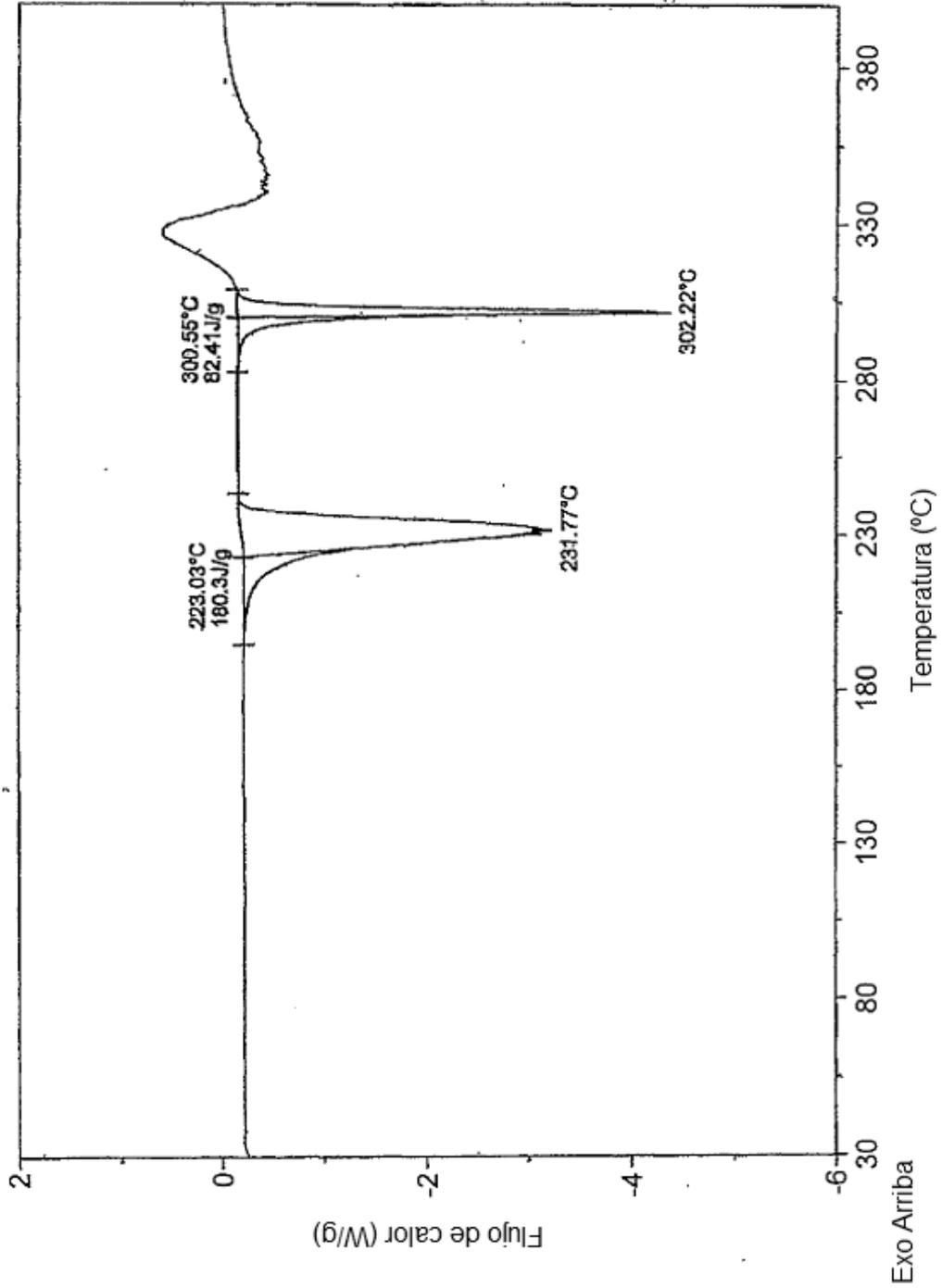
Aplicabilidad Industrial

10 Los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X presentan una excelente absorción oral, garantizan una calidad constante incluso durante la producción en masa tal como producción industrial, y pueden ser suministrados de forma estable. Además, los cristales tipo C de la sal del ácido maleico compuesto X se pueden usar como un ingrediente activo para una composición farmacéutica para tratar trombocitopenia.

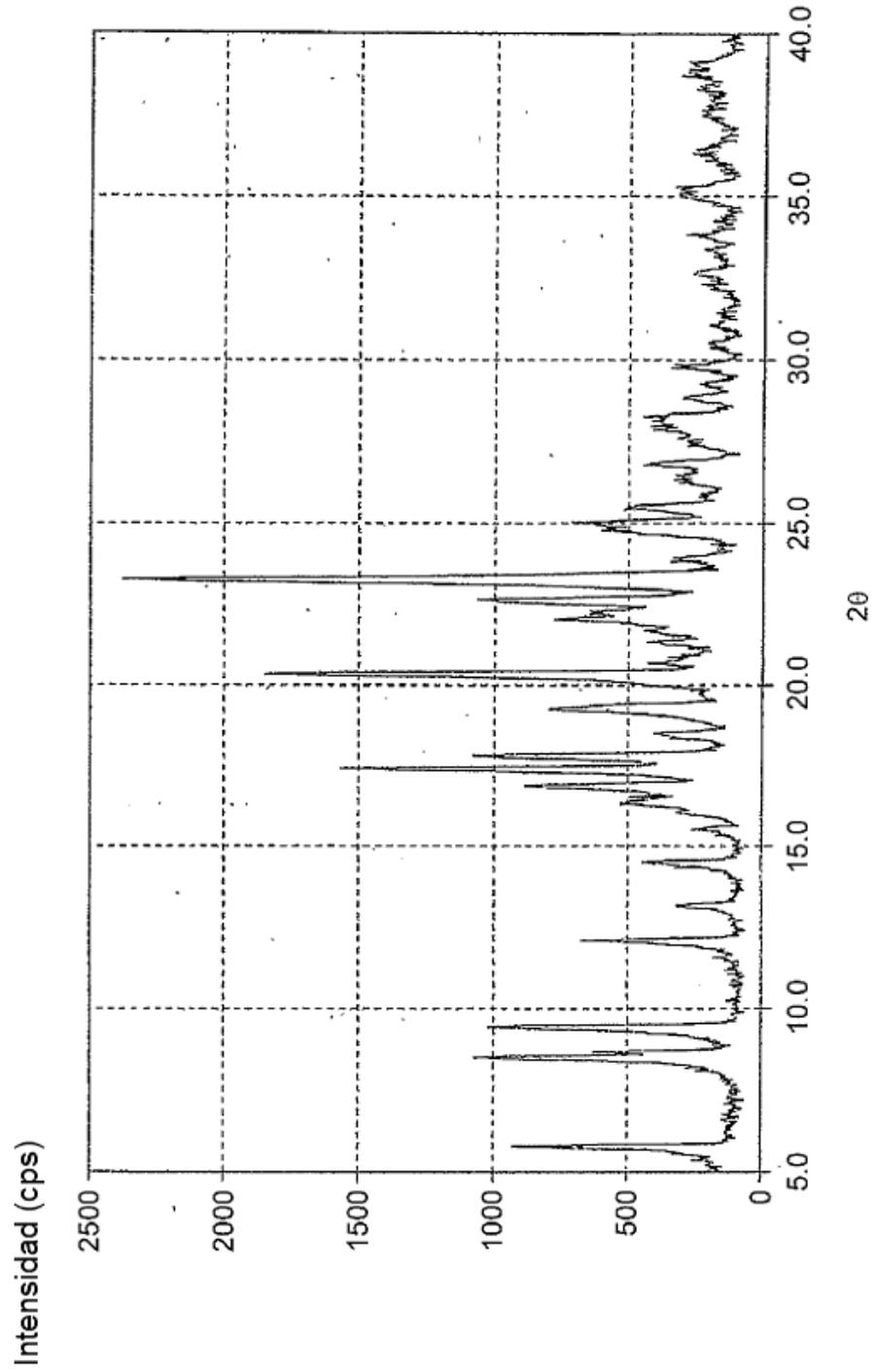
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cristal de la sal del ácido maleico del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico, en el que las temperaturas máximas de los picos endotérmicos en el análisis de calorimetría diferencial de barrido están entre 229 y 232 grados C, y entre 300 y 303 grados C.
2. Un cristal de la sal del ácido maleico del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexil piperazin-1-il) tiazol-2-il] carbamoil] piridin-2-il) piperidina-4-carboxílico, que tienen picos en análisis de cristal de rayos X en polvo usando un haz de Cu-K alfa a 8.5 grados, 9.5 grados, 12.1 grados, 20.4 grados, 22.7 grados, y 23.3 grados para un ángulo de difracción de 2-theta.
- 10 3. El cristal según la reivindicación 2, que tiene temperaturas máximas de los picos endotérmicos en el análisis de calorimetría diferencial de barrido de 229 a 232 grados C, y 300 a 303 grados C.
4. Una composición farmacéutica que comprende el cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, que es una composición farmacéutica para prevenir o tratar la trombocitopenia.
6. Uso del cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para producir una composición farmacéutica para prevenir o tratar trombocitopenia.
7. El cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para prevenir o tratar trombocitopenia.

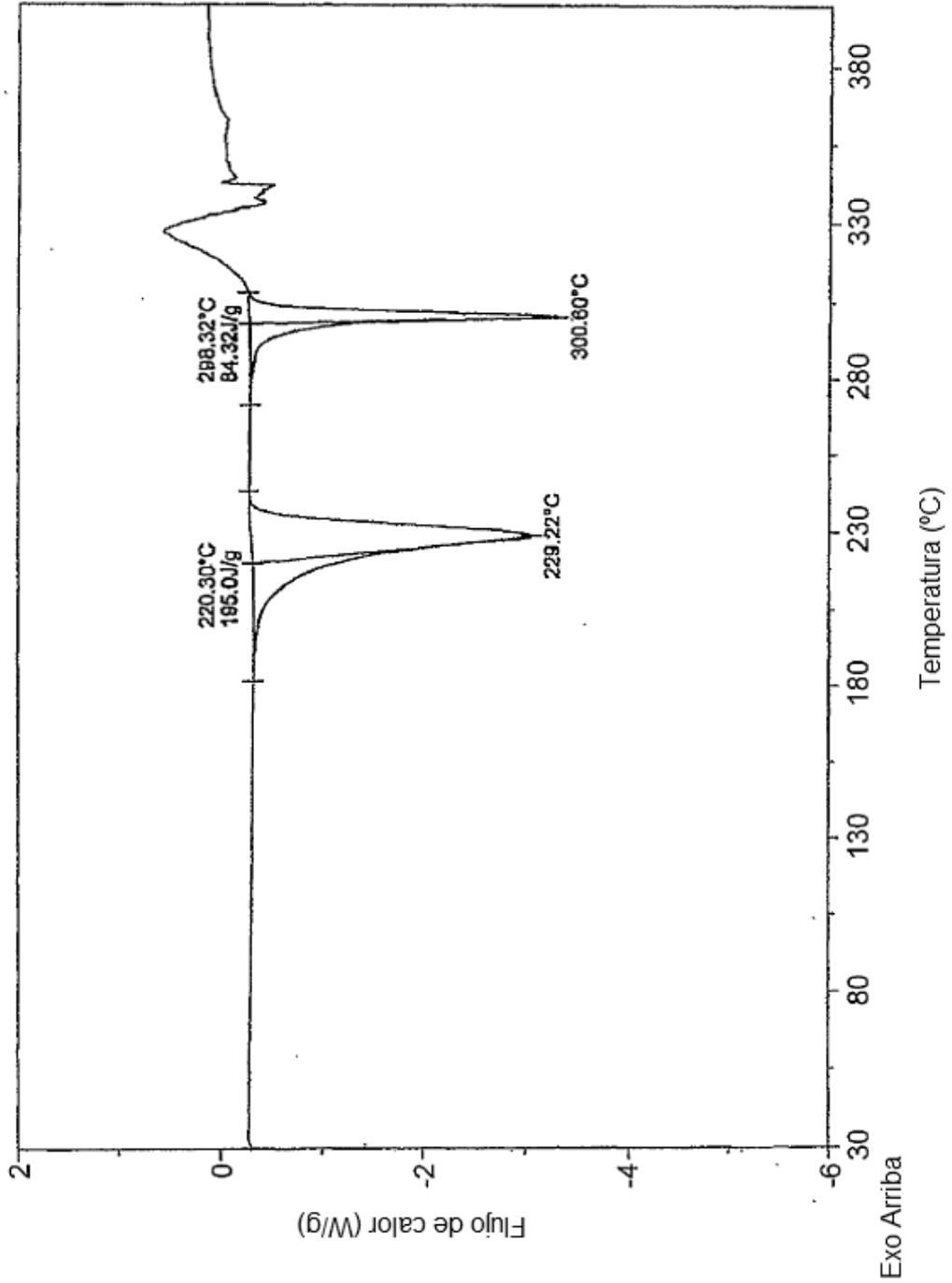
[Fig. 1]



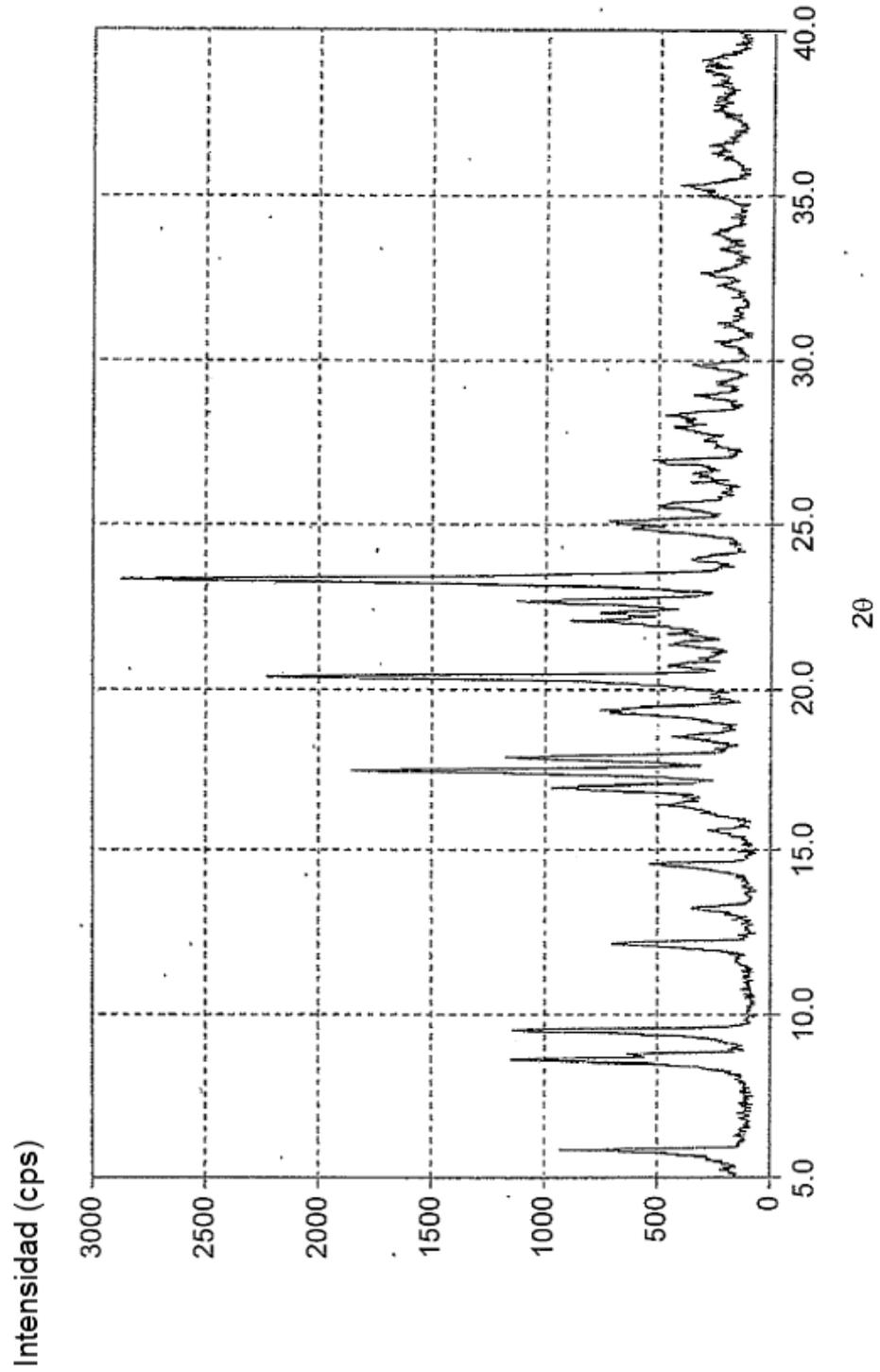
[Fig. 2]



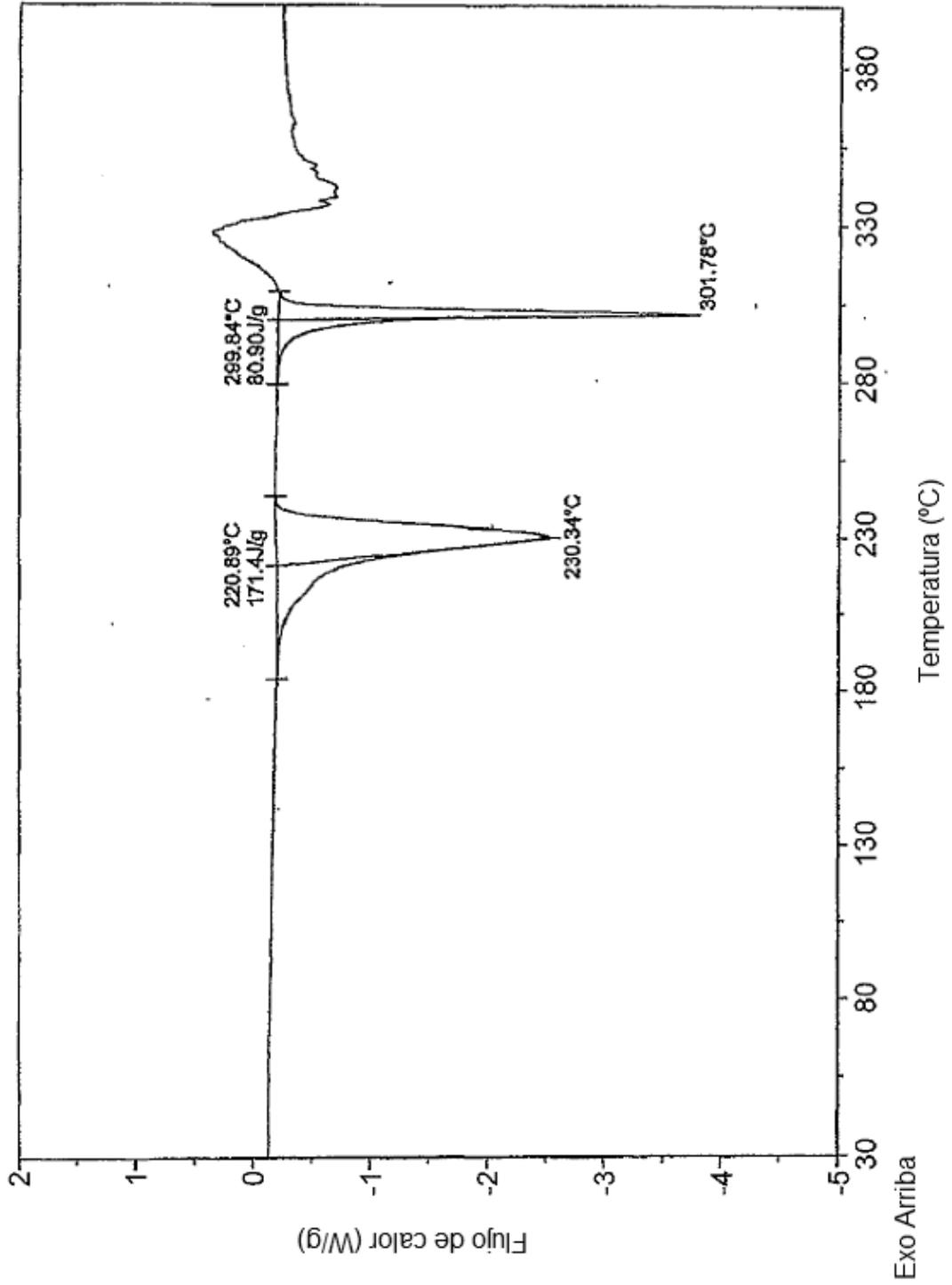
[Fig. 3]



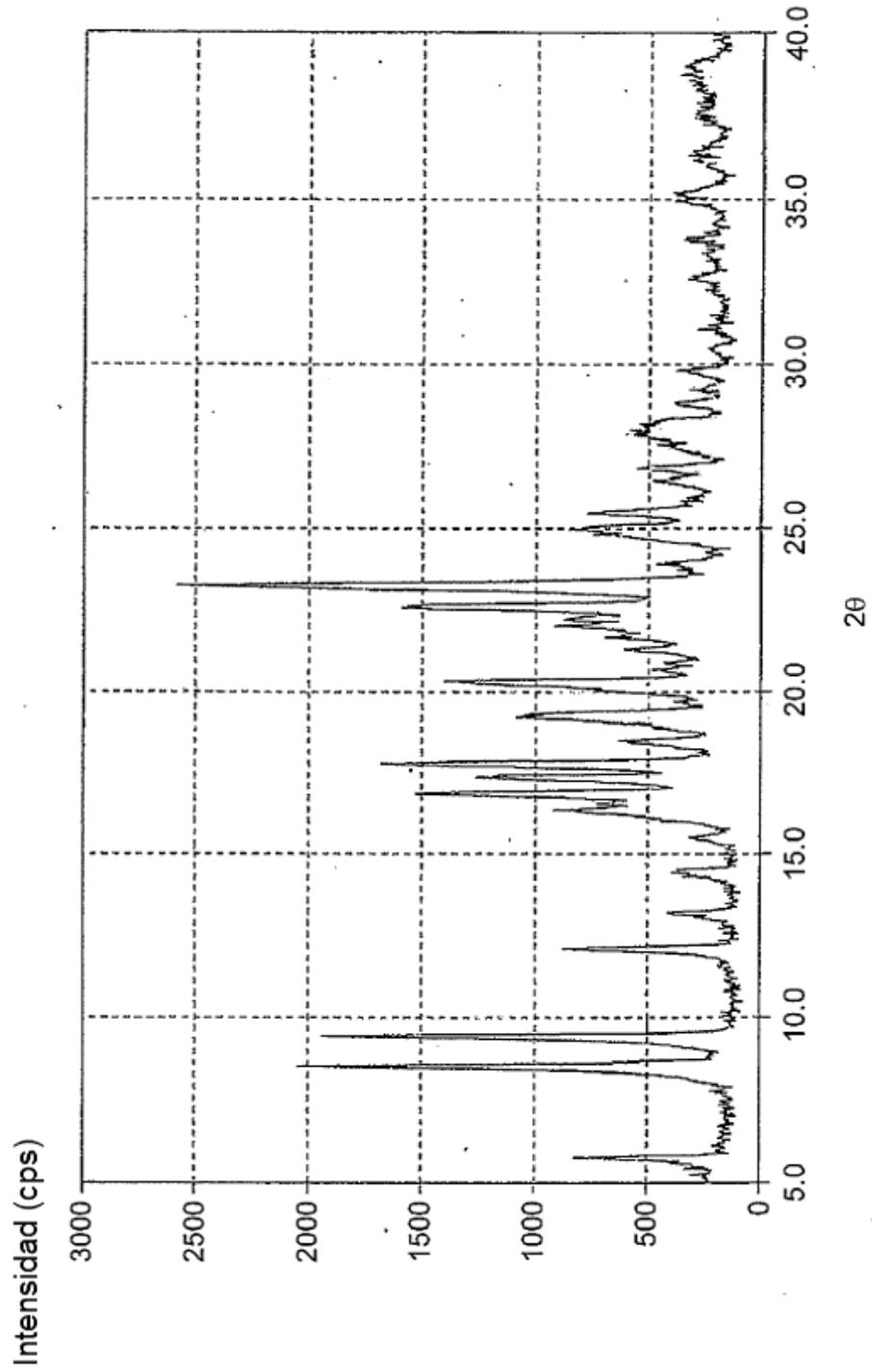
[Fig. 4]



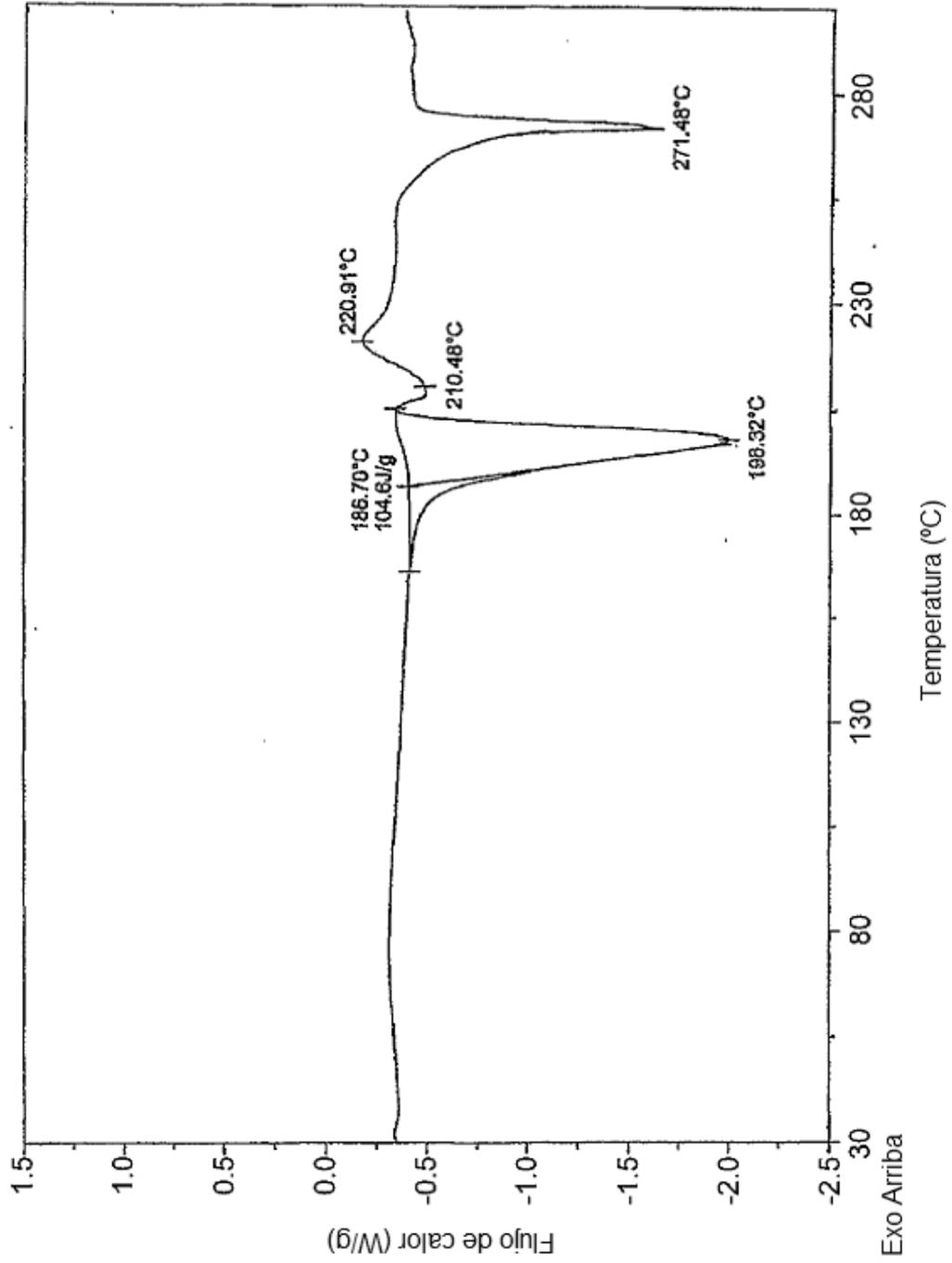
[Fig. 5]



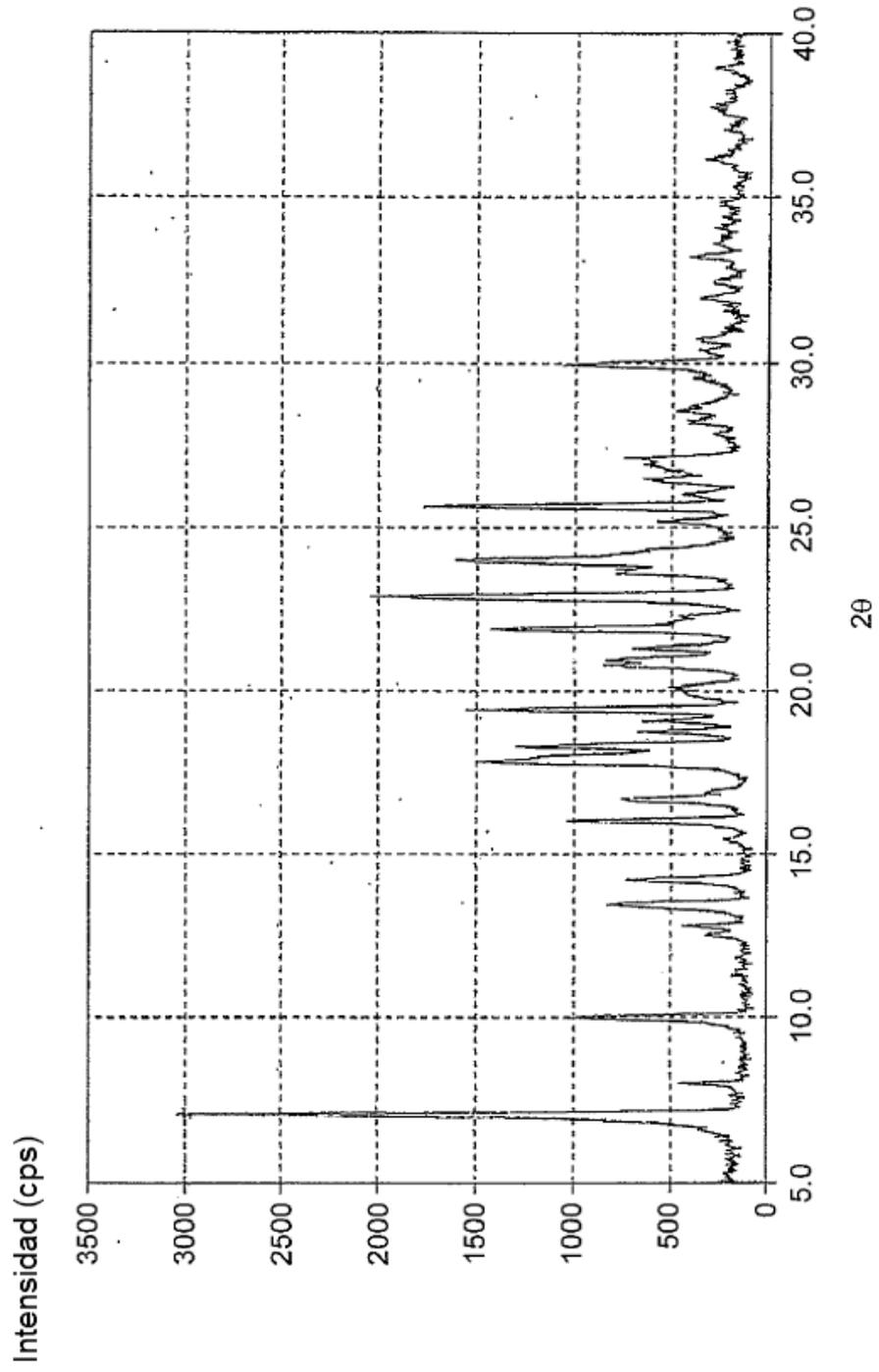
[Fig. 6]



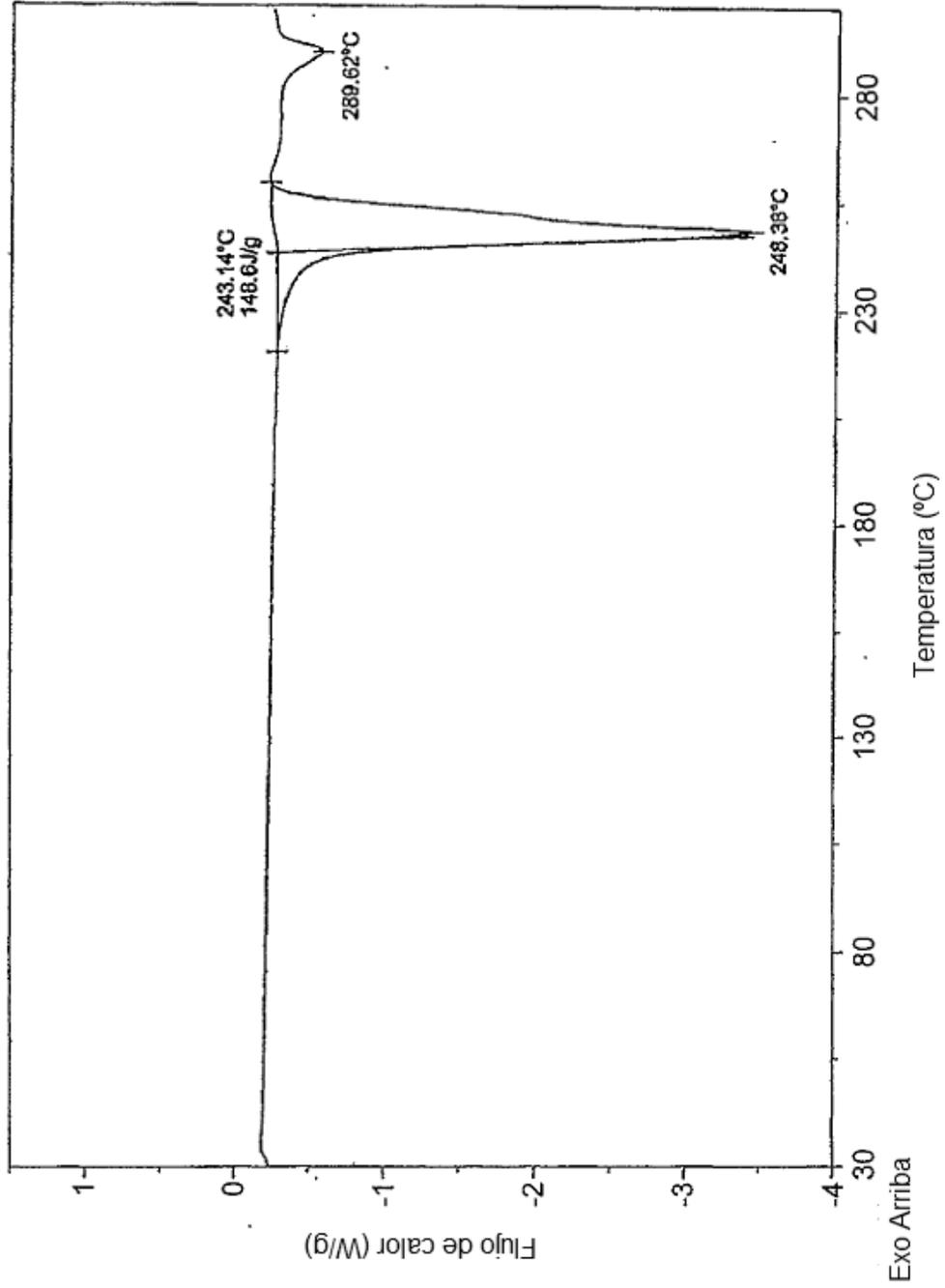
[Fig. 7]



[Fig. 8]



[Fig. 9]



[Fig. 10]

