



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 650**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02790870 .6**
96 Fecha de presentación : **25.12.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1469000**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

54 Título: **Nuevo derivado de triazolobenzazepina tricíclica cristalina.**

30 Prioridad: **26.12.2001 JP 2001-393016**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **Meiji Seika Kaisha Ltd.**
4-16, Kyobashi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8002, JP

72 Inventor/es: **Kitahara, S.;**
Furukawa, Hanae;
Yamaguchi, Toshihiro;
Miyamoto, S. y
Okada, Yumiko

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 312 650 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

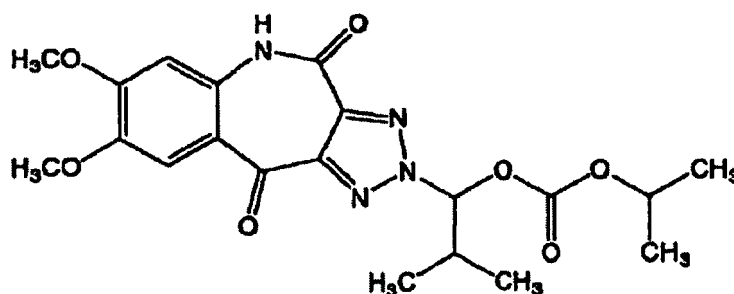
Nuevo derivado de triazolobenzazepina tricíclica cristalina.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva 2-(1-isopropoxycarboniloxi-2-metilpropil)-7,8-dimetoxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina cristalina que es útil como medicamento.

Antecedentes técnicos

La 2-(1-isopropoxycarboniloxi-2-metilpropil)-7,8-dimetoxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina (de aquí en adelante referida como "compuesto A") es un compuesto, representado por la siguiente fórmula química estructural, que se espera que sea utilizada como agente antialérgico, como se describe en WO 99/16770 (Patente japonesa No. 3188482 y patente de EE.UU. No. 6372735)



El producto obtenido mediante el método descrito en las publicaciones anteriores, es un polvo amarillo claro que es bajo en la pureza del compuesto A como se determina basado en el porcentaje del área obtenido mediante análisis de HPLC. Se estima que el producto es una mezcla del compuesto A con sus producto(s) de descomposición y análogos y similares.

En la producción de medicamentos, es necesario suministrar constantemente un compuesto que tiene una calidad idéntica para suministrar constantemente una actividad y efectos determinados. Por lo tanto, para asegurar la calidad uniforme que se requiere en un material de partida para la producción de medicamentos así como la actividad y efectos determinados de los mismos, se debe producir constantemente un compuesto puro. Además, los cristales estables, que pueden mantener la misma calidad, también se desean desde el punto de vista de la buena estabilidad de almacenamiento.

45 **Compendio de la invención**

Los presentes inventores han tenido éxito ahora en proporcionar un nuevo compuesto A de alta pureza y cristalino estable. Además, los presentes inventores han encontrado un proceso de producción que puede suministrar de forma estable una gran cantidad de un nuevo compuesto A cristalino de gran pureza con gran eficacia. La presente invención se ha producido basada en tal descubrimiento.

De acuerdo con esto, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto A cristalino y un proceso para producir el mismo.

El compuesto A cristalino según la presente invención muestra picos de difracción grandes a ángulos de difracción (2θ): 11,2 ± 0,1°, 14,4 ± 0,1°, 15,5 ± 0,1°, y 25,3 ± 0,1° en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

60 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un compuesto cristalino producido en el ejemplo 1; y

La figura 2 es una gráfica de DSC (differential scanning calorimetry, calorimetría diferencial de barrido) del compuesto cristalino producido en el ejemplo 1.

Descripción detallada de la invención

El compuesto A cristalino según la presente invención muestra picos de difracción grandes a ángulos de difracción (2θ): $11,2 \pm 0,1^\circ$, $14,4 \pm 0,1^\circ$, $15,5 \pm 0,1^\circ$, y $25,3 \pm 0,1^\circ$ en un patrón de difracción de rayos X en polvo. Además, el compuesto A cristalino tiene un punto de fusión en el intervalo de temperatura de 240 a 246°C (con descomposición) determinado a partir de un pico endotérmico en un gráfica obtenida mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). El compuesto A cristalino según la presente invención es de una forma estable. Puesto que el producto de compuesto A, que tiene propiedades fisicoquímicas específicas, identificado de esta manera no ha sido conocido en absoluto hasta ahora, es una sustancia cristalina nueva de compuesto A. Además, la sustancia cristalina según la presente invención tiene una pureza de no menos del 99% para el compuesto A como se determina basado en el porcentaje del área obtenida mediante HPLC (high-performance liquid chromatography, cromatografía líquida de alta resolución). Por lo tanto el nuevo compuesto A cristalino según la presente invención tiene gran pureza y se puede usar de forma ventajosa como polvo a granel de medicamentos. Específicamente, el compuesto A cristalino según la presente invención se puede usar en profilaxis o terapia de enfermedades alérgicas. Las enfermedades alérgicas incluyen, por ejemplo, asma bronquial, eczema, urticaria, lesiones gastrointestinales alérgicas, rinitis alérgica, y conjuntivitis alérgica. De acuerdo con esto, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición, especialmente una composición farmacéutica, que comprende el compuesto A cristalino según la presente invención. Además, en aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad alérgica, comprendiendo dicho método el paso de administrar el compuesto A cristalino según la presente invención a un animal incluyendo un ser humano. Además, en un aspecto más de la presente invención, se proporciona el uso del compuesto A cristalino según la presente invención, para la producción de un agente antialérgico.

El compuesto A cristalino según la presente invención se puede producir preferiblemente mediante los siguientes procesos de producción.

El primer proceso de producción es como sigue. En el primer proceso de producción, básicamente, el compuesto A se suspende o disuelve en cloruro de metileno para preparar una suspensión o una solución, y se obtiene un polvo a partir de la suspensión o solución y se somete a cristalización al menos una vez a partir de 2-propanol. Más específicamente, se añade cloruro de metileno al compuesto A. La mezcla se agita para preparar una suspensión, y el solvente se elimina mediante evaporación usando un evaporador rotatorio. Se añade 2-propanol al residuo para preparar una suspensión que se agita entonces durante 1 a 5 horas. Después de filtrar la suspensión, se añade de nuevo 2-propanol para preparar una suspensión que se agita después durante 1 a 5 horas. Además, después de filtrar de nuevo la suspensión, se añade entonces una solución acuosa al 10% de 2-propanol a la muestra recogida para preparar una suspensión que se agita después durante 1 a 2 días. Después de la filtración, la muestra que se recoge se seca al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto A cristalino según la presente invención.

El segundo proceso de producción es como sigue. En el segundo proceso de producción, básicamente, se hace reaccionar 5-(2-amino-4,5-dimetoxibenzoil)-2-(1-isopropoxicarbonilo-2-metilpropil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo con ácido acético para dar una mezcla que contiene el compuesto A, se añade cloruro de metileno a esta mezcla, y la mezcla se lava con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y salmuera, la fase orgánica se concentra, y se reemplaza después el cloruro de metileno en el concentrado por metanol para la cristalización. Más específicamente, se resuspende 5-(2-amino-4,5-dimetoxibenzoil)-2-(1-isopropoxicarbonilo-2-metilpropil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (que se puede producir mediante el método descrito en el ejemplo 20b de WO 99/16770) en ácido acético para preparar una suspensión. La suspensión se agita a 10 a 40°C (preferiblemente de 20 a 30°C) durante 15 a 18 horas y después a 90 a 110°C (preferiblemente de 95 a 105°C) durante 4 a 6 horas. Después de la terminación de la reacción, se añade cloruro de metileno a la solución de reacción. La solución mezclada se lava con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio del 5 al 8%, y además salmuera al 20%. Después de deshidratar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhídrido o sulfato de magnesio anhídrido, la fase orgánica deshidratada se concentra a presión reducida. Se añade metanol al concentrado, y la mezcla se concentra otra vez. El procedimiento anterior se repite una vez más, seguido por agitación de 0 (cero) a 10°C (preferiblemente de 3 a 7°C) durante 10 a 20 horas (preferiblemente de 15 a 18 horas) para la cristalización. El cristal se recoge mediante filtración, se lava con metanol enfriado de 0 (cero) a 10°C, y después se seca al vacío a 40 a 50°C para dar el compuesto A cristalino según la presente invención. Las cantidades de ácido acético usadas en esta reacción y otros materiales son preferiblemente las siguientes cantidades por gramo de 5-(2-amino-4,5-dimetoxibenzoil)-2-(1-isopropoxicarbonilo-2-metilpropil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo. Específicamente, la cantidad de ácido acético es preferiblemente de 3 a 10 mL. La cantidad de cloruro de metileno añadido después de terminar la reacción es preferiblemente de 10 a 20 mL. La cantidad de agua usada en lavar la fase orgánica es preferiblemente de 10 a 20 mL. La cantidad de solución acuosa de bicarbonato de sodio del 5 al 8% es preferiblemente de 5 a 10 mL. La cantidad de salmuera es preferiblemente de 10 a 20 mL. En la concentración al vacío después de la deshidratación, la solución se concentra preferiblemente a un volumen de 3 a 5 mL. La cantidad de metanol añadido después de la concentración es preferiblemente de 5 a 20 mL. Después de la adición de metanol, la solución se concentra preferiblemente al vacío a un volumen de 3 a 10 mL. Este segundo proceso es especialmente adecuado para el suministro de una gran cantidad del compuesto A cristalino.

Ejemplos

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos que no se pretende que sean una limitación de la invención.

ES 2 312 650 T3

Ejemplo 1

Proceso de producción 1 de compuesto A

5 Se añadió cloruro de metileno (0,2 L) a 10,01 g de compuesto A producido en el método descrito en el ejemplo 20 de WO 99/16770, y la mezcla se agitó para preparar una suspensión. El solvente se eliminó mediante evaporación usando un evaporador rotatorio. Se añadió 2-propanol (0,2 L) al residuo para preparar una suspensión que se agitó después durante 3 horas. Después de filtrar la suspensión, se añadieron de nuevo 0,2 L de 2-propanol a la muestra recogida para preparar una suspensión que se agitó después durante 3 horas. La suspensión agitada además se filtró,
10 y se añadieron después 0,2 L de una solución acuosa al 10% de 2-propanol a la muestra recogida para preparar una suspensión que se agitó después durante un día. Después de la filtración, la muestra recogida se secó a temperatura ambiente al vacío durante alrededor de 18 horas para dar una sustancia cristalina del compuesto A (9,79 g, rendimiento del 97,8%).

15 Ejemplo 2

Proceso de producción 2 de compuesto A

20 Se resuspendió 5-(2-amino-4,5-dimetoxibenzoil)-2-(1-isopropoxicarbonilo-2-metilpropil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (6 kg) en 60 L de ácido acético, y la suspensión se agitó entonces a 17 a 30°C durante 15 horas y después a 92 a 97°C durante 4,5 horas. Después de añadir cloruro de metileno (120 L) a la solución de reacción, la mezcla se lavó dos veces con 120 L de agua, dos veces con 60 L de una solución acuosa al 7% de bicarbonato de sodio, y además con 120 L de salmuera al 20%. La fase orgánica se deshidrató sobre 2 kg de sulfato de sodio anhídrido, y la fase orgánica deshidratada se concentró después a un volumen de 30 L a presión reducida. Después de añadir metanol (60 L) a la solución concentrada, la solución se concentró de nuevo a un volumen de 30 L a presión reducida.
25 El procedimiento anterior se repitió, y la solución concentrada se agitó a 5°C durante 18 horas. El cristal precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol enfriado a 3°C, y se secó después a 40°C a presión reducida para dar una sustancia cristalina del compuesto A (5,08 kg, rendimiento del 93,7%).

Ejemplo de evaluación 1

Difracción de rayos X en polvo

35 La sustancia cristalina producida en el ejemplo 1 se evaluó mediante un dispositivo de difracción de rayos X en polvo. Las condiciones de medida para la evaluación fueron como sigue.

Aparato: RINT 2100 (producido por Rigaku Corporation)

40 Condiciones de medida: rayos X: $\text{CuK}\alpha_1$; diferencia de potencial del tubo: 40 kV; corriente del tubo: 20 mA; monocromatización: monocromador de grafito; velocidad de barrido: 4°/min; paso de barrido: 0,02°; eje de barrido: $2\theta/\theta$; hendidura divergente: 1°; hendidura de dispersión: 1°; hendidura receptora de luz: 0,3 mm; intervalo de barrido: $2\theta = 3$ a 40°.

45 Se muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sustancia cristalina según la presente invención producida en el ejemplo 1 en la Fig. 1.

50 En el patrón de difracción de rayos X de la sustancia cristalina producida en el ejemplo 1, se observaron picos característicos en los ángulos de difracción (2θ) de $11,2 \pm 0,1^\circ$, $14,4 \pm 0,1^\circ$, $15,5 \pm 0,1^\circ$, y $25,3 \pm 0,1^\circ$, indicando que la sustancia es cristalina.

Ejemplo de evaluación 2

DSC

60 La sustancia cristalina producida en el ejemplo 1 se evaluó con un calorímetro de barrido diferencial. Las condiciones de medida para la evaluación fueron como sigue.

Aparato: DSC 220 U (fabricado por Seiko Instruments Inc.)

65 Condiciones de medida: Se empaquetó una bandeja abierta de aluminio con la muestra (de 3 a 5 mg), y la medida se llevó a cabo en una atmósfera de nitrógeno (velocidad de flujo del gas 20 mL/min) a una velocidad de aumento de calor de 5°C/min en el intervalo de temperatura de medida de 50 a 280°C.

Se muestra una gráfica de DSC de la sustancia cristalina producida en el ejemplo 1 en la Fig. 2.

ES 2 312 650 T3

En la gráfica de DSC, la sustancia cristalina según la presente invención producida en el ejemplo 1 tenía un pico endotérmico a 244°C con una temperatura de inicio de 240°C y una temperatura de terminación de 246°C, indicando que el punto de fusión de la sustancia cristalina de la presente invención producida en el ejemplo 1 está en el intervalo de 240 a 246°C (con descomposición).

5

Ejemplo de evaluación 3

Pureza

10

La pureza de la sustancia cristalina producida en el ejemplo 1 se midió por HPLC.

Se añadió acetonitrilo (10 mL) a 0,01 g de la sustancia cristalina producida en el ejemplo 1, y la mezcla se sometió después a ultrasonificación para preparar una solución de muestra. Para 5 μ L de esta solución, se realizó el análisis de HPLC en las siguientes condiciones. Después de la corrección de fondo, se determinó cada área de pico mediante un método de integración automático. Las condiciones de medida para HPLC fueron como sigue.

15

Aparato: serie 1100, fabricado por Agilent.

20

Detector: Absorciómetro de ultravioleta (longitud de onda de medida: 246 nm).

Columna: tubo de acero inoxidable (diámetro interno 4,6 mm, longitud 25 cm) empaquetado con gel de sílice octadecilsililada de 5- μ m para cromatografía líquida (Mightysil RP-18 GP (4,6 x 250 mm), fabricada por Kanto Chemical Co., Inc.).

25

Temperatura de columna: Temperatura constante alrededor de 40°C.

Fase móvil: Líquido A = 5 mmol/L de solución tampón de formato de amonio (pH 3,8).

30

Líquido B = metanol.

Se alimentaron el líquido A y el líquido B como se muestra en la siguiente tabla:

35

TABLA 1

Alimentación de líquido A y líquido B

40

	Líquido A (%)	Líquido B (%)	
0 min	45	55	
40 min	45	55	
45	60 min	0	100
70 min	0	100	

50

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Intervalo de medida de área: 3 a 62 minutos

55

La sustancia cristalina producida en el ejemplo 1 tenía una pureza del 99% como se determinó basado en el porcentaje del área obtenida mediante análisis de HPLC.

60

65

ES 2 312 650 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Compuesto cristalino de 2-(1-isopropoxicarbonilo-2-metilpropil)-7,8-dimetoxi-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepina que tiene picos de difracción en los ángulos de difracción (2θ): $11,2 \pm 0,1^\circ$, $14,4 \pm 0,1^\circ$, $15,5 \pm 0,1^\circ$, y $25,3 \pm 0,1^\circ$ en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

10 2. El compuesto cristalino según la reivindicación 1, que tiene una pureza de no menos del 99% como se determina basado en el porcentaje del área obtenida mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).

10 3. El compuesto cristalino según la reivindicación 1 ó 2, que tiene un punto de fusión en el intervalo de temperatura de 240 a 246°C con descomposición determinado a partir de un pico endotérmico en un gráfica de DSC (calorimetría diferencial de barrido) obtenida mediante DSC.

15 4. Una composición que comprende el compuesto cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. La composición según la reivindicación 4, para su uso como un medicamento.

6. La composición según la reivindicación 5, para su uso como un agente antialérgico.

20 7. Uso del compuesto cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la producción de una composición farmacéutica.

8. Uso según la reivindicación 7 para la producción de un agente antialérgico.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

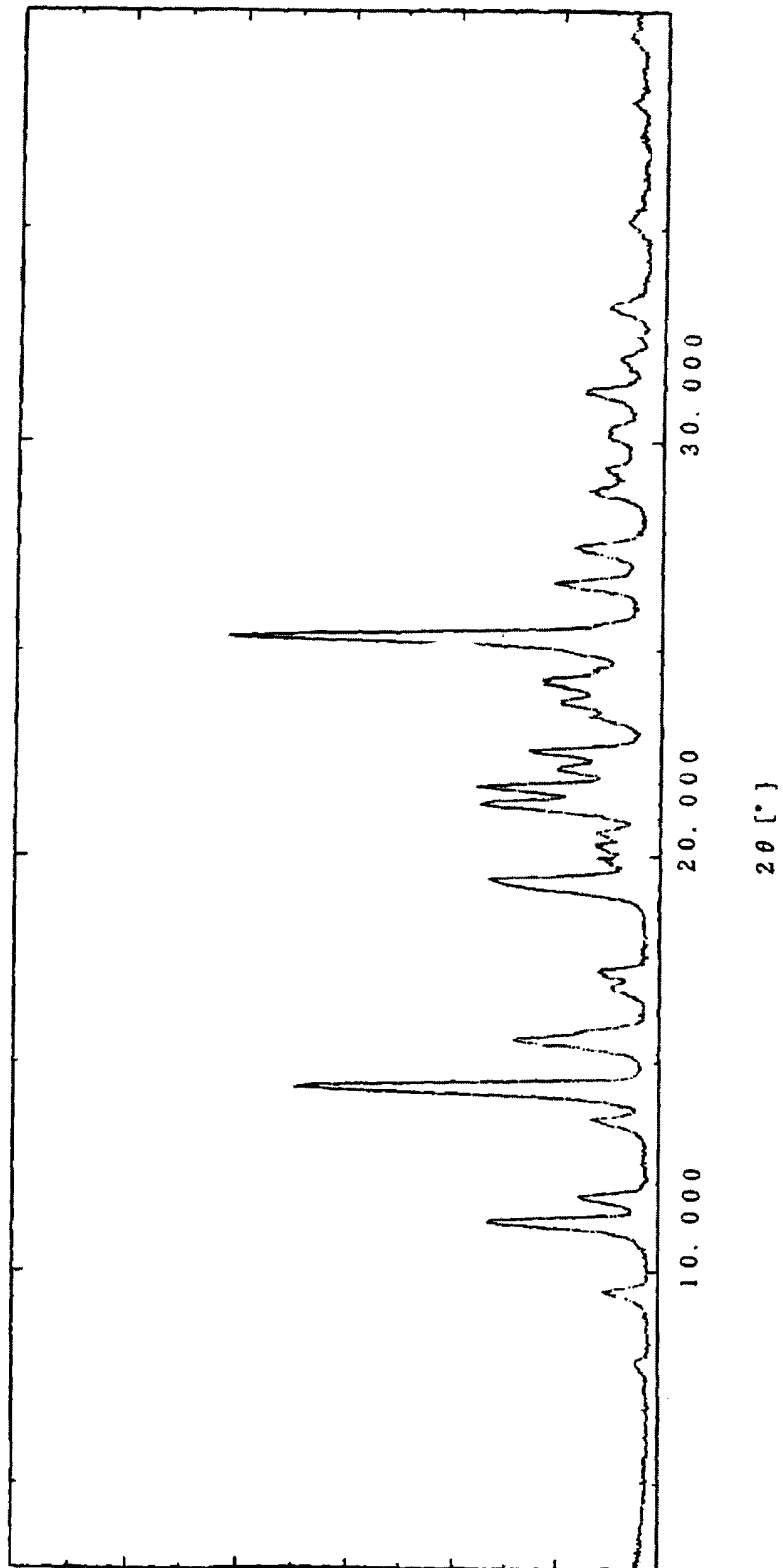


FIG. 1

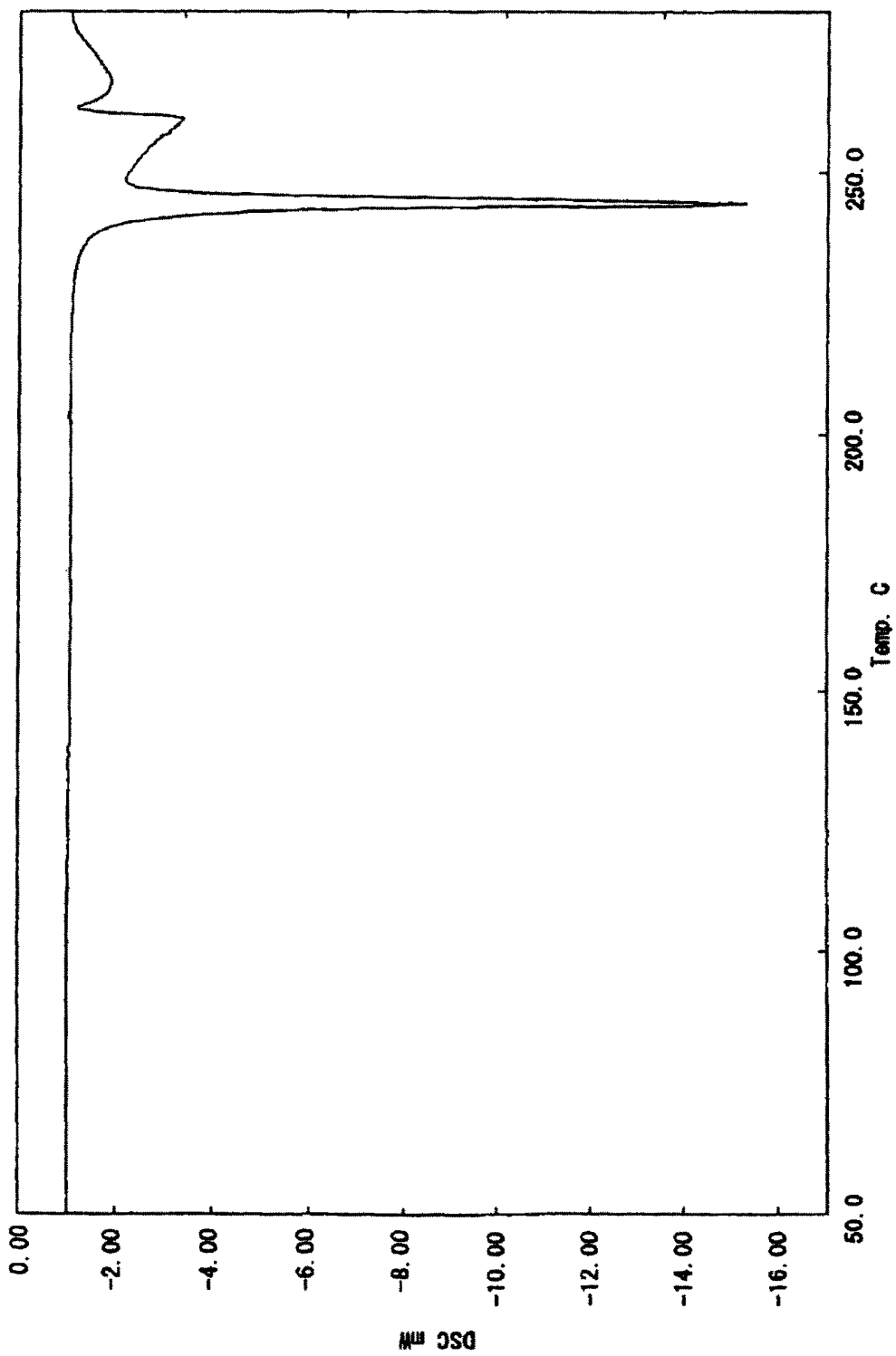


FIG. 2