



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

(21) **PI0615009-8 A2**

(22) Data de Depósito: 08/08/2006
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/08
A61K 31/00

(54) Título: **FORMULAÇÕES LÍQUIDAS**

(30) Prioridade Unionista: 09/08/2005 US 60/706,820

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): Vivian Christine Georgousis, Wei-Qin Tong

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006030836 de 08/08/2006

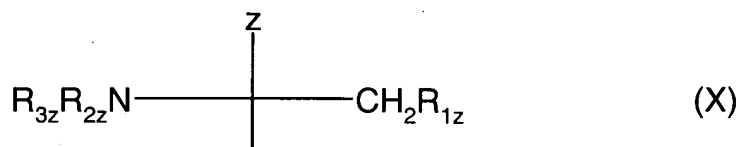
(87) Publicação Internacional: WO 2007/021666 de 22/02/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES LÍQUIDAS. A presente invenção refere-se a um concentrado para diluição que compreende um receptor modulador ou agonista S1P ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, propileno glicol e opcionalmente glicerina. Esta formulação é adaptada para pacientes com dificuldade de engolir.

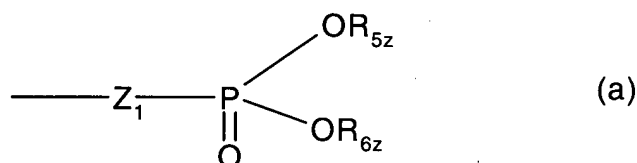


Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMULAÇÕES LÍQUIDAS**".

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreende um modulador receptor ou agonista fosfato de esfingosina-1 ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O fosfato de esfingosina-1 (aqui a seguir "S1P") é um lipídeo natural de soro. Presentemente há oito receptores de S1P conhecidos, a saber, S1P1 a S1P8. Os moduladores receptores de S1 P ou agonistas são tipicamente análogos de esfingosina, tais como 2-amino-propano-1,3-diol 2-substituído ou derivados de 2-amino-propanol, por exemplo, um composto que compreende um grupo de fórmula X



em que Z é H, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila, fenila, fenila substituída por OH, C₁₋₆alquila substituída por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, C₃₋₈cicloalquila, fenila e fenila substituída por OH ou CH₂-R_{4z} em que R_{4z} é OH, acilóxi ou um resíduo de fórmula (a)



- em que Z₁ é uma ligação direta ou O, preferivelmente O;
cada um de R_{5z} e R_{6z}, independentemente, é H ou C₁₋₄alquila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 átomos de halogênio;
R_{1z} é OH, acilóxi ou um resíduo de fórmula (a) e cada um de R_{2z} e R_{3z} independentemente, é H, C₁₋₄ alquila ou acila.
- O grupo de fórmula X é um grupo funcional ligado como um grupo terminal a uma porção que pode ser hidrofílica ou lipofílica e compreender um ou mais resíduos alifáticos, alicíclicos, aromáticos e/ou heterocíclicos, até a extensão em que a molécula resultante na qual pelo menos um de Z e R_{1z} for ou compreender um resíduo de fórmula (a), sinaliza como um agonista em um ou mais receptor de fosfato de esfingosina-1.

Os moduladores receptores ou agonistas de S1P são compostos que se sinalizam como agonistas em um ou mais receptores de fosfato de esfingosina-1, por exemplo, S1P1 a S1P8. O agonista que se liga a um receptor S1P pode, por exemplo, resultar na dissociação de proteínas G heterotriméricas em $G\alpha$ -GTP e $G\beta\gamma$ -GTP e/ou a fosforilação aumentada do receptor ocupado por agonista e a ativação da sinalização a jusante de percursos/quinases.

A afinidade de ligação dos receptores agonistas ou moduladores S1P a receptores S1P humanos individuais pode ser determinada no seguinte ensaio:

as atividades de receptor agonista ou modulador de S1P de compostos são testadas nos receptores humanos S1P: S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ e S1P₅. A ativação funcional de receptor é avaliada por medida quantitativa de ligação GTP [γ -³⁵S] induzida pelo composto à proteína da membrana preparada partindo de células transfectadas CHO ou RH7777 que expressam estavelmente o receptor S1P humano apropriado. A tecnologia de ensaio usada é a SPA (ensaio baseado na proximidade de cintilação). Em resumo, os compostos dissolvidos por DMSO são diluídos em série e adicionados a SPA- conta (Amersham-Pharmacia) receptor S1P que expressa proteína de membrana imobilizada (10-20 μ g/cavidade) na presença de Hepes 50 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, GDP 10 μ M, BSA a 0,1% isento de gordura e GTP [γ -³⁵S] 0,2 nM (1200 Ci/mmol). Depois de incubação em placas de microtítulo de 96 cavidades a RT durante 120 minutos, o GTP [γ -³⁵S] não ligado é separado por uma etapa de centrifugação. A luminescência de contas de SPA acionadas por GTP [γ -³⁵S] ligado a membrana é avaliada quantitativamente com uma leitora de placa de contagem TOPcount plate reader (Packard). As EC₅₀s são calculadas usando-se um programa de computador de adaptação de curva padrão. Neste ensaio, os receptores moduladores ou agonistas S1P preferivelmente têm uma afinidade de ligação para o receptor S1P < 50 nM. Os receptores moduladores ou agonistas S1P preferidos são, por exemplo, compostos que além de suas propriedades de ligação a S1P também têm propriedades de aceleração de endereçamen-

to de linfócitos ("homing"), por exemplo, compostos que provocam uma linfopenia resultante de uma redistribuição, preferivelmente reversível, de linfócitos de circulação para tecido linfático secundário, sem evocar uma imunossupressão generalizada. Células que nunca sofreram tratamento (naïve são

5 sequestradas; as células CD4 e CD8 T e as células B do sangue são estimuladas para migrar para os nódulos linfáticos (LN) e emplastos de Peyer (PP).

A propriedade de linfócito ("homing") pode ser medida no ensaio de Esgotamento de Linfócito do Sangue:

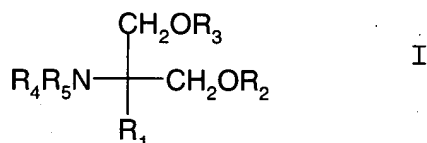
10 um receptor agonista ou modulador S1P ou o veículo é administrado oralmente por ingestão forçada a ratos. O sangue da cauda para monitoração hematológica é obtido no dia -1 para fornecer os valores individuais de linha base e a 2, 6, 24, 48 e 72 horas depois da aplicação. Neste ensaio, o receptor agonista ou modulador S1P esgota os linfócitos periféricos

15 do sangue, por exemplo, por 50%, quando administrado a uma dose, por exemplo, de < 20 mg/kg.

Exemplos de receptores agonistas ou moduladores S1P apropriados são, por exemplo:

- compostos como divulgados na EP 627406A1, por exemplo,

20 um composto de fórmula I



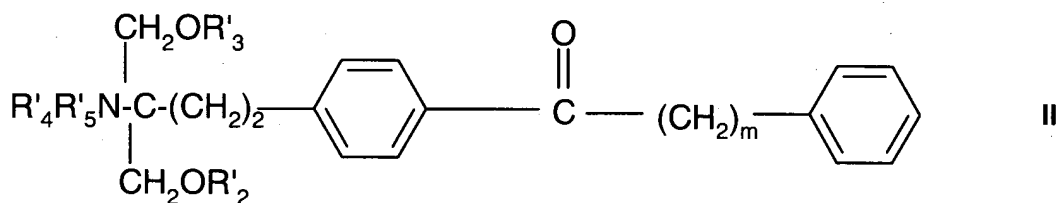
em que R₁ é uma cadeia (C₁₂₋₂₂) reta ou ramificada

- que pode ter a cadeia uma ligação ou um heteroátomo selecionado entre uma dupla ligação, uma tripla ligação, O, S, NR₆, em que R₆ é H, C₁₋₄ alquila, aril-C₁₋₄ alquila, acila ou (C₁₋₄ alcóxi) carbonila e carbonila e/ou

25 - que pode ter como um substituinte C₁₋₄ alcóxi, C₂₋₄ alquenilóxi, C₂₋₄alquinilóxi, aril C₁₋₄ alquil-óxi, acila, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ alquiltio, acilamino, (C₁₋₄ alcóxi) carbonila, (C₁₋₄ alcóxi)-carbonilamino, acilóxi, (C₁₋₄alquil) carbamoila, nitro, halogênio, amino, hidroxilamino, hidróxi ou carbóxi ou

R₁ é

- uma fenilalquila em que alquila é uma cadeia de carbono (C_{6-20}) reta ou ramificada ou
- um fenilalquila em que alquila é uma cadeia de carbono (C_{1-30}) reta ou ramificada em que a dita fenilalquila é substituída por
- 5 - uma cadeia de carbono (C_{6-20}) reta ou ramificada opcionalmente substituída por halogênio,
- uma cadeia alcóxi (C_{6-20}) reta ou ramificada opcionalmente substituída por halogênio,
- um (C_{6-20}) alquenilóxi reto ou ramificado
- 10 - fenil- C_{1-14} alcóxi, halofenil- C_{1-4} alcóxi, fenil- C_{1-14} alcóxi - C_{1-14} alquila, fenóxi- C_{1-4} alcóxi ou fenóxi- C_{1-4} alquila,
- cicloalquilalquila substituída por C_{6-20} alquila,
- heteroarilalquila substituída por C_{6-20} alquila,
- C_{6-20} alquila heterocíclico ou
- 15 - alquila heterocíclico substituído por C_{2-20} alquila e em que a porção alquila pode ter
- na cadeia de carbono, uma ligação ou um heteroátomo selecionado entre uma dupla ligação, uma tripla ligação, O, S, sulfinila, sulfonila ou NR_6 , em que R_6 é como definido acima e
- 20 - como um substituinte C_{1-4} alcóxi, C_{2-4} alquenilóxi, C_{2-4} alquinilóxi, aril C_{1-4} alquilóxi, acila, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquiltio, acilamino, (C_{1-4} alcóxi) carbonila, (C_{1-4} alcóxi) carbonilamino, acilóxi, (C_{1-4} alquil) carbamoíla, nítro, halogênio, amino, hidróxi ou carbóxi e
- cada um de R_2 , R_3 , R_4 e R_5 , independentemente, é H, C_{1-4} alquila ou acila
- 25 ou um sal ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo;
- Compostos como divulgados na EP 1002792A1, por exemplo, um composto de fórmula II

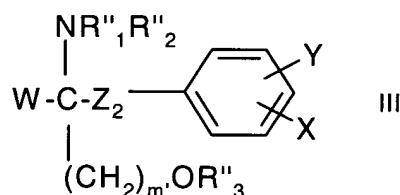


em que m é 1 a 9 e cada um de R'_2 , R'_3 , R'_4 e R'_5 , independentemente, é H, C_{1-6} alquila ou acila,

ou um sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo;

- Compostos como divulgados na EP 0778263 A1, por exemplo,

5 um composto de fórmula III



em que W é H; C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila;

não-substituída ou substituída por OH fenila; $\text{R}''_4\text{O}(\text{CH}_2)_n$ ou C_{1-6} alquila substituída por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, C_{3-8} cicloalquila, fenila e fenila substituída por OH;

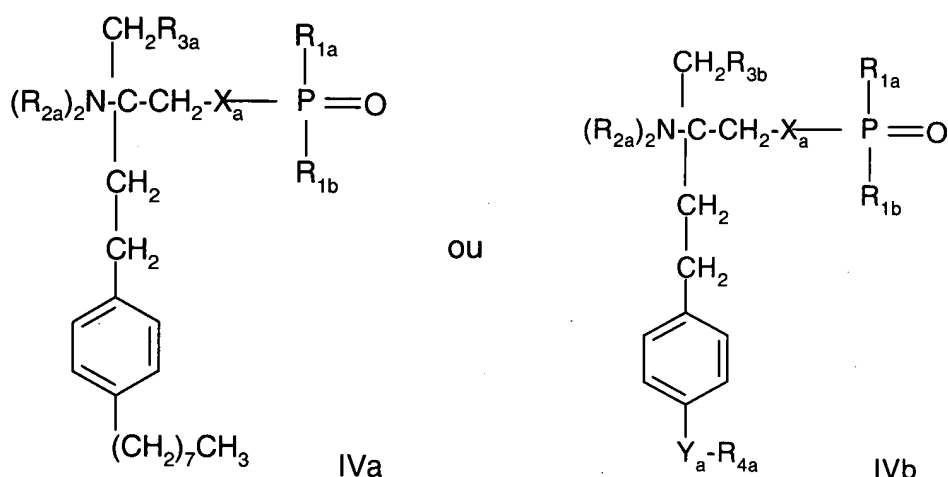
10 X é H ou alquila de cadeia reta não-substituída ou substituída que tem um número p de átomos de carbono ou alcóxi de cadeia reta não-substituído ou substituído que tem um número $(p-1)$ de átomos de carbono, por exemplo, substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, OH, C_{1-6} alcóxi, acilóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, aci-
15 lamino, oxo, halo C_{1-6} alquila, halogênio, fenila não-substituída e fenila substituída por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, OH, C_{1-6} alcóxi, acila, acilóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, acilamino, halo C_{1-6} alquila e halogênio; Y é H, C_{1-6} alquila, OH, C_{1-6} alcóxi, acila, acilóxi, amino, C_{1-6} alquilamino, acilamino, halo C_{1-6} alquila ou halogênio, Z_2 é uma
20 ligação simples ou um alquilenos de cadeia reta que tem um número de átomos de carbono de q ,

cada um de p e q , independentemente, é um número inteiro de 1 a 20, com a condição de que $6 \leq p+q \leq 23$, m' é 1, 2 ou 3, n é 2 ou 3,

25 cada um de R''_1 , R''_2 , R''_3 e R''_4 , independentemente, é H, C_{1-4} alquila ou acila,

ou um sal ou hidrato dos mesmos farmaceuticamente aceitável,

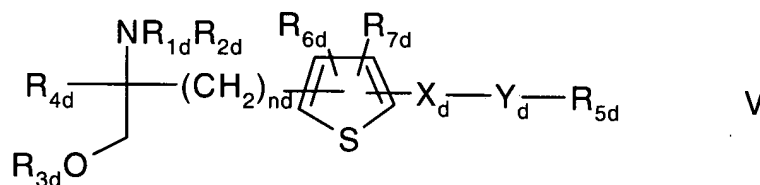
- Compostos como divulgados na WO02/18395, por exemplo, um composto de fórmula IVa ou IVb



em que X_a é O, S, NR_{1s} ou um grupo $-(CH_2)_{n_a}-$, cujo grupo não é substituído ou é substituído por 1 a 4 halogênios; n_a é 1 ou 2, R_{1s} é H ou (C_{1-4}) alquila, cuja alquila não é substituída ou é substituída por halogênio; R_{1a} é H, OH, (C_{1-4}) alquila ou $O(C_{1-4})$ alquila em que alquila não é substituída ou é substituída por 1 a 3 halogênios; R_{1b} é H, OH ou (C_{1-4}) alquila, em que alquila não é substituída ou é substituída por halogênio; cada R_{2a} é independentemente selecionado entre H ou (C_{1-4}) alquila, cuja alquila não é substituída ou é substituída por halogênio; R_{3a} é H, OH, halogênio ou $O(C_{1-4})$ alquila em que alquila não é substituída ou é substituída por halogênio e R_{3b} é H, OH, halogênio, (C_{1-4}) alquila em que alquila não é substituída ou é substituída por hidróxi ou $O(C_{1-4})$ alquila em que alquila não é substituída ou é substituída por halogênio; Y_a é $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(=NOH)-$, O ou S e R_{4a} é (C_{4-14}) alquila ou (C_{4-14}) alquenila;

ou um sal ou hidrato dos mesmos farmacologicamente aceitável;

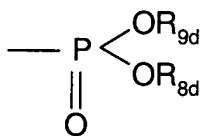
15 - Compostos como divulgados na WO 02/06268 A1, por exem-
plo, um composto de fórmula V



em que cada um de R_{1d} e R_{2d} , independentemente, é H ou um grupo amino-protetor;

R_{3d} é hidrogênio, um grupo hidróxi-protetor ou um resíduo de

fórmula



R_{4d} é C_{1-4} alquila;

n_d é um número inteiro de 1 a 6;

X_d é etileno, vinileno, etinileno, um grupo que tem uma fórmula -

- 5 D-CH₂- (em que D é carbonila, -CH(OH)-, O, S ou N), arila ou arila substituída por até três substituintes selecionados do grupo a como definido aqui a seguir;

- Y_d é ligação simples, C_{1-10} alquilenos, C_{1-10} alquilenos que é substituído por até três substituintes selecionados dos grupos a e b, C_{1-10} alquilenos
10 que tem O ou S no meio ou na extremidade da cadeia de carbono ou C_{1-10} alquilenos que tem O ou S no meio ou na extremidade da cadeia de carbono que é substituído por até três substituintes selecionados dos grupos a e b;

- R_{5d} é hidrogênio, C_{3-6} cicloalquila, arila, grupo heterocíclico, C_{3-6} cicloalquila substituída por até três substituintes selecionados dos grupos a e
15 b, arila substituída por até três substituintes selecionados dos grupos a e b, ou grupo heterocíclico substituído por até três substituintes selecionados dos grupos a e b;

- cada um de R_{6d} e R_{7d} , independentemente, é H ou um substituinte
20 selecionado do grupo a;

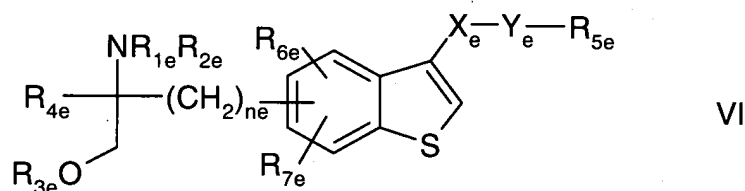
cada um de R_{8d} e R_{9d} , independentemente, é H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por halogênio;

- <grupo a> é halogênio, alquila inferior, halogênio alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, carboxila, alcoxicarbonila inferior, hidróxi, acila alifático inferior, amino, mono- alquilamino inferior, di- C_{1-4} alquilamino, acilamino, ciano ou nitro e
25

<grupo b> é C_{3-6} cicloalquila, arila ou grupo heterocíclico, cada um sendo opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados do grupo a;

com a condição de que quando R_{5d} for hidrogênio, Y_d seja uma ligação simples ou C_{1-10} alquilenos linear ou um sal, éster ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo;

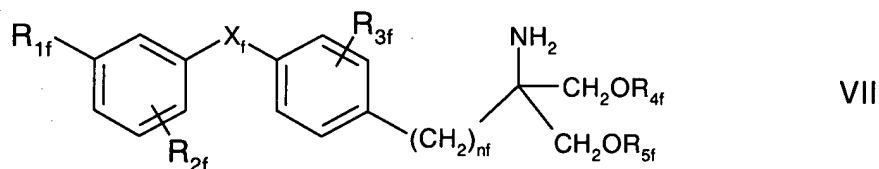
- Compostos como divulgados na JP-14316985 (JP 2002316985), por exemplo, um composto de fórmula VI



em que $R_{1e}, R_{2e}, R_{3e}, R_{4e}, R_{5e}, R_{6e}, R_{7e}, n_e, X_e$ e Y_e são como divulgados na JP-14316985;

ou um sal, éster ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo;

- Compostos como divulgados na WO 03/29184 e na WO 03/29205, por exemplo, compostos de fórmula IX



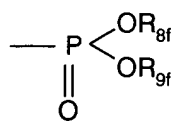
em que X_f é O, S, SO ou SO_2

- R_{1f} é halogênio, trihalometila, OH, C_{1-7} alquila, C_{1-4} alcóxi, trifluorometóxi, fenóxi, ciclohexilmetilóxi, piridilmetóxi, cinamilóxi, naftilmetóxi, fenoximetila, CH_2-OH , CH_2-CH_2-OH , C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinila, C_{1-4} alquilsulfonila, benziltio, acetila, nitro ou ciano ou fenila, fenil C_{1-4} alquila o fenil- C_{1-4} alcóxi cada grupo fenila do mesmo estando opcionalmente substituído por halogênio, CF_3 , C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alcóxi;

- R_{2f} é H, halogênio, trihalometila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-7} alquila, fenetila ou benzilóxi;

R_{3f} H, halogênio, CF_3 , OH, C_{1-7} alquila, C_{1-4} alcóxi, benzilóxi ou C_{1-4} alcóximetila;

cada um de R_{4f} e R_{5f} , independentemente é H ou um resíduo de fórmula

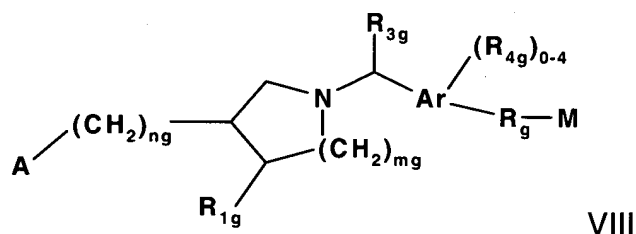


em que cada um de R_{8f} e R_{9f} , independentemente, é H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por halogênio e

n_f é um número inteiro de 1 a 4;

ou um sal, solvato ou hidrato farmacológico dos mesmos;

- 5 - Compostos como divulgados na WO 03/062252 A1, por exemplo, um composto de fórmula VIII

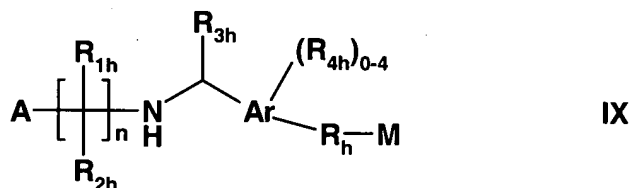


em que

- Ar é fenila ou naftila; cada um de m_g e n_g independentemente é 0 ou 1; A é selecionado entre COOH , PO_3H_2 , PO_2H , SO_3H , $\text{PO}(\text{C}_{1-3}\text{alquil})\text{OH}$ e 1H-tetrazol-5-ila; cada um de R_{1g} e R_{2g} independentemente é H, halogênio, OH, COOH ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por halogênio; R_{3g} é H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por halogênio ou OH; cada R_{4g} independentemente é halogênio ou opcionalmente C_{1-4} alquila substituída por halogênio ou C_{1-3} alcóxi e cada um de R_g e M tem um dos significados como
- 15 indicado para B e C, respectivamente, na WO 03/062252A1;

ou um sal, solvato ou hidrato farmacológico dos mesmos;

-Compostos como divulgados na WO 03/062248 A2, por exemplo, a composto de fórmula IX



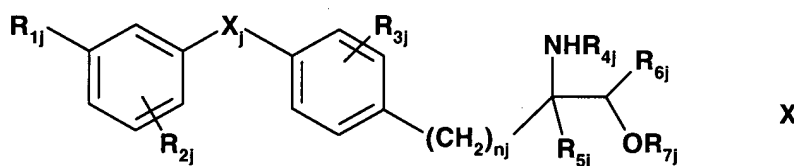
- em que Ar é fenila ou naftila; n é 2,3 ou 4; A é COOH , 1H-tetrazol-5-ila, PO_3H_2 , PO_2H_2 , $-\text{SO}_3\text{H}$ ou $\text{PO}(\text{R}_{5h})\text{OH}$ em que R_{5h} é selecionado entre C_{1-4} alquila, hidróxi C_{1-4} alquila, fenila, $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ alcóxi e $-\text{CH}(\text{OH})$ -fenila em que a
- 20

dita fenila ou porção fenila é opcionalmente substituído; cada um de R_{1h} e R_{2h} independentemente é H, halogênio, OH, COOH ou opcionalmente C_{1-6} alquila ou fenila halogênio substituído;

R_{3h} é H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por halogênio e/ou OH; cada R_{4h} independentemente é halogênio, OH, COOH, C_{1-4} alquila, $S(O)_{0,1 \text{ ou } 2}$ C_{1-3} alquila, C_{1-3} alcóxi, C_{3-6} cicloalcóxi, arila ou aralcóxi, em que as porções alquila podem opcionalmente ser substituídas por 1-3 halogênios e cada um de R_h e M tem um dos significados como indicado para B e C, respectivamente, em WO 03/062248A2

ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos.

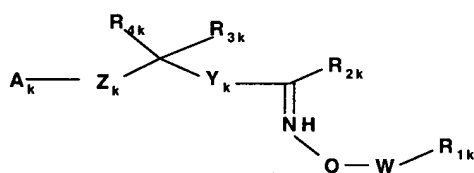
- Compostos como divulgados na WO 04/026817A, por exemplo, compostos de fórmula X



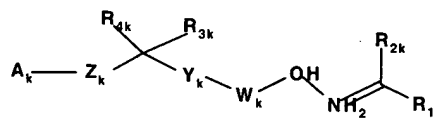
em que

R_{1j} é halogênio, trihalometila, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulifinila, C_{1-4} alquil-sulfonila, aralquila, fenóxi ou aralquilóxi opcionalmente substituído, R_{2j} é H, halogênio, trihalometila, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, aralquila ou aralquilóxi, R_{3j} é H, halogênio, CF_3 , C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquiltio ou benzilóxi, R_{4j} é H, C_{1-4} alquila, fenila, benzila ou benzoíla opcionalmente substituída ou C_{1-5} acila alifático inferior, R_{5j} é H, monohalometila, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi metila, C_{1-4} alquil-tiometila, hidroxietila, hidroxipropila, fenila, aralquila, C_{2-4} alquenila ou alquinila, cada um de R_{6j} e R_{7j} , independentemente, é H ou C_{1-4} alquila, X_j é O, S, SO ou SO_2 e n_j é um número inteiro de 1 a 4 ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

- Compostos como divulgados na WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 ou WO 05/113330, por exemplo, compostos de fórmula XIa ou XIb



X Ia



X Ib

em que

A_k é COOR_{5k} , $\text{OPO}(\text{OR}_{5k})_2$, $\text{PO}(\text{OR}_{5k})_2$, $\text{SO}_2\text{OR}_{5k}$, $\text{POR}_{5k}\text{OR}_{5k}$ ou 1 *H*-tetrazol-5-ila, R_{5k} sendo H ou C_{1-6} alquila;

W_k é uma ligação, C_{1-3} alquilenos ou C_{2-3} alquenileno;

5 Y_k é C_{6-10} arila ou C_{3-9} heteroarila, opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais selecionados entre halogênio, OH, NO_2 , C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi; C_{1-6} alquila halo-substituído e C_{1-6} alcóxi halo-substituído;

Z_k é um grupo heterocíclico como indicado na WO 04/103306A, por exemplo, azetidina;

10 R_{1k} é C_{6-10} arila ou C_{3-9} heteroarila, opcionalmente substituída por C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{6-10} aril C_{1-4} alquila, C_{3-9} heteroarila, C_{3-9} heteroaril C_{1-4} alquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquil C_{1-4} alquila,

C_{3-8} heterocicloalquila ou C_{3-8} heterocicloalquil C_{1-4} alquila; em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R_{1k} pode ser substituída por 1 a 5 grupos selecionados entre halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} alquila ou $-\text{C}_{1-6}$ alcóxi halo-substituído;

R_{2k} é H, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila halo substituído e

20 cada um de R_{3k} ou R_{4k} , independentemente, é H, halogênio, OH, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi ou C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi halo-substituído;

e os derivados de N-óxido dos mesmos ou pró-fármacos dos mesmos, ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo.

25 Os compostos de formulas I a X Ib podem existir em forma livre ou de sal. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmulas I a VI incluem sais com ácidos inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato e sulfato, sais com ácidos orgânicos, tais como sais acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanossulfonato e benzenossul-

fonato ou, quando apropriado, sais com metais tais como sais de sódio, de potássio, de cálcio e de alumínio com aminas, tais como trietilamina e sais com amino ácidos dibásicos, tal como lisina. Exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmulas VII e X incluem sais com

5 ácidos inorgânicos, tais como cloridrato e bromidrato, sais com ácidos orgânicos, tais como sais acetato, trifluoroacetato, citrato, tartarato, metanossulfonato e benzenossulfonato. Os compostos e sais da combinação da presente invenção abrangem as formas hidrato e solvato.

Acila como indicado acima pode ser um resíduo $R_Y\text{-CO-}$ em que

10 R_Y é C_{1-6} alquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila ou fenil- C_{1-4} alquila. A não ser se for afirmado de outra maneira, alquila, alcóxi, alquenila ou alquinila podem ser retos ou ramificados.

Arila pode ser fenila ou naftila, preferivelmente fenila.

Quando nos compostos de fórmula I a cadeia de carbono como

15 R_1 for substituída, ela é preferivelmente substituída por halogênio, nitro, amino, hidróxi ou carbóxi. Quando a cadeia de carbono for interrompida por um fenileno opcionalmente substituído, a cadeia de carbono é preferivelmente não-substituída. Quando o grupamento fenileno for substituído, ele é preferivelmente substituído por halogênio, nitro, amino, metóxi, hidróxi ou carbóxi.

20 Os compostos de fórmula I preferidos são aqueles em que R_1 é C_{13-20} alquila, opcionalmente substituída por nitro, halogênio, amino, hidróxi ou carbóxi e, mais preferivelmente aqueles em que R_1 é fenilalquila substituída por cadeia C_{6-14} -alquila opcionalmente substituída por halogênio e a porção alquila é um C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por hidróxi. Mais preferivelmente,

25 R_1 é fenil- C_{1-6} alquila substituída na fenila por uma cadeia C_{6-14} -alquila reta ou ramificada, preferivelmente reta. A cadeia C_{6-14} -alquila pode estar em orto, meta ou para, preferivelmente em para.

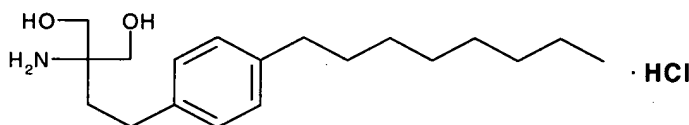
Preferivelmente cada um de R_2 a R_5 é H.

Na fórmula acima de V "grupo heterocíclico" representa um grupo

30 heterocíclico de 5 a 7 elementos que tem 1 a 3 heteroátomos selecionados entre S, O e N. Exemplos de tais grupos heterocíclicos incluem os grupos heteroarila indicados acima e os compostos heterocíclicos correspon-

dentes a grupos heteroarila parcialmente ou completamente hidrogenados, por exemplo, furila, tienila, pirrolila, azepinila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, piranila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, tetrahidropiranila, morfolinila, tiomorfolinila, pirrolidinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila, piperazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, tiazolidinila ou pirazolidinila. Os grupos heterocíclicos preferidos são grupos heteroarila de 5 ou 6 elementos e o grupo heterocíclico mais preferido é um grupo morfolinila, tiomorfolinila ou piperidinila.

Um composto de fórmula I preferido é o 2-amino-2-tetradecil-1,3-propanodiol. Um receptor agonista S1P de fórmula I é FTY720 particularmente preferido, isto é, o 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil] propano-1,3-diol em forma livre ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável (citada aqui a seguir como Composto A), por exemplo, o cloridrato, como apresentado:



Um composto de fórmula II preferido é um em que cada um de R'_2 a R'_5 é H e m é 4, isto é, o 2-amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil) fenil] etil} propano-1,3-diol, em forma livre ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável (citada aqui a seguir como Composto B), por exemplo, o cloridrato

Um composto de fórmula III preferido é um em que W é CH_3 , cada um de R''_1 a R''_3 é H, Z_2 é etileno, X é heptilóxi e Y é H, isto é, 2-amino-4-(4-heptiloxifenil)-2-metil-butanol, em forma livre ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável (citada aqui a seguir como Composto C), por exemplo, o cloridrato. O enantiômero R é particularmente preferido.

Um composto de fórmula IVa preferido é o FTY720-fosfato (R_{2a} é H, R_{3a} é OH, X_a é O, R_{1a} e R_{1b} são OH). Um composto de fórmula IVb preferido é o Composto C-fosfato (R_{2a} é H, R_{3b} é OH, X_a é O, R_{1a} e R_{1b} são OH, Y_a é O e R_{4a} é heptila). Um composto de fórmula V preferido é o Composto B- fosfato.

Um composto de fórmula VI preferido é o (2R)-2-amino-4-[3-(4-ciclohexiloxibutil)-benzo [b] tien-6-il]-2-metilbutan-1-ol.

Um composto de fórmula VII preferido é, por exemplo, o 2-amino-2-[4-(3-benziloxifenóxi)-2-clorofenil]etil-1,3-propano-diol, o 2-amino-2-
5 [4-(benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propano-diol, o 2-amino-2-[4-(3-benziloxifenóxi)-2-clorofenil]propil-1,3-propano-diol ou o 2-amino-2-[4-(benziloxifeniltio)-2-clorofenil] propil-1,3-propano-diol.

Um composto de fórmula X preferido é, por exemplo, o 2-amino-4-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutano-1-ol ou o 2-amino-4-[4-(3-
10 benziloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutano-1-ol.

Um composto de fórmula XIa preferido é, por exemplo, o ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico ou um pró-fármaco do mesmo.

Os vários receptores agonistas S1P conhecidos apresentam si-
15 milaridades estruturais, que resultam em problemas relacionados no fornecimento de uma formulação adequada para administração oral.

Há uma necessidade de um receptor modulador ou agonista S1P que contenha formulação oral que possa ser facilmente engolida, por exemplo, por crianças, pacientes em um estado de saúde difícil de engolir
20 devido às suas doenças ou pacientes idosos. Uma dosagem líquida é especialmente preferida para tais pacientes por causa da facilidade com que ela pode ser engolida e assim os pacientes podem estar mais inclinados a concordar com a sua instrução de medicação. Adicionalmente, uma formulação líquida fornece flexibilidade na dosagem de mg/kg.

25 No entanto, foi observado que as composições na forma de soluções aquosas que compreendem um receptor modulador ou agonista S1P ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo levam a depósitos cristalinos do fármaco seja logo depois da preparação ou durante armazenagem.

30 Além disso, quando se formula um fármaco para administração oral a pacientes pediátricos, fica-se limitado a um menor número de excipientes adequados, por exemplo, tal que uma composição devia preferivel-

mente ser isenta de etanol.

Foi agora descoberto que as composições na forma de um concentrado para diluição que compreende propileno glicol e opcionalmente glicerina são fisicamente estáveis durante extensos períodos de tempo, por exemplo, mais do que seis meses à temperatura ambiente.

Conseqüentemente, o presente pedido de patente fornece um concentrado para diluição que compreende um receptor modulador ou agonista S1P ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, propileno glicol e, opcionalmente, glicerina.

O concentrado para diluição da invenção preferivelmente contém aproximadamente 5 a 20% em peso de receptores agonistas S1P, mais preferivelmente aproximadamente 7 a 15%, por exemplo, aproximadamente 10% em peso, baseado no peso total da composição.

A quantidade de glicerina no concentrado para diluição da invenção está tipicamente na faixa de desde 0 até 35%, por exemplo, 1 a 35%, por exemplo, aproximadamente 5 a 25% em peso, baseado no peso total da composição.

A quantidade de propileno glicol no concentrado para diluição da invenção está tipicamente na faixa de desde aproximadamente 65 até 100%, por exemplo, aproximadamente 65 até 99%, por exemplo, 75 a 95% em peso, baseado no peso total da composição.

A razão de glicerina (quando presente) para propileno glicol no concentrado para diluição da invenção tipicamente está entre aproximadamente 5:95 e aproximadamente 25:75, por exemplo, aproximadamente 5:95, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, preferivelmente aproximadamente 25:75.

Preferivelmente, o concentrado para diluição da invenção apresenta um comportamento de escoamento para permitir a dosagem com uma seringa.

O concentrado para diluição da invenção pode compreender um ou mais outros excipientes, por exemplo, um outro solvente ainda, um sabor e/ou um conservante.

Preferivelmente, os concentrados da presente invenção são i-

sentos de etanol.

Os sabores adequados incluem sabores cítricos inclusive de cereja, morango, uva, ponche, tutti-frutti, por exemplo, como disponível pela Firmenich Inc.. A quantidade de sabor no concentrado para diluição da invenção está na faixa de 0 a 0,5% em peso, baseado no peso total da composição.

Um conservante adequado inclui um derivado do ácido hidróxi-benzóico, por exemplo, metil-, propil- ou butil-parabeno. A quantidade de conservante no concentrado para diluição da invenção está na faixa de 0,05 até 0,13% em peso, baseado no peso total da composição.

O concentrado para diluição da invenção pode ser produzido por processos padronizados, por exemplo, por mistura convencional. Os procedimentos que podem ser usados são conhecidos na técnica, por exemplo, aqueles descritos em L. Lachman e outros, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ª. Ed., 1986, H. Sucker e outros, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4ª. Ed. (Springer Verlag, 1971) e Remington's Pharmaceutical Sciences, 13ª. Ed., (Mack Publ., Co., 1970) ou edições posteriores.

Em um aspecto, a presente invenção refere-se a um processo para a produção de um concentrado da invenção que compreende a dissolução de um receptor modulador ou agonista S1P ou de um sal farmacêticamente aceitável do mesmo e, opcionalmente, um outro solvente, um sabor e/ou um conservante em propileno glicol e adição de glicerina.

Antes da administração, a quantidade necessária de concentrado da invenção é dosada, por exemplo, com uma seringa e diluída com um veículo.

Os veículos para diluição incluem água, água gaseificada, sucos de frutas, por exemplo, de laranja ou de maçã, refrigerantes gasosos tais como os de cola, suco de lima e limonada.

A proporção de concentrado para veículo de diluição pode ser de desde 1:1 até mais do que 1:10; preferivelmente é mais do que 1:10.

Em um outro aspecto, a presente invenção também fornece um

kit farmacêutico que compreende o concentrado e o veículo de diluição.

A solução farmacêutica assim formada pode ser preferivelmente usada imediatamente ou dentro de um breve período de tempo depois de ter sido formada, por exemplo, dentro de quatro horas.

5 Os concentrados da presente invenção ou as soluções farmacêuticas resultantes da diluição são úteis, sozinhos ou em combinação com outros agentes ativos, para o tratamento e a prevenção de doenças, por exemplo, como divulgados na US 5.604.229, na WO 97/24112, na WO 01/01978, na US 6.004.565, na US 6.274.629 e na JP-14316985 para os compostos de fórmula I, por exemplo, na WO 03/29184 e na WO 03/29205 para os compostos de fórmula VII, na WO 04/026817A para os compostos de fórmula X ou na WO 04/103306A, na WO 05/000833, na WO 05/103309 ou na WO 05/113330 para os compostos of fórmulas Xla e Xlb, cujos teores são aqui incorporados como referência.

15 Em um concentrado da invenção ou a solução farmacêutica resultante da diluição é útil para:

a) tratamento e prevenção de rejeição de transplante de órgão ou de tecido, por exemplo para o tratamento dos receptores de coração, pulmão, coração-pulmão combinados, fígado, rim, pâncreas, pele ou em transplantes de córnea e para a prevenção de doença do enxerto-versus-hospedeiro, tal como às vezes ocorre depois de transplante de medula óssea; particularmente no tratamento de rejeição aguda ou crônica de alo- e xenoenxerto

25 ou no transplante de células produtoras de insulina, por exemplo, células de ilhota pancreática;

b) tratamento e prevenção de doença auto-imune ou de condições inflamatórias, por exemplo, esclerose múltipla, artrite (por exemplo, artrite reumatóide), doenças inflamatórias do intestino, hepatite etc.;

30 c) tratamento e prevenção de miocardite viral e de doenças virais causadas por miocardite viral, inclusive hepatite e AIDS.

O concentrado para diluição, ou a solução farmacêutica obtida partindo do mesmo, pode ser administrado a um paciente que necessite i-

munossupressão, em uma quantidade que é terapeuticamente eficaz, por exemplo, contra uma doença ou um estado de saúde que possa ser tratado pela administração do receptor modulador ou agonista S1P. A quantidade exata de receptor modulador ou agonista S1P ou de sal farmacêuticamente aceitável do mesmo a ser administrada pode variar amplamente. A dose pode depender do composto em particular, da taxa de administração, da concentração do concentrado em particular ou da solução farmacêutica empregada, da natureza da doença ou condição que está sendo tratada e do sexo, da idade e do peso do corpo do paciente. A dose também pode depender da existência, da natureza e da extensão de quaisquer efeitos colaterais adversos que possam acompanhar a administração do concentrado ou da formulação farmacêutica. Tipicamente, uma dose de 0,5 a 5 mg de receptor modulador ou agonista S1P, por exemplo, Composto A, pode ser administrada a um paciente, criança ou adulto que tenha dificuldades para engolir.

O concentrado para diluição ou a respectiva solução farmacêutica pode ser usado em combinação com outro (s) esteróide (s) imunossupressor (es), tais como prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona e similares ou com um agente antiinflamatório não esteroideal. A administração de uma combinação de agentes ativos pode ser simultânea ou consecutiva, com qualquer um dos agentes ativos sendo administrado em primeiro lugar. A dosagem dos agentes ativos de um tratamento em combinação pode depender da eficiência e do sítio de ação de cada agente ativo, assim como dos efeitos sinérgicos entre os agentes usados para a terapia em combinação.

Um concentrado ou solução farmacêutica preferido para administração oral, é um que compreende o cloridrato de Composto A, como receptor modulador S1P, por exemplo, para uso no tratamento de esclerose múltipla.

A invenção será agora descrita com referência às seguintes modalidades específicas, sem limitação alguma.

Exemplos 1 a 3

	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3
Cloridrato de Composto A	11,12 mg	11,12 mg	5,56 mg
Glicerina	250 mg	10 mg	350 mg
Metil paraben	-----	0,5 mg	-----
Sabor Tutti Frutti	2,5 mg	5 mg	2,5 mg
Propileno glicol	q.s. até 1 ml	q.s. até 1 ml	q.s. até 1 ml

O Composto A, o sabor e o conservante, se presente, são dissolvidos em propileno glicol em quantidades fornecidas na tabela. Então é adicionada glicerina (em uma quantidade fornecida na tabela) à dita solução.

- 5 A composição é estável durante pelo menos seis meses à temperatura ambiente.

Antes da administração, aproximadamente 0,05 ml até 1 ml do concentrado são diluídos com aproximadamente 10 ml ou mais de água, sucos de fruta ou bebida gasosa.

- 10 Seguindo-se o procedimento como descrito acima, podem ser preparadas as seguintes composições:

Exemplos 4 a 6

	Exemplo 4	Exemplo 5	Exemplo 6
Cloridrato de Composto A	2,78 mg	2,78 mg	1,39 mg
Glicerina	250 mg	10 mg	350 mg
Metil paraben	-----	0,5 mg	-----
Sabor Tutti Frutti	2,5 mg	5 mg	2,5 mg
Propileno glicol	q.s. até 1 ml	q.s. até 1 ml	q.s. até 1 ml

As mesmas formulações como divulgadas acima podem ser preparadas sem sabor ou com um outro sabor.

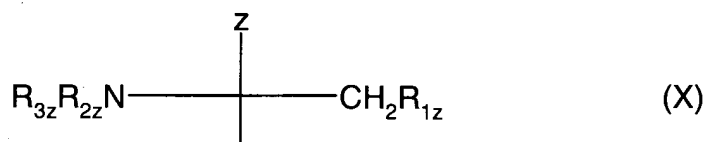
- 15 As mesmas formulações como divulgadas acima podem ser preparadas sem glicerina.

REIVINDICAÇÕES

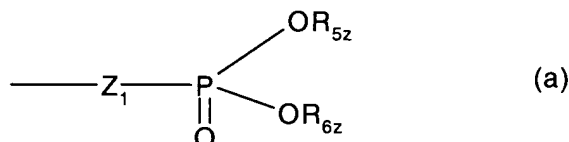
1. Concentrado para diluição que compreende um receptor modulador ou agonista S1P ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e propileno glicol.

5 2. Concentrado de acordo com a reivindicação 1, que também compreende glicerina.

3. Concentrado de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o receptor modulador ou agonista S1P é um composto que compreende um grupo de fórmula X



10 em que Z é H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, fenila substituída por OH, C₁₋₆ alquila substituída por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, C₃₋₈ cicloalquila, fenila e fenila substituída por OH, ou CH₂-R_{4z} em que R_{4z} é OH, acilóxi ou um resíduo de fórmula (a)



em que Z₁ é uma ligação direta ou O, preferivelmente O;

15 cada um de R_{5z} e R_{6z}, independentemente, é H, ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 átomos de halogênio;

R_{1z} é OH, acilóxi ou um resíduo de fórmula (a) e cada um de R_{2z} e R_{3z} independentemente, é H, C₁₋₄ alquila ou acila

ou a sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20 4. Concentrado de acordo com a reivindicação 1 ou 2, que compreende um receptor modulador ou agonista S1P selecionado entre 2-amino-2-[2-(4-octilfeniletíl)] propano-1,3-diol, 2-amino-2-[4-(benziloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-1,3-propano-diol ou um fosfato correspondente do mesmo e ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-
25 azetidina-3-carboxílico ou a sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Concentrado de acordo com a reivindicação 2, que compreende glicerina e propileno glicol em uma proporção de aproximadamente 5:95 até aproximadamente 25:75.

5 6. Concentrado de acordo com a reivindicação 1 ou 2, que é diluído com um veículo em uma proporção de desde 1:1 até mais do que 1:10 antes da administração.

7. Solução farmacêutica que compreende um concentrado como definido em qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, diluído com um veículo em uma proporção de desde 1:1 até mais do que 1:10.

10 8. Solução farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, para administração oral.

9. Uso de um concentrado como definido na reivindicação 1 ou 2, para a preparação de um medicamento para o tratamento de um sujeito que necessite imunossupressão.

15 10. Processo de tratamento de um sujeito que necessite imunossupressão, que compreende a administração ao sujeito de um concentrado como definido na reivindicação 1 ou 2, que é diluído com um veículo em uma proporção de desde 1:1 até mais do que 1:10 antes da administração.

RESUMO

Patente de Invenção: "**FORMULAÇÕES LÍQUIDAS**".

- 5 A presente invenção refere-se a um concentrado para diluição que compreende um receptor modulador ou agonista S1P ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, propileno glicol e opcionalmente glicerina. Esta formulação é adaptada para pacientes com dificuldade de engolir.