República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0708114-6 A2**

* B R P I 0 7 0 8 1 1 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 19/02/2007
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)

(51) Int.Cl.:
C07D 487/04
A61K 31/5025
A61P 19/00
A61P 17/00
A61P 3/00

(54) Título: **SAL DE ANTAGONISTA DE CD80**

(30) Prioridade Unionista: 22/02/2006 GB 06 03522.4

(73) Titular(es): Medigene Ltd.

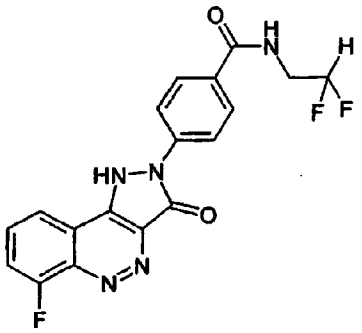
(72) Inventor(es): Ian Richard Matthews

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007000550 de 19/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/096588de 30/08/2007

(57) Resumo: SAL DE ANTAGONISTA DE CD80. A presente invenção refere-se ao sal de colina do composto antagonista de CD80 4-(6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin2-il)-N-(2,2-difluoro-etil)-benzamida (I)temboaestabilidadeaquosaeé,logo,conveniente para uso farmacêutico.



(I)

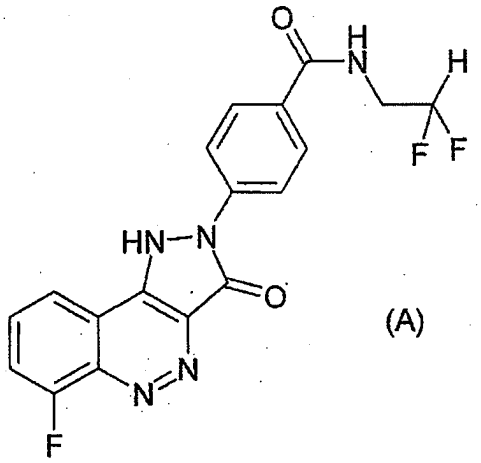
PI0708114-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"SAL DE ANTAGONISTA DE CD80".**

A presente invenção refere-se ao sal de colina do composto antagonista de CD80 4-(6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluoro-etil)-benzamida.

Antecedentes da Invenção

O Pedido de Patente Internacional Nº WO 2004/081011 refere-se a uma classe de compostos incluindo (*inter alia*) o composto 4-(6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluoro-etil)-benzamida, com a fórmula estrutural (A):



(A)

Os compostos divulgados no WO 2004/08101 são antagonistas de CD80, capazes de inibir as interações entre CD80 e CD28, e são, logo, úteis para imunoinibição, por exemplo, no tratamento de artrite reumatóide. O composto (A), na forma de ácido livre, é pobremente solúvel em água. Em geral, boa solubilidade em água é uma característica desejável em um composto intencionado para administração oral, ou parenteral ou para administração tópica em um veículo baseado em água, como um produto farmacêutico. WO 2004/081011 também refere-se a sais da classe de composto em que o composto (A) é um membro. Entretanto, nem todos os sais ou formas baseadas em solução aquosa do composto têm solubilidade aquosa suficientemente melhorada sobre o ácido livre para ser conveniente e oralmente administrável.

Breve Descrição da Invenção

Esta invenção é baseada na descoberta de que o sal de colina do composto (A) tem a boa solubilidade aquosa desejada.

Descrição Detalhada da Invenção

De acordo com a invenção, é fornecido o sal de colina de 4-(6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluoro-etil)-benzamida de fórmula (A) acima.

Composições farmacêuticas oralmente administráveis incluindo dito sal de colina e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável também formam um aspecto da invenção.

Soluções aquosas injetáveis do dito sal de colina, e composições de creme ou líquido baseadas em água topicamente aplicáveis contendo o dito sal de colina formam outro aspecto da invenção.

As composições oralmente administráveis podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, péletes, pós, grânulos, pílulas, ou em preparações de líquido ou gel. Comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar na forma de apresentação de dose de unidade, e podem conter excipientes convencionais como agentes aglutinantes, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinil-pirrolidona; enchimento, por exemplo, lactose, açúcar, maisena-amido, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificante de compressão, por exemplo, estereato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata, ou agentes umectantes aceitáveis, como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem-conhecidos na prática farmacêutica normal. Preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, xarope, metil celulose, xarope de glicose, gorduras comestíveis hidrogenadas por gelatina; agentes emulsificantes, por exemplo, lecitina, monooleato de sorbital, ou acácia; veículos não-aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoas, óleo

de coco fracionado, ésteres oleosos, como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila ou propila ou ácido sórbico, e, se desejado, agentes corantes ou flavorizantes convencionais.

Para aplicação tópica à pele, o fármaco pode ser trabalhado em um creme, loção ou pomada. Formulações de creme ou pomada que podem ser usadas para o fármaco, são formulações convencionais bem-conhecidas na técnica, por exemplo, como descrito em livros-texto padrão de produtos farmacêuticos, como o British Pharamcopoeia.

O ingrediente ativo pode também ser administrado parenteralmente em um meio estéril por injeção ou infusão. Dependendo do veículo e da concentração usada, o fármaco pode ou ser suspenso ou dissolvido no veículo. Vantajosamente, adjuvantes como um anestésico local, conservante e agentes tamponamento podem ser dissolvidos no veículo.

A preparação e a solubilidade aquosa do sal de colina da invenção são adicionalmente descritas no seguinte Exemplo.

Exemplo:

4-(6-Fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluoro-etil)-benzamida foi preparada e seu sal de colina foi formado (ou seja, (2-hidroxi-etil)-trimetil-amônio), como se segue:

Preparação de N-(2,2-Difluoro-etil)-4-(6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidropirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-benzamida

Um balão de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, condensador de refluxo e borbulhador de gás, foi carregado com 4-(6-Fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-ácido benzóico (12,9 g) preparado como no Exemplo 5 do WO 2004/081011. Cloreto de tionila (65 mL) foi adicionado lentamente. Uma atmosfera de nitrogênio foi aplicada e a mistura foi aquecida até o refluxo. Sob aquecimento, foi observada evolução de gás, o gás foi preso em um purificador de gases. Quando a evolução de gás cessou (após aproximadamente 2 h), a mistura tinha mudado de cor de uma suspensão laranja-vermelha para uma suspensão vermelho-escura e foi resfriada à temperatura ambiente. Cloreto de tionila em excesso foi remo-

vido sob vácuo e o sólido vermelho obtido foi azeotropado com tolueno (50 mL). Um sólido vermelho-escuro foi obtido e tomado em DMA anidro (65 mL) para gerar uma solução vermelho-escura. Diisopropil etil amina (12,9 g, 17,4 mL) foi misturada com 2,2-difluoroaminoetano (3,24 g, 2,76 mL) e adicionada em forma de gotas à solução por 4-5 minutos. Uma exotermia foi observada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente.

A mistura de reação foi resfriada bruscamente com HCl 0,5 M (150 mL) para gerar uma suspensão vermelho-escura. Os sólidos foram coletados por filtração e lavados com um pouco de água. O sólido foi triturado com metanol (250 mL) por aprox. 1 hora à temperatura ambiente, filtrada e lavada com metanol. O sólido foi então filtrado com acetona (250 mL) por aprox. 1 hora à temperatura ambiente, filtrada e lavada com acetona. O sólido foi finalmente triturado com acetato de etila (250 mL) por aprox. 45 minutos, filtrado e lavado com acetato de etila.

O produto (aproximadamente 8 g) foi tomado em aprox. 10 mL de DMA para gerar uma solução vermelho-escura espessa. Metanol (150 mL) e acetona (150 mL) foram adicionados e o precipitado foi coletado por filtração.

LC-MS: Um pico do produto requerido. A análise de QC do material mostrou uma pureza de 91,6%.

Preparação de 2-[4-(2,2-Difluoro-etilcarbamoil)-fenil]-6-fluoro-2H-pirazolo[4,3-c]cinolin-3-olato (2-hidróxi-etil)-trimetil-amônio

Um balão de fundo redondo, instalado com um agitador magnético, foi carregado com N-(2,2-Difluoro-etil)-4-(6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-benzamida (2,50 g). O sólido foi suspenso em metanol (25 mL) e hidróxido de colina (782 mg, 1,74 mL, 45% p/p em metanol) foi adicionado em forma de gotas. Sob a adição, uma solução marrom-escura transparente foi formada. A solução foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo para gerar um óleo marrom-escuro. Acetato de etila (100 mL) foi adicionado e um sistema de duas fases foi obtido. Após sonicação, o óleo marrom se tornou espesso e começou a solidificar. O sólido foi quebrado e álcool isopropílico (30

mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 65-70ºC. Uma suspensão foi obtida. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (aprox. 100 mL). Os sólidos foram coletados por filtração e lavados com acetato de etila (50 mL). O sólido foi seco sob vácuo.

LC-MS: sólido isolado; um pico principal [M+H]+ 388, pureza de 95%.

O sal sólido era um pó marrom grosso, 2,26 g, 4,61 mmols, 71%

Ponto de Fusão: 172-180ºC, decomposição.

O produto foi adicionalmente purificado por recristalização, como se segue: o sal foi misturado com etanol e aquecido até o refluxo, agitado por 20 minutos, e filtrado a quente. A solução de etanol filtrada foi aquecida até o refluxo, depois resfriada a cerca de 5 graus C e agitada por uma hora. A solução foi então filtrada, lavada com etanol e heptano, e seca a um peso constante.

A solubilidade do sal de colina de N-(2,2-difluoro-etil)-4-(6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-benzamida em água e etanol foi testada no seguinte exame. As solubilidades da forma não-sal (ácido livre) de N-(2,2-difluoro-etil)-4-(6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-benzamida e uma variedade de outros sais deste foram também testadas no mesmo exame:

Exame de Solubilidade

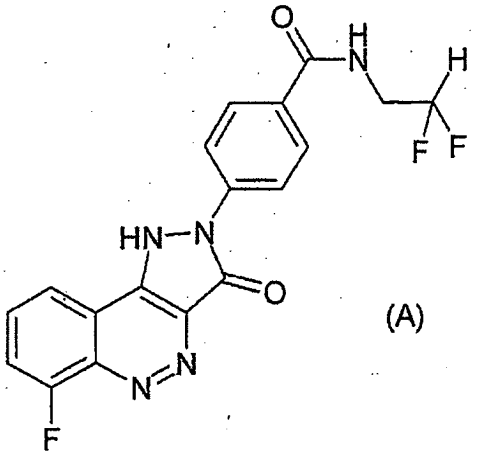
10 mg do composto de teste foram pesados em um frasco, e 1 mL do solvente foi adicionado. Se a amostra dissolver imediatamente, como evidenciado pela formação de uma solução transparente, mais do material de teste é adicionado e o frasco é sonicado por 15 min. Esse procedimento foi repetido até que nada mais do composto de teste pudesse se dissolver, como evidenciado pela formação de uma suspensão. O frasco contendo a suspensão foi então sonicado por 15 min, e colocado em um agitador a 25 graus C/60% de umidade relativa por 24 horas. Ao se remover o agitador, a amostra foi centrifugada e o sobrenadante foi analisado por HPLC. Os resultados são dados na Tabela I.

Tabela I

Sal de Teste	Solubilidade (mg/mL) em água	Solubilidade (mg/mL) em etanol
Nenhum (ácido livre)	<0.5	2.1
Colina	>51	>21
Potássio	<5	<5
Sódio	<5	7.1
Magnésio	<5	<5
Lisina	<5	<5
Arginina	<5	<5

REIVINDICAÇÕES

1. Sal de colina de 4-(6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluoro-etil)-benzamida de fórmula (A):



(A)

2. Composição farmacêutica oralmente administrável contendo o sal de colina como definido na reivindicação 1, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

3. Solução aquosa injetável do dito sal de colina como definido na reivindicação 1.

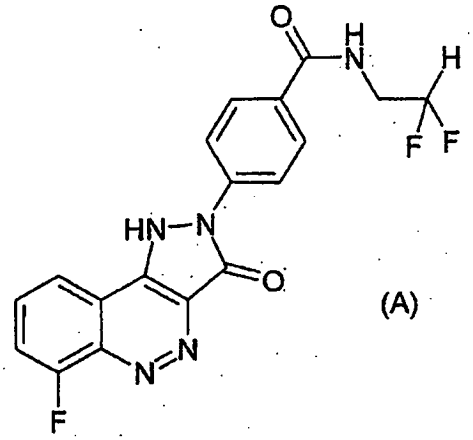
4. Composição de líquido ou creme baseada em água topicamente aplicável contendo o sal de colina como definido na reivindicação 1.

PI0708114-6

RESUMO

Patente de Invenção: **"SAL DE ANTAGONISTA DE CD80".**

A presente invenção refere-se ao sal de colina do composto antagonista de CD80 4-(6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidro-pirazolo[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluoro-etil)-benzamida (I)



(A)

tem boa estabilidade aquosa e é, logo, conveniente para uso farmacêutico.