



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 27 977 T2** 2006.07.13

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 098 870 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 27 977.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/05171**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 938 300.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/006531**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.07.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **10.02.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.05.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **26.10.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.07.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07C 215/56** (2006.01)

**C07D 295/088** (2006.01)

**C07D 295/205** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 491/052** (2006.01)

**C07C 215/44** (2006.01)

**C07C 211/49** (2006.01)

**C07D 471/00** (2006.01)

**C07D 233/94** (2006.01)

**C07D 213/86** (2006.01)

**C07H 17/08** (2006.01)

**C07D 473/18** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**MI981743**

**28.07.1998**

**IT**

(73) Patentinhaber:

**NICOX S.A., Sophia Antipolis, FR**

(74) Vertreter:

**HOFFMANN & EITLE, 81925 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**DEL SOLDATO, Piero, I-20052 Monza, IT**

(54) Bezeichnung: **Nitratsalz von Cetirizine**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.



**[0011]** Der Vorläufer der Salze wird nach den Verfahren hergestellt, die in Merck Index, Ausgabe 14a beschrieben sind.

**[0012]** Die Salze der vorliegenden Erfindung sind nach einem der folgenden Verfahren erhältlich.

**[0013]** Wenn der Vorläufer, der zur Bildung des Salzes gemäß der Erfindung zu verwenden ist, als freie Base oder als ein entsprechendes Salz verfügbar ist, die beide in einem organischen Lösungsmittel, das vorzugsweise keine Hydroxylgruppen im Molekül enthält, wie z.B. Acetonitril, Ethylacetat, Tetrahydrofuran usw. löslich sind, wird das Nitratsalz hergestellt, indem die Substanz oder ihr Salz in dem Lösungsmittel in einer Konzentration, die vorzugsweise 10% G/V oder höher ist, gelöst wird, und dann wird die erforderliche Menge an konzentrierter Salpetersäure, die vorzugsweise vor Zugabe in demselben Lösungsmittel wie das vorher zum Auflösen der Verbindung verwendete Lösungsmittel verdünnt wird, vorzugsweise unter Kühlen des Gemisches vor und nach der Zugabe auf Temperaturen zwischen 20°C und 0°C zugegeben, das erhaltene Produkt wird durch Filtration gewonnen und der Feststoff wird gegebenenfalls mit demselben abgekühlten Lösungsmittel gewaschen.

**[0014]** Wenn der Vorläufer oder sein verfügbares Salz in dem oben genannten Lösungsmittel schwer löslich sind, wird ein hydroxyliertes Lösungsmittel zu dem Lösungsmittel gegeben, um die Löslichkeit zu verbessern. Beispiele für ein solches hydroxyliertes Lösungsmittel sind Methylalkohol, Ethylalkohol und Wasser. Eine Präzipitation kann durch Verdünnen mit einem apolaren Lösungsmittel nach der Salpetersäurezugabe beschleunigt werden.

**[0015]** Wenn der Vorläufer mit einem Halogenwasserstoff ein Salz gebildet hat, kann das Salz mit Salpetersäure hergestellt werden, indem Silbernitrat zu der Lösung des Halogenids in dem obigen Lösungsmittel gegeben wird. Nach Abfiltrieren von Silberhalogenid wird die Lösung konzentriert und gekühlt, um das Nitratsalz durch Präzipitation zu isolieren.

**[0016]** Wenn von einem Salz des Vorläufers, in dem das Anion kein Chlorid ist, ausgegangen wird, ist es allerdings vorteilhaft, eine wässrige Lösung des Salzes mit einer gesättigten Lösung von Natrium- oder Kaliumcarbonat- oder -bicarbonatsalz oder mit einer verdünnten Natrium- oder Kaliumhydroxidlösung zu behandeln, danach die wässrige Phase mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z.B. halogenierte Lösungsmittel, Ester, Ether) zu extrahieren, zu dehydratisieren und danach die organische Lösung einzuzengen, den so erhaltenen Rückstand in den oben genannten Lösungsmitteln, die keine Hydroxylgruppen enthalten, z.B. Acetonitril, oder in einem Gemisch des Lösungsmittels mit einem hydroxylierten Lösungsmittel aufzulösen und danach den vorstehend beschriebenen Herstellungsverfahren zu folgen.

**[0017]** Die Salze und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können zur systemischen Verabreichung eingesetzt werden, beispielsweise können sie auf oralem Weg, z.B. als Expektoranzien; auf intramuskulärem, intravenösem Weg usw. verabreicht werden; oder sie können für nicht-systemische Verabreichungen, z.B. als Aerosole oder topische Anwendungen, verwendet werden. Im allgemeinen werden die Salze der Erfindung für dieselben therapeutischen Anwendungen des Vorläufers verwendet.

**[0018]** Die Nitratsalze der Erfindung haben im Vergleich zu den Vorläufern eine erhöhte allgemeine Sicherheit.

**[0019]** Die verabreichten Dosen sind die, die für die Vorläufer typisch sind; da allerdings die erfindungsgemäßen Produkte eine therapeutische Wirksamkeit zeigen, die über der der Vorläufer liegt, können sie auch in Dosen verwendet werden, die höher sind als die der Vorläufer, ohne dass Nebenwirkungen auftreten.

**[0020]** Andere Anwendungen der erfindungsgemäßen Produkte sind als Antihistamin (Antiallergika), z.B. für ophthalmische Anwendungen. Sie können auf systemischem oder nicht-systemischem Weg, wie es oben angegeben ist, verabreicht werden, oder können auch in Form von ophthalmischen Zusammensetzungen, z.B. Augentropfen usw., verabreicht werden.

**[0021]** Die folgenden Beispiele werden lediglich zur Erläuterung der Erfindung angeführt.

## Beispiel 1

## Studien über die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Salze

**[0022]** Die Produkte wurden in Carboxymethylcellulose-Suspension mit 2 Gew.-% an Gruppen aus je 10 Mäusen verabreicht.

**[0023]** Die akute Salzttoxizität wurde durch orale Verabreichung von Einzeldosen der Verbindungen an Gruppen aus je 10 Ratten ansteigend bis 100 mg/kg beurteilt.

**[0024]** Die Tiere wurden für 14 Tage unter Beobachtung gehalten, das Auftreten von Letalität und das Auftreten toxischer Symptome wurde aufgezeichnet.

**[0025]** Auch nach Verabreichung einer Dosis von 100 mg/kg wurden keine Anzeichen einer auftretenden Toxizität erkannt.

## Beispiel 2

## Cetirizinnitratsalz-Herstellung

**[0026]** Das Salz wird hergestellt, indem zu einer Lösung von Cetirizin (2 g, 5,14 mmol) in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril (10 ml) und Tetrahydrofuran (5 ml) 1,23 ml der Lösung von Salpetersäure in Acetonitril gegeben werden (3,5 ml aus einer Lösung, die durch Zugabe von Acetonitril zu 2,7 ml 65%iger Salpetersäure und Bringen auf ein Endvolumen von 10 ml mit Acetonitril erhalten worden war). Es wird ein amorpher Feststoff erhalten, der bezüglich der Elementaranalyse dem Nitratsalz von Cetirizin entspricht:

	C	H	N	Cl
errechnet	55,81 %	5,79 %	9,29 %	7,84 %
gefunden	55,84 %	5,75 %	9,22 %	7,83 %

## Pharmakologische Tests

Antihistaminische Aktivität von Cetirizinnitrat und Cetirizinhydrochlorid bei Meerschweinchen – Untersuchungen bei experimenteller Bronchokonstriktion

**[0027]** Die Tiere wurden nach dem Verfahren von Del Soldato et al., J. Pharmacol. Methods 5, 279, 1981 für die Überwachung der kardiorespiratorischen Aktivität vorbereitet. 0,1 ml einer Histaminsalzlösung (2 µg/kg) wurde auf intravenösem Weg den Tieren injiziert. Es wurden drei Gruppen gebildet, wobei jede Gruppe aus 8 Tieren bestand. Cetirizinnitrat, Cetirizinhydrochlorid oder nur das Vehikel wurden endovenös in einer Dosis von 77 µmol/µg verabreicht.

**[0028]** Die tidale Luftvariation vor und nach der Capsaicinverabreichung wurde durch eine Konzett-Apparatur gemessen, die wie in der oben angegebenen Del Soldato-Referenz beschrieben modifiziert und an ein polygraphisches System angeschlossen war.

**[0029]** In der folgenden Tabelle II ist die Reaktion der Tiere für jede behandelte Gruppe als %-Wert bezüglich der Kontrollgruppe ausgedrückt.

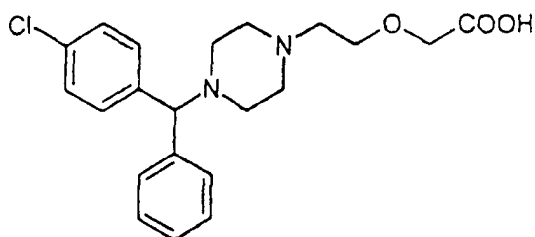
**[0030]** Wie in der Tabelle angegeben ist, besitzt das Nitratsalz von Cetirizin im Vergleich zu Cetirizinhydrochlorid eine verbesserte Antihistaminaktivität.

Tabelle II

Behandlung	Bronchokonstriktion (%)
Vehikel	100
Cetirizinnitrat	0
Cetirizinhydrochlorid	40

**Patentansprüche**

1. Nitratsalze von Cetirizin, das die Formel (II) hat:



und Enantiomere, racemisches Gemisch davon.

2. Nitratsalz nach Anspruch 1, wobei das Salz der Verbindung wenigstens ein Mol Nitration/Mol Verbindung enthält.

3. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach Anspruch 1 und ein pharmazeutisch akzeptables Exzipiens umfassen.

4. Nitratsalz nach Anspruch 1 zur Verwendung als Medikament.

5. Verwendung von Nitratsalzen nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Pathologien des Atemtrakts.

6. Verwendung von Nitratsalzen nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Allergien.

7. Verwendung eines Nitratsalzes nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Asthma.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, wobei die Zusammensetzung in einer Form ist, die durch nicht-systemische Verabreichung verabreicht werden kann.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, wobei die Zusammensetzung in einer Form ist, die als Aerosol verabreicht werden kann.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, wobei die Zusammensetzung in einer topisch verabreichbaren Form ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen