



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014018763-0 B1



(22) Data do Depósito: 28/01/2013

(45) Data de Concessão: 02/08/2022

(54) Título: SAIS DE ADIÇÃO DE ÁCIDO CRISTALINO DE UM DERIVADO TRICÍCLICO OU HIDRATOS DOS MESMOS E MÉTODO DE PRODUÇÃO DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; C07D 413/06; A61K 31/5377; A61P 25/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/02/2012 KR 10-2012-0010465.

(73) Titular(es): JEIL PHARMACEUTICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): IN-HAE YE; CHUN-HO PARK; JONG-HEE CHOI; DONG-IL KANG.

(86) Pedido PCT: PCT KR2013000676 de 28/01/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/115535 de 08/08/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/07/2014

(57) Resumo: SAIS DE ADIÇÃO DE ÁCIDO CRISTALINO DE UM DERIVADO TRICÍCLICO OU HIDRATOS DOS MESMOS E MÉTODO DE PRODUÇÃO DOS MESMOS A presente invenção se refere a um sal de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico ou um hidrato do mesmo, e um método de produção dos mesmos. O sal de adição de ácido cristalino ou o hidrato do mesmo, de acordo com a presente invenção, é estável em relação à umidade, e estável em relação à higroscopicidade, e o controle de qualidade durante a fabricação de medicamentos é favorável. Além disso, o sal de adição de ácido cristalino ou o hidrato do mesmo podem ser utilizados em uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento da dor neuropática, epilepsia, derrame, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Huntington, esquizofrenia, dor crônica e aguda, lesão isquêmica cerebral, perda neuronal após a hipóxia, trauma e danos nos nervos, que são condições médicas induzidas pela hiperatividade da PARP.

“SAIS DE ADIÇÃO DE ÁCIDO CRISTALINO DE UM DERIVADO TRICÍCLICO OU HIDRATOS DOS MESMOS E MÉTODO DE PRODUÇÃO DOS MESMOS”

CAMPO TÉCNICO

[0001] A presente descrição se refere a sais de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico ou um hidrato dos mesmos, e um método de produção dos mesmos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] Medicamentos administrados por via oral mostram os efeitos terapêuticos através da absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação, e as propriedades intrínsecas de um estado sólido, um estado de sal, um estado específico de candidatos a fármacos também são significativos no desenvolvimento de medicamentos.

[0003] Diferente do estado cristalino termodinamicamente estável, o sólido amorfo tem um estado muito instável termodinamicamente. Assim, o sólido amorfo tem uma velocidade de eluição rápida, e uma elevada solubilidade quando comparado ao sólido cristalino. Deste modo, embora sejam do mesmo composto químico, biodisponibilidades diferentes podem ser obtidas.

[0004] Particularmente, uma vez que a velocidade de chegada de ingredientes ativos administrados oralmente ao sangue de um paciente é influenciada pela velocidade de eluição, e a velocidade de eluição dos ingredientes ativos a partir do fluido gastrintestinal do paciente desempenha um papel importante na obtenção do efeito de tratamento, a velocidade de eluição em uma solução aquosa é significativa. Dentre os estados dos fármacos, o estado amorfo se dissolve rapidamente e funciona rapidamente com o tempo de duração curto, no entanto, o estado cristalino dissolve-se lentamente e funciona lentamente com tempo de duração longo.

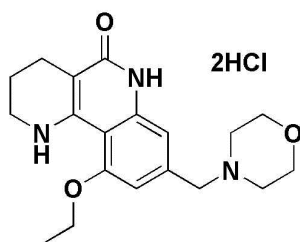
[0005] Cada um dos candidatos a fármacos em estado sólido (cristalino ou amorfo) têm diferentes propriedades físicas e químicas, tais

como a solubilidade, estabilidade ou capacidade de reprodução. Estas propriedades podem influenciar o tipo final da administração do fármaco, o processo de produção otimizado, e a absorção em um corpo humano, e a descoberta do tipo mais apropriado para o desenvolvimento do fármaco a partir de agora, pode diminuir o tempo e os custos necessários para o desenvolvimento.

[0006] Substancialmente, a aquisição do estado cristalino puro e estado amorfo, ou até mesmo outro estado não cristalino é muito favorável para o desenvolvimento de fármacos. Estes tipos podem transmitir as propriedades químicas e físicas de candidatos a fármacos com propriedades ainda melhores. Assim, a formação ou a identificação dos estados para a combinação dos efeitos de tratamento desejados pode se tornar possível, e a preparação de um fármaco pode se tornar relativamente fácil. O estado cristalino da fase sólida tem mais propriedades farmacológicas favoráveis, é produzido facilmente, e tem melhor estabilidade de armazenamento.

[0007] Para os compostos cristalinos tendo quaisquer estados, tal como um estado dissolvido, a quantidade de solventes residuais em um fármaco final pode ser pequena. Além disso, através da cristalização, o efeito de purificação adicional pode ser obtido. Além disso, uma vez que este estado é muito estável durante a fabricação de um medicamento, o seu manuseamento durante a fabricação é favorável.

[0008] Os inventores do presente pedido depositaram um pedido de patente com o título de "dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h] [1,6]naftiridina-5(6H)-ona e um método de produção do mesmo", representado pela fórmula química seguinte, que foi depositado com o Pedido de Patentes Coreano No. 10-0968175.



[0009] O dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona é um derivado tricíclico tendo uma atividade de inibição da poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), que pode ser vantajosamente utilizado como um ingrediente eficaz em uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento da dor neuropática, epilepsia, derrame, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Huntington, esquizofrenia, dor crônica e aguda, lesão isquêmica cerebral, perda neuronal após hipóxia, trauma e danos nos nervos, que são as condições médicas induzidas pela hiperatividade da PARP.

[0010] No entanto, para a preparação do composto, uma quantidade excessiva de solventes é usada no caso da produção em massa utilizando cromatografia em coluna. Assim, a produção em massa é dificultada devido ao problema ambiental, e aos muitos custos e tempo.

[0011] Além disso, uma vez que o dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona anidrido absorve a umidade no ar e o peso do mesmo pode aumentar, é necessário um manuseamento cuidadoso. Um dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona amorfo absorve rapidamente a umidade no ar, e se altera em um estado cristalino instável.

[0012] Portanto, os inventores do presente pedido estudaram um estado cristalino estável do dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona, a fim de solucionar as inconformidades descritas acima, obtiveram um estado cristalino estável de um composto da 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona com um rendimento elevado, e

propuseram um método de separação para completar a presente invenção.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMA TÉCNICO

[0013] Um objetivo da presente invenção consiste em fornecer sais de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico, ou um hidrato dos mesmos.

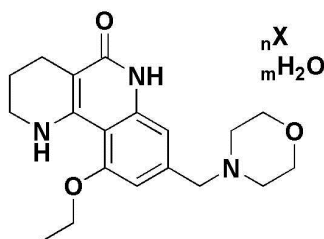
[0014] Outro objetivo da presente invenção é fornecer um método de produção do sal de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico ou um hidrato do mesmo.

[0015] Ainda outro objetivo da presente invenção, é fornecer uma composição farmacêutica incluindo o sal de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico ou um hidrato do mesmo e um veículo farmacêuticamente aceitável, para a prevenção ou tratamento de doenças induzidas pela hiperatividade da PARP (poli(ADP-ribose)polimerase).

SOLUÇÃO TÉCNICA

[0016] A fim de alcançar os objetivos, a presente invenção fornece sais de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico, ou um hidrato dos mesmos, representado pela Fórmula Química 1 seguinte:

[Fórmula química 1]

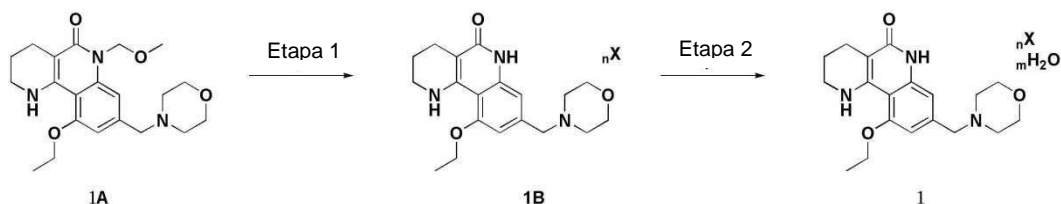


onde n, m e X são os mesmos conforme definidos no presente relatório descritivo.

[0017] A presente invenção também fornece um método de produção do sal de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico ou um hidrato do mesmo, incluindo adicionar um ácido em um derivado tricíclico, de Fórmula Química 1A seguinte, em água ou um solvente orgânico, realizar a

reação, completar a reação, e recrystalizar primeiro utilizando um solvente orgânico (Etapa 1); e recrystalizar depois o sólido obtido no etapa 1 utilizando água e um solvente orgânico (Etapa 2), conforme mostrado na Fórmula 1 de Reação seguinte:

[Fórmula 1 de Reação]



onde n, m e X são os mesmos conforme definidos no presente relatório descritivo.

[0018] Além disso, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica incluindo o sal de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico ou um hidrato do mesmo e um veículo farmacêuticamente aceitável, para a prevenção e tratamento de doenças induzidas pela hiperatividade da PARP.

EFEITOS VANTAJOSOS

[0019] O sal de adição de ácido cristalino ou o hidrato do mesmo, de acordo com a presente invenção, é estável em relação à umidade e estável em relação à higroscopicidade, e o controle de qualidade durante a fabricação dos medicamentos é favorável. Além disso, o sal de adição de ácido cristalino ou o hidrato do mesmo podem ser utilizados em uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento da dor neuropática, epilepsia, derrame, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Huntington, esquizofrenia, dor crônica e aguda, lesão cerebral isquêmica, perda neuronal após hipóxia, trauma e danos nos nervos, que são condições médicas induzidas pela hiperatividade da PARP.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0020] A Figura 1 ilustra o teor de umidade de um dihidrato

de dicloreto de acordo com o Exemplo 1 da presente invenção, e um anidrido de acordo com o Exemplo Comparativo 1;

[0021] A Figura 2 ilustra os dados de DRX de um dihidrato de dicloreto de acordo com o Exemplo 1 da presente invenção; e

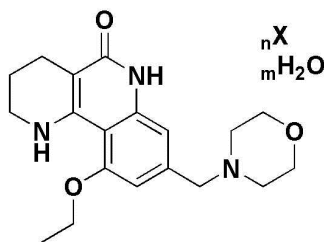
[0022] A Figura 3 ilustra a variação de pico de DRX de um composto amorfo de acordo com o Exemplo Comparativo 2, em relação ao tempo.

MELHOR FORMA DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

[0023] A presente invenção será descrita a seguir em detalhes.

[0024] A presente invenção fornece sais de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico ou um hidrato dos mesmos, representado pela Fórmula Química 1 seguinte.

[Fórmula Química 1]



onde n ou m é um número inteiro de 0 a 3; e

X é um ácido inorgânico ou um ácido orgânico farmaceuticamente aceitável;

[0025] Preferencialmente, na Fórmula Química 1 acima,

n ou m é um número inteiro de 0 a 3; e

X é um selecionado do grupo consistindo em ácido clorídrico, ácido benzenosulfônico, ácido maléico, ácido dimetanosulfônico, ácido bis [(7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]heptano-1-il)]metanosulfônico, ácido tartárico, ácido 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico, ácido adípico, ácido dinítrico, ácido fumárico, ácido (S)-2-amino-succínico, ácido 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxílico, ácido ciclohexilsulfâmico, ácido sulfúrico,

ácido succínico, ácido fórmico, ácido glutâmico e ácido difosfórico.

[0026] Mais preferivelmente, o sal de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico ou um hidrato do mesmo representado pela Fórmula Química 1 acima, é um selecionado a partir do grupo consistindo em:

- (1) dihidrato de dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (2) benzenosulfonato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (3) maleato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (4) dimetanosulfonato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (5) bis[(7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]heptano-1-il)metanosulfonato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona];
- (6) tartarato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (7) 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxilato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (8) adipato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (9) nitrito de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (10) fumarato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (11) (S)-2-amino-succinato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (12) 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;
- (13) ciclohexilsulfamato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-

1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;

(14) sulfato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona;

(15) succinato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6] naftiridina-5(6H)-ona;

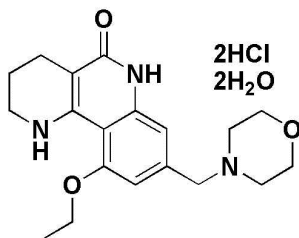
(16) formato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6] naftiridina-5(6H)-ona;

(17) glutamato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6] naftiridina-5(6H)-ona; e

(18) difosfato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5 (6H)-ona.

[0027] Mais preferivelmente, o sal de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico ou um hidrato do mesmo da Fórmula Química 1 acima é o dihidrato de dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona, representado pela seguinte Fórmula Química 2.

[Fórmula Química 2]



[0028] O dihidrato de dicloreto cristalino de Fórmula Química 2, tem valores de 2θ de picos de difração de raio-X de $6,59^\circ$, $7,74^\circ$, $8,42^\circ$, $10,15^\circ$, $12,52^\circ$, $23,30^\circ$ e $25,30^\circ$, em um padrão de difração de raio-X de radiação de alvo de cobre.

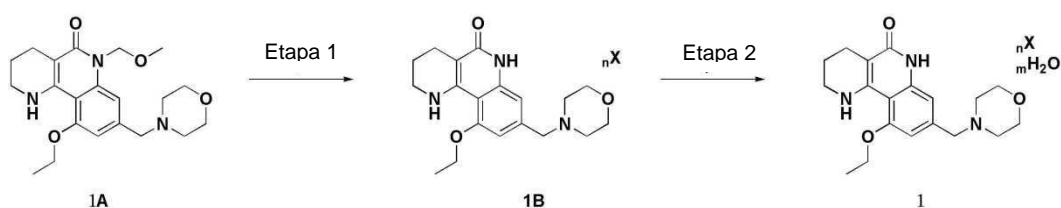
[0029] Além disso, a presente invenção fornece um método de produção do sal de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico, ou um hidrato do mesmo, representado pela Fórmula Química 1 acima.

[0030] Particularmente, o método de produção inclui:

adicionar um ácido em um derivado tricíclico de acordo com a Fórmula Química 1A seguinte em água ou um solvente orgânico, realizar uma reação, completar a reação, e em primeiro recrystalizar utilizando um solvente orgânico (Etapa 1); e

depois recrystalizar o sólido obtido na Etapa 1, utilizando água e um solvente orgânico (Etapa 2), conforme mostrado na seguinte Fórmula de Reação 1.

[Fórmula de Reação 1]



onde n, m e X são os mesmos conforme definidos na Fórmula Química 1 acima.

[0031] A Etapa 1 acima é uma etapa para a obtenção de um composto alvo através da dissolução de um derivado tricíclico da Fórmula Química 1 acima em um solvente orgânico, e a adição de um ácido ao mesmo.

[0032] Neste caso, o solvente orgânico pode ser um álcool C_1 - C_4 , e pode ser preferencialmente metanol ou etanol.

[0033] Além disso, o ácido pode ser um ácido inorgânico ou um ácido orgânico farmacologicamente aceitável, e pode ser selecionado a partir do grupo consistindo em ácido clorídrico, ácido benzenosulfônico, ácido maléico, ácido dimetanosulfônico, ácido bis [(7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2,2,1]heptano-1-il)]metanosulfônico, ácido tartárico, ácido 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico, ácido adípico, ácido dinítrico, ácido fumárico, ácido (S)-2-amino-succínico, ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico, ácido ciclohexilsulfâmico, ácido sulfúrico, ácido succínico, ácido fórmico, ácido glutâmico e ácido difosfórico.

[0034] Além disso, o solvente orgânico usado na primeira

recristalização na Etapa 1 acima, significa um solvente não dissolvendo o composto da presente invenção, e pode ser pelo menos um selecionado a partir do grupo consistindo em acetona, hexano, heptano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano e clorofórmio. Preferencialmente pode ser usada uma mistura de etanol e acetato de etila.

[0035] Neste caso, a razão de adição do etanol e do acetato de etila pode ser 1:8 a 10. Caso a razão de adição desvie do intervalo acima, a formação do composto alvo como um estado sólido pode ser dificultada.

[0036] Além disso, a Etapa 2 acima é uma segunda etapa de recristalização através da adição de água e de um solvente orgânico no sólido obtido na Etapa 1 acima. Após a dissolução do sólido obtido na Etapa 1 acima, um anti-solvente é adicionado, seguido por agitação ou deixado para se obter precipitação.

[0037] Neste caso, o solvente orgânico usado significa um solvente em que o composto da presente invenção é insolúvel, isto é, um anti-solvente, pode ser um selecionado a partir do grupo consistindo em acetona, hexano, heptano, tolueno, acetato de etila, diclorometano, tetrahidrofurano e clorofórmio. Preferencialmente, a acetona pode ser utilizada.

[0038] A razão de adição da água e da acetona pode ser 1:8 a 10. Caso a razão de adição desvie do intervalo acima, a formação do composto alvo como um estado sólido pode ser difícil.

[0039] Além disso, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica incluindo o sal de adição de ácido cristalino de um derivado tricíclico ou um hidrato do mesmo representado pela Fórmula Química 1, acima e um veículo farmaceuticamente aceitável, para a prevenção e tratamento de doenças induzidas pela hiperatividade da PARP.

[0040] O sal de adição de ácido cristalino ou o hidrato do mesmo, de acordo com a presente invenção, é estável para umidade e estável em relação à higroscopicidade, e o controle de qualidade durante a fabricação

de medicamentos é favorável (Ver Exemplos Experimentais 1 e 2). Além disso, uma vez que o derivado tricíclico tem bons efeitos no tratamento sobre a dor neuropática, epilepsia, derrame, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Huntington, esquizofrenia, dor crônica e aguda, lesão isquêmica cerebral, perda neuronal após hipóxia, trauma e danos nos nervos, que são condições médicas induzidas pela hiperatividade da PARP (Pedido de Patente Coreano Nº De Publicação 2010-0053468), o derivado tricíclico pode ser utilizado como uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento das doenças induzidas pela hiperatividade da PARP.

[0041] Caso a composição da presente invenção seja utilizada como medicamento, uma composição farmacêutica contendo o sal de adição do ácido cristalino tricíclico ou um hidrato do mesmo como ingrediente ativo, pode ser formulada em diversos tipos para administração por via oral ou via parenteral para administração clínica, sem limitação.

[0042] A formulação para a administração por via oral pode incluir um comprimido, uma pastilha, uma cápsula dura/mole, formulação líquida, suspensão, emulsão, xarope, grânulos, elixires, uma pastilha, etc. A formulação inclui um diluente (por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina) e um agente deslizante (por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico e um sal de magnésio ou de cálcio do mesmo, e/ou polietilenoglicol), diferentes dos ingredientes eficazes. A formulação pode conter um agente de ligação, tal como o silicato de alumínio e magnésio, pasta de amido, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinil pirrolidina, e pode conter amido, ágar, um agente desintegrante tal como o ácido algínico ou um sal de sódio do mesmo, ou uma mistura de ebulição e/ou um absorvente, um agente corante, um agente flavorizante, e um agente edulcorante conforme requerido pela ocasião.

[0043] A composição farmacêutica incluindo o sal de adição do ácido cristalino tricíclico ou o hidrato do mesmo como um ingrediente eficaz,

pode ser administrada por via parenteral, e a administração por via parenteral pode incluir uma injeção hipodérmica, uma injeção intravenosa, ou uma injeção intratorácica.

[0044] Para a formulação para a administração por via parenteral, o sal de adição do ácido cristalino tricíclico ou o hidrato do mesmo, é misturado com um agente estabilizante ou um tampão em água para produzir um líquido ou uma suspensão, e um tipo de administração de ampla ou uma unidade de frasco de injetável pode ser fabricado. A composição pode ser esterilizada e/ou pode conter um antisséptico, um estabilizante, um pó dispersante em água, ou um promotor de emulsão, um adjuvante tal como um sal para controlar a pressão osmótica e/ou um agente tampão, e outros materiais úteis para o tratamento. A formulação pode ser obtida por um método comum, incluindo mistura, granulação ou revestimento.

[0045] A dosagem da composição farmacêutica contendo o sal de adição do ácido tricíclico cristalino ou o hidrato do mesmo como ingrediente ativo em um corpo humano depende da idade, peso, sexo, tipo de administração, condições físicas e o grau de doenças de um paciente. Preferencialmente, a composição pode ser administrada por via oral ou via parenteral várias vezes ao dia, preferencialmente de 1 a 3 vezes ao dia com um intervalo de tempo constante, na quantidade de 0,01 a 200 mg/kg/dia, de acordo com a decisão de um médico ou um farmacêutico.

MODO PARA REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

[0046] A seguir, a presente invenção será explicada em detalhes com referência aos exemplos e exemplos comparativos.

[0047] No entanto, os exemplos e os exemplos comparativos são ilustrativos, e a presente invenção não deve ser considerada como limitada aos exemplos, e aos exemplos comparativos aqui estabelecidos.

Exemplo 1. Preparação do dihidrato de dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona

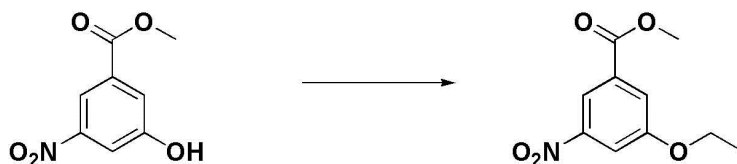
Etapas 1: Preparação do metil 3-hidróxi-5-nitrobenzoato



[0048] Em ácido 3-hidróxi-5-nitrobenzóico (5,9 kg, 32,2 mol) foi adicionado metanol (60L), e o ácido sulfúrico (375 ml, quantidade catalítica) foi lentamente adicionado aos mesmos, seguido por refluxo e agitação a 80°C durante 18 horas. Após conclusão da reação, o reagente foi resfriado até a temperatura ambiente. A água purificada (50L) foi adicionada aos mesmos, e o metanol removido por destilação sob pressão reduzida. O sólido assim produzido foi agitado a 10°C durante 1 hora, e filtrado. O filtrado foi lavado com água purificada, e seco a 60°C para se obter o composto título (5,52 kg, rendimento: 87%, sólido amarelo).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d^6) δ 10,91(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,74(s, 1H), 7,66(s, 1H), 3,88(s, 3H)

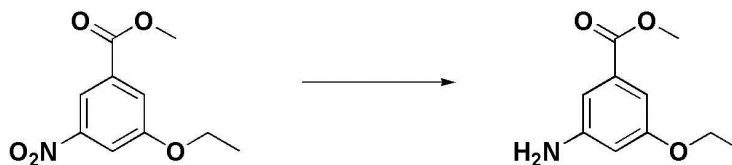
Etapa 2: Preparação do 3-etóxi-5-nitrobenzoato de metila



[0049] No composto preparado na Etapa 1 (5,52 kg, 28,0 mmol), foi adicionada acetonitrila (36L), e iodeto de etila (6,1 kg, 39,2 mol) e carbonato de potássio (5,8 kg, 42,0 mol) foram adicionados aos mesmos, seguido por refluxo e agitação a 95°C durante 18 horas. Após conclusão da reação, o reagente foi resfriado até a temperatura ambiente. Foi adicionada água purificada (36 L) aos mesmos, e a acetonitrila foi removida por destilação sob pressão reduzida. O sólido assim produzido foi filtrado, lavado com água purificada, e seco a 60°C para se obter o composto título (6,1 kg, rendimento: 96,9%, sólido amarelo).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d^6); δ 8,18(s, 1H), 7,93(s, 1H), 7,78(s, 1H), 4,21(q, J=6,6Hz, 2H), 3,91(s, 3H), 1,37(t, J=6,6 Hz, 3H).

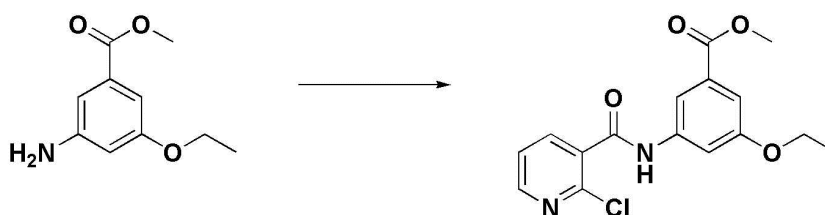
Etapa 3: Preparação do 3-amino-5-etoxibenzoato de metila



[0050] No composto preparado na Etapa 2 (6,1 kg, 27,1 mol), metanol (54 L) e água purificada (54 L) foram adicionados, e 10% de paládio/carbono (6,1 kg, 10% p/p) foi adicionado aos mesmos, seguido por agitação sob condições de gás de hidrogênio a 4 atm durante 2,5 horas à temperatura ambiente. Depois de garantir a conclusão da reação, a acetona (54 L) foi adicionada, e a filtragem foi realizada para remover os 10% de paládio/carbono. O metanol e a acetona foram removidos por destilação sob pressão reduzida. O sólido assim produzido foi filtrado e lavado com água purificada, para se obter o composto título (4,88 kg, rendimento: 92,2%, sólido amarelo).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6,95(s, 2H), 6,39(s, 1H), 4,01(q, J=6,8 Hz, 2H), 3,87(s, 3H), 3,76(s, 2H), 1,38(t, J=6,8 Hz, 3H)

Etapa 4: Preparação do 3-(2-cloronicotinamida)- 5-etoxibenzoato de metila

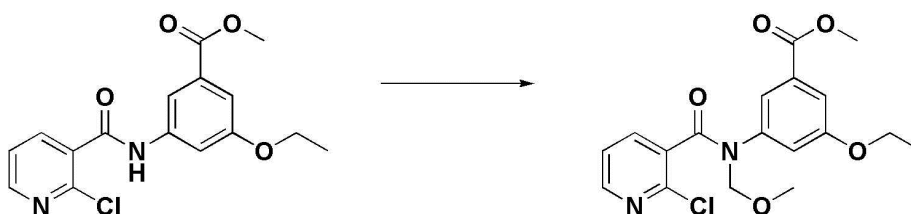


[0051] No composto preparado na Etapa 3 (4,88 kg, 25,0 mol) foi adicionado diclorometano (60 L), e ácido 2-cloro-nicotínico (5,5 kg, 35,0 mol), EDC • HCl (6,7 kg, 35 mol) e hidroxibenzotriazol (1,0 kg, 7,5 mol) foram adicionados aos mesmos, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Após garantir a conclusão da reação, foram adicionados carbonato de potássio (1,0 kg) e água purificada (30 L), e uma camada

orgânica foi destilada sob pressão reduzida. Na suspensão assim produzida, acetato de etila (5 L) e n-hexano (50 L) foram adicionados e agitados. O sólido assim obtido foi filtrado e seco para se obter o composto título (8,98 kg, rendimento: q. rendimento, sólido branco sujo).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8,53(s, 1H), 8,49(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 8,14(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,78(s, 1H), 7,66(s, 1H), 7,40-7,37(m, 2H), 4,33(qt, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 3,88(s, 3H), 1,38(t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H)

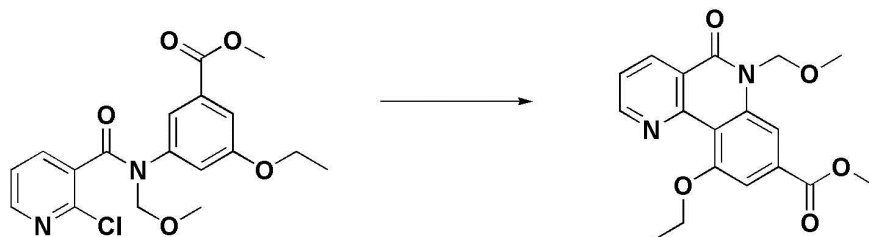
Etapa 5: Preparação do 3-(2-cloro-*N*-(metoximetil)nicotinamida)-5-etoxibenzoato de metila



[0052] No composto preparado na Etapa 4 (8,98 kg, 25,0 mol), o diclorometano (90 L) foi adicionado e dissolvido, e foram adicionados cloreto de metoximetila (5,03 kg, 50,0 mol) e brometo de tetrabutilamônio (3,2 kg, 10,0 mol) aos mesmos. A mistura reacional foi resfriada até 10°C, e o hidróxido de sódio (4,0 kg, 10,0 mol) dissolvido em água purificada (9 L) foi adicionada gota-a-gota, seguido de agitação vigorosa à temperatura ambiente durante 4 horas. Após garantir a conclusão da reação, foi adicionada água purificada (30 L) e a camada orgânica foi destilada sob pressão reduzida. Na suspensão assim produzida, o acetato de etila (50 L) foi adicionado e dissolvido, e o produto resultante foi lavado com água purificada (40 L) durante 6 vezes, destilado sob pressão reduzida, e seco sob vácuo para se obter o composto título (9,0 kg, rendimento: 95,0%, sólido amarelo).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,24(d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 7,93(d, 1H, $J=4,4\text{Hz}$), 7,41(s, 1H), 7,30-7,29(m, 1H), 7,21(s, 1H), 7,15(s, 1H), 5,17(s, 2H), 3,94(q, 2H, $J=6,8\text{ Hz}$), 3,77(s, 3H), 3,41(s, 3H), 1,23(t, 3H, $J=6,8\text{ Hz}$).

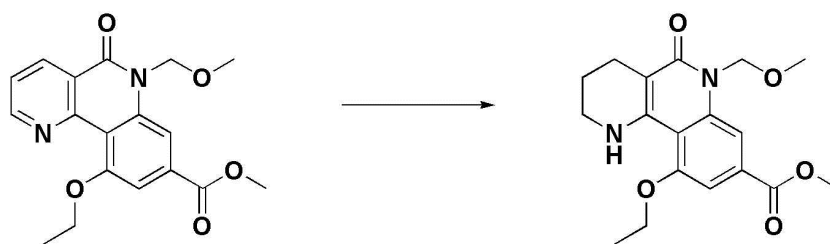
Etapa 6: Preparação do 10-etóxi-6-(metoximetil)-5-oxo-5,6-di-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-8-carboxilato de metila



[0053] No composto preparado na Etapa 5 (11,4 kg, 30,0 mol) foi adicionado N,N-dimetilformamida (54 L), e foram adicionados acetato de paládio (1,84 kg, 7,52 mol), tributilfosfina (6,1 kg, 30,0 mol) e carbonato de potássio (8,3 kg, 60,0 mol) aos mesmos, seguido por agitação a 130°C durante 2 horas. Após garantir a conclusão da reação, o reagente foi resfriado, e a água purificada foi adicionada (108 L). O sólido assim produzido foi filtrado, lavado com água purificada e seco a 60°C para se obter o composto título (6,88 kg, rendimento: 67,0%, sólido preto).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9,11-9,10(m, 1H), 8,84(td, $J=2,0\text{Hz}$, 8,0Hz, 1H), 7,97(s, 1H), 7,60(s, 1H), 7,53-7,50(m, 1H), 5,85(s, 2H), 4,34(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,98(s, 3H), 3,49(s, 3H), 1,60(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

Etapa 7: Preparação do 10-etóxi-6-(metoximetil)-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-8-carboxilato de metila

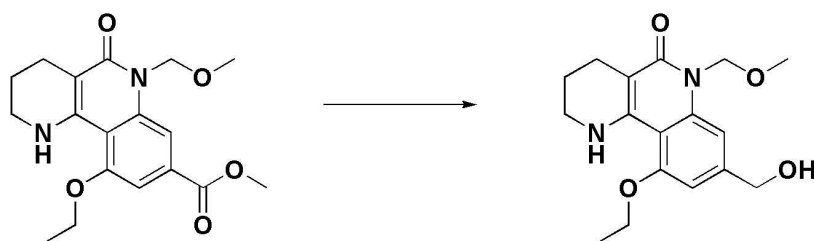


[0054] No composto preparado na Etapa 6 (6,88 kg, 27,1 mol), foram adicionados tetrahydrofurano (54 L) e água purificada (54 L), e 10% de paládio/carbono (13,8 kg, 20% p/p) foi adicionado aos mesmos, seguido por agitação em condições de gás de hidrogénio a 4 atm durante 4,5 horas à temperatura ambiente. Depois de garantir a conclusão da reação, o

diclorometano foi adicionado (54 L). A filtragem foi realizada para remover os 10% de paládio/carbono, e uma camada orgânica foi destilada sob pressão reduzida. Na suspensão assim produzida, n-hexano (50 L) foi adicionado e agitado durante 1 hora. O sólido assim produzido foi filtrado e seco, para se obter o composto título (5,01 kg, rendimento: 72,2%, sólido branco sujo).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7,85(s, 1H), 7,63(s, 1H), 7,29(s, 1H), 5,73(s, 2H), 4,26(q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,94(s, 3H), 3,42(s, 3H), 3,42-3,37(m, 2H), 2,69(t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,93-1,90(m, 2H), 1,53(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)

Etapa 8: Preparação da 10-etóxi-8-(hidroximetil)-6-(metoximetil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5-(6H)-ona

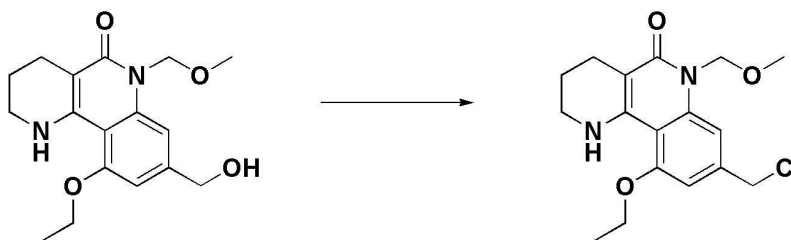


[0055] No composto preparado na Etapa 7 (500 g, 1,44 mol), foi adicionado tetrahidrofurano (4 L), e o hidreto de lítio e alumínio (50,0 g, 1,34 mol) foi adicionado lentamente a 10°C, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Após garantir a conclusão da reação, a água purificada (50 ml), solução de hidróxido de sódio aquoso 15% (50 ml) e água purificada (150 ml) foram adicionados lentamente, um por um, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A suspensão assim produzida foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob uma pressão reduzida. No sólido assim produzido, o acetato de etila (2,0 L) foi adicionado e agitado durante 1 hora. A filtragem e a secagem foram realizadas para se obter o composto título (361 g, rendimento: 78,7%, sólido branco sujo).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7,63(s, 1H), 7,00(s, 1H), 6,73(s, 1H), 5,55(s, 2H), 4,69(s, 2H), 4,19(q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,36-3,35(m, 2H), 3,36(s, 3H), 2,65(t, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,91-1,88(m, 2H), 1,51(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)

Etapa 9: Preparação da 8-(clorometil)-10-etóxi-6-

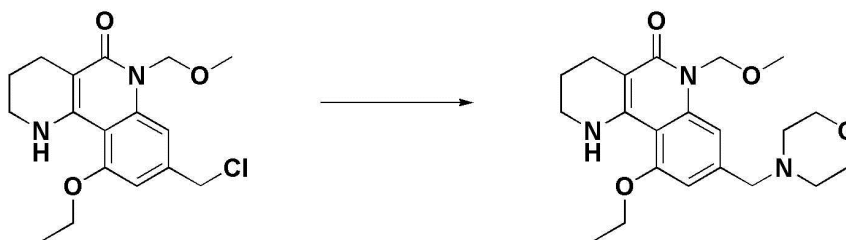
(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5-(6H)-ona



[0056] No composto preparado na Etapa 8 (310,1 g, 0,97 mole), foi adicionado diclorometano (1,5 L), e o cloreto de tionila (106,5 mL, 1,46 mol) foi adicionado lentamente a 0°C, seguido por refluxo e agitação a 50°C durante 2 horas. Após garantir a conclusão da reação, a água purificada (500 ml) foi adicionada, e a neutralização foi realizada usando uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. Uma camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O sólido assim produzido foi recristalizado utilizando acetato de etila (0,5 L) e n-hexano (1,0 L), para se obter o composto título (305,4 g, rendimento: 93,1%, sólido branco sujo).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7,59(s, 1H), 7,14(s, 1H), 6,69(s, 1H), 5,67(s, 2H), 4,59(s, 2H), 4,20(q, 2H, $J=6,8$ Hz), 3,40(s, 3H), 3,40-3,35(m, 2H), 2,66(t, 2H, $J=6,0$ Hz), 1,92-1,86(m, 2H), 1,53(t, 3H, $J=6,8$ Hz).

Etapa 10: Preparação da 10-etóxi-6-(metoximetil)-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5-(6H)-ona

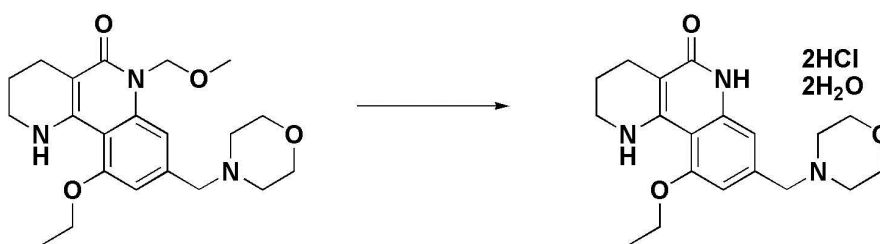


[0057] No composto preparado na Etapa 9 (305,4 g, 0,907 mol), metanol (3,0 L) e morfolina (395 ml, 4,53 mol) foram adicionados um a um, seguido por refluxo e agitação a 80°C durante 18 horas. Após garantir a conclusão da reação, a água purificada (3,0 L) foi adicionada, e uma camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O sólido assim produzido foi

recristalizado utilizando acetato de etila (1,0 L) e n-hexano, (2,0 L) para se obter o composto título (326,9 g, rendimento: 96,5%, sólido branco sujo).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 7,61(s, 1H), 7,08(s, 1H), 6,72(s, 1H), 5,68(s, 2H), 4,19(q, 2H, J=6,8 Hz), 3,72-3,69(m, 4H), 3,51(s, 2H), 3,40(s, 3H), 3,40-3,35(m, 2H), 2,66(t, 2H, J=6,0 Hz), 2,45(m, 4H), 1,90-1,87(m, 2H), 1,52(t, 3H, J=6,8 Hz).

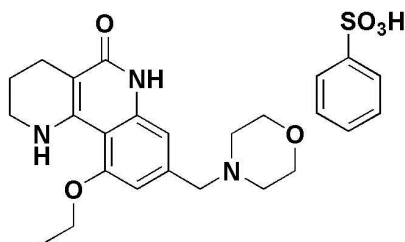
Etapa 11: Preparação do dihidrato de dicloreto da 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona



[0058] No composto preparado na Etapa 10 (326,9 g, 0,875 mol), etanol (2,3 L) e ácido clorídrico c-(230 ml) foram adicionados, seguido por refluxo e agitação a 90°C durante 3 horas. Após garantir a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada sob uma pressão reduzida, e recristalizada em etanol (100 ml) e acetato de etila (900 ml). O sólido assim produzido foi recristalizado utilizando água (1,0 L) e acetona (8,0 L) para se obter o composto título (351 g, rendimento: 88,7%, teor de umidade: 8,5%, sólido branco).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,21(s, 1H), 12,13(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,11(s, 1H), 4,39-4,34(m, 4H), 3,91-3,90(m, 4H), 3,44-3,41(m, 2H), 3,19-3,13(m, 4H), 2,50(t, 2H, J=6,0 Hz), 1,80-1,77(m, 2H), 1,44(t, 3H, J=6,8 Hz).

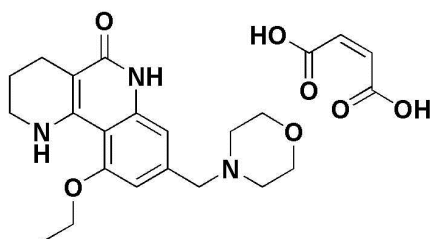
Exemplo 2. Preparação do benzenosulfonato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona



[0059] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido benzenosulfônico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto do título (716 mg, 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,34(s, 1H), 9,87(Br, 1H), 7,61-7,59(m, 2H), 7,35-7,30(m, 3H), 6,92(s, 1H), 6,87(s, 1H), 4,34(Br, 2H), 4,23(q, $J=3,4\text{Hz}$, 2H), 3,98-3,95(m, 2H), 3,63(t, $J=12,0\text{Hz}$, 2H), 3,36(Br, 2H), 3,28(d, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 3,15-3,13(m, 2H), 2,48-2,45(m, 2H), 1,78-1,75(m, 2H), 1,44(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)

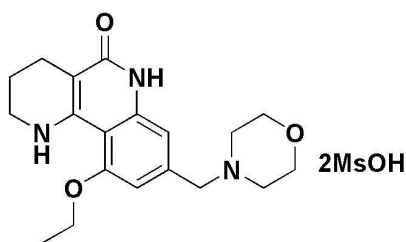
Exemplo 3. Preparação do maleato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona:



[0060] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido maléico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto do título (569 mg, 85%).

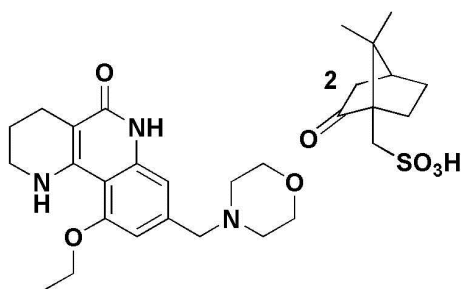
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,92(Br, 1H), 7,38(s, 1H), 6,83(s, 1H), 6,72(s, 1H), 6,10(s, 1H), 4,21(q, $J=3,6\text{Hz}$, 2H), 3,70(Br, 4H), 3,32(Br, 6H), 2,94(Br, 2H), 2,43(t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,75(t, $J=5,6\text{Hz}$, 2H), 1,05(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

Exemplo 4. Preparação do dimetanosulfonato de 10-etóxi-

8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona:

[0061] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido dimetanosulfônico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (760 mg, 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,69(s, 1H), 10,01(s, 1H), 7,88-7,85(br, 2H), 6,98(s, 1H), 6,97(s, 1H), 4,36(s, 2H), 4,29(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,96(m, 2H), 3,65(m, 2H), 3,38(m, 2H), 3,27(m, 2H), 3,15(m, 2H), 2,48(m, 2H), 2,38(s, 6H), 1,77(m, 2H), 1,45(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

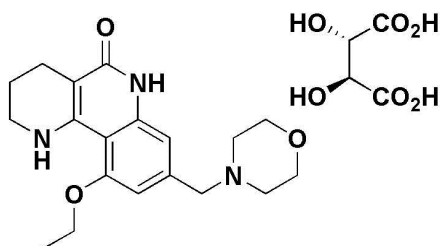
Exemplo 5. Preparação do bis[(7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]heptano-1-il)metanosulfonato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona]:

[0062] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido bis[(7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]heptano-1-il)metanosulfônico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (900 mg, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,60(s, 1H), 9,98(s, 1H), 7,82-7,23(br, 2H), 6,95(m, 2H), 4,33(s, 2H), 4,27(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,94(m, 2H), 3,65(m, 2H), 3,36(m, 2H), 3,25(m, 2H), 3,14(m, 2H), 2,90(s, 1H), 2,87(s, 1H),

2,62(m, 2H), 2,45(m, 2H), 2,42(s, 1H), 2,38(s, 1H), 2,24(m, 1H), 2,19(m, 1H), 1,92(t, J=4,4Hz, 2H), 1,85-1,74(m, 6H), 1,43(t, J=7,2Hz, 3H), 1,31-1,22(m, 4H), 1,01(s, 6H), 0,71(s, 6H)

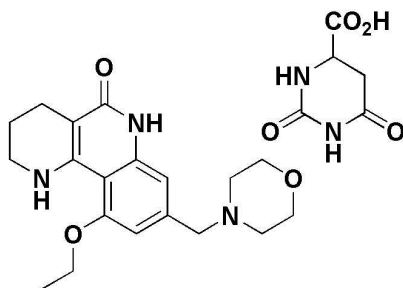
Exemplo 6. Preparação do tartarato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona:



[0063] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido tartárico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (640 mg, 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,69(s, 1H), 7,36(s, 1H), 6,76(s, 1H), 6,60(s, 1H), 4,29(s, 2H), 4,16(q, J=6,8Hz, 2H), 3,58(m, 4H), 3,44(s, 2H), 3,31(m, 2H), 2,41-2,38(m, 6H), 1,74(m, 2H), 1,40(t, J=6,8Hz, 3H)

Exemplo 7. Preparação do 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxilato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona:

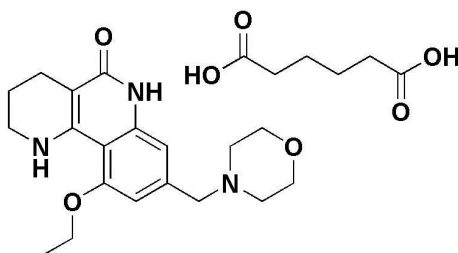


[0064] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (640 mg, 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,19(s, 1H), 10,85(s, 1H),

10,42(s, 1H), 7,36(s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,71(s, 1H), 5,89(s, 1H), 4,16(q, J=6,8Hz, 2H), 3,81(s, 2H), 3,68(m, 4H), 3,31(m, 2H), 2,72(m, 4H), 2,42(t, J=6,0Hz, 2H), 1,74(m, 2H), 1,40(t, J=6,8Hz, 3H).

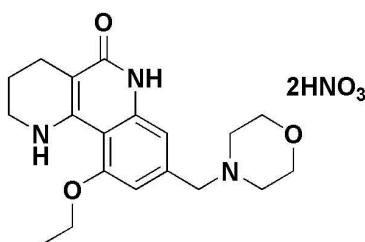
Exemplo 8. Preparação do adipato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6] naftiridina-5(6H)-ona:



[0065] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido adípico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (400 mg, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,04(s, 1H), 10,69(s, 1H), 7,36(s, 1H), 6,76(s, 1H), 6,59(s, 1H), 4,17(q, J=3,4Hz, 2H), 3,58(Br, 4H), 3,41(Br, 2H), 3,31(Br, 2H), 2,42(t, J=6,0Hz, 2H), 2,35(Br, 4H), 1,74(Br, 2H), 1,49(Br, 4H), 1,41(t, J=7,2Hz, 3H).

Exemplo 9. Preparação do nitrito de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6] naftiridina-5(6H)-ona

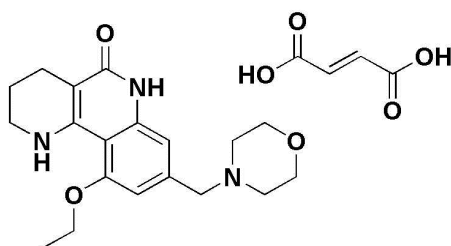


[0066] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido dinítrico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (638 mg, 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,61(s, 1H), 9,91(Br, 1H), 7,85(Br, 1H), 6,96(s, 1H), 6,89(s, 1H), 4,36-4,35(m, 2H), 4,27(q, J=3,4Hz, 2H), 3,97(d, J=5,6Hz, 2H), 3,61(t, J=11,6Hz, 2H), 3,41-3,37(m, 2H), 3,28(d, J=6,0Hz,

2H), 3,16-3,13(m, 2H), 2,50-2,48(m, 2H), 1,79-1,76(m, 2H), 1,45(t, J=7,2Hz, 3H)

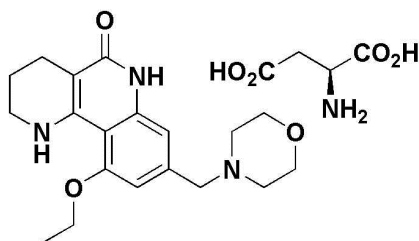
Exemplo 10. Preparação do fumarato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[h][1,6] naftiridina-5(6H)-ona



[0067] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido fumárico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (426 mg, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 13,15(Br, 1H), 10,68(s, 1H), 7,34(s, 1H), 6,74(s, 1H), 6,60-6,58(m, 3H), 4,14(q, J=3,8Hz, 2H), 3,56(Br, 4H), 3,41(s, 2H), 3,29(Br, 2H), 2,41-2,35(m, 6H), 1,73-1,71(m, 2H), 1,38(t, J=6,8Hz, 3H)

Exemplo 11. Preparação do (S)-2-amino-succinato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5 (6H)-ona

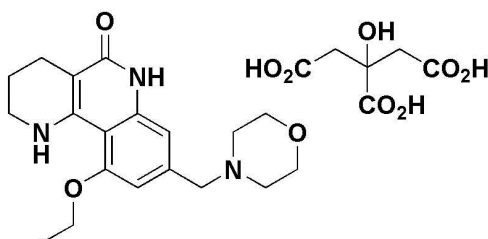


[0068] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido (S)-2-amino succínico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (620 mg, 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,68(s, 1H), 7,35(s, 1H), 6,75(s, 1H), 6,58(s, 1H), 4,16(q, J=6,8Hz, 2H), 3,77(m, 1H), 3,57(m, 4H), 3,40(s, 2H), 3,30(m, 2H), 2,72(m, 1H), 2,43-2,39(m, 3H), 2,34(m, 4H), 1,74(m,

2H), 1,40(t, J=6,8Hz, 3H).

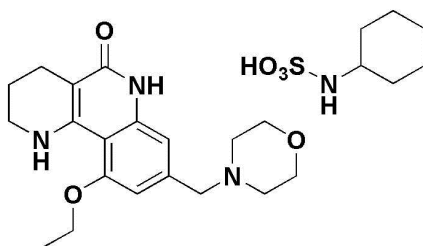
Exemplo 12. Preparação do 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5 (6H)-ona



[0069] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (665 mg, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,75(s, 1H), 7,37(s, 1H), 6,78(s, 1H), 6,62(s, 1H), 4,17(q, J=3,8Hz, 2H), 3,61(Br, 4H), 3,53(s, 2H), 3,31(Br, 2H), 2,68(dd, J=12,4Hz, J=7,6Hz, 4H), 2,50-2,40(m, 6H), 1,76-1,73(m, 2H), 1,41(t, J=6,0Hz, 3H).

Exemplo 13. Preparação do ciclohexilsulfamato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona

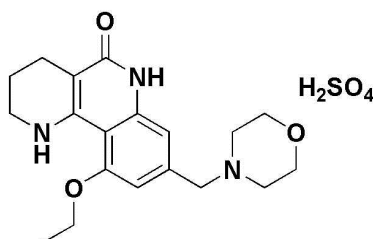


[0070] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido ciclohexilsulfâmico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (453 mg, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,76(br s, 1H), 7,37(s, 1H), 6,78(s, 1H), 6,64(s, 1H), 4,21~4,16(m, 2H), 3,34~3,31(m, 5H), 3,09(br s,

1H), 2,43~2,40(m, 4H), 2,08~2,06(m, 2H), 1,76~1,69(m, 4H), 1,55~1,52(m, 2H), 1,42(t, J=6,8Hz, 3H), 1,27~1,07(m, 6H).

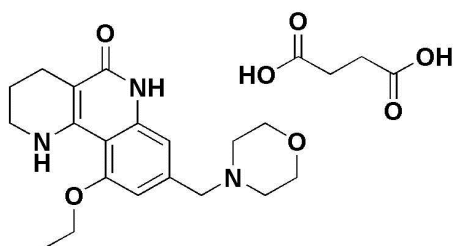
Exemplo 14. Preparação do sulfato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona



[0071] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido sulfúrico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (511 mg, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d^6) δ 11,07(s, 1H), 9,83(br s, 1H), 7,40(br s, 1H), 6,86(s, 1H), 6,79(s, 1H), 4,30~4,26(m, 2H), 4,24~4,20(m, 2H), 3,98~3,94(m, 4H), 3,61(t, J=11,9Hz, 2H), 3,32~3,25(m, 4H), 3,19~3,13(m, 2H), 1,75~1,62(m, 2H), 1,45(t, J=6,9Hz, 3H).

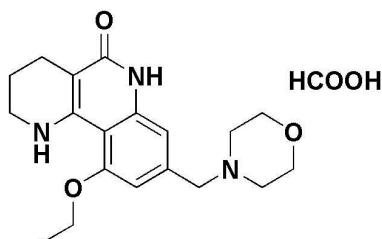
Exemplo 15. Preparação do succinato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6] naftiridina-5(6H)-ona



[0072] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido succínico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (453 mg, 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d^6) δ 10,68(br s, 1H), 7,36(br s, 1H), 6,76(s, 1H), 6,59(2, 1H), 4,17(q, J=6,9, 7,3Hz, 2H), 3,59~3,56(m, 4H), 3,42(s, 2H), 3,34~3,31(m, 4H), 2,41(s, 8H), 2,35(br s, 4H), 1,75~1,72(m, 2H), 1,40(t, J=6,8Hz, 3H).

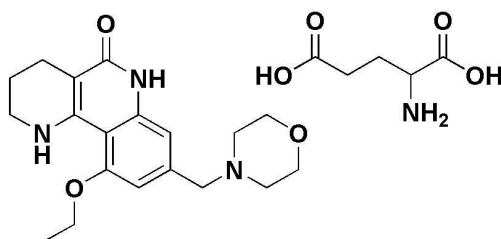
Exemplo 16. Preparação do formato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6] naftiridina-5(6H)-ona



[0073] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido fórmico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (427 mg, 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,69(br s, 1H), 8,13(s, 1H), 7,36(br s, 1H), 6,76(s, 1H), 6,59(s, 1H), 4,17(q, $J=6,8$, 7,2Hz, 2H), 3,59~3,56(m, 4H), 3,42(s, 2H), 3,32~3,30(m, 2H), 2,49~2,35(m, 6H), 1,75~1,73(m, 2H), 1,40(t, $J=6,9$ Hz, 3H).

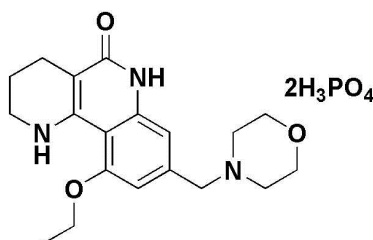
Exemplo 17. Preparação do glutamato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6] naftiridina-5(6H)-ona



[0074] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido glutâmico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (545 mg, 96%).

[0075] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,68(br s, 1H), 7,36(br s, 1H), 6,76(s, 1H), 6,59(s, 1H), 4,17(q, $J=6,9$, 7,2Hz, 2H), 3,59~3,52(m, 4H), 3,41~3,27(m, 8H), 2,42~2,34(m, 6H), 1,87~1,81(m, 1H), 1,75~1,72(m, 2H), 1,40(t, $J=6,9$ Hz, 3H).

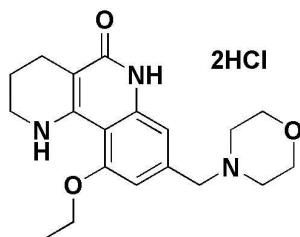
Exemplo 18. Preparação do difosfato de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5 (6H)-ona



[0076] Foi realizado o mesmo procedimento tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o ácido difosfórico foi utilizado ao invés do ácido clorídrico-c na Etapa 10 para se obter o composto título (785 mg, 99%).

[0077] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,80(s, 1H), 7,38(s, 1H), 6,77(s, 1H), 6,62(s, 1H), 4,17(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,59(m, 4H), 3,48(s, 2H), 3,31(m, 2H), 2,42(m, 6H), 1,75(m, 2H), 1,41(t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

Exemplo comparativo 1. Preparação do anidrido do dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5 (6H)-ona



[0078] O dihidrato de dicloreto da 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona preparado no Exemplo 1 (3,0 g, 6,63 mmol) e 15,0 g de pentóxido de fósforo (P_2O_5) foram colocados em uma estufa a vácuo (Daihan Labtech, LVO-2060) e secados a 100°C , sob 10 mmHg durante 5 horas, para se obter o composto título.

Exemplo comparativo 2. Preparação do dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5 (6H)-ona amorfo

[0079] O dihidrato de dicloreto da 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona preparado no Exemplo 1 (3,0 g, 6,63 mmol) foi dissolvido em 30 ml de água destilada e

secado por liofilização. Em seguida, o produto assim obtido e 15,0 g de pentóxido de fósforo (P_2O_5) foram colocados em uma estufa a vácuo (Daihan Labtech, LVO-2060) e secados novamente a 100°C, sob 10 mm Hg durante 5 horas, para se obter o composto título.

Exemplo experimental 1. Comparação da estabilidade de dihidrato de dicloreto da 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona e do anidrido de dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona

[0080] Para comparar a estabilidade do dihidrato de dicloreto da 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona preparado no Exemplo 1 e do anidrido de dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5 (6H)-ona preparado no Exemplo Comparativo 1, o seguinte experimento foi realizado.

[0081] 3,0 g de cada um dos compostos foram colocados em uma placa de Petri, e a placa de Petri foi deixada em um termo-higrostató, com manutenção de 25°C e 60% de UR com um estado aberto. O teor de umidade em relação ao tempo foi medido utilizando um aparelho de Karl Fisher, e registrado. Ao medir a variação do teor de umidade em relação ao tempo, de acordo com as condições acima descritas, a estabilidade do dihidrato e do anidrido foram comparadas. Os resultados estão ilustrados na Tabela 1 seguinte e na Figura 1.

[Tabela 1]

	Teor de umidade do dihidrato do Exemplo 1 (%)	Teor de umidade do anidrido do Exemplo Comparativo 1 (%)
Estado inicial	8,77	0,40
30 min	8,75	9,70
1 h	8,80	10,18

2 h	8,79	9,79
1 dia	8,77	9,72
2 dias	8,81	9,86

[0082] Conforme mostrado na Tabela 1, a partir dos resultados medidos da estabilidade do dihidrato do Exemplo 1 de acordo com a presente invenção, e o anidrido do Exemplo Comparativo 1, o teor de umidade do composto do Exemplo Comparativo 1 aumentou dentro de 30 minutos a partir do estado inicial, e absorve a umidade do ar. Assim, o composto do Exemplo Comparativo 1 se transforma rapidamente em um tipo cristalino, e é instável. No entanto, o teor de umidade do composto de acordo com a presente invenção é constante, e o composto é estável em relação à umidade e, consequentemente estável em relação à higroscopicidade, e portanto é muito útil na manutenção da qualidade na produção de um medicamento. Além disso, o composto de acordo com a invenção pode ser utilmente utilizado em uma composição farmacêutica para o tratamento de dor neuropática, epilepsia, derrame, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Huntington, esquizofrenia, dor crônica e aguda, lesão isquêmica cerebral, perda neuronal após a hipóxia, trauma e danos nos nervos, que são condições médicas induzidas pela hiperatividade da PARP.

Exemplo experimental 2. Comparação da estabilidade do dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5(6H)-ona amorfo

[0083] Para comparar a estabilidade do composto cristalino do Exemplo 1 de acordo com a presente invenção, e o composto amorfo do Exemplo Comparativo 2, o seguinte experimento foi executado.

[0084] A estabilidade do composto cristalino do Exemplo 1 de acordo com a presente invenção e o do composto amorfo do Exemplo Comparativo 2 foi medida através da medição da mudança de um padrão de difração através da análise por difração de raios-X (DRX).

[0085] Como um resultado, conforme mostrado na Figura 2, os dados constantes sem alteração do padrão de difração DRX em relação ao tempo, foram obtidos para o composto cristalino do Exemplo 1 de acordo com a presente invenção. Para o composto amorfo do Exemplo Comparativo 2, o padrão preciso e específico DRX do tipo amorfo não foi mostrado, no entanto, o dicloreto de 10-etóxi-8-(morfolinometil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h][1,6]naftiridina-5 (6H)-ona amorfo obtido, após a secagem por liofilização, absorve a umidade circundante durante a realização do DRX, aumentando dessa forma a cristalinidade, e mostrando picos de DRX. Assim, o composto do Exemplo Comparativo 2 foi considerado em absorver a umidade circundante, e a cristalinidade do mesmo é aumentada (ver Figura 3).

[0086] Para referência, os valores de 2θ obtidos por medição de DRX de um dihidrato de dicloreto do composto de Fórmula Química 2, de acordo com o Exemplo 1, estão resumidos e ilustrados na Tabela 2 seguinte.

[Tabela 2]

Pico No	2θ	d	I/I ₀
1	6,59	13,40	94,0
2	7,74	11,42	100,0
3	8,42	10,50	27,4
4	10,15	8,71	93,9
5	12,52	7,06	19,6
6	14,52	6,10	14,0
7	15,80	5,60	16,5
8	16,27	5,44	4,9
9	17,25	5,14	14,7
10	18,34	4,83	13,3
11	20,08	4,42	13,9
12	20,94	4,24	17,1
13	21,46	4,14	15,7
14	22,01	4,03	3,7
15	23,30	3,81	30,8
16	23,90	3,72	6,1
17	25,30	3,52	62,4
18	25,80	3,45	22,6

19	26,18	3,40	14,0
20	26,56	3,35	12,0
21	27,50	3,24	17,9
22	28,19	3,16	15,4
23	29,18	3,06	5,2
24	30,66	2,91	15,2
25	31,18	2,87	10,5
26	31,83	2,81	6,2
27	32,69	2,74	10,4
28	33,21	2,70	3,2
29	34,08	2,63	5,0
30	35,04	2,56	6,3
31	36,13	2,48	3,8

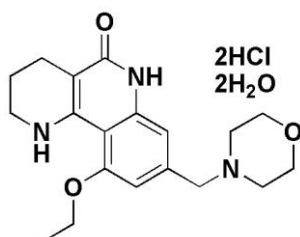
[0087] Entretanto, o teor de umidade do composto do Exemplo Comparativo 2 era de 0,4% imediatamente após a secagem, e foi aumentado para 5,2% após a medição de DRX.

[0088] Portanto, o composto de acordo com a presente invenção, é estável no em relação às propriedades higroscópicas e, portanto, é muito útil na manutenção da qualidade na produção de um medicamento. Além disso, o composto de acordo com a invenção pode ser proveitosamente utilizado em uma composição farmacêutica para o tratamento da dor neuropática, epilepsia, derrame, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Huntington, esquizofrenia, dor crônica e aguda, lesão isquêmica cerebral, perda neuronal após a hipóxia, trauma e danos nos nervos, que são condições médicas induzidas pela hiperatividade da PARP.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal de ácido cristalino de um derivado tricíclico, **caracterizado** pelo fato de ser representado pela Fórmula Química 2 seguinte:

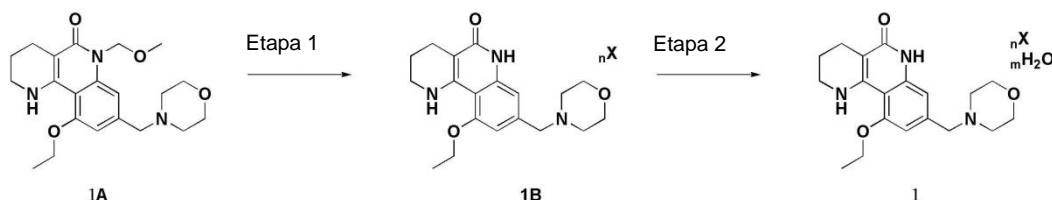
[Fórmula Química 2]



2. Método de produção do sal de ácido cristalino, conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

adicionar um ácido clorídrico em um derivado tricíclico de Fórmula Química 1A seguinte, em etanol, realizar a reação, completar a reação, e recrystalizar primeiro utilizando etanol e acetato de etila (Etapa 1); e recrystalizar do sólido obtido na etapa 1 utilizando água e acetona (Etapa 2), conforme mostrado na Fórmula de Reação 1 seguinte:

[Fórmula de Reação 1]



onde é 2 n, m é 2 e X é HCl.

3. Uso do sal de ácido cristalino conforme definido na reivindicação 1 e um veículo farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratamento de doenças induzidas pela hiperatividade da PARP(poli(ADP-ribose)polimerase) selecionada do grupo que consiste em dor neuropática, epilepsia, acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Huntington, esquizofrenia, dor crônica, dor

aguda, lesão cerebral isquêmica, perda neuronal após hipóxia, trauma e lesão nervosa.

Fig. 1

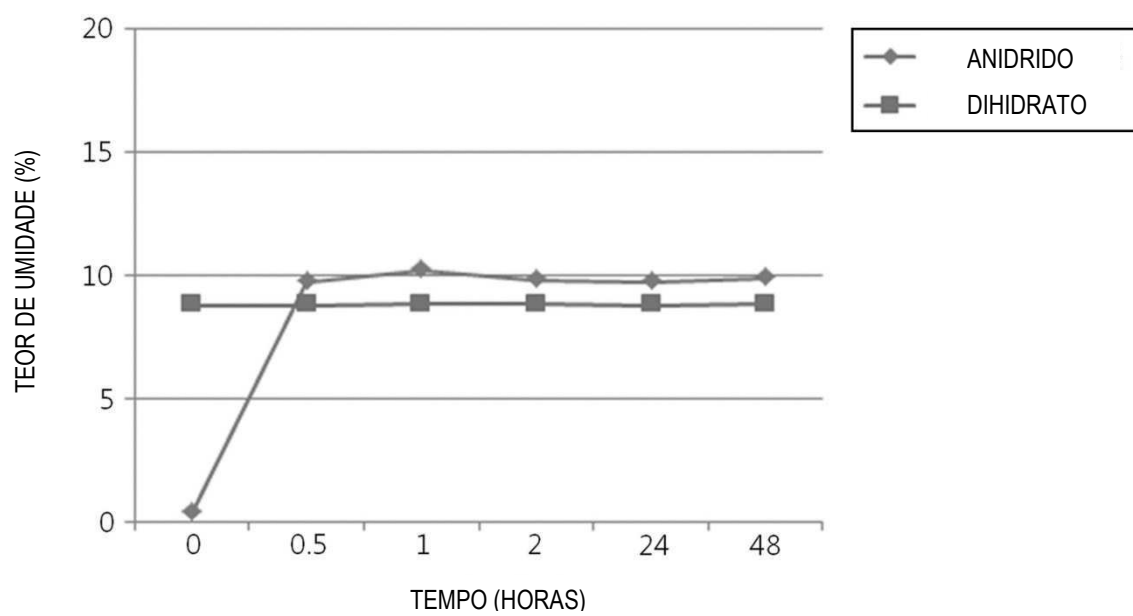


Fig. 2

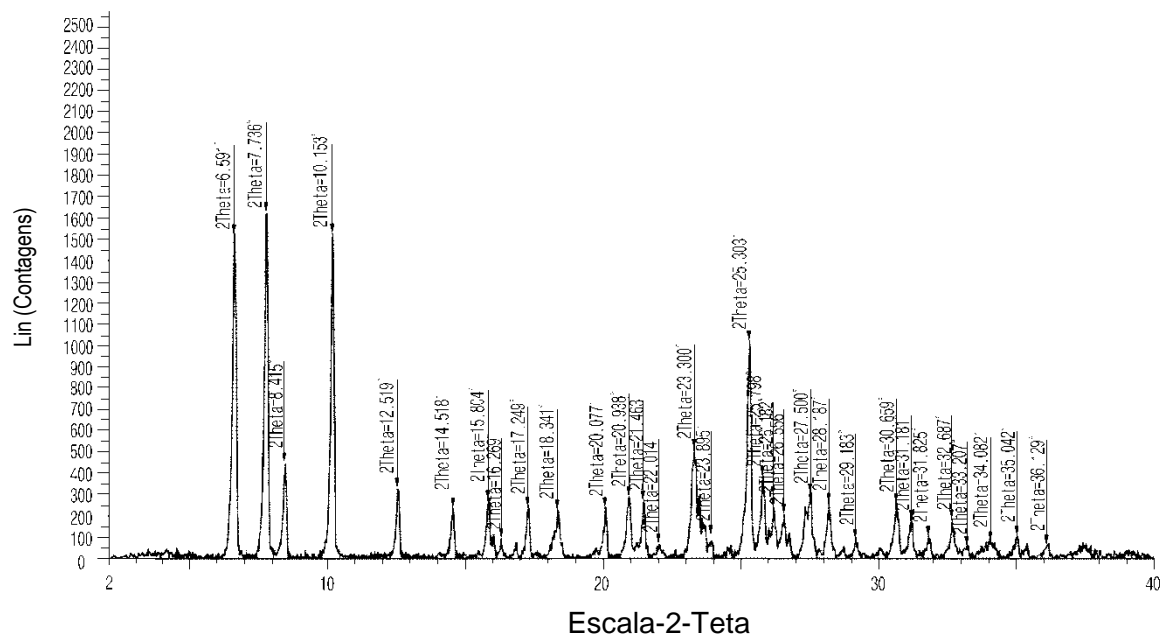


Fig. 3

