

(11) Número de Publicação: **PT 1362030 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 207/34 (2011.01) **A61K 31/40** (2011.01)
A61P 9/10 (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2002.02.14**

(30) Prioridade(s): **2001.02.15 DE 10106970**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.11.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.04.11**
127/2012

(73) Titular(es):
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO.KG
BINGER STRASSE 173 55216 INGELHEIM AM
RHEIN **DE**

(72) Inventor(es):
PETER SIEGER **DE**
WERNER RALL **DE**
CHRISTIAN EICKMEIER **DE**
VOLKMAR KÖRNER **DE**
ROLF HERTER **DE**

(74) Mandatário:
ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **NOVO SAL DE BENZOILGUANIDINA**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE AO CLORIDRATO DE 4-[4-(2-PIRROLILCARBONIL)-1-PIPERAZINIL]-3-TRIFLUOROMETILBENZOILGUANIDINA, A PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, BEM COMO À SUA UTILIZAÇÃO PARA A PREPARAÇÃO DE UM PRODUTO FARMACÊUTICO.

RESUMO

"NOVO SAL DE BENZOILGUANIDINA"

A invenção refere-se ao cloridrato de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometilbenzoilguanidina, a processos para a sua preparação, bem como à sua utilização para a preparação de um produto farmacêutico.

DESCRIÇÃO

"NOVO SAL DE BENZOILGUANIDINA"

A invenção refere-se ao cloridrato de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometilbenzoilguanidina, a processos para a sua preparação, bem como à sua utilização para a preparação de um produto farmacêutico.

Antecedentes da invenção

No estado da técnica, conhece-se uma série de derivados de benzoilguanidina. Assim sendo, o Pedido de patente Internacional WO 00/17176, por exemplo, divulga derivados de benzoilguanidina que são caracterizados por propriedades farmacológicas valiosas. Estes compostos actuam contra arritmias que ocorrem, por exemplo, no caso de hipoxias. Estes são ainda aplicáveis em doenças associadas a isquemias (exemplos: isquemia cardíaca, cerebral, gastrointestinal - tal como a trombose/embolia mesentérica -, pulmonar, renal, isquemia do fígado, isquemia da musculatura do esqueleto). As doenças correspondentes são, por exemplo, a doença cardíaca coronária, enfarte cardíaco, angina de peito, angina de peito estável, arritmias ventriculares, arritmias subventriculares, insuficiência cardíaca - ainda para assistência a operações de by-pass, para assistência a operações de coração aberto, para assistência a operações, que exijam uma interrupção do fornecimento de sangue ao coração e para assistência a transplantações cardíacas -, embolia na circulação

pulmonar, falha renal aguda ou crónica, insuficiência renal crónica, acidente vascular cerebral, lesões de reperfusão aquando da restauração do fluxo sanguíneo de áreas cerebrais após dissolução de oclusões vasculares e distúrbios agudos e crónicos do fluxo sanguíneo do cérebro. Neste caso, os compostos mencionados são também benéficos quando combinados com produtos trombolíticos, tais como o t-PA, estreptocinase e urocinase.

No caso da reperfusão do coração isquémico (p. ex., após um episódio de angina de peito ou um enfarte cardíaco) podem ocorrer lesões irreversíveis em cardiomiócitos na região afectada. Num caso destes, os compostos actuam de forma cardioprotectora, entre outros.

No domínio de aplicação da isquemia deve incluir-se também a prevenção de lesões nos transplantes (p. ex., como protecção do transplante - tal como, por exemplo, o fígado, rim, coração ou pulmão - antes, durante e após a implantação, bem como durante o armazenamento dos transplantes), que podem ocorrer associadas às transplantações. Os compostos divulgados no documento WO 00/17176 são, além disso, produtos farmacêuticos com acção protectora na realização de intervenções operativas angioplásticas no coração e em vasos periféricos.

No caso da hipertonia essencial e da nefropatia diabética, a permuta celular de sódio-protões está aumentada. Os compostos adequam-se, por conseguinte, como inibidores desta permuta para o tratamento preventivo destas doenças.

Os compostos distinguem-se, além disso, por um efeito fortemente inibidor sobre a proliferação de células. Por esta razão, os compostos também são interessantes como produtos

farmacêuticos no caso de doenças, nas quais a proliferação celular desempenha um papel primário ou secundário e podem ser utilizados como agentes contra doenças cancerosas, tumores benignos ou, por exemplo, hipertrofia da próstata, aterosclerose, hipertrofias e hiperplasias orgânicas, doenças fibróticas e complicações tardias da diabetes.

As propriedades farmacologicamente valiosas dos derivados de benzoilguanidina divulgados no estado da técnica, mencionadas anteriormente, representam a principal condição para uma utilização eficaz de um composto como produto farmacêutico. Todavia, para poder ser empregue como produto farmacêutico, uma substância activa tem de satisfazer ainda outras exigências. Estes parâmetros prendem-se, em grande parte, com a natureza físico-química da substância activa.

São exemplos destes parâmetros, sem limitar os mesmos, a estabilidade em termos de actividade da substância de partida sob diversas condições do meio ambiente, a estabilidade no decurso da preparação da formulação farmacêutica, bem como a estabilidade nas composições finais do produto farmacêutico. Por conseguinte, a substância farmacêutica utilizada para a preparação das composições de produto farmacêutico deverá apresentar uma elevada estabilidade que tem de estar garantida mesmo sob diversas condições do meio ambiente. Isto é obrigatoriamente necessário para impedir que sejam utilizadas composições de produto farmacêutico, nas quais, a par da substância activa propriamente dita, estejam contidos, por exemplo, produtos da degradação da mesma. Num caso destes, o teor em substância activa que se encontra nas formulações farmacêuticas poderá ser mais baixo do que o especificado.

A absorção de humidade diminui o teor em substância farmacêutica devido ao aumento de peso provocado pela absorção de água. Os produtos farmacêuticos com tendência para absorver água têm de ser protegidos da humidade durante o armazenamento, por exemplo, através da adição de secantes adequados ou através do armazenamento do produto farmacêutico num meio ambiente protegido contra a humidade. Para além disso, a absorção de humidade pode diminuir o teor em substância farmacêutica durante a preparação, se o produto farmacêutico for exposto ao meio ambiente, sem qualquer protecção contra a humidade. Por conseguinte, uma substância activa farmacêutica deverá possuir, de um modo preferido, um grau de higroscopia apenas muito reduzido.

Dado que a modificação cristalina de uma substância activa pode ter influência sobre a eficácia de um produto farmacêutico, é necessário clarificar o melhor possível a eventual existência de polimorfismo de uma substância activa presente na forma cristalina. Caso ocorram diversas modificações polimórficas de uma substância activa, deverá ficar garantido que a modificação cristalina da substância não se altera na preparação ulterior do produto farmacêutico. Caso contrário, isto poderia influenciar desfavoravelmente a reprodutibilidade da eficácia do medicamento. Perante este cenário, são preferidas substâncias activas que sejam caracterizadas por um polimorfismo apenas reduzido.

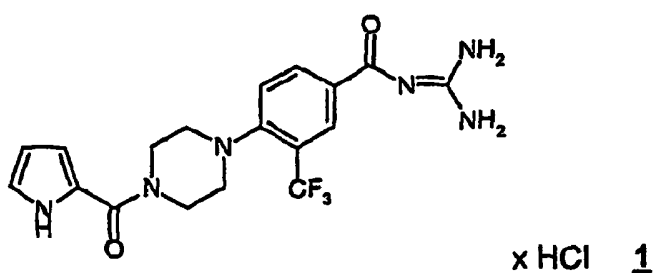
Um critério adicional que em certas circunstâncias, consoante a selecção da formulação ou consoante a selecção do processo de preparação é excepcionalmente importante, é a solubilidade da substância activa. Quando se preparam, por exemplo, soluções de produto farmacêutico (por exemplo, para

perfusões), então é imprescindível uma solubilidade suficiente da substância activa em solventes fisiologicamente aceitáveis. Uma suficiente solubilidade da substância activa é também muito importante para produtos farmacêuticos destinados à aplicação oral.

A presente invenção tem por base o objectivo de disponibilizar uma substância activa farmacêutica que não é apenas caracterizada por uma elevada eficácia farmacológica, mas que satisfaz ainda, o melhor possível, as exigências físico-químicas anteriormente mencionadas.

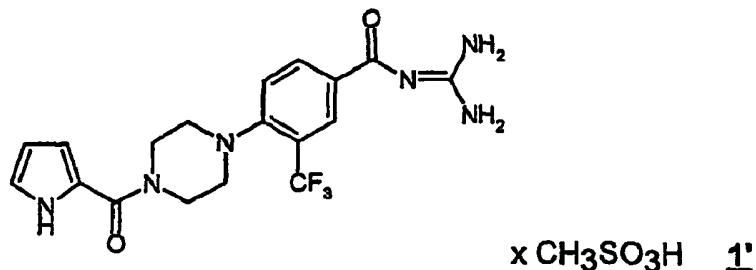
Descrição detalhada da invenção

Verificou-se que o objectivo mencionado anteriormente é solucionado pelo composto cloridrato de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometilbenzoilguanidina 1



O composto da fórmula 1 não é higroscópico e dissolve-se bem em solventes fisiologicamente aceitáveis. É ainda caracterizado por um elevado grau de estabilidade.

O metanossulfonato da fórmula 1'



divulgado no documento WO 00/17176, ao contrário do composto da fórmula 1, não satisfaz as exigências ilustradas inicialmente.

Correspondentemente, um aspecto da presente invenção refere-se ao composto da fórmula 1 como tal. Um aspecto adicional da presente invenção refere-se ao composto da fórmula 1 na forma dos seus hidratos, de um modo preferido, na forma do seu mono-hidrato ou do seu hemi-hidrato.

Um aspecto adicional da presente invenção refere-se à utilização do composto da fórmula 1 como produto farmacêutico. A presente invenção refere-se ainda à utilização da fórmula 1, eventualmente na forma dos seus hidratos, para a preparação de um produto farmacêutico para o tratamento de doenças, nas quais os inibidores da permuta celular de Na⁺/H⁺ possam desenvolver um benefício terapêutico. A presente invenção refere-se ainda à utilização do composto da fórmula 1 para a preparação de um produto farmacêutico para o tratamento de doenças cardiovasculares. A presente invenção refere-se ainda à utilização do composto da fórmula 1 para a preparação de um produto farmacêutico para o tratamento de arritmias, que ocorrem, por exemplo, no caso de hipoxias. A presente invenção refere-se ainda à utilização do composto da fórmula 1 para a

preparação de um produto farmacêutico para o tratamento de doenças associadas às isquemias (exemplos: isquemia cardíaca, cerebral, gastrointestinal - tal como a trombose/embolia mesentérica -, pulmonar, renal, isquemia do fígado, isquemia da musculatura do esqueleto). A presente invenção refere-se ainda à utilização do composto da fórmula 1 para a preparação de um produto farmacêutico para o tratamento de doenças que são seleccionadas do grupo composto pela doença cardíaca coronária, enfarte cardíaco, angina de peito, angina de peito estável, arritmias ventriculares, arritmias subventriculares, insuficiência cardíaca - ainda para assistência a operações de by-pass, para assistência a operações de coração aberto, para assistência a operações que exijam uma interrupção do fornecimento de sangue ao coração e para assistência a transplantações cardíacas -, embolia na circulação pulmonar, falha renal aguda ou crónica, insuficiência renal crónica, acidente vascular cerebral, lesões de reperfusão aquando da restauração do fluxo sanguíneo de áreas cerebrais após dissolução de oclusões vasculares e distúrbios agudos e crónicos do fluxo sanguíneo do cérebro. A presente invenção refere-se ainda à utilização do composto da fórmula 1 para a preparação de um produto farmacêutico para o tratamento de doenças, nas quais a utilização de substâncias activas cardioprotectoras possa desenvolver um benefício terapêutico. A presente invenção refere-se ainda à utilização do composto da fórmula 1 para a preparação de um produto farmacêutico para o tratamento de doenças cancerosas, tumores benignos ou, por exemplo, hipertrofia da próstata, aterosclerose, hipertrofias e hiperplasias orgânicas, doenças fibróticas e complicações tardias da diabetes.

O composto da fórmula 1 pode ser empregue na forma de solução aquosa injectável (p. ex., para aplicação intravenosa, intramuscular ou subcutânea), na forma de comprimido, na forma de supositório, na forma de unguento, na forma de adesivo para a aplicação transdérmica, na forma de aerossol para aplicação por inalação por via pulmonar ou na forma de spray nasal.

O teor em substância activa de um comprimido ou de um supositório situa-se entre 5 e 200 mg, de um modo preferido, entre 10 e 50 mg. No caso da inalação, a dose individual situa-se entre 0,05 e 20 mg, de um modo preferido, entre 0,2 e 5 mg. No caso de uma injeção parentérica, a dose individual situa-se entre 0,1 e 50 mg, de um modo preferido, entre 0,5 e 20 mg. As doses mencionadas podem ser administradas várias vezes ao dia, em caso de necessidade.

Indicam-se em seguida alguns exemplos para preparados farmacêuticos com a substância activa:

Comprimidos:

Composto da fórmula <u>1</u>	18,0 mg
Estearato de magnésio	1,2 mg
Amido de amido	60,0 mg
Lactose	90,0 mg
Polivinilpirrolidina	1,5 mg

Solução injectável

Composto da fórmula <u>1</u>	0,3 g
Cloreto de sódio	0,9 g
<i>Aqua injectibilia</i>	<i>ad</i> 100 mL

Esta solução pode ser esterilizada utilizando-se processos padrão.

O documento WO 00/17176 divulga processos de preparação possíveis que podem ser aplicados para sintetizar a base livre 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina. Partindo deste composto, ilustram-se em seguida, a título de exemplo, vias de síntese possíveis para o composto da fórmula 1.

Exemplo 1: Cloridrato de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina

Recolhem-se 15,1 g de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina em 151 mL de metanol e arrefece-se a suspensão obtida até aos 10 °C, aproximadamente. A esta suspensão juntam-se 16 mL de uma solução etérea saturada de HCl e acidifica-se com isso até um pH de 1-2. Agita-se posteriormente, sob arrefecimento com gelo, até à cristalização completa. Filtram-se os cristais por sucção, lavam-se posteriormente com metanol frio e subsequentemente com éter dietílico frio.

Rendimento: 16,19 g; ponto de fusão: 223 °C (sem correcção).

Exemplo 2: Cloridrato de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina, hemi-hidrato

Colocam-se previamente 15,0 kg de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina e mistura-se com 120 L de acetato de etilo. Aquece-se a suspensão até aos 45 °C, aproximadamente, e mistura-se com 30 L de água. Agita-se a mistura obtida durante aproximadamente 15 minutos e subsequentemente separa-se a fase aquosa. À fase orgânica junta-se, mantendo a temperatura constante, uma solução de 3,62 kg de ácido clorídrico concentrado em 20 L de água. Arrefece-se, ao longo de aproximadamente 1-2 horas, até aos 25 °C - 20 °C. Separa-se o cloridrato obtido, lava-se com 50 L de acetato de etilo e seca-se no vácuo a aproximadamente 60 °C. Rendimento: 78 %; ponto de fusão: 225 ± 5 °C (DSC a uma taxa de aquecimento de 10 K/min).

Exemplo 3: Cloridrato de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina, mono-hidrato

Suspendem-se 109,4 g de 4-[4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina em 1,5 L de água e aquece-se até aos 50 °C, aproximadamente. Diluem-se 26,1 mL de ácido clorídrico aquoso concentrado com 300 mL de água e junta-se, gota a gota, ao longo de aproximadamente 20 minutos, à suspensão previamente aquecida. Agita-se posteriormente durante aproximadamente 15 minutos, mantendo a temperatura constante. Subsequentemente, sob agitação, baixa-se a temperatura, ao longo de um período de tempo de aproximadamente 1,5 horas, até aos 35 °C, aproximadamente. Arrefece-se em seguida até aos 5 -10 °C

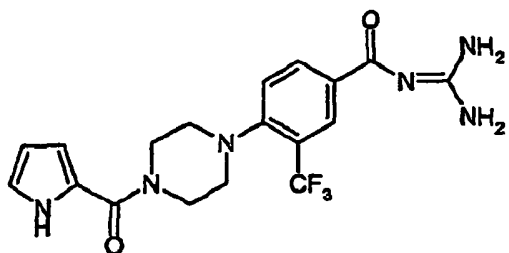
e agita-se uma hora adicional a esta temperatura. Separam-se os cristais obtidos, lavam-se com pouca água e secam-se no vácuo a aproximadamente 50 °C.

Rendimento: 116,5 g; ponto de fusão: 180 ± 5 °C (DSC a uma taxa de aquecimento de 10 K/min).

Lisboa, 25 de Junho de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Cloridrato de [4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil]-3-trifluorometil-benzoilguanidina 1



x HCl 1

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por este estar presente na forma de um dos seus hidratos.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por este estar presente na forma do seu mono-hidrato.
4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por este estar presente na forma do seu hemi-hidrato.
5. Utilização do composto da fórmula 1 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, como produto farmacêutico.
6. Utilização do composto da fórmula 1 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para a preparação de um produto farmacêutico para o tratamento de doenças, nas quais os inibidores da permuta celular de Na^+/H^+ possam desenvolver um benefício terapêutico.

Lisboa, 25 de Junho de 2012