



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

(11) PI 0707559-6 B1



(22) Data do Depósito: 08/02/2007

(45) Data de Concessão: 12/01/2021

(54) Título: POLIMORFO DE FORMA I DO SAL DE ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1- [2- (2- CLORO- 4- {(R)- 2- HIDRÓXI- 2- (8- HIDRÓXI- 2- OXO- 1,2- DIIDROQUINOLIN- 5- IL) ETILAMINO] METIL]- 5- METOXIFENILCARBAMOIL) ETIL] PIPERIDIN- 4- IL ÉSTER DE ÁCIDO BIFENIL- 2- IL- CARBÂMICO, SEU PROCESSO DE PREPARO E USOS

(51) Int.Cl.: C07D 401/12; A61K 31/4709.

(30) Prioridade Unionista: 10/02/2006 GB 0602778.3.

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED.

(72) Inventor(es): RESHMA CHUDASAMA; ANDREW KENNEDY; LEANDA JANE KINDON; FRANCK PATRICK MALLET.

(86) Pedido PCT: PCT EP2007051196 de 08/02/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/090859 de 16/08/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/08/2008

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, MÉTODOS PARA TRATAR UM DISTÚRBO PULMONAR, PARA PRODUZIR BRONCODILATAÇÃO EM UM PACIENTE, E PARA TRATAR DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA OU ASMA, USOS DE UM COMPOSTO E DE UMA COMBINAÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO. Um sal de ácido succínico de 1- [2-(2-cloro-4- {[(r)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino] metil]-5 -metoxifenil-carbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico e ou um solvato do mesmo, para uso no tratamento de distúrbios pulmonares".

POLIMORFO DE FORMA I DO SAL DE ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1-[2-(2-CLORO-4-{{(R)-2-HIDRÓXI-2-(8-HIDRÓXI-2-OXO-1,2-DIIDROQUINOLIN-5-IL) ETILAMINO] METIL}}-5-METOXIFENILCARBAMOIL) ETIL] PIPERIDIN-4-IL ÉSTER DE ÁCIDO BIFENIL-2-IL-CARBÂMICO, SEU PROCESSO DE PREPARO E USOS

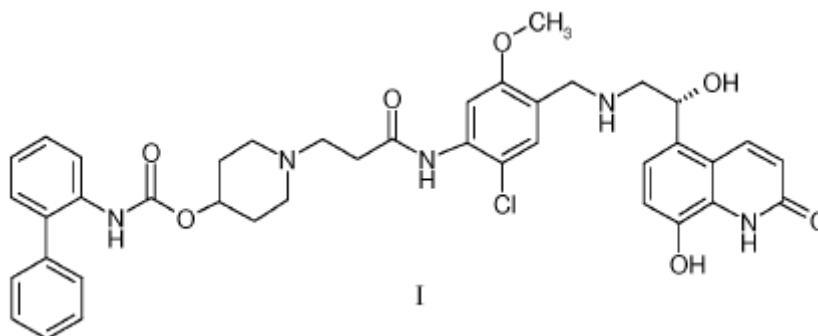
FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se a um novo sal do ácido succínico de um composto de bifenila, em particular formas de estado sólido cristalinas do sal do ácido succínico. Espera-se que o composto de bifenila seja útil como um ácido terapêutico para tratar distúrbios pulmonares. Esta invenção também refere-se a composições farmacêuticas compreendendo o sal ou preparado deste sal, processos e intermediários para preparar o sal e métodos de utilizar o sal para tratar um distúrbio pulmonar.

Estado da técnica

[0002] O Pedido de Patente Internacional No. PCT/US2004/004449, publicação no. WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, South San Francisco, Califórnia, US), descreve novos compostos de bifenila, que são úteis como agentes terapêuticos para tratar distúrbios pulmonares, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e asma. Em particular, o composto 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico é especificamente descrito nestes pedidos como possuindo atividade tanto antagonista muscarínica como agonista do receptor adrenérgico β_2 . A estrutura química de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico é representada pela fórmula I:



[0003] Agentes terapêuticos para tratar distúrbios pulmonares são vantajosamente administrados diretamente dentro do trato respiratório por inalação. A este respeito, diversos tipos de dispositivos de inalação farmacêutica foram desenvolvidos para administrar agentes terapêuticos por inalação, incluindo inaladores de pó seco (DPI), inaladores de dose medida (MDI) e inaladores nebulizadores. Quando preparando composições e formulações farmacêuticas para uso em tais dispositivos, é altamente desejável ter-se uma forma cristalina do ácido terapêutico que não seja higroscópica nem deliquescente e que tenha um ponto de fusão relativamente elevado (isto é, maior do que cerca de 150°C), desse modo permitindo que o material seja micronizado sem decomposição significativa ou perda da cristalinidade. O Pedido de Patente Internacional no. PCT/US2004/004449, publicação no. WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, South San Francisco, Califórnia, US), na página 135, como Exemplo 35, descreve a preparação do composto de fórmula I, como o sal de ditrifluoroacetato, em uma forma liofilizada.

[0004] O Pedido de Patente Internacional no. PCT/US2005/029013, publicação no. WO 2006/023454, depositado em 15 de agosto de 2005 (Theravance Inc, South San Francisco, Califórnia, US), descreve sais do ácido 1,2-etanodissulfônico cristalinos do composto de fórmula I.

[0005] Permanece a necessidade de identificar outras formas de sal estáveis, não-deliquescentes, cristalinas do composto de fórmula I, que tenham um nível aceitável de higroscopicidade e um ponto de fusão relativamente elevado.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0006] A presente invenção fornece um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, em particular uma sua forma de estado sólido cristalina, ou um solvato do mesmo.

[0007] Em uma forma de realização, uma forma cristalina do sal da presente invenção, a seguir referido como Forma 1, tem um ponto de fusão maior do que cerca de 170°C e foi constatado não ser deliquescente, mesmo quando exposto à umidade atmosférica. Outras formas de sal cristalinas, a seguir referidas como Forma 2 e 3, foram também identificadas.

[0008] Entre outros usos, um sal do ácido succínico do composto de fórmula I é útil para preparar composições farmacêuticas que são esperadas serem úteis para tratar distúrbios pulmonares. Portanto, em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um carreador farmacêuticamente aceitável e um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, em particular uma sua forma de estado sólido cristalino, ou um solvato do mesmo.

[0009] Em uma forma de realização particular, a composição farmacêutica desta invenção compreende ainda um agente anti-inflamatório esteroidal, tal como um cortecosteróide; um antagonista muscarínico ou um inibidor da fosfodiesterase-4; ou uma combinação dos mesmos.

[0010] Em outra forma de realização, esta invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo uma solução salina isotônica aquosa, compreendendo um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico,

em que a solução tem um pH na faixa de cerca de 4 em torno de 6.

[0011] Em ainda outra forma de realização, esta invenção provê uma combinação compreendendo:

(a) um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil)]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, em particular uma sua forma de estado sólido cristalina, ou um solvato do mesmo; e

(b) um agente anti-inflamatório esteroideal.

[0012] O composto de fórmula I tem atividade tanto antagonista muscarínica como agonista do receptor adrenérgico β_2 . Portanto, um sal do ácido succínico desta invenção é esperado ser útil como um ácido terapêutico para tratar distúrbios pulmonares, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica.

[0013] Desta maneira, em um de seus aspectos de método, esta invenção fornece um método para tratar um distúrbio pulmonar, o método compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil)]-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico ou um solvato do mesmo.

[0014] Adicionalmente, em outro de seus aspectos de método, esta invenção fornece um método para produzir broncodilatação em um paciente, o método compreendendo administrar ao paciente, por inalação, uma quantidade produtora de broncodilatação de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil)]-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico ou um solvato do mesmo.

[0015] Esta invenção também fornece um método para tratar doença

pulmonar obstrutiva crônica ou asma, o método compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico ou um solvato do mesmo.

[0016] Esta invenção é também dirigida a processos para preparar um sal do ácido succínico do composto de fórmula I, em particular uma sua forma cristalina.

[0017] Portanto, esta invenção fornece um processo para preparar um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico ou um solvato do mesmo; o processo compreendendo contactar 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster com ácido succínico.

[0018] Esta etapa de formação de sal pode ser convenientemente realizada usando-se a correspondente base livre, preparada do correspondente precursor protegido por triálquil sililóxi, sem a necessidade de isolamento total do intermediário de base livre.

[0019] Esta invenção é também dirigida a um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico ou uma sua forma de estado sólido cristalina, ou um solvato do mesmo, para uso em terapia ou como um medicamento.

[0020] Adicionalmente, esta invenção é direcionada ao uso de a sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, ou uma sua forma de estado sólido

cristalina, ou um solvato do mesmo para a manufatura de um medicamento; especialmente para a manufatura de um medicamento para o tratamento de um distúrbio pulmonar.

[0021] Esta invenção é também dirigida ao uso de:

(a) um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil])-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, ou uma sua forma de estado sólido cristalina, ou um solvato do mesmo; e

(b) um agente anti-inflamatório esteroideal;

na manufatura de um medicamento para o tratamento de um distúrbio pulmonar.

[0022] Esta invenção é também dirigida a um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil])-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, ou uma sua forma de estado sólido cristalina, ou um solvato do mesmo, em forma micronizada; e a composições farmacêuticas compreendendo um carreador farmacêuticamente aceitável e um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil])-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, ou uma sua forma de estado sólido cristalina, ou um solvato do mesmo, em forma micronizada.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0023] Vários aspectos da presente invenção são ilustrados por referência aos desenhos anexos.

[0024] A Figura 1 mostra um traço de calorimetria por varredura diferencial (DSC) para uma amostra de uma primeira forma de estado sólido cristalina de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil])-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico desta

invenção, a seguir referida como Forma 1.

[0025] A Figura 2 mostra um traço de calorimetria por varredura diferencial (DSC) para uma amostra de uma segunda forma de estado sólido cristalina de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico desta invenção, a seguir referida como Forma 2.

[0026] A Figura 3 mostra um traço de calorimetria por varredura diferencial (DSC) para uma amostra de uma terceira forma de estado sólido cristalina of um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico desta invenção, a seguir referida como Forma 3.

[0027] A Figura 4 mostra a padrão de difração em pó para raio-x (XRPD) de uma amostra de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico cristalino (Forma 1).

[0028] A Figura 5 mostra um padrão de difração em pó para raio-x (XRPD) de uma amostra de sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico cristalina (Forma 2).

[0029] A Figura 6 mostra um padrão de difração em pó para raio-x (XRPD) de uma amostra de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico cristalina (Forma 3).

[0030] A Figura 7 mostra espectros de absorção de infravermelho (IR)

de uma amostra de sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil})-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico cristalina (Forma 1).

[0031] A Figura 8 mostra espectros de absorção de infravermelho (IR) de uma amostra de sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil})-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico cristalina (Forma 2).

[0032] A Figura 9 mostra espectros de absorção de infravermelho (IR) de uma amostra de sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil})-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico cristalina (Forma 3).

[0033] A Figura 10 mostra um perfil de Sorção Dinâmica de Vapor de uma amostra do sal de succinato cristalino (Forma 1).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0034] Esta invenção fornece um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil})-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, em particular suas formas de estado sólido cristalinas (polimorfos) e incluindo seus solvatos. O sal do ácido succínico cristalino da presente invenção pode estar presente como uma ou mais formas diferentes formas distintas de estado sólido cristalinas. A presente invenção abrange todas tais formas de estado sólido.

[0035] Em uma forma de realização, a presente invenção fornece uma primeira forma cristalina de estado sólido do sal do ácido succínico do composto de fórmula I: sua Forma 1.

[0036] Em uma forma de realização, a presente invenção fornece uma

segunda forma cristalina de estado sólido do sal do ácido succínico do composto de fórmula I: sua Forma 2.

[0037] Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece uma terceira forma cristalina de estado sólido do sal do ácido succínico do composto de fórmula I: sua Forma 3.

[0038] O ácido terapêutico ativo destes sais (isto é, do composto de fórmula I) contém um centro quiral tendo a configuração (*R*). Entretanto, deve ser entendido por aqueles hábeis na técnica que pequenas quantidades do estereoisômero (*S*) podem estar presentes nas composições desta invenção, a menos que de outro modo indicado, desde que qualquer utilidade da composição, como um todo, não seja eliminada pela presença de tal isômero.

[0039] O composto de fórmula I foi designado usando-se o software AutoNom (MDL, San Leandro, Califórnia), comercialmente disponível.

Definições

[0040] Quando descrevendo os compostos, composições, métodos e processos desta invenção, os seguintes termos têm os seguintes significados, a menos que de outro modo indicado.

[0041] A expressão “ponto de fusão”, como aqui usada, significa a temperatura de início da fusão, como observado por calorimetria por varredura diferencial.

[0042] A expressão “forma micronizada” significa uma forma de partículas em que pelo menos cerca de 90% das partículas têm um diâmetro menor do que cerca de 10 μm .

[0043] O termo “solvato” significa um complexo ou agregado formado por uma ou mais moléculas de soluto, isto é, um sal do ácido succínico do composto de fórmula I e uma ou mais moléculas de um solvente. Tais solvatos tipicamente têm uma relação molar substancialmente fixa de soluto e solvente. Este termo também inclui clatratos, incluindo clatratos com água. Solventes representativos incluem, por meio de exemplo, água, metanol,

etanol, isopropanol, ácido acético e similares. Quando o solvente for água, o solvato formado é um hidrato.

[0044] A expressão “quantidade terapeuticamente eficaz” significa uma quantidade suficiente para realizar tratamento quando administrada a um paciente em necessidade de tratamento.

[0045] O termo “tratamento”, como aqui usado, significa o tratamento de uma doença ou condição médica (tal como COPD) em um paciente, tal como um mamífero (particularmente um humano), que inclui:

(a) evitar que a doença ou condição médica ocorra, isto é, tratamento profilático de um paciente;

(b) melhorar a doença ou condição médica, isto é, eliminar ou provocar a regressão da doença ou condição médica em um paciente;

(c) suprimir a doença ou condição médica, isto é, diminuir ou deter o desenvolvimento da doença ou condição médica em um paciente; ou

(d) aliviar os sintomas da doença ou condição médica em um paciente.

[0046] A expressão “forma de dosagem unitária” refere-se a uma unidade fisicamente distinta, adequada para dosar um paciente, isto é, cada unidade contendo uma predeterminada quantidade de um sal da invenção, calculada para produzir o desejado efeito terapêutico sozinha ou em combinação com uma ou mais das unidades adicionais. Por exemplo, tais formas de dosagem unitárias podem ser cápsulas de inalador de pó seco ou tiras de blísteres, uma dose medida de um inalador de dose medida, cápsulas, tabletes, pílulas e similares.

Sais de Ácido Succínico da Invenção

[0047] Um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenil-carbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico desta invenção pode ser preparado de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-

2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenil-carbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico e ácido succínico.

[0048] Um sal do ácido succínico desta invenção tipicamente contém entre cerca de 0,90 e cerca de 1,10 equivalentes molares de ácido succínico por equivalente molar do composto de fórmula I; incluindo entre cerca de 0,95 e cerca de 1,05 equivalentes molares de ácido succínico por equivalente molar do composto de fórmula I. Em uma forma de realização particular, o sal do ácido succínico desta invenção contém cerca de 1 equivalente molar de ácido succínico por equivalente molar do composto de fórmula I.

[0049] A relação molar do ácido succínico para 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico pode ser prontamente determinada por vários métodos disponíveis para aqueles hábeis na técnica. Por exemplo, tais relações molares podem ser prontamente determinadas por ¹H-RMN. Alternativamente, análise elementar pode ser usada para determinar a relação molar.

[0050] 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico pode ser convenientemente preparado do correspondente precursor protegido por 2-terc-(butildimetilsilanilóxi). Este precursor pode ser desprotegido usando-se uma fonte de íon fluoreto, tal como fluoreto de céσιο, com ácido acético, em um solvente tal como metanol. A preparação do precursor protegido por terc-(butildimetilsilanilóxi) é descrita no Pedido de Patente Internacional no. PCT/US2004/004449, publicação no. WO 2004/074246 A2, na página 135, Preparação 98. O ácido succínico é comercialmente disponível, por exemplo, na Sigma-Aldrich Co. Ltd., Gillingham, UK. Em uma forma de realização, o ácido succínico tem uma pureza maior do que ou igual a 99% (como determinado por HPLC).

[0051] Um sal cristalino desta invenção pode ser preparado

contactando-se 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino}metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico com cerca de 0,75 em torno de 1,3 equivalentes molares do ácido succínico. Geralmente, esta reação é conduzida em um diluente inerte, em uma temperatura variando de cerca de 0°C em torno de 60°C; incluindo cerca de 20°C em torno de 55°C, tal como cerca de 25°C em torno de 55°C. Diluentes inertes adequados para esta reação incluem mas não são limitados a metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, etil acetato, tetraidrofurano, diclorometano e similares, ou uma mistura deles, opcionalmente contendo água.

[0052] Em uma forma de realização, o ácido succínico pode ser adicionado como uma solução em um solvente, tal como etanol ou isopropanol, em uma solução de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino}metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico. A solução do sal assim formado é então permitida esfriar durante um período de tempo, opcionalmente com sementeação em uma temperatura intermediária e, opcionalmente, com agitação, para permitir que produto cristalino se forme.

[0053] Em uma outra forma de realização, uma solução de ácido succínico em isopropanol pode ser adicionada em uma solução de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino}metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico em um volume similar de tetraidrofurano, em uma temperatura de cerca de 55°C, esta solução é então esfriada em torno de 45°C, semeada, em seguida mais esfriada em torno de 20°C e deixada agitando durante um período prolongado, por exemplo, cerca de 48 horas, e um produto cristalino é formado.

[0054] Em uma outra forma de realização, uma solução de ácido succínico em isopropanol pode ser adicionada a uma solução de 1-[2-(2-cloro-

4-[[[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil]]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico em cerca de três vezes o volume do tetraidrofurano, em uma temperatura de cerca de 37°C, esta solução então é semeada e em seguida mantida nesta temperatura por cerca de quatro horas, então mais esfriada em torno de 15°C durante um período de diversas horas, por exemplo, cerca de 4 horas e então deixada nesta temperatura, quando produto cristalino é formado. Este processo foi constatado fornecer predominantemente a Forma 3.

[0055] Em uma outra forma de realização, um sal do ácido succínico cristalino pode ser preparado do composto de fórmula I pela adição de uma solução de ácido succínico em etanol em porções em uma solução de 1-[2-(2-cloro-4-[[[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil]]-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico em etanol, em uma temperatura de cerca de 50°C, durante um período de cerca de 4 h, seguido pela adição de água (cerca de 10 a 15% em volume e então ciclagem de temperatura, por exemplo, na faixa de 0 a 40°C, durante um período de diversos dias, por exemplo, 2 a 5 dias, tipicamente cerca de 3 dias. Este processo foi constatado fornecer predominantemente a Forma 1.

[0056] Em uma outra forma de realização, um sal do ácido succínico cristalino pode ser preparado do composto de fórmula I pela adição de uma solução de ácido succínico em porções durante um período de horas, por exemplo, 3 a 7 h, tipicamente cerca de 5 h, em uma suspensão do composto de fórmula 1 em um líquido inerte, tal como metanol ou tetraidrofurano, em uma temperatura elevada, por exemplo, na faixa de 40 a 60°C, tipicamente cerca de 50°C e então submetendo-se a lama resultante a ciclagem de temperatura, por exemplo, através da faixa de 0 a 40°C, durante um período de diversos dias, por exemplo, 3 a 7 dias, tipicamente cerca de 5 dias. Este processo foi constatado fornecer predominantemente a Forma 2 (solvente =

metanol) ou predominantemente a Forma 3 (solvente = THF), dependendo do solvente usado.

[0057] Nos processos precedentes, o produto da desproteção do derivativo protegido por silila do composto de fórmula I pode ser contactado com ácido succínico sem necessidade de isolamento ou purificação total do produto intermediário.

[0058] Observou-se que a pureza do sal cristalino inicialmente preparado pode ser melhorada por recristalização. Além disso, as condições de recristalização podem ser selecionadas, que determinam que Forma do sal é obtida.

[0059] Assim, foi constatado que a Forma 1 pode ser convenientemente preparada por recristalização anti-solvente do sal cristalino inicialmente preparado de THF aquoso, empregando-se um álcool inferior, tal como etanol ou isopropanol como anti-solvente. A % de água é verificada ser importante, visto que demasiado pouca resulta em incompleta dissolução, enquanto demasiada resulta em recristalização incompleta e degradação. É também constatado benéfico limitar a temperatura superior usada, para evitar degradação de produto indesejada. Foi constatado desejável permitir-se que a recristalização ocorra lentamente, durante um período de horas, para melhorar a qualidade dos cristais assim formados. Ao contrário, as características de solubilidade e diferença de solubilidade entre temperaturas mais elevadas e mais baixas em uma faixa de solventes únicos pareceram impedir a recristalização do solvente.

[0060] Desta maneira, em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece um processo para preparar o sal de succinato Forma 1, processo este compreendendo as etapas de:

dissolver o sal de succinato em THF aquoso (10 – 18%, por exemplo, 10 – 16%), em uma temperatura na faixa de 18 a 23°C, por exemplo, cerca de 20°C;

adicionar um primeiro volume de um álcool inferior como um antissolvente, por exemplo, etanol ou isopropanol, em particular isopropanol e aquecer a 32 – 40°C, tipicamente $36 \pm 3^\circ\text{C}$; opcionalmente semeando com a Forma 1;

adicionar um segundo volume do álcool inferior, por exemplo, através de diversas horas, preferivelmente cerca de 12 h;

esfriar a uma temperatura na faixa de 18 a 23°C, por exemplo, cerca de 20°C; e coletar o produto cristalino.

[0061] Em uma forma de realização particular, um sal do ácido succínico cristalino, por exemplo, o sal de Forma 3, é dissolvido em tetraidrofurano contendo 14% de água, em uma temperatura de cerca de 20°C, a que um volume similar de isopropanol pode então ser adicionado. A solução é aquecida em torno de 36°C e cristais semente então adicionados. Tipicamente, a relação do peso dos cristais semente para o peso do sal cristalino da solução é de cerca de 1: 400. A solução é então agitada nesta temperatura por um curto tempo, por exemplo, cerca de 1 hora, após o que mais isopropanol é adicionado durante um período de horas, por exemplo, cerca de 12 horas, durante cujo tempo a cristalização ocorre. Após mais um curto período, por exemplo, cerca de 1 hora, a suspensão assim formada é esfriada a uma temperatura de cerca de 20°C e deixada por mais um curto período, por exemplo, 1 hora, antes do produto cristalino, por exemplo, o sal de Forma 1, ser coletado por filtração.

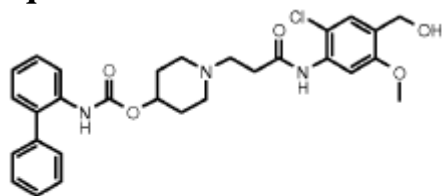
[0062] Foi constatado útil preparar-se sal do ácido succínico cristalino com um nível de pureza adequado para uso como um ingrediente farmacêutico ativo (API) por um processo de duas etapas, envolvendo a preparação inicial de um grau intermediário dos sais, seguido pela recristalização deste produto de grau intermediário, de uma maneira controlada e com semente, para obter-se a Forma desejada, tendo a desejada qualidade de cristal. Em uma forma de realização, o grau intermediário é

isolado como essencialmente a Forma 3, como consequência das condições usadas, e esta é então convertida na desejada forma da Forma 1 por recristalização anti-solvente.

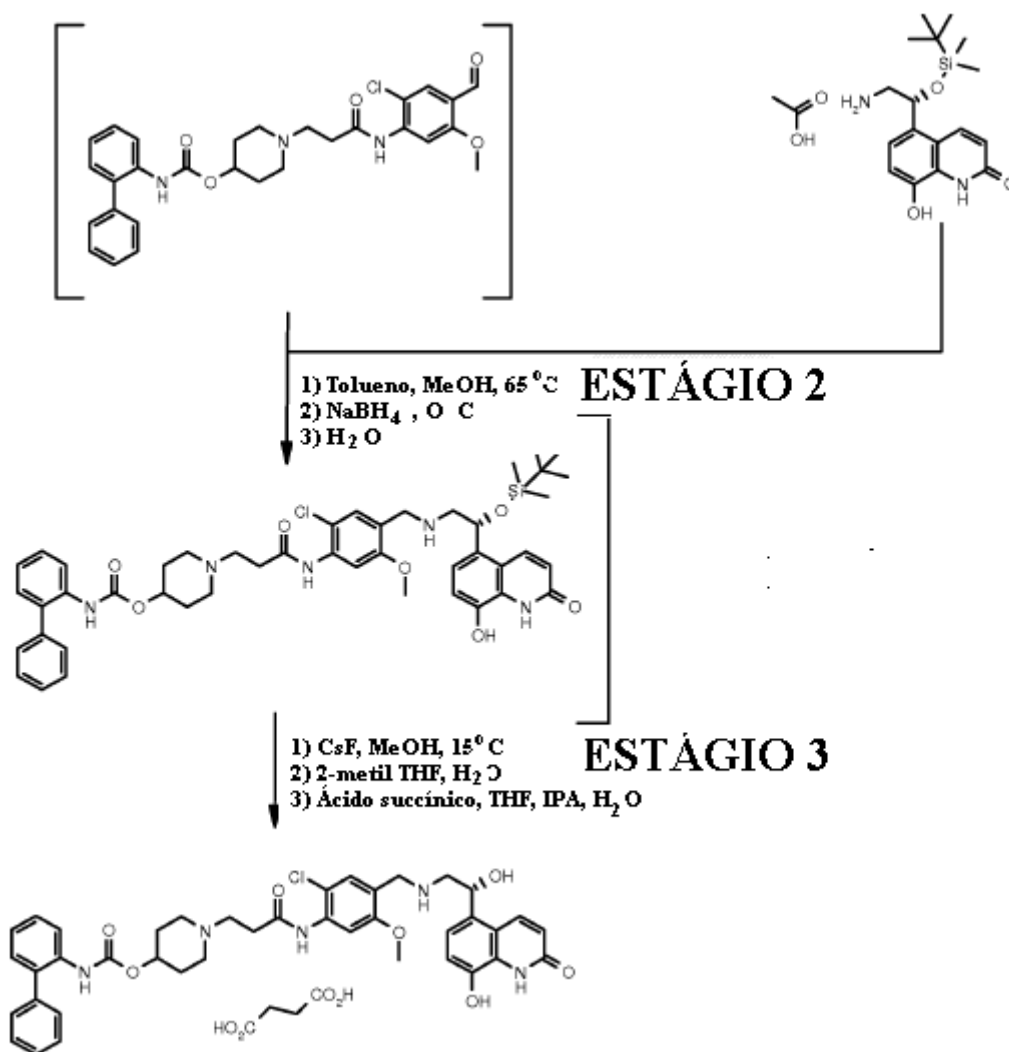
[0063] Técnicas de seleção de polimorfo de alta produção, por variação das condições de cristalização, por exemplo, solvente, temperatura, estão agora sendo desenvolvidas e tornando-se adequadas para o homem hábil ou sendo oferecidas por fornecedores comerciais, tais como Avantium Technologies. Outras formas de estado sólido cristalinas podem ser identificadas utilizando-se tais técnicas de produção.

[0064] Em um outro aspecto da presente invenção, foi constatado que um grau de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifeníl-2-ilcarbâmico adequado para uso em uma subsequente reação de formação de sal do ácido succínico (chamado Composto de Grau Intermediário, o produto inicial do estágio 3) pode ser convenientemente preparada de 1-(3-{{2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil}amino}-3-oxopropil)piperidin-4-il bifeníl-2-ilcarbamato (Pedido de Patente Internacional no. PCT/ US2004/004449, publicação no. WO 2004/074246 A2, na página 134, Preparação 96) em um processo de três etapas, sem necessidade de isolamento e purificação totais dos intermediários dos estágio 1 e 2, de acordo com o esquema 1:

Esquema 1



↓ 1) MnO_2 , Tolueno, 65° C **ESTÁGIO 1**



Formas de estado sólido

[0065] Em uma outra forma de realização, a presente invenção fornece três formas distintas de formas de estado sólido cristalinas do sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, formas 1, 2 e 3, que foram identificadas por calorimetria por varredura diferencial (DSC). A forma de estado sólido preferida, designada como Forma 1, é caracterizada por um elevado ponto de fusão, como evidenciado por um traço de calorimetria por varredura diferencial (DSC), em torno de 174°C. As formas de estado sólido restantes, Formas 2 e 3, são caracterizadas por pontos de fusão, como evidenciado por traços de calorimetria por varredura diferencial (DSC) em torno de 161°C e 150°C, respectivamente.

[0066] Além disso, a Forma 1 é caracterizada por um padrão de difração em pó para raio-x (XRPD), tendo significativos picos de difração em valores 2θ de $5,0 \pm 0,3$ e $10,0 \pm 0,3$.

[0067] Além disso, a Forma 2 é caracterizada por um padrão de difração em pó para raio-X (XRPD) tendo significativos picos de difração em valores 2θ de $5,0 \pm 0,3$ e $9,9 \pm 0,3$.

[0068] Além disso, a Forma 3 é caracterizada por um padrão de difração em pó para raio-x (XRPD) tendo significativos picos de difração em valores 2θ de 5.0 ± 0.3 .

[0069] Além disso, a Forma 1 é caracterizada por seu espectro de absorção de infravermelho (IR), que mostra significativas faixa de absorção em cerca de: 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751, e 707 cm^{-1} .

[0070] Além disso, a Forma 2 é caracterizada por seu espectro de absorção de infravermelho (IR) que mostra significativas faixas de absorção em torno de: 3317, 2947, 1728, 1678, 1667, 1591, 1537, 1494, 1453, 1439, 1403, 1339, 1302, 1284, 1213, 1172, 1111, 1058, 1046, 999, 975, 885, 839, e 750 cm^{-1} .

[0071] Além disso, a Forma 3 é caracterizada por seu espectro de absorção de infravermelho (IR), que mostra significativas faixas de absorção em torno de: 3335, 2949, 1745, 1715, 1678, 1641, 1592, 1542, 1493, 1464, 1439, 1405, 1338, 1303, 1283, 1247, 1211, 1170, 1109, 1093, 1053, 1041, 997, 974, 919, 889, 842, 774, 766, 751 e 721 cm^{-1} .

[0072] A Forma 1 demonstrou ter um perfil de sorção/dessorção reversível, com um bom nível de higroscopicidade (isto é, menor do que cerca de 2,0% em peso de ganho de umidade na faixa de umidade de 30% de umidade relativa a 90% de umidade relativa), como mostrado por seu perfil de Sorção de Vapor Dinâmica.

[0073] Estas propriedades dos sais desta invenção são ainda ilustradas nos Exemplos abaixo.

Composições e Formulações Farmacêuticas

[0074] O sal do ácido succínico do composto de fórmula I pode tipicamente ser administrado a um paciente na forma de uma composição ou formulação farmacêutica. Tais composições farmacêuticas podem ser administradas ao paciente por qualquer via de administração aceitável, incluem mas não são limitado a modos de administração inalado, oral, nasal, tópico (incluindo transdérmico) e parenteral, em particular administração inalada. Entretanto, será entendido por aqueles hábeis na técnica que, uma vez o sal cristalino desta invenção tenha sido formulado, ele não pode mais ser em uma forma cristalina, isto é, o sal pode ser dissolvido em um carreador adequado ou na forma cristalina original.

[0075] Portanto, em um de seus aspectos de composição, esta invenção é dirigida a uma composição farmacêutica compreendendo um carreador ou excipiente farmacêuticamente aceitável e um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil]]-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico ou um solvato do mesmo. Opcionalmente, tais composições farmacêuticas podem conter outros agentes terapêuticos e/ou de formulação, se desejado.

[0076] As composições farmacêuticas desta invenção tipicamente contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil]]-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico ou um solvato do mesmo. Tipicamente, tais composições farmacêuticas conterão de cerca de 0,01 em torno de 95% em peso do agente ativo; incluindo de cerca de 0,01 em torno de 30% em peso; tal como de cerca de 0,01 em torno de 10% em peso do agente ativo.

[0077] Qualquer carreador ou excipiente convencional pode ser usado nas composições farmacêuticas desta invenção. A escolha de um carreador ou excipiente particular, ou combinações de carreadores ou excipientes, dependerá do modo de administração sendo usado para tratar um paciente particular ou tipo de condição médica ou estado doentio. A este respeito, a preparação de uma composição farmacêutica adequada para um modo particular de administração está bem dentro do escopo daqueles hábeis nas técnicas farmacêuticas. Adicionalmente, os ingredientes para tais composições são comercialmente disponíveis, por exemplo, na Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. Por meio de mais ilustração, técnicas de formulação convencionais são descritas em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20a. Edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); e H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms e Drug Delivery Systems, 7a. Edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

[0078] Exemplos representativos de materiais que podem servir como carreadores farmacêuticamente aceitáveis incluem mas não são limitados ao seguinte: (1) açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; (2) amidos, tais como amido de milho e amido de batata; (3) celulose e seus derivados, tais como carboximetil celulose sódica, etil celulose e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras supositórias; (9) óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, tais como propileno glicol; (11) polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; (12) ésteres, tais como etil oleato e etil laurato; (13) ágar; (14) agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água livre de pirogênio; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) etil álcool; (20) soluções de tampão de fosfato; (21) gases

propelentes comprimidos, tais como clorofluorocarbonetos e hidrofluorocarbonetos; e (22) outras substâncias compatíveis não-tóxicas, empregadas em composições farmacêuticas.

[0079] As composições farmacêuticas desta invenção são tipicamente preparadas misturando-se completa e intimamente ou combinando-se um sal da invenção com um carreador farmacêuticamente aceitável e um ou mais ingredientes opcionais. Se necessário ou desejado, a mistura uniformemente combinada resultante pode então ser conformada ou carregada em tabletes, cápsulas, pílulas, latas, cartuchos, ministradores e similares, empregando-se procedimentos e equipamento convencionais.

[0080] Em uma forma de realização, as composições farmacêuticas desta invenção são adequadas para administração inalada. Composições farmacêuticas adequadas para administração inalada tipicamente será na forma de um aerossol ou um pó. Tais composições são geralmente administradas usando-se dispositivos de suprimento bem conhecidos, tais como um inalador nebulizador, um inalador de dose medida (MDI), um inalador de pó seco (DPI) ou dispositivo de suprimento similar.

[0081] Em uma forma de realização específica desta invenção, a composição farmacêutica compreendendo o agente ativo é administrada por inalação, empregando-se um inalador nebulizador. Tais dispositivos nebulizadores tipicamente produzem uma corrente de ar de alta velocidade, que faz com que a composição farmacêutica compreendendo o agente ativo pulverize como uma neblina, que é carregada para dentro do trato respiratório do paciente. Portanto, quando para uso em um inalador nebulizador, o agente ativo é tipicamente dissolvido em um carreador adequado para formar uma solução. Dispositivos nebulizadores adequados são fornecidos comercialmente, por exemplo, por PARI GmbH (Starnberg, Alemanha). Outros dispositivos nebulizadores incluem Respimat (Boehringer Ingelheim) e aqueles descritos, por exemplo, na Patente U.S. No. 6.123.068 e WO

97/12687. Uma composição farmacêutica representativa para uso em um inalador nebulizador compreende uma solução aquosa compreendendo de cerca de 0,05 µg/ml em torno de 10 mg/ml de um sal do ácido succínico do composto de fórmula I ou um solvato do mesmo. Em uma forma de realização, a formulação de nebulizador aquosa é isotônica. Em uma forma de realização, a formulação de nebulizador aquosa tem um pH na faixa de cerca de 4 em torno de 6. Em uma forma de realização particular, a formulação de nebulizador aquosa é tamponada com tampão de citrato em um pH de cerca de 5. Em outra forma de realização particular, a formulação de nebulizador aquosa contém de cerca de 0,1 mg/ml em torno de 1,0 mg/ml de equivalentes de base livre de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico. Em outra forma de realização específica desta invenção, a composição farmacêutica compreendendo o agente ativo é administrada por inalação usando-se um inalador de pó seco. Tais inaladores de pó seco tipicamente administram o agente ativo como um pó de fluxo livre, que é disperso na corrente aérea do paciente durante a inspiração. A fim de obter-se um pó de fluxo livre, o agente ativo é tipicamente formulado com um excipiente adequado, tal como lactose, amido, manitol, dextrose, ácido polilático (PLA), polilactídeo-co-glicolídeo (PLGA) ou suas combinações. Tipicamente, o agente ativo é micronizado e combinado com um carreador adequado para formar uma mistura de partículas micronizadas de tamanho respirável, em que “partículas micronizadas” ou “forma micronizada” significa que pelo menos cerca de 90% das partículas têm um diâmetro menor do que cerca de 10 µm. A composição de pó seco pode ainda compreender um agente ternário, tal como estearato de magnésio, apresentando de 0,1 – 2% p/p, para estabilizar a composição.

[0082] Uma composição farmacêutica representativa para uso em um inalador de pó seco compreende lactose, tendo um tamanho de partícula entre

cerca de 1 μm e cerca de 100 μm e partículas micronizadas de um sal do ácido succínico do composto de fórmula I, ou um solvato do mesmo.

[0083] Tal composição de pó seco pode ser produzida, por exemplo, combinando-se a lactose com o agente ativo e então misturando-se secos os componentes. Alternativamente, se desejado, o agente ativo pode ser formulado sem um excipiente. A composição farmacêutica é então tipicamente carregada dentro de um ministrador de pó seco ou dentro de tiras de blister, cartuchos ou cápsulas de inalação, para uso com um dispositivo de suprimento de pó seco. Exemplos de dispositivos de suprimento inaladores de pó seco incluem Diskhaler (Glaxo SmithKline, Research Triangle Park, NC) (vide, p. ex., Patente U.S. No. 5.035.237); Diskus (GlaxoSmithKline) (vide. p. ex.. Patente U.S. No. 6.378.519; Turbuhaler (AstraZeneca. Wilmington. DE) (vide, p. ex., Patente U.S. No. 4.524.769); Rotahaler (GlaxoSmithKline) (vide, p. ex., Patente U.S. No. 4.353.365) e Handihaler (Boehringer Ingelheim). Outros exemplos de dispositivos DPI adequados são descritos nas Patentes U.S. Nos. 5.415.162, 5.239.993, e 5.715.810, WO-A-2006/018261 e WO-A-03/061743 e referências ali citadas.

[0084] Em ainda outra forma de realização específica desta invenção, a composição farmacêutica compreendendo o agente ativo é administrada por inalação, usando-se um inalador de dose medida. Tais inaladores de dose medida tipicamente descarregam uma quantidade medida do agente ativo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, empregando-se gás propelente comprimido. Portanto, as composições farmacêuticas administradas usando-se um inalador de dose medida tipicamente compreende uma solução ou suspensão do agente ativo em um propelente liquefeito. Qualquer propelente liquefeito adequado pode ser empregado, incluindo clorofluorocarbonetos, tais como CCl_3F e hidro fluoroalcanos (HFAs), tais como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) e 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano, (HFA 227). Devido a preocupações acerca de clorofluorocarbonetos afetando a

camada de ozônio, as formulações contendo HFAs são geralmente preferidas. Componentes opcionais adicionais de formulações de HFA incluem co-solventes, tais como etanol ou pentano, e tensoativos, tais como trioleato de sorbitano, ácido oléico, lecitina e glicerina. Vide, por exemplo, Patente U.S. No. 5.225.183, EP 0717987 A2, e WO 92/22286.

[0085] Uma composição farmacêutica representativa para uso em um inalador de dose medida compreende de cerca de 0.01% em torno de 5% em peso de um sal de ácido succínico do composto de fórmula I, ou um solvato do mesmo; de cerca de 0% em torno de 20% em peso de etanol; e de cerca de 0% em torno de 5% em peso de tensoativo; com o resto sendo um propelente HFA.

[0086] Tais composições são tipicamente preparadas adicionando-se hidrofluoroalcano esfriado ou pressurizado em um recipiente adequado, contendo o agente ativo, etanol (se presente) e o tensoativo (se presente). Para preparar uma suspensão, o agente ativo é micronizado e então combinado com o propelente. A formulação é então carregada dentro de uma lata de aerossol, que forma uma parte de um dispositivo de inalador de dose medida. Exemplos de dispositivo de inalador de dose medida, desenvolvidos especificamente pra uso com propelentes de HFA, são fornecidos nas Patentes U.S. Nos. 6.006.745 e 6.143.277. Alternativamente, uma formulação de suspensão pode ser preparada por secagem por pulverização de um revestimento de tensoativo sobre partículas micronizadas do agente ativo. Vide, por exemplo, WO 99/53901 e WO 00/61108.

[0087] Para exemplos adicionais de processos de preparar partículas respiráveis e formulações e dispositivos adequados para dosagem de inalação, vide Patentes U.S. Nos. 6.268.533, 5.983.956, 5.874.063 e 6.221.398 e WO 99/55319 e WO 00/30614.

[0088] As composições farmacêuticas desta invenção podem também conter outros agentes terapêuticos que são co-administrados com um sal do

ácido succínico do composto de fórmula I ou solvato do mesmo. Por exemplo, as composições farmacêuticas desta invenção podem ainda compreender um ou mais agentes terapêuticos, selecionados de agentes anti-inflamatórios (p. ex., agentes anti-inflamatórios esteroidais, tais como corticosteróides; e agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs), inibidores da fosfodiesterase IV, agentes anti infecciosos (p. ex., antibióticos ou antivirais), anti-histaminas, agonistas de receptor adrenérgico β 2, antagonistas do receptor muscarínico (isto é, agentes anticolinérgicos) e similares, em particular um agente anti-inflamatório esteroidal ou um antagonista de receptor muscarínico. Os outros agentes terapêuticos podem ser usados na forma de sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis. Adicionalmente, se apropriado, os outros agentes terapêuticos podem ser usados como estereoisômeros opticamente puros.

[0089] Se desejado, os sais desta invenção podem também ser administrados em combinação com outro agente ou agentes terapêuticos, tais como aqueles aqui descritos. Nesta forma de realização, os componentes não são fisicamente misturados juntos, porém são administrados simultaneamente ou seqüencialmente como composições separadas. Por exemplo, um sal desta invenção pode ser administrada por inalação simultânea ou seqüencialmente com um agente anti-inflamatório esteroidal, tal como corticosteróide, usando-se um dispositivo de suprimento por inalação, que emprega compartimentos separados (p. ex., pacotes de blísteres) para cada agente terapêutico. Alternativamente, a combinação pode ser administrada por múltiplos dispositivos de suprimento, isto é, um dispositivo de suprimento para cada agente terapêutico.

[0090] Agentes anti-inflamatórios esteroidais representativos, que podem ser usados com os compostos da presente invenção incluem mas não são limitados a metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, fluticasona propionato, S-(2-oxotetraidrofurano-3S-il) éster do ácido 6,9-difluoro-17-[(2-

furanilcarbonil)óxi]-11-hidróxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carbotiólico, ésteres de beclometasona (p. ex., o éster de 17-propionato ou o éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona ésteres (p. ex., éster de furoato), triancinolona acetona, rofleponida, ciclesonida, butixocort propionato, RPR-106541, ST-126 e similares, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis. Em uma forma de realização particular, o agente anti-inflamatório esteroide é o S-fluorometil éster do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável. Quando empregado, o agente anti-inflamatório esteroide estará presente na composição farmacêutica em uma quantidade terapêuticamente eficaz. Tipicamente, o agente anti-inflamatório esteroide estará presente em uma quantidade suficiente para prover de cerca de 0.05 μ g em torno de 500 μ g por dose.

[0091] Antagonistas muscarínicos representativos (isto é, agentes anticolinérgicos) que podem ser usados com os compostos da presente invenção incluem mas não são limitados a atropina, sulfato de atropina, óxido de atropina, nitrato de metilatropina, hidrobrometo de homatropina, bromidreto de hioscinamina (d, l), bromidreto de escopolamina, brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, brometo de tiotrópio, metantelina, brometo de propantelina, metil brometo de anisotropina, brometo de clidínio, copirrolato (Robinul), iodeto de isopropamida, brometo de mepenzolato, cloreto de tridietila (Pathilone), metilsulfato de hexocicló, cloridreto de ciclopentolato, tropicamida, cloridreto de triexifenidila, pirenzepina, telenzepina, AF-DX 116 e metocramina e similares, ou um seu sal farmacologicamente aceitável; ou, para aqueles compostos listados como um sal, seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[0092] Antiistaminas representativas, inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE4) ou inibidores de PDE3/PDE4 misturados e agonistas do receptor β 2

adrenérgico, que podem ser usados com os compostos da presente invenção, são descritos no Pedido de Patente Internacional no. PCT/US2004/004449, publicação no. WO 2004/074246 A2.

[0093] Outros agentes terapêuticos que podem ser usados com os compostos da presente invenção incluem, por exemplo, outros agentes anti-inflamatórios, p. ex., NSAIDs (tais como cromoglicato de sódio; nedocromil sódio; antagonistas do leucotrieno (p. ex., monteleukast); inibidores da síntese do leucotrieno; inibidores de iNOS; inibidores da protease, tais como inibidores da triptase e elastase; antagonistas da integrina beta-2 e agonistas ou antagonistas do receptor da adenosina (p. ex., agonistas da adenosina 2a); antagonistas da citocina (p. ex., antagonistas da quemocina, tais como um anticorpo da interleucina (anticorpo IL), especificamente, uma terapia IL-4, uma terapia IL-13, ou uma combinação delas); ou inibidores da síntese da citocina. Doses adequadas para outros agentes terapêuticos administrados com um composto da presente invenção são na faixa de cerca de 0,05 mg/dia em torno de 100 mg/dia.

[0094] As seguintes formulações ilustram composições farmacêuticas representativas da presente invenção:

Exemplo de Formulação A

[0095] Um pó seco para administração por inalação é preparado como segue:

Ingredientes	Quantidade
Sal da invenção	0,2 mg
Lactose	25 mg

[0096] Procedimento Representativo: O composto da presente invenção é micronizado e então misturado com lactose. Esta mistura combinada é então carregada em um cartucho de inalação de gelatina. O conteúdo do cartucho é administrado usando-se um inalador de pó.

Exemplo de Formulação B

[0097] Uma formulação de pó seco, para uso em um dispositivo de

inalação de pó seco, é preparada como segue:

[0098] Procedimento Representativo: Uma composição farmacêutica é preparada tendo uma relação de formulação de massa de sal micronizado da invenção para lactose de 1: 200. A composição é acondicionada em um dispositivo de inalação de pó seco, capaz de suprir entre cerca de 10 µg e cerca de 100 µg do composto da presente invenção por dose.

Exemplo de Formulação C

[0099] Um pó seco para administração por inalação em um inalador de dose medida é preparado como segue:

[00100] Procedimento Representativo: Uma suspensão contendo 5% em peso de um sal da invenção e 0,1% em peso de lecitina é preparada dispersando-se 10 g do composto da presente invenção como partículas micronizadas, com tamanho médio menor do que 10 µm, em uma solução formada de 0,2 g de lecitina dissolvidos em 200 ml de água desmineralizada. A suspensão é secada por pulverização e o material resultante é micronizado em partículas tendo um diâmetro médio menor o que 1,5 µm. As partículas são carregadas em cartuchos com 1,1,1,2-tetrafluoroetano pressurizado.

Exemplo de Formulação D

[00101] Uma composição farmacêutica para uso em um inalador de dose medida é preparado como segue:

[00102] Procedimento Representativo: Uma suspensão contendo 5% do sal da invenção, 0,5% de lecitina e 0,5% de trealose é preparada dispersando-se 5 g do ingrediente ativo como partículas micronizadas, com tamanho médio menor do que 10 m em uma solução coloidal formada de 0,5 g de trealose e 0,5 g de lecitina dissolvida em 100 ml de água desmineralizada. A suspensão é secada por pulverização e o material resultante é micronizado em partículas tendo um diâmetro médio menor do que 1,5 µm. As partículas são carregadas em latas com 1,1,1,2-tetrafluoroetano pressurizado.

Exemplo de Formulação E

[00103] Uma composição farmacêutica para uso em um inalador de nebulizador é preparada como segue:

[00104] Procedimento Representativo: Uma formulação aerossol aquosa, para uso em um nebulizador, é preparada dissolvendo-se 0,5 mg do sal da invenção em 1 ml de uma solução de cloreto de sódio de 0,9% acidificada com ácido cítrico. A mistura é agitada e sonicada até o ingrediente ativo ser dissolvido. O pH da solução é ajustado a um valor de cerca de 5 pela lenta adição de NaOH.

Exemplo de Formulação F

[00105] Formulações de massa foram preparadas compreendendo 0,8%, 1,6% e 4% p/p de sal succinato (Forma 1, micronizada para fornecer um tamanho médio de aproximadamente 2 micros) em monodrato de lactose (tendo um tamanho médio de massa de 70 – 90 micros), para fornecer 100, 200 e 500 µg da base livre (1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifeníl-2-ilcarbâmico) por blister, para uso em um dispositivo de inalação de pó seco DISKUS™.

[00106] As formulações como acima foram também preparadas, mas também compreendendo estearato de magnésio como um estabilizante, em níveis de 0,2 – 1% p/p.

Utilidade

[00107] O composto de fórmula I possui atividade tanto agonista de receptor adrenérgico β_2 como antagonista do receptor muscarínico e, portanto, um sal do ácido succínico do composto de fórmula I da presente invenção é esperado ser útil como um ácido terapêutico para tratar condições médicas medidas por receptores adrenérgicos β_2 ou receptores muscarínicos, isto é, condições médicas que são melhoradas pelo tratamento com agonista do receptor adrenérgico β_2 ou um antagonista do receptor muscarínico. Tais

condições médicas incluem, como exemplo, distúrbios ou doenças pulmonares, incluindo aqueles associados com obstrução das vias aéreas reversível, tal como doença pulmonar obstrutiva crônica (p. ex., bronquite crônica e ofegante e enfisema), asma, fibrose pulmonar, rinite alérgica, rinorréia e similares. Outras condições que podem ser tratadas incluem trabalho de parto prematuro, depressão, insuficiência cardíaca congestiva, doenças de pele (p. ex., doenças de pele inflamatórias, alérgicas, psoriáticas e proliferativas, condições em que a diminuição da atividade péptica é desejável (p. ex., ulceração péptica e gástrica) e doença de emaciação de músculo.

[00108] Portanto, em uma forma de realização, esta invenção é dirigida a um método para tratar um distúrbio pulmonar, o método compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico ou um solvato do mesmo. Quando usado para tratar um distúrbio pulmonar, o sal desta invenção tipicamente será administrado por inalação em múltiplas doses por dia, em uma única dose diária ou uma única dose semanal. Geralmente, a dose para tratar um distúrbio pulmonar variará de cerca de 10 µg/dia em torno de 200 µg/dia.

[00109] Quando administrados por inalação, os compostos da presente invenção tipicamente têm o efeito de prover broncodilatação. Portanto, em outro de seus aspectos de métodos, esta invenção é dirigida a um método de fornecer broncodilatação em um paciente em necessidade de broncodilatação, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade produtora de broncodilatação de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico ou um solvato do mesmo. Genericamente, a dose para prover broncodilatação

variará de cerca de 10 µg/dia em torno de 200 µg/dia.

[00110] Em uma forma de realização, esta invenção é dirigida a um método para tratar doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma, o método compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[[R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil]]-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico ou um solvato do mesmo. Quando usado para tratar uma COPD ou asma, o sal desta invenção tipicamente será administrado por inalação em múltiplas doses por dia ou em uma única dose diária. Geralmente, a dose para tratar COPD ou asma variará de cerca de 10 µg/dia em torno de 200 µg/dia. Como usado aqui, COPD inclui bronquite obstrutiva crônica e enfisema (vide, por exemplo, Barnes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N Engl J Med 2000: 343:269-78).

[00111] Quando usado para tratar um distúrbio pulmonar, o sal desta invenção é opcionalmente administrado em combinação com outros agentes terapêuticos. Portanto, em uma forma de realização particular, as composições farmacêuticas e métodos desta invenção compreendem ainda uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente anti-inflamatório esteroideal. As propriedades e utilidade dos sais do ácido succínico desta invenção podem ser demonstradas usando-se vários ensaios *in vitro* e *in vivo* bem conhecidos daqueles hábeis na técnica. Por exemplo, ensaios representativos são descritos no Pedido de Patente Internacional no. PCT/US2004/004449, publicação no. WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, South San Francisco, Califórnia, US).

EXEMPLOS

[00112] As seguintes preparações e Exemplos são providos para ilustrar formas de realização específicas desta invenção. Estas formas de realização específicas, entretanto, não são destinadas a limitar o escopo desta invenção de forma alguma, a menos que especificamente indicado.

[00113] A menos que de outro modo observado, os reagentes, materiais de partida e solventes foram comprados de fornecedores comerciais (tais como Sigma-Aldrich, Fluka e similares) e foram usados sem mais purificação.

[00114] 1-(3-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)piperidin-4-il bifenil-2-ilcarbamato pode ser preparado de acordo com a descrição fornecida no Pedido de Patente Internacional no. PCT/US2004/004449, publicação no. WO 2004/074246 A2, na página 134, Preparação 96.

[00115] 1-[2-(4-{[(R)-2-(terc-Butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-cloro-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-ila do ácido befenil-2-ilcarbâmico pode ser preparado de acordo com a descrição fornecida no Pedido de Patente Internacional no. PCT/US2004/004449, publicação no. WO 2004/074246 A2, na página 135, Preparação 98.

Exemplo 1: sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

[00116] 1-(3-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)piperidin-4-il bifenil-2-ilcarbamato (69 g) foi suspenso em tolueno (480 mL) a -65°C. Bióxido de manganês (48 g) foi adicionado e a mistura resultante agitada a -65°C por cerca de 6 horas. A mistura foi então diluída com tolueno (300 ml) e Celite (24 g) adicionado. A mistura resultante foi filtrada e lavada com tolueno (180 ml), para remover resíduos de manganês. A solução resultante foi concentrada em torno da metade do volume original (540 ml), esfriada a -20°C e diluída com metanol (240 ml). Acetato de 5-((1R)-2-amino-1-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-8-hidroxiquinolin-2-(1H)-ona (48,4 g) foi adicionado e a mistura agitada a ~65°C, até a dissolução estar completa. A solução foi esfriada a ~ -2°C e boroidreto de sódio (2,12 g) foi

adicionado em 4 porções durante 1 h. Na adição completa, a reação foi extinta pela adição de água (300 ml). A mistura foi agitada completamente e então as camadas foram separadas a $\sim 20^{\circ}\text{C}$. Metanol (500 ml) foi adicionado à camada orgânica e esta foi então concentrada a cerca um terço do volume original. Metanol adicional (600 ml) foi adicionado ao resíduo, que foi então concentrado a cerca do volume original. A solução foi esfriada a $\sim 17^{\circ}\text{C}$ e fluoreto de cézio (54,1 g) e ácido acético (9,2 g) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a $\sim 17^{\circ}\text{C}$ por cerca de 13 horas. Na reação completa, 2-metiltetraidrofurano (605 ml) e água (275 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada totalmente e as camadas então separadas. A camada orgânica foi lavada com solução de carbonato hidrogenado de sódio saturado aquoso (275 ml) e então água (220 ml). A camada orgânica foi então concentrada em torno da metade do volume original por destilação a vácuo antes de ser diluída com THF (500 ml)*. A solução foi aquecida a $\sim 37^{\circ}\text{C}$ e uma solução de ácido succínico (11,0 g) em isopropanol (250 ml) foi adicionada. A solução foi então semeada (com a Forma 1), mantida a $\sim 37^{\circ}\text{C}$ por cerca de 4 horas, esfriada a $\sim 15^{\circ}\text{C}$ durante cerca de 4 horas antes de ser mantida a -15°C por 84 horas. O sólido resultante foi isolado por filtração, lavado com mistura de THF:isopropanol:água (50:30:3, 300 ml) e TBME (300 ml) antes de ser secado in vacuo a $\sim 45^{\circ}\text{C}$ para fornecer o composto do título como um pó branco, que foi quase exclusivamente ($\sim 98\%$) a Forma 3 (55,0 g).

[00117] ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 : δ (ppm): 10,27 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, $J = 9,5$), 7,79 (s, 1H), 7,33 (m, 10H), 7,07 (d, 1H, $J = 8,0$), 6,93 (d, 1H, $J = 8,5$), 6,49 (d, 1H, $J = 10,0$), 5,10 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,38 (s, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,51 (m, 2H); m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_7$, 740,29; Encontrado 740,24

* a camada orgânica pode ser evaporada à securo para fornecer 1-[2-(2-cloro-4-[[(R)]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]

etilamino]metil]}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, para subsequente conversão em sal succinato.

Preparação 1: 1-[2-(2-cloro-4-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil]}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

[00118] Bifenil-2-ilcarbamato de 1-(3-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil] amino}-3-oxopropil)piperidin-4-ila (12,5g) e bióxido de manganês (8 g) foram aquecidos juntos em tolueno (94 ml) a – 60°C por 5 h. O bióxido e manganês (8 g) foi então removido por filtragem através de Celite (2 g), com lavagem com tolueno (2 x 3 ml). A solução resultante foi concentrada (em torno de 100 ml) e então aquecida a –60°C. Acetato de 5-((1R)-2-amino-1-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-8-hidroxiquinolin-2-(1H)-ona (8 g) e metanol (19 ml) foram adicionados e a mistura agitada até a dissolução estar completa. A solução foi esfriada a ~ - 5 g c boroidreto de sódio (0,28 g) foi adicionado e a mistura foi então agitada por 2 h. Água (50 ml) foi então adicionada, para extinguir a reação e a mistura agitada vigorosamente a 20°C por 30 min. As camadas foram separadas e a água descartada. A camada orgânica foi então trocada de solvente para metanol (75 ml). Fluoreto de césio (11,4 g) e ácido acético (1,7 g) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada a 20°C por 22 horas. A mistura foi reduzida de volume (a aproximadamente 60 ml) e metiltetraidrofurano (100 ml) e água (50 ml) adicionados, para possibilitar uma separação de fase. A camada aquosa foi descartada e a camada orgânica evaporada à secura para fornecer o composto do título como um sólido (12,0 g, 70%).

Exemplo 2: sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil]}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (Forma 1)

[00119] Etanol (14 ml) foi adicionado a 1-[2-(2-cloro-4-[(R)-2-

hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (1,5 g) e aquecido a ~70°C por 1 h. A temperatura foi então diminuída a 50°C e ácido succínico (251,25 mg, 1,05 equiv) em etanol (2 ml) foi adicionado em porções durante aproximadamente 4 horas. Após todo o ácido ter sido adicionado, água (2,25 ml) foi adicionada, seguido por mais 30 min a 50°C. A reação foi então ciclada em temperatura entre 0°C e 40°C durante 3 dias. O sólido branco resultante foi isolado por filtragem, lavado com etanol e secado em um forno de vácuo em temperatura ambiente, para fornecer o composto do título como um sólido cristalino (727 mg).

Exemplo 3: sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (Forma 2)

[00120] 1-[2-(2-cloro-4-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (preparado como na Preparação 1) (200 mg) foi suspenso em metanol (1,5 ml) a ~70°C. Uma primeira porção (100 µl) de ácido succínico em metanol foi adicionada, de um total de ácido succínico (67 mg, 2,1 equiv.) em metanol (0,5 ml) e a temperatura reduzida a 50°C. O ácido succínico restante em metanol foi adicionado em mais quatro porções (100 µl) durante aproximadamente 5 horas, com mais metanol (1 ml) adicionado após 3 h, para substituir o solvente perdido. Após mais 30 min, a lama resultante foi ciclada em temperatura entre 0°C e 40°C durante 5 dias. O sólido resultante foi isolado por filtragem, lavado com THF, secado em papel filtro e então em forno de vácuo, para fornecer o composto do título como um sólido cristalino (148 mg).

Exemplo 4: sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil])-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (Forma 2)

[00121] 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil])-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (2 g) foi dissolvido em metanol (16 ml) a ~70°C, durante um período de 1 h. Após mais 1 h, ácido succínico (335 mg) em metanol (4 ml) foi adicionado e este foi deixado ciclar temperatura entre 0°C e 40°C durante 2 dias. O sólido resultante foi isolado por filtragem, lavado com metanol, secado em papel filtro e então secado a 40°C em um forno de vácuo durante a noite, para fornecer o composto do título como um sólido cristalino (979 mg). Isto foi confirmado por DSC ser Forma 2.

Exemplo 5: sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil])-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (Forma 3)

[00122] 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil])-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (200 mg) foi suspenso em tetraidrofurano (1,5 ml) a ~70°C. Uma primeira porção (100 µl) de ácido succínico em metanol foi adicionada, de um total de ácido succínico (33,5 mg, 1,05 equiv.) em THF (0,5 ml) e a temperatura reduzida a 50°C. O ácido succínico resultante em metanol foi adicionado em mais quatro porções durante aproximadamente 5 horas, com mais THF (1 ml) adicionado após 1 h, para substituir o solvente perdido. Após mais 30 min, a lama resultante foi ciclada em temperatura entre 0°C e 40°C durante 5 dias. O sólido resultante foi isolado por filtragem, lavado com metanol, secado em papel filtro durante a noite e então em um forno de vácuo, para fornecer o composto do título

como um sólido cristalino (140 mg).

Exemplo 6: sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (Forma 1)

[00123] Sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, preparado como no Exemplo 1 (363,6 g), foi dissolvido em 14% de água em tetraidrofurano (2906 ml) a $\sim 20^{\circ}\text{C}$ e agitado por 1,5 h até uma solução ser formada. Isopropanol (635 ml) foi adicionado à solução transparente, que foi então aquecida a $36 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Semente (0,91 g) foi adicionada e a solução foi agitada a $\sim 36 \pm 3^{\circ}\text{C}$ por cerca de 1 hora. Isopropanol (6080 ml) foi então adicionado à mistura durante cerca de 12 horas. A suspensão foi então mantida a $36 \pm 3^{\circ}\text{C}$ por cerca de 1 hora antes de ser esfriada a $\sim 20^{\circ}\text{C}$ e mantida nesta temperatura por pelo menos mais uma hora. O precipitado resultante foi isolado por filtragem, lavado com THF:isopropanol:água (70:25:5, 3636 ml) e então TBME (3636 ml) e secado in vacuo a $\sim 60^{\circ}\text{C}$ para fornecer o composto do título como um sólido cristalino.

Exemplo 7 – Análise térmica

[00124] Termogramas DSC das formas de estado sólido Forma 1, 2 e 3 foram obtidos usando-se um calorímetro TA Instruments Q1000 número: 970001.901 e número de série: 1000-0126. A amostra foi pesada dentro de uma panela de alumínio, uma tampa de panela colocada no topo e ligeiramente pregueada sem selar a panela. Os experimentos foram conduzidos usando-se uma taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

[00125] Um termograma DSC representativo para uma amostra de cada uma das Forma 1, 2 e 3 de sal do ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-

5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, como preparado pelo método descrito nos Exemplos 2, 3 e 5, é mostrado nas Figuras 1 a 3.

Exemplo 8 – Difração em pó para Raio-X

[00126] Os dados de difração em pó para Raio-X (XRPD) das formas de estado sólido Forma 1, 2 e 3 foram adquiridos em um difratômetro de pó PANalytical X.Pert Pro, modelo PW3040/60, usando-se um detector XCelerator. As condições de aquisição foram: radiação: Cu K α , tensão do gerador: 40 kV, corrente do gerador: 45 mA, ângulo de partida: 2,0° 2 θ , ângulo final: 40,0° 2 θ , tamanho da etapa: 0,0167° 2 θ , tempo por etapa: 31,75 segundos. A amostra foi preparada colocando-se alguns miligramas de amostra em uma placa pastilha de Silício (fundo zero), resultando em uma camada fina de pó. Os ângulos de XRPD e espaçamento-d característicos são registrados na Tabela 1 para uma amostra de cada uma das Formas Forma 1, 2 e 3, como preparado pelo método descrito nos Exemplos 2, 3 e 5.

Tabela 1. Posições pico de XRPD características para Formas 1 – 3

Forma 1		Forma 2		Forma 3	
2 θ	Espaçam.-d / Å	2 θ	Espaçam.-d / Å	2 θ	Espaçam.-d / Å
5.0	17.7	5.0	17.8	5.0	17.6
5.7	15.6	5.7	15.5	7.2	12.3
7.1	12.4	7.1	12.4	11.2	7.9
10.0	8.9	9.0*	9.8*	14.3	6.2
12.6	7.0	9.9	9.0	15.6	5.7
13.8	6.4	13.8	6.4	17.4*	5.1*
14.4	6.1	14.2	6.2	20.5	4.3
15.5	5.7	16.6	5.3	21.5	4.1
16.1	5.5	17.5	5.1	25.6	3.5
16.4	5.4	19.7	4.5	25.9	3.4
16.9	5.3	<u>20.7</u>	<u>4.3</u>		
17.8	5.0	21.4	4.2		
18.5	4.8	25.8	3.4		
20.2	4.4				
20.5	4.3				
21.4	4.1				
25.3	3.5				
25.8	3.5				
26.3*	3.4*				

[00127] As posições de pico características e os espaçamentos-d calculados são resumidos na Tabela 1. Estes foram calculados dos dados brutos usando-se software Highscore. Os picos marcados com um * distinguem-se da forma dos outros. Outros picos (sublinhados e em negrito) também distinguem as formas, entretanto, há ressaltos ou picos de baixa intensidade de outra forma em estreita proximidade, que tornam estes picos menos específicos do que aqueles com um fundo sombreado.

[00128] Os dados XRPD são ilustrados nas Figuras 4 a 6, respectivamente.

Exemplo 9 – FT-IR

[00129] O espectro FT-IR das formas sólidas, Formas 1, 2 e 3, foi registrado usando-se um espectrômetro Nicolet Avatar 360 FT-IR, equipado com um Acessório ATR Diamong/ZnSe em uma resolução de 4 cm⁻¹, através da faixa de frequência de 4000 a 700 cm⁻¹.

[00130] As faixas de Forma 1 foram observadas a: 3265, 2832, 1735,

1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751, e 707 cm^{-1} .

[00131] As faixas de Forma 2 foram observadas a: 3317, 2947, 1728, 1678, 1667, 1591, 1537, 1494, 1453, 1439, 1403, 1339, 1302, 1284, 1213, 1172, 1111, 1058, 1046, 999, 975, 885, 839, e 750 cm^{-1} .

[00132] As faixas de Forma 3 foram observadas a: 3335, 2949, 1745, 1715, 1678, 1641, 1592, 1542, 1493, 1464, 1439, 1405, 1338, 1303, 1283, 1247, 1211, 1170, 1109, 1093, 1053, 1041, 997, 974, 919, 889, 842, 774, 766, 751 e 721 cm^{-1} .

[00133] Os dados para uma amostra representativa de cada uma das Formas 1, 2 e 3 são mostrados nas Figuras 7 a 9, respectivamente.

Exemplo 10 – Avaliação da Sorção de Vapor Dinâmica

[00134] Um perfil de Sorção de Vapor Dinâmica (DVS) da Forma 1 foi obtido usando-se um SMS DVS-1 com água como reagente a 25°C. 20 – 30 mg da amostra foram colocados em um bulbo de vidro e equilibrados a 30% RH. A % RH foi aumentada para 90% em 10% das etapas. A %RH foi então diminuída para 0% em 10% das etapas e finalmente aumentada para 30%RH, novamente em 10% das etapas. Os resultados de dois ciclos de sorção/dessorção são mostrados na Figura 10.

[00135] O perfil DVS mostra que o sal de succinato, Forma 1, tem um perfil de sorção/dessorção reversível, com um bom nível de higroscopicidade (menor do que cerca de 2,0% em peso de ganho na faixa de umidade de 30% de umidade relativa a 90% de umidade relativa). O perfil de sorção/dessorção de umidade reversível demonstra que a Forma 1 do sal succinato da presente invenção possui uma higroscopicidade aceitável e não é deliqüescente, desse modo tornando-a adequada para desenvolvimento farmacêutico.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal de ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil})-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster de ácido bifenil-2-ilcarbâmico na Forma 1 cristalina no estado sólido, caracterizado pelo fato de ter

um padrão de difração em pó de raio-X tendo picos de difração em valores 2θ de 5,0; 5,7; 7,1; 10,0; 12,6; 13,8; 14,4; 15,5; 16,1; 16,4; 16,9; 17,8; 18,5; 20,2; 20,5; 21,4; 25,3; 25,8; e 26,3;

um traço de calorimetria diferencial por varredura, que mostra um ponto de fusão na faixa de 170 °C a 180 °C; ou

um espectro de absorção de infravermelho com significativas faixas de absorção em torno de 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751, e 707 cm^{-1} .

2. Sal de ácido succínico na Forma 1 cristalina de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por estar na forma micronizada.

3. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender um carreador farmacêuticamente aceitável e uma Forma 1 cristalina do sal de ácido succínico como definido na reivindicação 1 ou 2.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por ser formulada para administração por inalação.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por estar na forma micronizada.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por o carreador ser lactose, amido, manitol, dextrose, ácido polilático, polilactídeo-co-glicolídeo ou uma combinação dos mesmos.

7. Sal de ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil})-5-metóxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster de ácido bifenil-2-ilcarbâmico

na Forma 1 cristalina de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por ser para uso em terapia ou como um medicamento.

8. Uso de um sal de ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metóxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster de ácido bifenil-2-ilcarbâmico na Forma 1 cristalina como definida na reivindicação 1 ou 2, caracterizado por ser para a manufatura de um medicamento para tratar um distúrbio pulmonar.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o distúrbio pulmonar ser doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma.

10. Processo para preparar um sal de succinato de Forma 1 como definido na reivindicação 1, caracterizado por compreender as etapas de:

dissolver o sal de succinato em THF aquoso (10-18%, por exemplo, 10-16%), em uma temperatura na faixa de 18 a 23 °C, por exemplo, cerca de 20°C;

adicionar um primeiro volume de um álcool inferior, por exemplo, etanol ou isopropanol, em particular isopropanol e aquecer a 32-40°C;

opcionalmente semear com a Forma 1;

adicionar um segundo volume do álcool inferior, por exemplo, ao longo de diversas horas, preferivelmente cerca de 12 h;

esfriar a uma temperatura na faixa de 18 a 23°C, por exemplo, cerca de 20°C; e

coletar o produto cristalino.

Figura 1

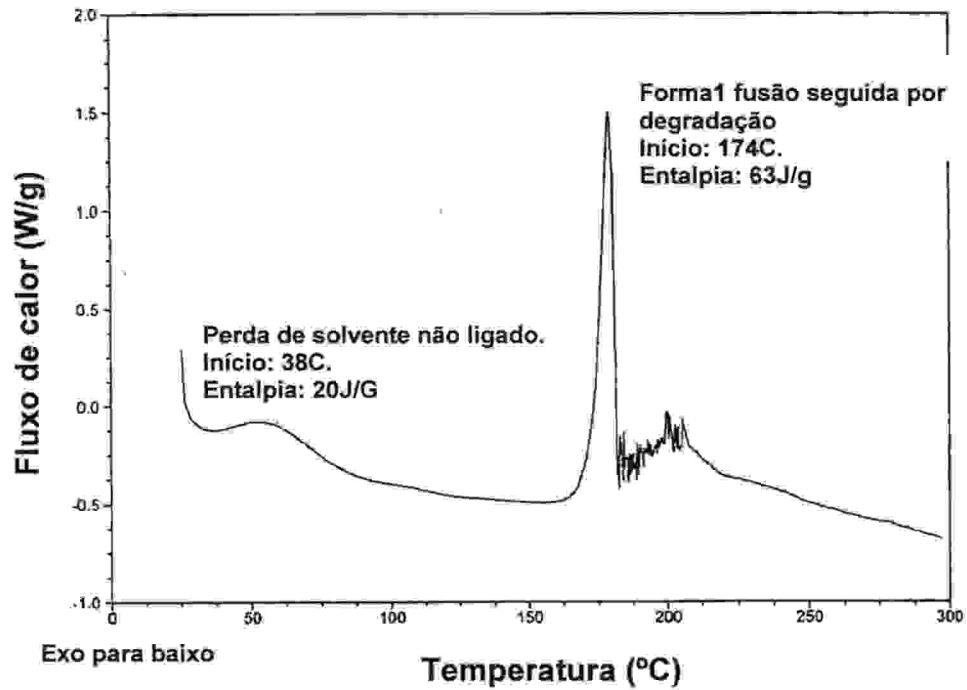


Figura 2

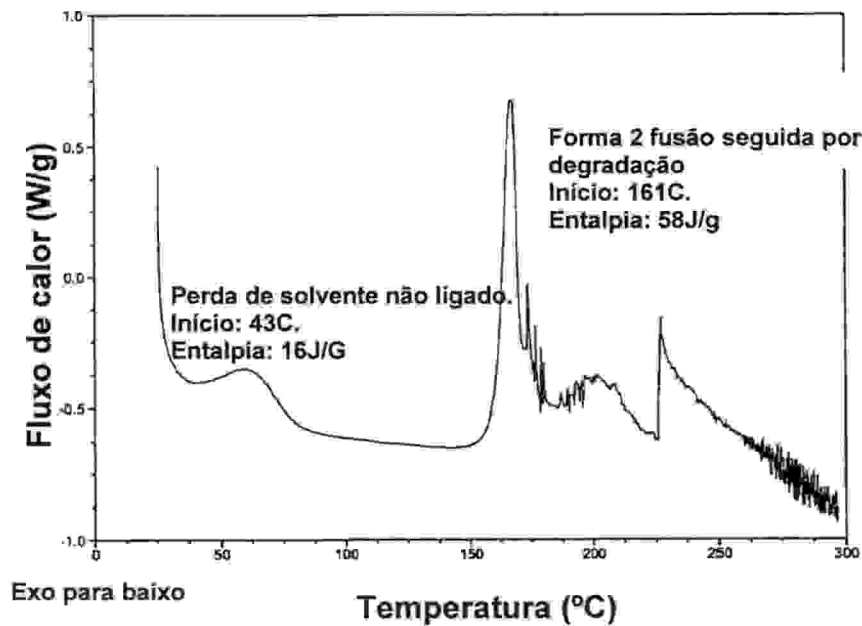
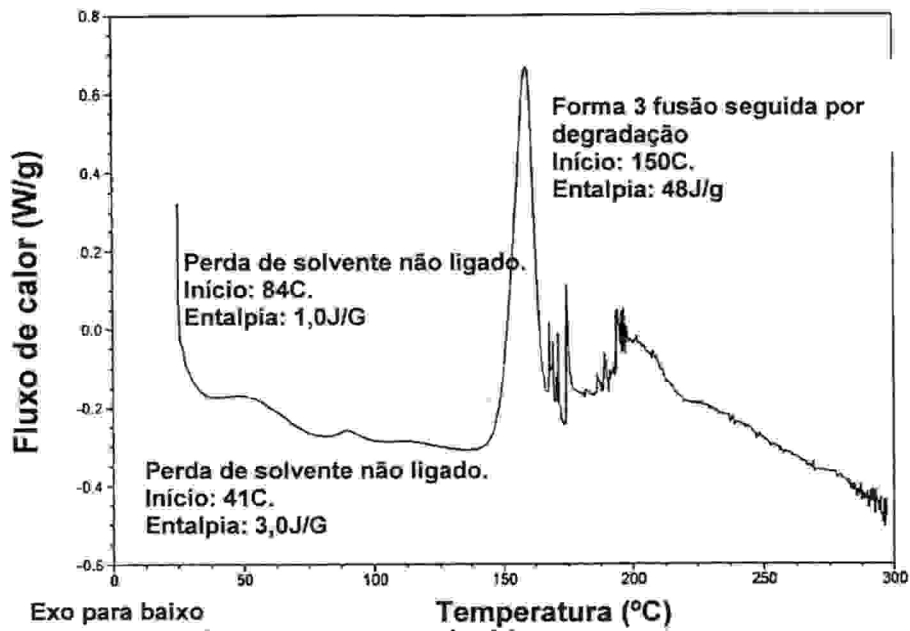


Figura 3



Nas figuras 1 a 3: eixo Y é Fluxo Calor (W/g)[-1,0 a 2,0 (fig. 1), -1,0 a 1,0 (fig. 2) e -0,6 a 0,8 (fig. 3)]; eixo X é temperatura (oC). Universal V4.1D TA Instruments.

Figura 4

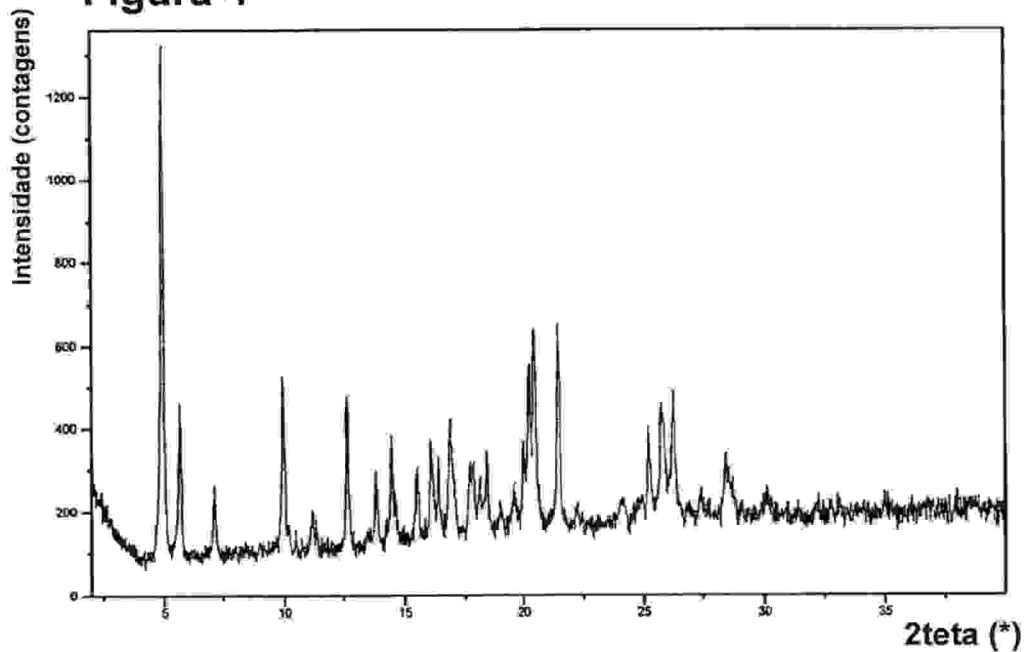


Figura 5

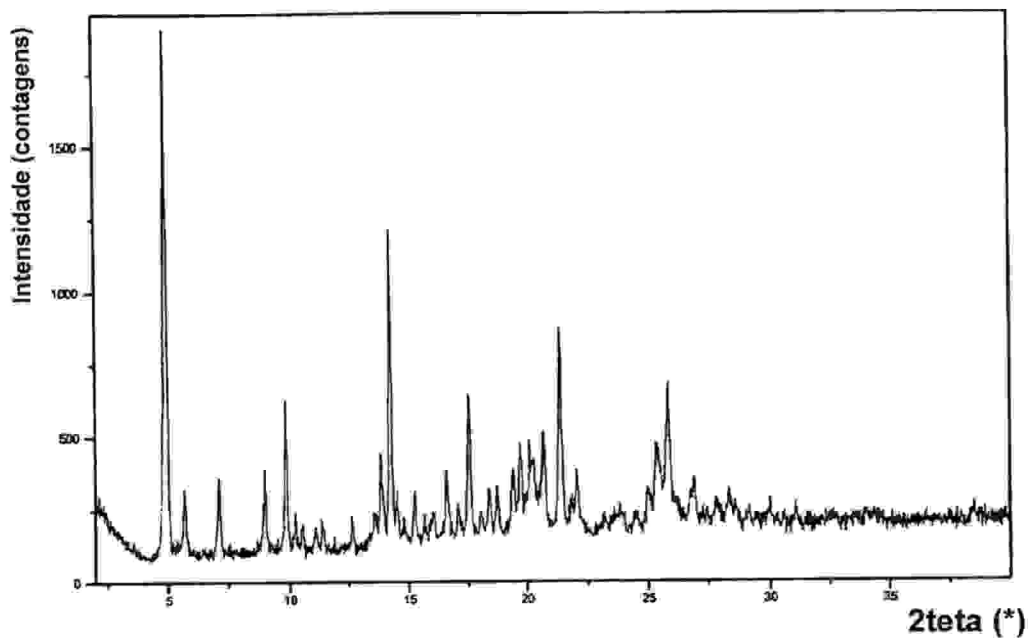
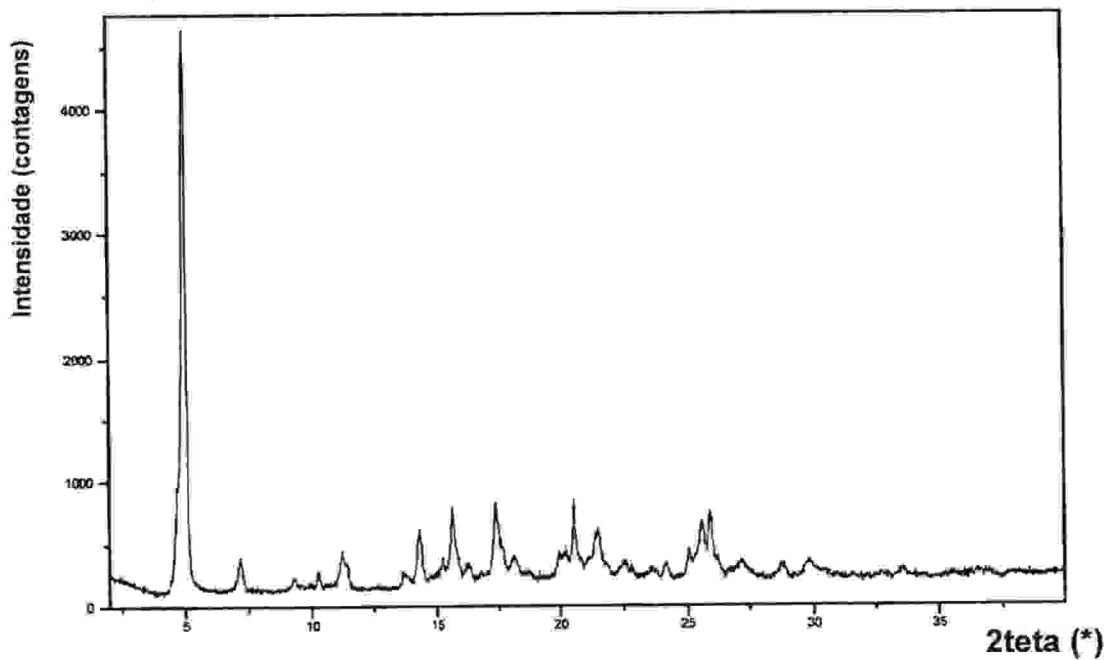


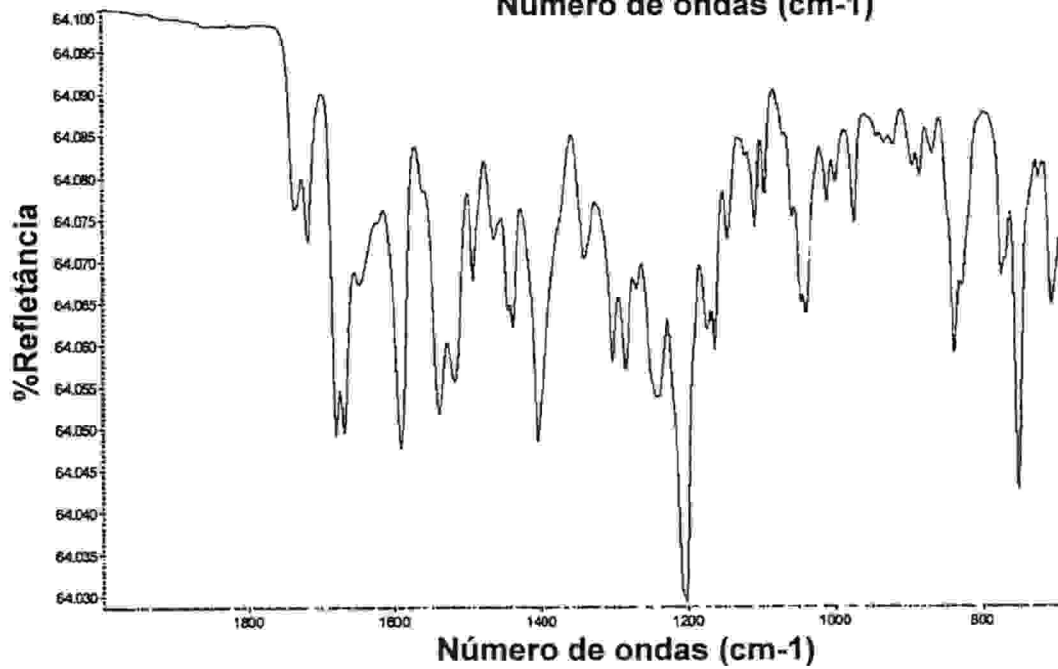
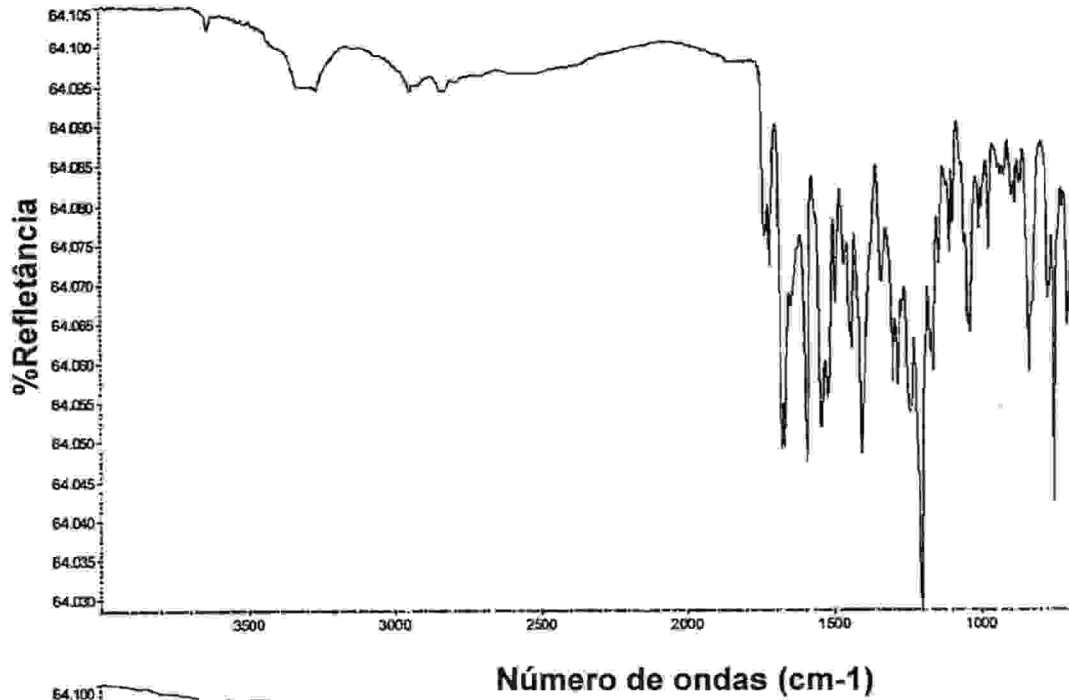
Figura 6



Nas Figuras 4 a 6:

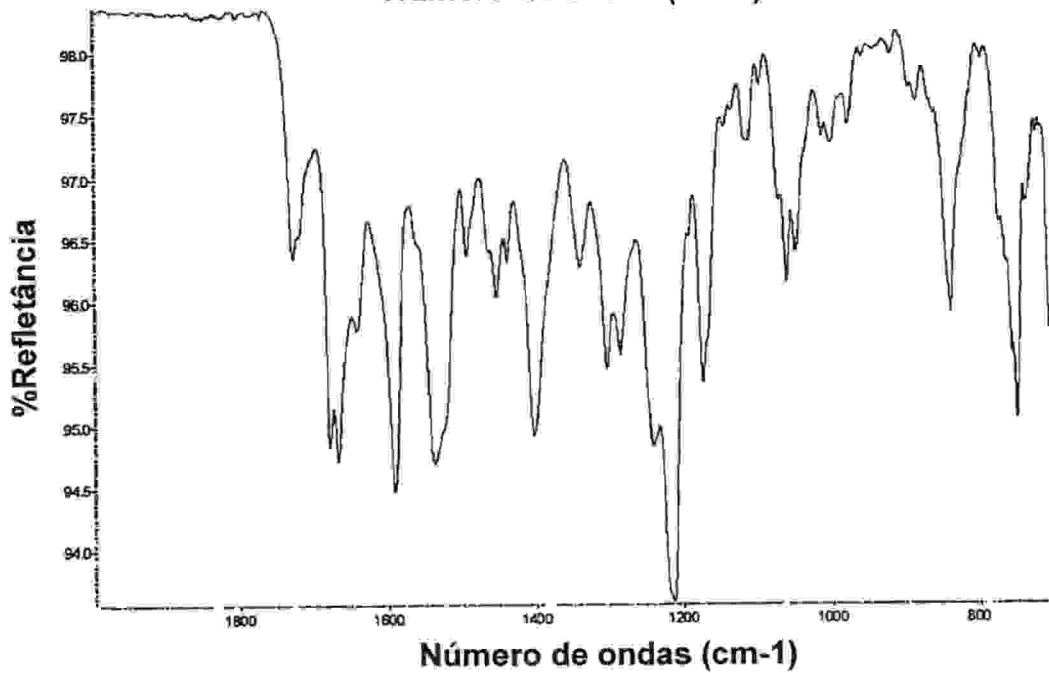
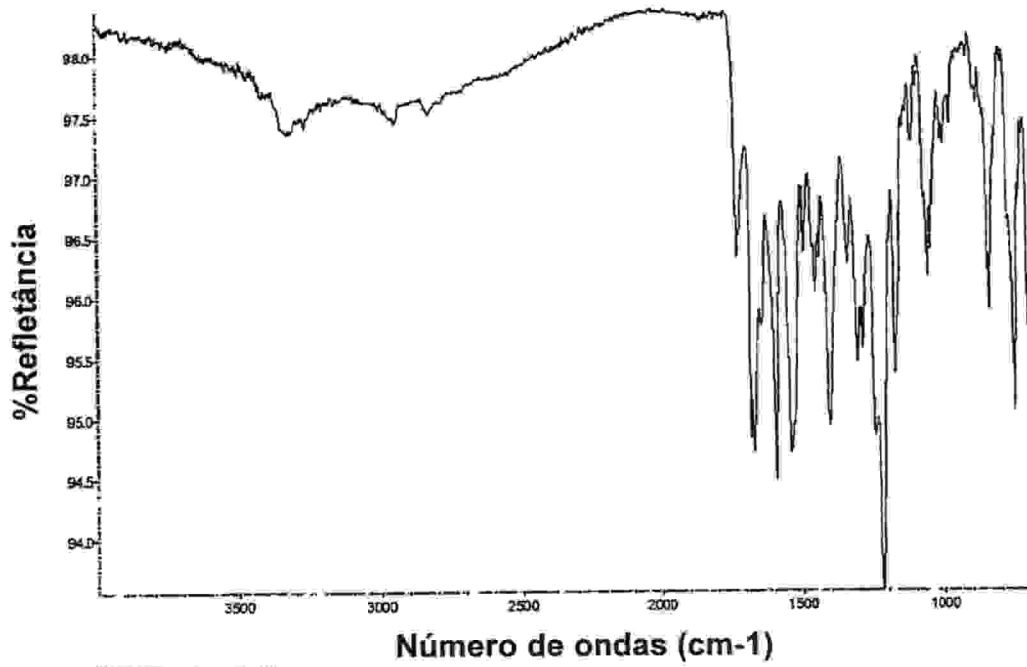
Eixo Y é intensidade (contagens), [0 a 1300 (fig. 4), 0 a 1750 (fig. 5) a 0 a 4500 (fig. 6)]; eixo X é 2teta (grau), 0 a 40.

Figura 7



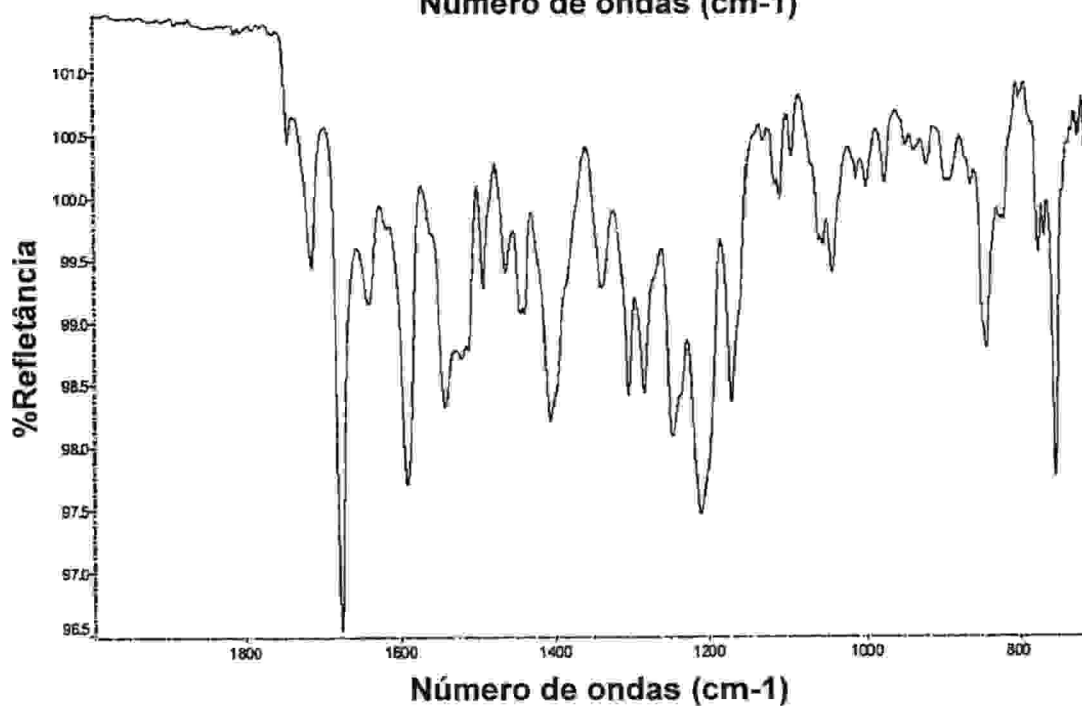
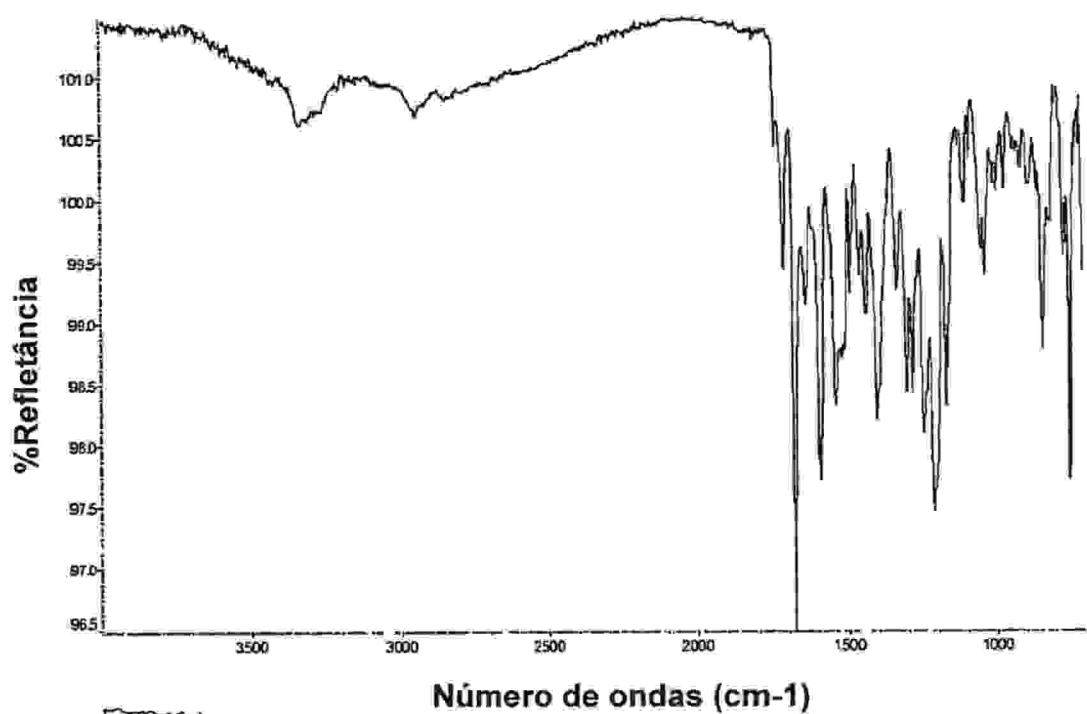
(Os dados são apresentados como 4000-700 cm⁻¹ (topo) e 2000-700cm⁻¹ (base))

Figura 8



(Os dados são apresentados como 4000-700 cm⁻¹ (topo) e 2000-700cm⁻¹ (base))

Figura 9



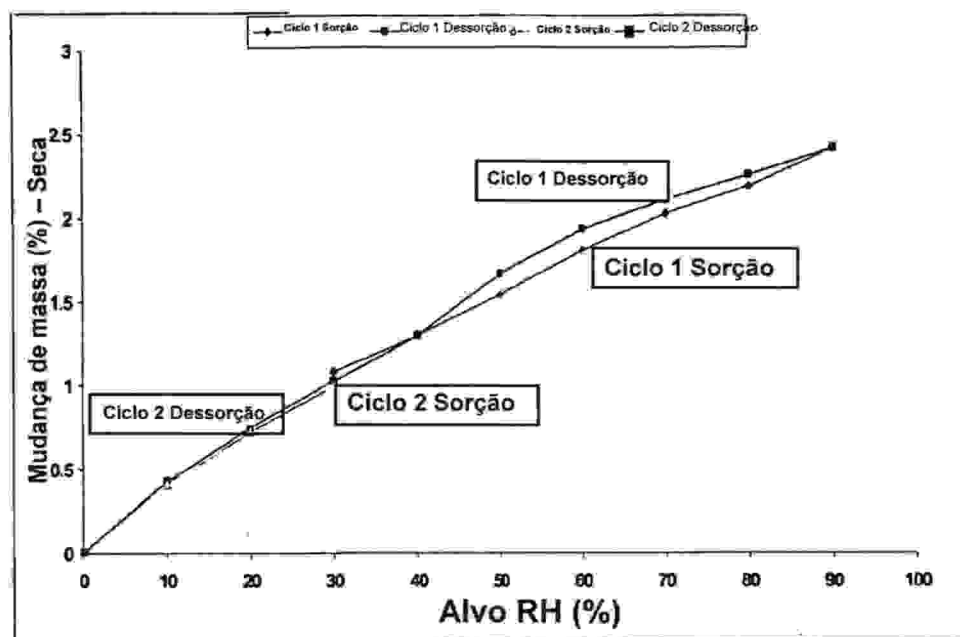
(Os dados são apresentados como 4000-700 cm⁻¹ (topo) e 2000-700cm⁻¹ (base))

Nas Figuras 7 a 9:

Eixo Y é %Refletância; eixo X é número de ondas (cm-1).

Figura 10

Avaliação da Sorção de Vapor Dinâmica do sal de succinato, Forma 1



Na Figura 10;

Eixo Y é Mudança de Massa (5) – Seco (0 a 3); eixo X é Alvo RH (%) (0 a 100) –
 Sistemas de Medição de Superfície Ltd. UK 1996-2004.