



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

(11) PI 0310094-4 B1

(22) Data do Depósito: 21/05/2003

(45) Data de Concessão: 23/10/2018



* B R P I 0 3 1 0 0 9 4 B 1 *

(54) Título: COMPOSTO DE BIS-(MONOETANOLAMINA) DE ÁCIDO 3'-[(2Z)-[1-(3,4-DIMETILFENIL)-1,5-DIIDRO-3-METIL-5-OXO-4H-PIRAZOL-4-ILIDENO]HIDRAZINO]-2'-HIDRÓXI-[1,1'-BIFENIL]-3-CARBOXÍLICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PROCESSOS PARA PREPARAR DITOS COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 231/08; A61K 31/4152; A61P 7/02

(30) Prioridade Unionista: 22/05/2002 US 60/382,871

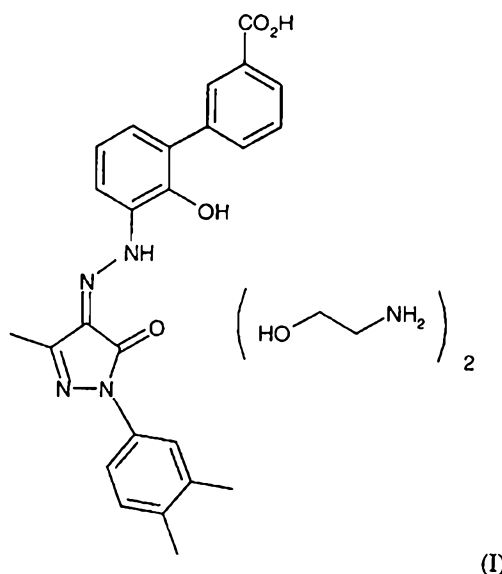
(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): STEPHEN MOORE

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/11/2004

“COMPOSTO DE BIS-(MONOETANOLAMINA) DE ÁCIDO 3'-[(2Z)-[1-(3,4-DIMETILFENIL)-1,5-DIIDRO-3-METIL-5-OXO-4H-PIRAZOL-4-ILIDENO]HIDRAZINO]-2'-HIDRÓXI-[1,1'-BIFENIL]-3-CARBOXÍLICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PROCESSOS PARA PREPARAR DITOS COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

[001] Esta invenção se refere a uma trombopoietina melhorada (em seguida TPO) mimética, o sal de bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico. O composto é representado pela Estrutura I:



[002]O composto desta invenção é útil como um agonista do receptor de TPO, particularmente na melhoria de produção de plaqueta.

Descrição Detalhada da Invenção

[003]Ácido 3'-{N'-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-diidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidróxibifenil-3-carboxílico é um composto que é descrito e reivindicado, junto dos sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos e ésteres do mesmo, como sendo útil como um agonista do receptor de TPO, particularmente na melhoria de produção de plaqueta e particularmente no tratamento de trombocitopenia, em Pedido Internacional No. PCT/US01/16863,

tendo uma data de depósito Internacional de 24 de Maio de 2001; Número de Publicação Internacional WO01/89457 e uma data de Publicação Internacional de 29 de Novembro de 2001, a descrição completa da qual é aqui incorporada por referência. O Pedido Internacional No. PCT/US01/16863 não descreve especificamente uma forma de sal para quaisquer dos compostos descritos aqui.

[004]Foi agora surpreendentemente constatado que o sal de bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico tem numerosas vantagens sobre o ácido livre. O ácido livre é pobremente solúvel em água (aproximadamente 5 microgramas por mililitro). Esta solubilidade inferior adversamente afeta a capacidade do ácido livre de ser formulado em formas de dosagem farmacêutica e reduz a biodisponibilidade do composto *in vivo*.

[005]Enquanto o ácido livre é altamente útil como um agonista do receptor de TPO, particularmente na melhoria de produção de plaqueta e particularmente no tratamento de trombocitopenia, o sal de bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico tem as vantagens adicionadas de biodisponibilidade e solubilidade realçada.

[006]O composto desta invenção, bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (em seguida - "Ingrediente Ativo"), é útil como um agonista do receptor de TPO, particularmente na melhoria de produção de plaqueta e particularmente no tratamento de trombocitopenia. O Ingrediente Ativo pode ser administrado em uma forma de dosagem convencional preparada combinando-se o Ingrediente Ativo com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável convencional de acordo com as técnicas facilmente conhecidas por aqueles de experiência na técnica, tal como aquelas descritas no Pedido Internacional No.

PCT/US01/16863. A rotina de administração pode ser oral, parenteral ou tópica. O termo parenteral como usado aqui inclui administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, intranasal, intra-retal, intravaginal ou intraperitoneal. A administração oral é geralmente preferida.

[007]Como usado aqui, o termo “monoetanolamina” significa “2-aminoetanol”.

[008]Doses do Ingrediente Ativo presentemente inventado em uma unidade de dosagem farmacêutica como descrita acima será uma quantidade não tóxica, eficaz preferivelmente selecionada da faixa de 0,001 - 100 mg/kg do peso corporal total, preferivelmente 0,001 - 50 mg/kg. Quando tratando um paciente humano em necessidade de um TPO mimético, a dose selecionada é administrada preferivelmente de 1 - 6 vezes diárias, oralmente ou parenteralmente. Formas preferidas de administração parenteral incluem topicamente, retalmente, transdermicamente, por injeção e continuamente por infusão. As unidades de dosagem oral para administração humana preferivelmente contem de 0,05 a 3500 mg do Ingrediente Ativo, mais preferivelmente de 0,5 a 1.000 mg do Ingrediente Ativo. A administração oral, que usa dosagens mais baixas é preferida. A administração parenteral, em dosagens altas, entretanto, também pode ser usada quando segura e conveniente para o paciente. As dosagens acima referem-se à quantidade preferida do Ingrediente Ativo expresso como o ácido livre.

[009]Será reconhecido por alguém de experiência na técnica que, a quantidade ideal e espaço de dosagens individuais do Ingrediente Ativo serão determinados pela natureza e extensão da condição a ser tratada, da forma, rotina e local de administração, e do paciente particular a ser tratado, e que tais ideais podem ser determinados por técnicas convencionais. Também será avaliado por alguém de experiência na técnica que o curso ideal do tratamento, isto é, o número de doses do Ingrediente Ativo dado por dia durante um número definido de dias,

pode ser verificado por aqueles versados na técnica usando o curso convencional dos testes de determinação do tratamento.

[0010] Geralmente falando, o composto desta invenção é preparado dissolvendo-se o ácido livre, ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, em um solvente orgânico apropriado, preferivelmente tetraidrofurano (em seguida THF) ou etanol/IMS (Álcool Metilado Industrial), filtrando a mistura resultante para remover os contaminantes, em seguida adicionando esta solução em uma solução de dois ou mais equivalentes de etanolamina em um solvente orgânico, preferivelmente um solvente miscível em água, que pode conter uma quantidade medida de água, preferivelmente até 5 volumes de água com relação ao ácido livre. O composto desta invenção é filtrado e secado, por exemplo, secado em vácuo ou secado ao ar em uma temperatura elevada.

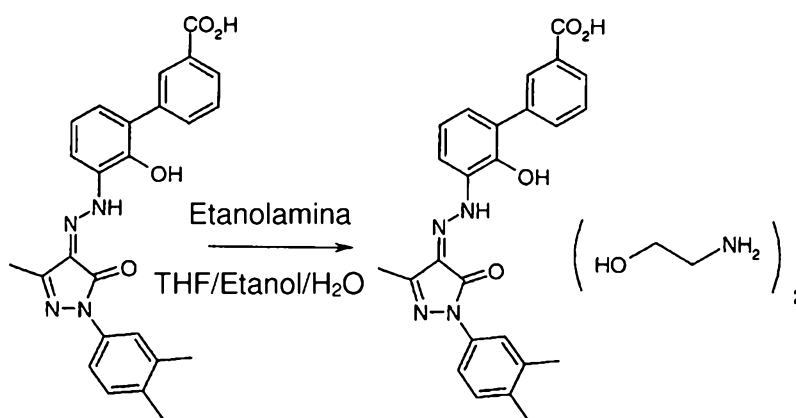
[0011] Etanolamina, 99%, foi adquirida da Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin.

[0012] Tetraidrofurano (THF) e Álcool Metilado Industrial 74 O.P. (IMS) foram adquiridos de BDH Laboratory Supplies, Poole, Inglaterra.

[0013] Os seguintes exemplos também ilustram a presente invenção. Os exemplos não são destinados a limitarem o escopo da invenção como definido anteriormente e como reivindicado abaixo.

EXEMPLO 1

[0014] Preparação de: bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico



[0015] Ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, 1 g de sólido laranja cru, em 16,75 ml de THF foi agitado a aproximadamente 30°C. Água (2,0 mL) foi adicionada lentamente para manter uma temperatura maior do que 28°C. Quando a adição foi concluída, a temperatura foi revertida para 30°C e a solução filtrada através de uma almofada de fibra de vidro (filtros 2 x Whatman GFC) para remover a matéria de particulado. O filtro foi lavado completamente com THF (2,0 mL) que foi adicionado ao filtrado. O filtrado foi deixado resfriar em temperatura ambiente. Etanolamina (0,324 g, 2,35 equiv. mol.) foi dissolvida em IMS (26 mL) e agitada sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente. O filtrado contendo o ácido livre foi adicionado à solução de etanolamina durante 20 a 30 minutos. A suspensão vermelha escura resultante foi agitada durante 3 horas e o sólido isolado por filtração e secado em 50°C em um forno à vácuo durante a noite para produzir 1,22 g (96%) do composto título.

[0016] RMN de Próton (400 MHz, DMSO-d₆ + 20ul de TFA, referenciado para DMSO-d₅ δ 2,5): δ 2,21 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 3,57 (t, 4H), 7,07 (m), 7,14 (s), 7,18 (d, 2H sobreposto), 7,61 (t), 7,63 (dd, 2H sobreposto), ~7,7 (m, 2H sobreposto), 7,79(d), ~7,8 (br.s, 2H sobreposto), 7,96 (d,

2H), 8,13 (s, 1H), 13,8 (br.s, não avaliável, super-imposto em ressonância de TFA) e sinais para THF 1,76 (m) e 3,60 (sobreposto por sinal de etanolamina) integrando em 1,05% em p/p e para etanol 1,06 (t) e 3,44 (q) integrando em 1,3% em p/p.

[0017]Dados de IR (Nujol mull)

1636, 1506, 1466, 1378, 1348, 1294, 1273, 1255, 1228, 1194, 1127, 1118, 1066, 1015, 767, 747 cm^{-1} .

EXEMPLO 2

[0018]Preparação de: bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico.

[0019]Ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, 8 g de sólido laranja cru, foi dissolvido em temperatura ambiente em THF (240 ml) em um frasco de 3 gargalos de base redonda de 500 mL sob uma atmosfera de nitrogênio. Etanolamina (2,2 mL, 2 equivalentes molares) foi adicionada através de uma seringa durante 5 minutos. A suspensão vermelha escura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora e o sólido isolado por filtração, secado com THF (16 mL x 2) e secado em 50°C em um forno à vácuo durante a noite para produzir 10,37 g do composto título (mais do que o rendimento quantitativo devido ao solvente residual - aproximadamente 2,4% em p/p de THF como determinado por RMN, de outra maneira similar ao Exemplo 1).

EXEMPLO 3

[0020]Preparação de: bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico.

[0021]Ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, 8 g de sólido laranja cru, foi

suspenso em temperatura ambiente em etanol (800 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. Etanolamina (2,2 mL,- 2 equivalentes molares) foi adicionada através de uma seringa durante 5 minutos. A suspensão vermelha escura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 45 horas e o sólido isolado por filtração, lavado com etanol (10 mL x 2) e secado em 50°C em um forno à vácuo durante a noite para produzir 9,83 g (96% de rendimento) do composto título. RMN similar ao Exemplo 1; teor de etanol 1,3% em p/p porém THF não presente.

EXEMPLO 4

[0022]Preparação de: bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico.

[0023]Ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (259,0 g) foi agitado em THF (4660 mL) em temperatura ambiente até que completamente dissolvido. A solução foi filtrada e o reator lavado com mais THF (520 mL) por meio do filtro.

[0024](Filtrado combinado = Solução 1).

[0025]Enquanto isso, outro reator foi estabelecido para destilação atmosférica com agitação elevada. O reator foi carregado sucessivamente com IMS 74 O.P. (7770 mL) e em seguida etanolamina (354 mL). A solução foi agitada vigorosamente e aquecida até que os conteúdos comesçassem a destilar (BP. 76 - 77°C).

[0026]A Solução 1 foi transferida ao funil de gotejamento ajustado para este reator. Quando os conteúdos do reator foram destilando em uma taxa constante (ca. 50 mL de destilado coletado), Solução 1 foi adicionada a partir do funil de gotejamento em cerca da mesma taxa ou levemente mais devagar do que a taxa de destilação. Na conclusão da adição, o funil de gotejamento foi lavado completamente com IMS (260 mL x 2) garantindo que todo o ácido livre foi lavado na mistura de

reação. O mecanismo foi re-combinado para refluxo e a suspensão vermelha escuro resultante agitada em refluxo sob nitrogênio durante 30 minutos. Foi permitida resfriar lentamente (durante a noite) em temperatura ambiente (ca. 20°C) com agitação sob nitrogênio.

[0027]A suspensão foi filtrada e o sólido roxo escuro lavado sobre o filtro com IMS (520 mL x 2). Foi secado à vácuo em temperatura ambiente, em seguida secado em 50°C em um forno à vácuo durante a noite. Rendimento do peso = 323,9 g, 98%. Os solventes residuais (GCS) THF = <0,05%, etanol = 0,12%.

[0028]O composto título mostrou espectros de IR e RMN essencialmente como indicados no Exemplo 1 com apenas traços do solvente presente.

EXEMPLO 5

[0029]Solubilidades Relativas

[0030]A solubilidade de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil) -1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno] hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico como o ácido livre (Composto A) e como o sal de bis-(monoetanolamina) (Composto B) foi determinada em três sistemas diferentes: água, 0,1 de HCl e metanol. Os dados são resumidos na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Solubilidade em solvente em 25 graus	Composto A (mg/mL)	Composto B (mg/mL)
Água	<0,001	14,2
0,1% de HCl	<0,001	<0,001
Metanol	1,9	6,4

[0031]A presente invenção inclui dentro de seu escopo, composições farmacêuticas compreendendo bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, como o ingrediente ativo, em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. O composto desta invenção pode ser administrado por rotinas parenterais ou orais de administração e pode ser formulado em formas de dosagens apropriadas para cada rotina de administração incluindo cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagens sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um diluente inerte. As formas de dosagens orais podem também compreender, visto que é prática normal, substâncias adicionais exceto diluentes inertes, por exemplo, agentes de lubrificação, deslizantes e antioxidantes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagens podem também compreender agentes de tamponamento. Comprimidos e pílulas podem adicionalmente ser preparados para uma liberação controlada.

[0032]As preparações de acordo com esta invenção para administração parenteral incluem soluções aquosas estéreis embora as suspensões não aquosas de emulsões possam ser empregadas. Tais formas de dosagens podem também conter adjuvantes tais como agentes de preservação, umectação, osmóticos, tamponamento, emulsificação e dispersão. Eles podem ser esterilizados por, por exemplo, filtração através de um filtro de retenção de bactérias, incorporando-se agentes de esterilização nas composições, irradiando as composições ou aquecendo-se as composições.

[0033]Os seguintes exemplos também ilustram as composições farmacêuticas que são um aspecto desta invenção.

EXEMPLO 6

[0034]Composição do Comprimido

[0035] Lactose, celulose microcristalina, glicolato de amido de sódio, estearato de magnésio e bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico são misturados nas proporções mostradas na Tabela 2 abaixo. A mistura é então prensada nos comprimidos.

Tabela 2

INGREDIENTE	mg
bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico	8,45
celulose microcristalina	112
lactose	70
glicolato de amido de sódio	8
Estearato de magnésio	2

EXEMPLO 7**[0036] Composição Parenteral Injetável**

[0037] Uma forma injetável para administrar bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico é produzida agitando-se 5,0 mg do composto em 1,0 mL de salina normal.

[0038] Enquanto as modalidades preferidas da invenção são ilustradas pelo anteriormente mencionado, deve ser entendido que a invenção não está limitada às instruções precisas anexas descritas e que o direito a todas as modificações apresentando-se dentro do escopo das seguintes reivindicações é reservado.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico.

2. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

3. Processo para preparar uma composição farmacêutica contendo um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de um composto conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende combinar o composto conforme definido na reivindicação 1 com o diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

4. Processo para preparar o composto conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

i) dissolver ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-diidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidróxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico em um solvente orgânico apropriado, para formar uma solução;

ii) adicionar dois ou mais equivalentes de etanolamina à solução; e

iii) isolar o composto preparado.