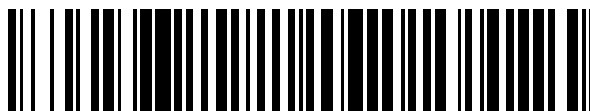


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 129**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/056** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2014 PCT/FR2014/000306**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15101727**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2014 E 14833151 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3089981**

54 Título: **Hidrocloruro de tritoqualina en forma cristalizada y su procedimiento de obtención**

30 Prioridad:

**30.12.2013 FR 1303107**

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

**27.02.2019**

73 Titular/es:

**CLEMANN GROUP (100.0%)  
72B rue des Marmuzots  
21000 Dijon, FR**

72 Inventor/es:

**BINAY, PATRICE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 702 129 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

Hidrocloruro de tritoqualina en forma cristalizada y su procedimiento de obtención

La presente invención se refiere a una forma cristalizada del hidrocloruro de tritoqualina, así como a un procedimiento de obtención.

5 La tritoqualina, cuyo nombre químico es la 7-amino-4,5,6-trietoxi-3-(4-metoxi-6-metil-7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-il)-3H-isobenzofuran-1-ona, es una molécula conocida por su supuesta acción antihistamínica; particularmente es un inhibidor enzimático de la L-histidina descarboxilasa. Hace poco se ha demostrado que esta actividad es muy débil; por el contrario, su actividad sobre el receptor H4 suscita un vivo interés desde hace algunos años. En particular, esta molécula ha sido ampliamente estudiada en el campo de las enfermedades inflamatorias digestivas y más particularmente gástricas y esofágicas.

Igualmente se ha encontrado que la tritoqualina tenía un interés en el tratamiento de las leucemias agudas y en el de la mucoviscidosis, la bronconeumonía crónica obstructiva (BPCO) y el empeoramiento del asma.

Estas aplicaciones diversas de la tritoqualina han hecho que sea el sujeto de numerosas patentes.

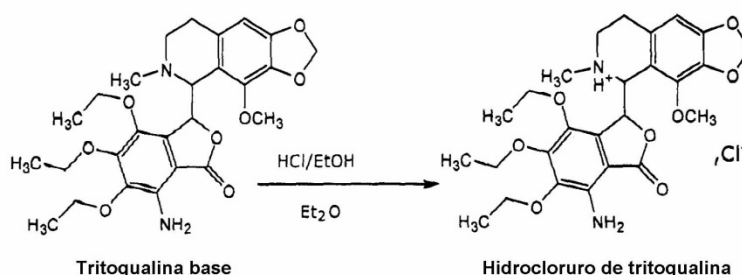
15 Sin embargo, la utilización óptima de la tritoqualina se ha encontrado con diferentes problemas relacionados con las propiedades fisicoquímicas intrínsecas de la molécula y, en particular, con su muy baja solubilidad (100 ppm en agua a temperatura ambiente).

Se han utilizado diferentes métodos para aumentar la solubilidad y, en consecuencia, la biodisponibilidad de la tritoqualina, por ejemplo pasando por el estado de hidrocloruro de tritoqualina formado in situ por adición de ácido clorhídrico a la tritoqualina en disolución. Este tiene una duración de semivida de varias horas en disolución acuosa. La molécula se rompe a nivel de los 2 átomos de carbono asimétricos entre el ciclo isoquinoleína (cotamina) y el ciclo ftálico.

A pesar de numerosos ensayos, nunca ha sido posible aislar el hidrocloruro de tritoqualina en forma cristalizada, lo que habría permitido una mayor reproducibilidad de los estudios clínicos realizados con esta molécula y un mejor control de la acción de la tritoqualina durante su administración a los pacientes.

25 La presente invención se refiere precisamente al hidrocloruro de tritoqualina en forma cristalizada, así como a un procedimiento de obtención de esta forma cristalizada.

Un procedimiento preferente de síntesis del hidrocloruro de tritoqualina cristalizado se va a describir a continuación, siendo la reacción globalmente la siguiente:



30 A continuación se va a describir un modo de operación con más detalle.

Se introducen en un matraz Erlenmeyer de 500 mL provisto de una barra imantada y con agitación magnética, por medio de una espátula, 30 g de tritoqualina base en 45 mL de etanol absoluto (1,5 volúmenes) a temperatura ambiente y después se añaden rápidamente y con agitación rápida 6 mL de ácido clorhídrico al 37% (es decir, 1 equivalente molar).

35 Desde el final de la adición del ácido clorhídrico, la tritoqualina base todavía en suspensión se disuelve progresivamente en el etanol en varios minutos. Aunque esta disolución esté muy concentrada (disolución sobresaturada), el hidrocloruro de tritoqualina permanece en disolución debido a un fenómeno de sobrefusión. Se añaden progresivamente del orden de 120 mL de éter etílico (4 volúmenes) por fracciones sucesivas de 15 a 20 mL. Cada adición provoca turbidez de la disolución por aparición de una segunda fase. Esta opalescencia desaparece al cabo de varias decenas de segundos de agitación a temperatura ambiente y la disolución vuelve a ser clara y translúcida. Se continúa la adición de pequeñas fracciones de éter etílico. Cuando las adiciones acumuladas son del orden de 3 volúmenes, la opalescencia se vuelve persistente, se detiene la adición del éter en ese momento preciso y se mantiene la agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente; el hidrocloruro de tritoqualina precipita progresivamente durante esta etapa. Se añade el remanente de éter (hasta 4 volúmenes) con el fin de mejorar el

rendimiento de la cristalización. Se mantiene la agitación durante una media hora suplementaria. La agitación debe ser suficiente para permitir la obtención de una suspensión de apariencia homogénea.

5 Si la agitación es demasiado débil, el hidrocloreuro de tritoqualina decanta en el fondo del matraz Erlenmeyer; por el contrario, si la adición de éter es demasiado rápida (es decir, sin esperar que la opalescencia desaparezca entre dos adiciones de éter), entonces el hidrocloreuro de tritoqualina es de muy mala calidad: no precipita convenientemente y lleva a un producto más o menos amorfo y pegajoso (un tipo de gel incoloro y viscoso saturado de disolvente) o una mezcla de cristales y de gel amorfo muy pegajoso.

10 Cuando la operación de cristalización se realiza convenientemente según el procedimiento anterior, la suspensión obtenida se filtra a presión reducida sobre vidrio sinterizado N° 3 ó 4; la filtración es rápida y la torta de filtración no colmata el filtro.

La torta de filtración tiene un aspecto muy blanco y las aguas madres son de incoloras a ligeramente amarillas. Sin embargo, es preferible proceder a un lavado con resuspensión de la torta de filtración con 20 mL (2 volúmenes) de éter etílico suplementarios.

15 El filtrado y las aguas de lavado se reúnen y se vuelven a poner con agitación durante 1 hora suplementaria enfriando progresivamente el conjunto a 5°C. Una segunda eyección precipita de nuevo. Esta se filtra y después se trata de la misma manera que la primera eyección de cristalización.

Peso de la primera eyección después de secado: 28,0 g, es decir un rendimiento de 87%.

Peso de la segunda eyección después de secado: 3,6 g, es decir un total de 31,6 g de hidrocloreuro de tritoqualina cristalizado.

20 Peso teórico esperado: 32,3 g / Rendimiento global = 98%.

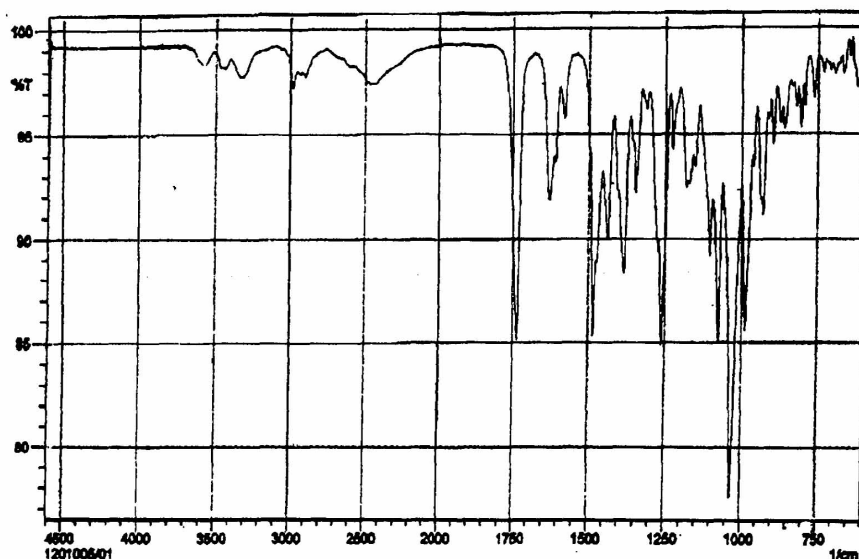
Las propiedades fisicoquímicas comparativas de la tritoqualina base y del hidrocloreuro de tritoqualina cristalizado se resumen en la tabla siguiente.

Tritoqualina	PF °C	Solubilidad		Estabilidad a la luz
		En agua	En etanol	
Base C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> Peso molecular: 500,5	184°C	150 ppm (prácticamente insoluble e hidrófobo)	2,5 g/L a 20°C 50 g/L a reflujo del etanol	Amarillea progresivamente después de varios días de exposición a la luz natural
Hidrocloreuro C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub> Peso molecular: 537	Descomposición a T > 170°C	Hidrófilo y soluble a pH > 3. Se descompone progresivamente en disolución acuosa cuando la temperatura aumenta	> 300 g/L a 20°C, se descompone a reflujo en cotarnina	Estable frente a la luz natural durante varias semanas

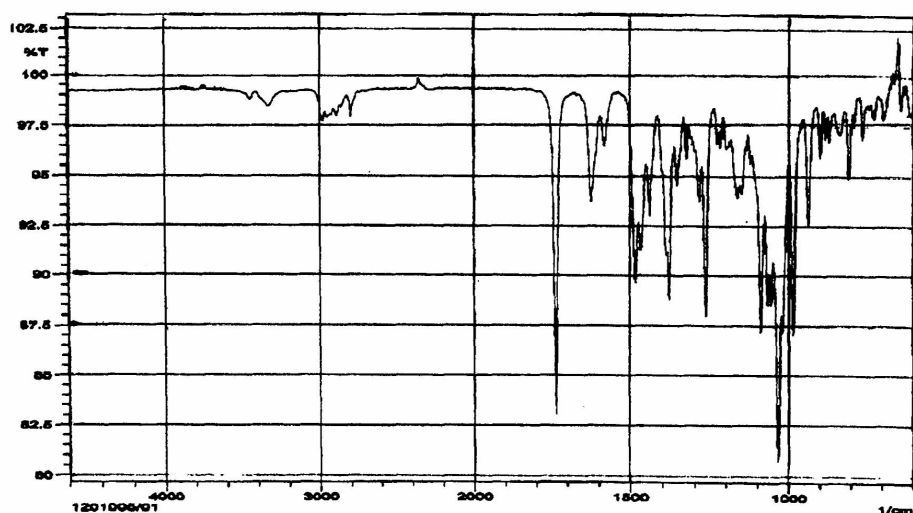
Por otra parte, el hidrocloreuro de tritoqualina es muy poco soluble, incluso insoluble, en los éteres; en cambio es soluble en los alcoholes primarios, la acetona y la metil etil cetona.

25 Se han realizado diferentes análisis con el fin de establecer que el producto formado es sin duda el hidrocloreuro de tritoqualina.

Así, en el espectro de IR del hidrocloreuro de tritoqualina, mostrado en la gráfica siguiente, aparece una banda ancha a 2.400 cm<sup>-1</sup> característica del grupo amonio.



En cambio, esta banda no aparece en el espectro de IR de la tritroqualina base ilustrado en la gráfica siguiente.



5 Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ , no representados aquí, confirman sin duda que se trata del hidrocloreto de tritroqualina.

Por otra parte, la dosis de los iones cloruro es de 6,7% y corresponde a la formación de un monohidrocloreto. Se ha intentado la síntesis de un dihidrocloreto (uno en el nitrógeno de la quinoleína y otro en la amina primaria) añadiendo dos equivalentes de ácido clorhídrico. Se obtiene siempre el monohidrocloreto idéntico al descrito anteriormente.

10 Por último, es interesante señalar que el hidrocloreto de tritroqualina presenta el mismo perfil de impurezas que el de la tritroqualina base utilizada para su síntesis.

15 En el ejemplo preferente de síntesis descrito anteriormente, se utiliza etanol como disolvente, pero podrían utilizarse otros alcoholes, en particular alcoholes alifáticos inferiores, por ejemplo el metanol o el isopropanol. Aunque dan rendimientos menores y una cristalización más aleatoria, ha sido posible igualmente disolver la tritroqualina base en presencia de ácido clorhídrico en acetona o en metil etil cetona, o incluso en derivados glicolados, tal como la glima, igualmente denominada dimetilglicol, la diglima, igualmente denominada di(2-metoxietil)éter, o el dietilenglicol monometil éter.

Igualmente, el éter etílico utilizado durante la cristalización del hidrocloreto de tritroqualina podría ser remplazado por otro éter, como por ejemplo el ter-butil metil éter o el tetrahidrofurano.

El hidrocloreto de tritroqualina obtenido de esta forma es hidrófilo y soluble en disolución acuosa a  $\text{pH} < 3,0$ , como se

- 5 recoge en la tabla anterior; esta solubilidad refuerza la acción de la tritoqualina en el estómago – cuyo contenido tiene un pH del orden de 2 a 3,5 – en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias digestivas. Cuando la disolución acuosa alcanza un pH > 3,0 el hidrocloreto de tritoqualina precipita pero, de forma totalmente interesante, esta precipitación se hace en forma de partículas muy finas que dan entonces a la disolución el aspecto de una leche y aumenta de esta forma de forma sustancial la biodisponibilidad de la tritoqualina que aumenta de forma considerable su superficie de contacto.
- De esta forma, se comprenderá mejor la importancia de una forma cristalizada del hidrocloreto de tritoqualina que, contrariamente a la tritoqualina base que es hidrófoba y prácticamente insoluble, es a la vez hidrófila y soluble.
- 10 Además, se constató de forma totalmente inesperada que existe una diferencia muy importante de solubilidad en los alcoholes y los glicoles entre la tritoqualina base y el hidrocloreto de tritoqualina, siendo este último mucho más soluble que la tritoqualina base.
- Esta solubilidad aumentada del hidrocloreto de tritoqualina en los alcoholes y los glicoles permite así obtener formulaciones inaccesibles por otros medios.
- 15 Por otra parte, el hidrocloreto de tritoqualina es muy estable como se indica en la tabla anterior. Esta estabilidad, totalmente inesperada con respecto a la pequeña estabilidad frente a la luz de la tritoqualina base, permite preparar composiciones farmacéuticas que contienen la tritoqualina en forma de su hidrocloreto para los usos terapéuticos citados anteriormente.
- 20 En el modo de operación descrito anteriormente, se utiliza ácido clorhídrico concentrado; el hidrocloreto de tritoqualina se puede obtener igualmente en condiciones satisfactorias usando el ácido clorhídrico en forma gaseosa inyectado en la disolución.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Hidrocloruro de tritoqualina, caracterizado por que se presenta en forma cristalizada.
- 2.- Hidrocloruro según la reivindicación 1, caracterizado por que es soluble en disolución acuosa e hidrófilo a pH < 3,0 y por que precipita en forma de partículas muy finas a pH > 3,0.
- 5 3.- Procedimiento de obtención del hidrocloruro según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por que consiste en disolver la tritoqualina base en un alcohol, principalmente un alcohol alifático inferior, o en un derivado glicolado, en presencia de ácido clorhídrico hasta obtener una disolución en estado de sobresaturación, y después tratar dicha disolución por medio de un éter añadido a dicha disolución hasta la precipitación de dicho hidrocloruro.
- 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que el alcohol es etanol.
- 10 5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que el derivado glicolado es el dimetilglicol, el di-(2-metoxietil)éter o el dietilenglicol monometil éter.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que dicho éter es el éter etílico.
- 7.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que dicho éter es el ter-butil metil éter o el tetrahydrofurano.
- 15 8.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizado por que dicho tratamiento se realiza por adiciones sucesivas de fracciones de éter.
- 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que antes de realizar una nueva adición de éter se espera que la disolución deje de ser opalescente.
- 20 10.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, caracterizado por que la proporción de éter utilizada es de 4 volúmenes por 1,5 volúmenes de alcohol o de derivado glicolado que permite la disolución de la tritoqualina.