

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2012.03.29**

(30) Prioridade(s): **2011.04.05 EP 11161111**

(43) Data de publicação do pedido: **2014.02.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.11.19**
028/2015

(73) Titular(es):

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
ALFRED-NOBEL-STRASSE 10 40789 MONHEIM
AM RHEIN DE

(72) Inventor(es):

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO
AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA PT

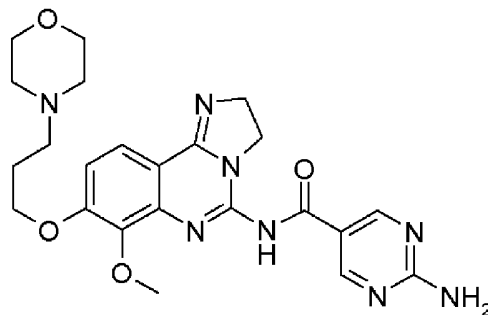
(54) Epigrafe: **SAIS DE 2,3-DIHDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLINA SUBSTITUÍDOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE: - AO SAL DE DICLORIDRATO DE 2-AMINO-N-[METOXI-8-(3-MORFOLIN-4-ILPROPOXI)-2,3-DIHDROIMIDAZO-[1,2-C]QUINAZOLIN-5-IL]PIRIMIDINA-5-CARBOXAMIDA DE FÓRMULA (II): OU A UM TAUTÓMERO, SOLVATO OU HIDRATO DO MESMO; - A MÉTODOS PARA PREPARAR O DITO SAL DE DICLORIDRATO; - AO DITO SAL DE DICLORIDRATO PARA O TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE UMA DOENÇA; - À UTILIZAÇÃO DO DITO SAL PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE UMA DOENÇA, EM PARTICULAR DE UM DISTÚRBO DA ANGIOGÉNESE OU HIPERPROLIFERATIVO, MAIS PARTICULARMENTE PARA O TRATAMENTO OU PROFILAXIA DE UM CANCRO, PARTICULARMENTE CANCRO PULMONAR EM PARTICULAR CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS, CANCRO COLORRECTAL, MELANOMA, CANCRO PANCREÁTICO, CARCINOMA HEPATOCITÁRIO, CARCINOMA HEPATOCITÁRIO OU CANCRO DA MAMA; - A UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE O DITO SAL DE DICLORIDRATO; E ; A UMA COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE O DITO SAL DE DICLORIDRATO EM COMBINAÇÃO COM UM OU MAIS AGENTES FARMACÊUTICOS ADICIONAIS.

RESUMO**"SAIS DE 2,3-DIHIIDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLINA SUBSTITUÍDOS"**

A presente invenção refere-se: - ao sal de dicloridrato de 2-amino-N-[metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida de fórmula (II): ou a um tautómero, solvato ou hidrato do mesmo; - a métodos para preparar o dito sal de dicloridrato; - ao dito sal de dicloridrato para o tratamento e/ou profilaxia de uma doença; - à utilização do dito sal para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma doença, em particular de um distúrbio da angiogénese ou hiperproliferativo, mais particularmente para o tratamento ou profilaxia de um cancro, particularmente cancro pulmonar em particular carcinoma pulmonar de células não pequenas, cancro colorrectal, melanoma, cancro pancreático, carcinoma hepatocitário, carcinoma hepatocitário ou cancro da mama; - a uma composição farmacêutica que compreende o dito sal de dicloridrato; e - a uma combinação farmacêutica que compreende o dito sal de dicloridrato em combinação com um ou mais agentes farmacêuticos adicionais.



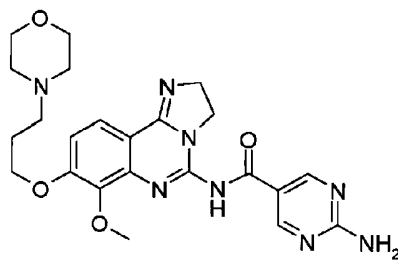
. 2 HCl

(II)

DESCRIÇÃO**"SAIS DE 2,3-DIHIIDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLINA SUBSTITUÍDOS"**

A presente invenção refere-se:

- ao sal de dicloridrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida de fórmula (II):



. 2 HCl

(II),

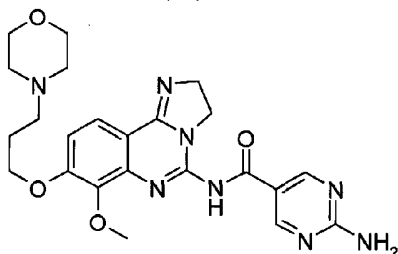
ou um tautómero, solvato ou hidrato do mesmo, (que será doravante referido como "o sal da presente invenção" ou o "sal de dicloridrato");

- a métodos para preparar o dito sal da presente invenção;
- ao dito sal da presente invenção para o tratamento e/ou profilaxia de uma doença;
- à utilização do dito sal da presente invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma doença, em particular de um distúrbio hiperproliferativo e/ou da angiogénese, mais particularmente para o tratamento ou profilaxia de um cancro, particularmente cancro pulmonar, em particular carcinoma pulmonar de células não pequenas, cancro colorrectal, melanoma, cancro pancreático, carcinoma hepatocitário, ou cancro da mama;
- a uma composição farmacêutica que compreende o dito sal da presente invenção; e
- a uma composição farmacêutica que compreende o dito sal

da presente invenção em combinação com um ou mais agentes farmacêuticos adicionais.

Antecedentes da Invenção

O composto de fórmula (I):



(I),

(que será doravante referido como "composto de fórmula (I)" ou a "base livre"), é um agente anticancerígeno com direitos de propriedade com um novo mecanismo de ação, que inibe as fosfatidilinositol-3-quinases (PI3Ks) de Classe I. Esta classe de quinases é um alvo atrativo já que as PI3Ks desempenham um papel central na transdução dos sinais celulares a partir dos recetores de superfície para a sobrevivência e proliferação. O composto de fórmula (I) exhibe um amplo espectro de atividade contra tumores de múltiplos tipos histológicos, tanto *in vitro* como *in vivo*.

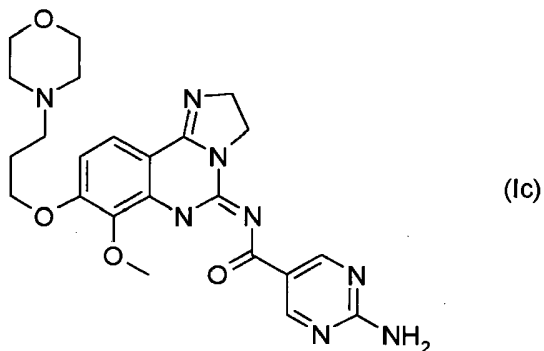
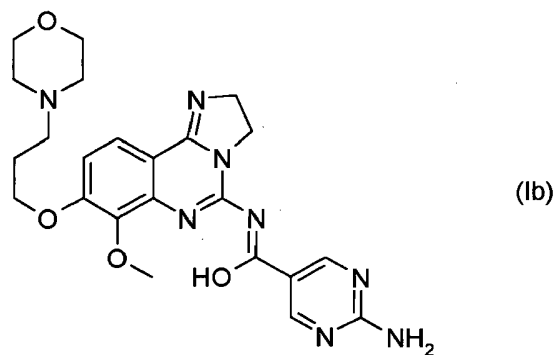
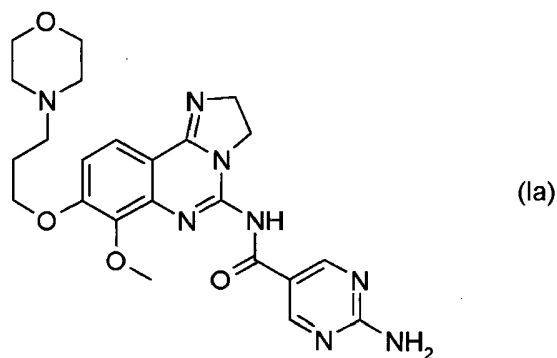
O dito composto de fórmula (I) pode ser sintetizado de acordo com os métodos fornecidos no pedido de patente internacional PCT/EP2003/010377, publicado como o documento WO 04/029055 A1 em 08 de Abril, 2004, nas pp. 26 *et seq.*

Além disso, o dito composto de fórmula (I) é publicado no pedido de patente internacional PCT/US2007/024985, publicado como WO 2008/070150 A1 em 12 de Junho, 2008, (que é incorporado no presente documento como referência na sua totalidade), como o composto do Exemplo 13: 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida. Além disso, o dito composto de fórmula (I) é, no documento WO 2008/070150, descrito nas pp. 9 *et seq.*, e pode ser sintetizado de acordo com os métodos aí fornecidos nas pp.

42 *et seq.* Dados de testes biológicos para o dito composto de fórmula (I) são aí fornecidos nas pp. 101 a 107.

O dito composto de fórmula (I) pode existir numa ou mais formas tautoméricas: tautómeros, algumas vezes referidos como tautómeros de deslocamento de protões, são dois ou mais componentes que estão relacionados através da migração de um átomo de hidrogénio acompanhada pela migração de uma ou mais ligações simples e uma ou mais ligações duplas adjacentes.

O composto de fórmula (I) pode, por exemplo, existir na forma tautomérica (Ia), forma tautomérica (Ib), ou forma tautomérica (Ic), ou pode existir como uma mistura de qualquer uma destas formas, conforme ilustrado abaixo. Tenciona-se que as várias formas tautoméricas estejam incluídas dentro do âmbito da presente invenção.



O dito composto de fórmula (I) pode existir como um solvato: um solvato para o propósito desta invenção é um complexo de um solvente e um composto de fórmula (I) no estado sólido. Solvatos exemplares incluem, mas não estão limitados a, complexos de um composto da invenção com etanol ou metanol.

O dito composto de fórmula (I) pode existir como um

hidrato: os hidratos são uma forma específica de solvatos em que o solvente é a água.

Problema técnico a ser resolvido:

No geral, para um dado composto farmacologicamente ativo, as formas farmacologicamente ativas do dito dado composto farmacologicamente ativo são desejáveis, com o objetivo de aumentar a eficácia farmacêutica do dito composto farmacologicamente ativo, por exemplo, melhorando as características físico-químicas, tais como estabilidade química, estabilidade física, solubilidade *in vivo*, melhorando a absorção *in vivo* do composto farmacologicamente ativo, etc. Adicionalmente, uma substância farmacológica surge, idealmente, numa forma cristalina estável que pode ser produzida de uma forma fidedigna. Formas amorfas ou cristalinas de ordem inferior (por exemplo, formas mesomórficas) são menos atrativas uma vez que transportam o risco de uma mudança de forma tardia e mudanças das propriedades físicas.

Contudo, o dito composto de fórmula (I) (que é uma base livre) poderia apenas ser preparado numa forma mesomórfica que é estável na forma sólida, mas instável a 70 °C em solução aquosa ácida e transporta o risco anteriormente mencionado de uma mudança de forma tardia.

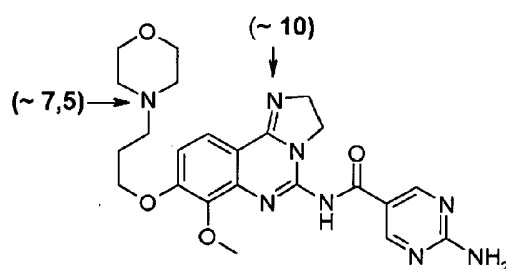
A formação de uma forma de sal cristalino da base livre (I) pode solucionar o problema mencionado acima uma vez que as propriedades desta forma são vantajosas em relação às propriedades da base livre (I). Nos nossos esforços para preparar formas de sais cristalinos de (I) experienciámos que a preparação de formas de sais cristalinos de (I) não é tão fácil quanto se poderia esperar para um composto que transporta centros básicos.

Além disso, o composto de fórmula (I) exhibe uma solubilidade muito baixa na água e na maioria dos solventes orgânicos. Com dois centros muito básicos (Quadro I, *vide infra*), a solubilidade é muito melhorada em meios ácidos.

Conseqüentemente, a purificação e o processamento final do composto de fórmula (I) é uma tarefa desafiante.

A seguinte estrutura mostra o composto de fórmula (I), onde os valores de pKa calculados são dados entre parêntesis.

COMPOSTO de FÓRMULA (I)



Quadro I: os valores de pKa para o composto de fórmula (I):

grupo func. / valores de pKa	experimental	calculado
pKa (Imidazolinoaminidina)	-	10,1
pKa (Morfolina)	-	7,43 - 7,5
pKa (Aminopirimidina)	-	1,99 - 2,11

Mais particularmente, em relação à estrutura química única do composto de fórmula (I), *vide supra*, as propriedades físicas do composto de fórmula (I) não são apenas desafiantes em relação ao processo químico, à manipulação da substância farmacológica e à produção do produto farmacológico, mas também oferecem adicionalmente desafios significativos para o desenvolvimento de um método de HPLC estável e fidedigno.

Seria desejável ter uma forma cristalina e farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (I) que permita a sua purificação fidedigna. Por exemplo, através de cristalização, em vista dos difíceis problemas técnicos específicos e solubilidade aquosa muito baixa, e que seja fácil de manipular (por exemplo, que seja um sólido de fluxo livre).

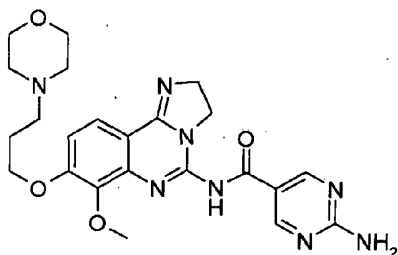
Solução para o problema técnico:

Várias tentativas foram realizadas para preparar sais cristalinos do composto de fórmula (I). A formação de formas de sais cristalinas provou ser difícil, uma vez que, no geral, nenhuma solução foi alcançada e em vários casos formaram-se materiais pegajosos tipo borracha.

Inesperadamente, e isto constitui uma base da presente invenção, descobriu-se que o sal de dicloridrato do composto de fórmula (I), da presente invenção (nenhuma divulgação específica sobre o mesmo na técnica anterior, é conhecida pelo Requerente), possui propriedades técnicas vantajosas, conforme visto *inter alia* na Secção Experimental e Secção de Conclusão do presente texto.

A presente invenção refere-se assim:

- ao sal de dicloridrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida de fórmula (II):



. 2 HCl

(II),

ou um tautómero, solvato ou hidrato do mesmo, (que será doravante referido como "o sal da presente invenção" ou o "sal de dicloridrato");

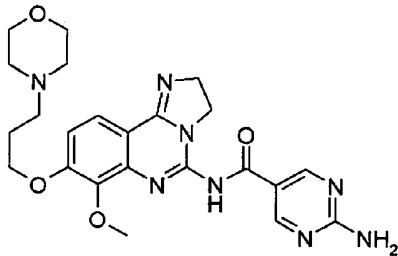
- a métodos para preparar o dito sal da presente invenção;
- ao dito sal da presente invenção para o tratamento e/ou profilaxia de uma doença;
- à utilização do dito sal da presente invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma doença, em particular de um distúrbio

- hiperproliferativo e/ou da angiogénese, mais particularmente para o tratamento ou profilaxia de um cancro, em particular carcinoma pulmonar de células não pequenas, cancro colorrectal, melanoma, cancro pancreático, carcinoma hepatocitário ou cancro da mama;
- a uma composição farmacêutica que compreende o dito sal da presente invenção; e
 - a uma composição farmacêutica que compreende o dito sal da presente invenção em combinação com um ou mais agentes farmacêuticos adicionais.

Métodos para preparar o sal da presente invenção

A presente invenção também se refere a um método para preparar o sal de dicloridrato de fórmula (II) da presente invenção, que envolve a adição de ácido clorídrico ao composto de fórmula (I), ou, inversamente, a adição do composto de fórmula (I) a ácido clorídrico.

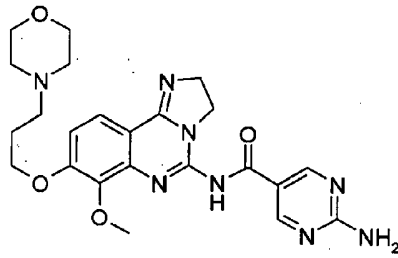
De acordo com uma forma de realização da presente invenção, o dito método para preparar o sal de dicloridrato de fórmula (II) da presente invenção compreende adicionar ácido clorídrico a um composto de fórmula (I):



(I),

preferivelmente em suspensão,

formando assim o dito sal de dicloridrato de fórmula (II):



. 2 HCl

(II).

De acordo com uma forma de realização da presente invenção, o dito método para preparar o sal de dicloridrato de fórmula (II) da presente invenção compreende:

- a) adicionar ácido clorídrico, tal como uma solução aquosa de ácido clorídrico (32%) por exemplo, a uma suspensão do dito composto de fórmula (I) num meio, tal como água por exemplo, a uma temperatura entre o ponto de congelação da mistura e o ponto de ebulição da mistura, tal como uma temperatura de 20 °C (+-2 °), até que se atinja um pH de 3 a 4;
- b) agitar a mistura resultante a uma temperatura entre o ponto de congelação da mistura e o ponto de ebulição da mistura, tal como à temperatura ambiente, por exemplo, durante um período de tempo, tal como mais de 10 minutos por exemplo; e, opcionalmente
- c) filtrar o sólido resultante e lavar o bolo de filtro, tal como água por exemplo, depois ajustar o pH do filtrado para pH 1,8 a 2,0 utilizando ácido clorídrico, tal como uma solução aquosa de ácido clorídrico (32%) por exemplo; e, opcionalmente,
- d) agitar a mistura durante um período de tempo, tal como 10 minutos por exemplo, a uma temperatura entre o ponto de congelação e o ponto de ebulição da mistura, tal como à temperatura ambiente, por exemplo, adicionando etanol, seguido por agitação adicional durante um período de tempo, tal como durante 10 minutos por exemplo; e, opcionalmente,

e) adicionar cristais-semente, opcionalmente seguidos pela adição de etanol ao longo de um período de tempo tal como entre 5 horas por exemplo; e, opcionalmente, f) filtrar o dicloridrato de fórmula (II) resultante, opcionalmente lavando com mistura de água e etanol e opcionalmente secando, tal como a vácuo por exemplo, proporcionando assim o sal de dicloridrato de fórmula (II) da presente invenção.

De acordo com uma forma de realização da presente invenção, o dito método para preparar o sal de dicloridrato de fórmula (II) da presente invenção compreende:

- a) adicionar o dito ácido clorídrico ao dito composto de fórmula (I) em acetona/água ou etanol/água por exemplo; e, depois, opcionalmente,
- b) aquecer a uma temperatura entre o ponto de ebulição e o ponto de congelação da mistura, tal como de 40 a 60 °C por exemplo, tal como a 50 °C por exemplo, durante um período de tempo preferivelmente de 0,2 a 2 horas por exemplo, tal como durante 0,5 horas por exemplo; depois, opcionalmente,
- c) aquecer adicionalmente a uma temperatura entre o ponto de ebulição e o ponto de congelação da mistura, tal como de 30 a 40 °C por exemplo, tal como a 35 °C por exemplo, durante um período de tempo tal como de 1 a 4 horas por exemplo, com agitação opcional da dita suspensão a uma temperatura entre o ponto de ebulição e o ponto de congelação da mistura, tal como de 10 a 45 °C por exemplo, tal como a 35 °C por exemplo, durante um período de tempo preferivelmente de 12 a 72 horas por exemplo, tal como durante 72 horas por exemplo, opcionalmente seguida de agitação da dita suspensão a uma temperatura entre o ponto de congelação da mistura e o ponto de ebulição da mistura, tal como à temperatura ambiente, por exemplo, durante um período de tempo de 0 a 4 horas,

tal como durante 2 horas por exemplo; e, opcionalmente,

d) filtrar, opcionalmente lavar e secar,

proporcionando assim o sal de dicloridrato de fórmula (II) da presente invenção.

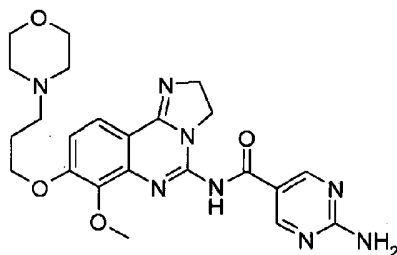
De acordo com uma forma de realização da presente invenção, o dito método para preparar o sal de dicloridrato de fórmula (II) da presente invenção é conforme se segue:

o dito ácido clorídrico é uma solução aquosa concentrada de ácido clorídrico (1,33 g, HCl a 36%) e é adicionada ao dito composto de fórmula (I) numa mistura de acetona/água (50 ml, 8:2 v/v), seguido de aquecimento a uma temperatura de 50 °C, durante um período de tempo de 0,5 horas, depois seguido de aquecimento adicional, a uma temperatura de 35 °C, durante um período de tempo de 72 horas, depois com agitação da dita suspensão a uma temperatura ambiente, durante um período de tempo de 2 horas, seguida de filtração, lavagem com mistura de acetona/água, e secagem num forno de vácuo (40 °C, 100 mbar, 16 horas), proporcionando assim o dito sal de dicloridrato de fórmula (II) da presente invenção.

SECÇÃO EXPERIMENTAL

Os seguintes termos e abreviaturas são utilizados no seguinte texto:

"composto de fórmula (I)" ou "base livre" significa 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida de fórmula (I):

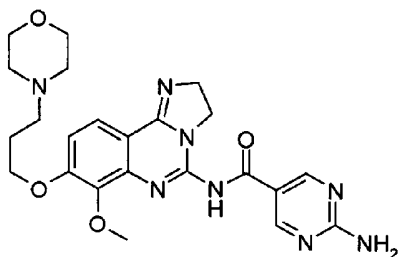


(I),

que é o composto do Exemplo 12 do documento WO 2008/070150 A1 conforme indicado *vide supra*.

"DS" significa substância farmacológica, isto é, o "composto de fórmula (I)" ou "base livre"

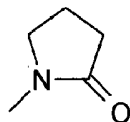
"sal de dicloridrato de fórmula (II)" ou "sal de fórmula (II)" significa dicloridrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida, que é o sal de dicloridrato de fórmula (II):



. 2 HCl

(II);

"NMP" significa N-Metilpirrolidinona (solvente):



"XRPD" significa "difração de raios X em pó": o aparelho utilizado para as medições mencionadas é o seguinte:

Sistema de Difração de Pó STOE:

Difratômetro

Transmissão

Monocromador:

Germânio Curvo (111)

Gerador: 45 kV, 35 mA
 Comprimento de onda: 1,540598 Cu
 Detetor: PSD Linear
 Modo de Digitalização: Transmissão / PSD em Movimento /
 Ómega fixo
 Tipo de Digitalização: 2Teta:Ómega
 Condições ambiente: 25 °C, 40 - 60 %rF
 "IC" significa "Cromatografia Iónica":
 Máquina: Cromatógrafo Iónico Merck com Sistema Supressor
 Detecção: Detetor de condutividade, Fa. Metrohm
 "TGA" significa "Análise Termogravimétrica":
 Máquina: Analisador Termogravimétrico TGA 7 ou TGA
 850e
 Fabricante: Perkin Elmer ou Mettler-Toledo
 Taxa de aquecimento: 10 Kmin⁻¹ ou 5 K/min
 Gás de lavagem (Spülgas): azoto, 20-30 ml/min
 Cadinho (Tiegel): cadinho de platina aberto (offener
 Platin-Tiegel)
 Preparação da amostra: nenhuma
 "DSC" significa "Calorimetria de Varredura Diferencial":
 Máquina: Calorímetro de Varredura Diferencial DSC 7
 ou Pyris-1 ou DSC 821 e
 Fabricante: Perkin-Elmer ou Mettler-Toledo
 Taxa de aquecimento: 2 e 20 K/min ou 5 K/min
 Gás de lavagem (Spülgas): azoto
 Cadinho (Tiegel): cadinho de alumínio não estanque ao
 gás
 Preparação da amostra: nenhuma
 "DVS" significa "Sorção de Vapor Dinâmica":
 Máquina: Analisador IGA Sorp de Sorção de Vapor
 Dinâmica da firma Hiden Analytical.
 A temperatura de operação foi de 25 °C. Preparação da
 amostra: nenhuma.
 "Pred." ou "Predom." significa "predominantemente".
 CD global: (subjetivo) decisão com respeito à

evolução química.

Exemplo 1: sal de dicloridrato de fórmula (II)

A uma suspensão do composto de fórmula I (3 g) numa mistura de acetona/água (50 ml, 8:2 v/v) foi adicionada uma solução aquosa concentrada de ácido clorídrico (1,33 g, HCl a 36%) resultando em nenhuma alteração visíveis. A mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 0,5 horas, seguida por 35 °C durante 3 dias, depois à temperatura ambiente durante 2 horas. O material sólido resultante foi isolado através de filtração, lavado com uma mistura de acetona/água (8:2 v/v) e seco num forno de vácuo (40 °C, 100 mbar, 16 horas) para dar o material desejado (3,2 g, rendimento de 93%). Nota: os sólidos tinham características de filtração aceitáveis.

caracterização:

método analítico	Resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	72,8% em peso, - 97,8% de % de área, soma de impurezas - 2,2%	A qualidade melhorou significativamente em relação ao Lote A
IC, % em peso de formador de sal	10,3% em peso	~1:2-sal
TGA	13,8% até 70 °C	
DSC	picos largos (60 °, 120 °C)	
XRPD	cristalino	problemas de diferenças devido à integração do solvente
Microscopia	Microcristalino, aglomerados	

Os resultados de XRPD são consistentes com os sólidos formados serem cristalinos.

Os resultados de IC são consistentes com a formação do dicloridrato.

Os resultados de TGA são consistentes com os sólidos conterem 13-14% de solvente e/ou água.

A % em peso da DS por HPLC analítica é consistente com os sólidos conterem 13-14% de solvente e/ou água. A integração da área de HPLC mostra 2,2% de impureza.

estabilidade como sólido:

O dicloridrato de fórmula (II) (100 mg a partir do Exemplo 4) foi armazenado a 90 °C durante 1 semana, e depois analisado através de HPLC.

método analítico	resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	-65,6% em peso	
HPLC, % de área da DS	- 98,2%; soma de impurezas ~1,8%	Estável

solubilidade aquosa:

O dicloridrato de fórmula (II) (500 mg a partir do Exemplo 4) foi agitado a 25 °C durante 20 horas em água (5 ml). A suspensão resultante foi filtrada sobre um filtro de membrana, o pH da solução resultante foi medido e a solubilidade foi determinada através de HPLC. O material sólido retido no filtro foi analisado através de XRPD e TGA.

método analítico	resultados	Comentários
solubilidade	> 8,8 mg/100 ml	
pH	- 2,4	Solução saturada em água
XRPD (resíduo sólido)	crystalino	Quase idêntico; ligeiro alargamento da rede cristalina (?)
XRPD (resíduo sólido)	13,9% até 200 °C; 2,4% acima de 200 °C	

Dados adicionais de solubilidade:

O dicloridrato de fórmula (II) foi agitado em 20 ml de solventes diferentes durante 20 horas a 25 °C. Em todos os solventes anidros, aproximadamente 2 g do dicloridrato de fórmula (II) dissolveram-se completamente.

Solvente	Solubilidade
Acetona	0,3 mg/100 ml praticamente insolúvel
Acetonitrilo	1,1 mg/100 ml praticamente insolúvel
Etanol	24,8 mg/100 ml muito ligeiramente solúvel
PEG400	301 mg/100 ml ligeiramente solúvel
HCl a 1 M	≥ 8800 mg/100 ml solúvel
pH do tampão 4,5	≥ 8900 mg/100 ml solúvel
pH do tampão 7,0	≥ 8700 mg/100 ml solúvel
Água	≥ 9400 mg/100 ml solúvel

estabilidade em solução:

Estabilidade hidrolítica

As soluções aquosas diferentes (0,05% da base livre de fórmula (I); depois da adição de 2-Propanol a 50%, [solução tampão filtrada com filtro de membrana de 0,5 µm]) foram armazenadas a 25 °C e 70 °C durante 24 horas e uma semana.

Condições	Aparência	Impurezas orgânicas, soma de todas [% de área]	Impurezas orgânicas, única [% de área]
Água:			
Inicial	solução ligeiramente corada	2,79	0,25
24 h, 25 °C	solução ligeiramente corada	3,43	0,23
24 h, 70 °C	solução ligeiramente corada	58,00	25,89
1 semana, 25 °C	solução ligeiramente corada	5,33	0,54
1 semana, 70 °C	solução ligeiramente corada	98,59	45,44
pH do tampão 7:			
Inicial	solução turva ligeiramente corada	3,15	0,23
24 h, 25	solução turva	3,22	0,20

Condições	Aparência	Impurezas orgânicas, soma de todas [% de área]	Impurezas orgânicas, única [% de área]
°C	ligeiramente corada		
24 h, 70°C	solução ligeiramente corada	56,06	23,25
1 semana, 25 °C	solução turva ligeiramente corada	4,85	0,82
1 semana, 70°C	solução ligeiramente corada	97,65	39,01
HCl a 0,9 M:			
Inicial	solução ligeiramente corada	5,87	1,13
24 h, 25 °C	solução ligeiramente corada	8,75	1,90
24 h, 70°C	solução ligeiramente corada	92,49	22,82
1 semana, 25 °C	solução ligeiramente corada	24,27	7,15
1 semana, 70°C	solução ligeiramente corada	100,00	25,48
NaOH a 0,1 M:			
Inicial	solução ligeiramente corada	30,72	6,51
24 h, 25 °C	solução ligeiramente corada	45,40	10,02
24 h, 70°C	solução ligeiramente corada	99,88	23,94
1 semana, 25 °C	solução ligeiramente corada	86,64	22,03
1 semana, 70 °C	solução ligeiramente corada	99,90	32,63

Espectroscopia IV e de Raman

Aparelho e condições de medição

FT-IV / Espectrômetro-FT-Raman	Bruker 66v	IFS / Bruker RFS 100
Resolução espectral	2 cm ⁻¹	/ 2 cm ⁻¹
Número de interferogramas	32	/ 64
Intervalo de número de onda	4000 - 500 cm ⁻¹	/ 3500 - 100 cm ⁻¹

Poder do laser - / 350 mW
 Preparação da amostra pélete de / sólido no tubo de KBr teste

Atribuição das bandas características

Quadro: Atribuição das vibrações ativas características ao espectro com ν \equiv vibrações de alongamento; δ \equiv vibrações de flexão; o.o.p. \equiv fora do plano." ;

Estrutura Atribuída	Posição de Bandas IV [cm^{-1}]	Posição de Bandas de Raman [cm^{-1}]
ν N-H	3336	-
ν =C-H	3176	3090
ν C-H	2942	2990 - 2963
ν NH ⁺	2687 - 2474	-
ν Amida I	1669	1664
ν C=C, ν C=N, δ N-H, Amida II	1618 - 1477	1619 - 1476
ν C-O	1285	1291
δ =C-H.o.o.p.	812	-

ν \equiv vibrações de alongamento; δ \equiv vibrações de flexão; o.o.p. \equiv fora do plano."

O espectro IV é dado na Figura 1.

O espectro de Raman é dado na Figura 2.

Espectrometria UV/VIS

Aparelho e condições de medição

Espectrómetro UV/VIS	Varian Cary 4
Cuvette	Quartzo, 1 cm
Intervalo de número de onda	200-800 nm
Preparação da amostra	4,67 mg / 500 ml de água
Bandas	309 nm

O espectro UV/vis é dado na Figura 3.

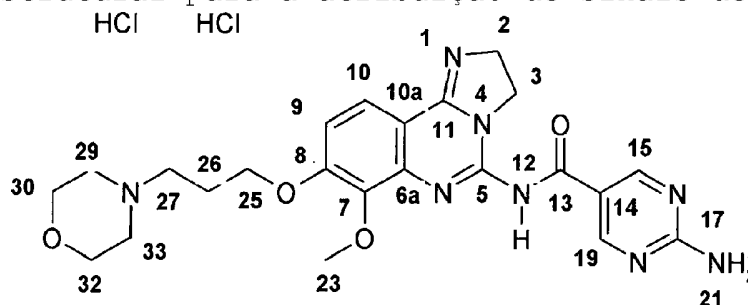
Espectrometria de RMN

Espectroscopia-¹H-RMN

Equipamento e parâmetros experimentais:

Espectrômetro de RMN	Bruker, modelo Avance
Frequência de funcionamento	500,13 MHz
Solvente	Dimetilsulfóxido (DMSO-d ₆)
Composto de referência interno	Tetrametilsilano (TMS)
Concentração	3,08 mg/ml de solução
Diâmetro do tubo de amostra	5 mm
Temperatura	aprox. 25°C
Técnica	Modo de transformação de Fourier
Largura espectral	20,65 ppm
Resolução digital	0,079 Hz/Pt
Comprimento de pulso	4,5 µseg, Ângulo de rotação de pulso 30 °
Tempo de aquisição	6,34 segundos
Tempo de relaxamento	0,5 segundos
N° de declínios de indução livre	32

Fórmula Estrutural para a atribuição de sinais de RMN



Desvio químico, multiplicidade de sinal, número relativo de núcleos:

Átomos-H (a)	Desvio químico (ppm)	Multiplicidade δ constantes acoplamento (b)	e n° de núcleos de H/molécula
--------------	----------------------	---	-------------------------------

H-26	2,32	M	2
H-29; H-33	3,11; 3,48	M; M	2; 2

H-30; H-32	3,83; 3,98	M; M	2; 2
H-27	3,29	M	2
-OCH ₃	4,00	S	3
H-25	4,37	T	2
H-2; H-3	4,47; 4,19	T; T	2; 2
H-9	7,39	D	1
NH ₂	7,54	S	2
H-10	8,21	D	1
H-16; H-20	8,97	S	1; 1
HCl	11,1; 12,6	Sl; Sl	1; 1
H-12	13,4	Sl	1

a) A numeração refere-se à fórmula estrutural para a atribuição dos sinais de RMN.

b) S = Singleto Sl = Singleto largo D = Dupletto
T = Tripletto M = Multipletto

O espectro de ¹H-RMN do dicloridrato de fórmula (II) é dado na Figura 4. Espectroscopia-¹³C-RMN

Equipamento e parâmetros experimentais

Espectrômetro de RMN Bruker, modelo Avance

Frequência de 125,76 MHz

funcionamento

Solvente Dimetilsulfóxido-d₆ (DMSO)

Composto de referência Tetrametilsilano (TMS)
interno

Concentração 37,2 mg/ml solução

Diâmetro do tubo de 5 mm

amostra

Temperatura aprox. 27 °C

Técnica Modo de transformação de Fourier

Largura espectral 240,95 ppm

Resolução digital 0,4624 Hz/Pt

Comprimento de pulso 11,0 μ seg, Ângulo de rotação de pulso 90 °
 Tempo de aquisição 1,08 seg
 Tempo de relaxamento 4 seg
 N° de declínios de 256
 indução livre

Desvio químico, multiplicidade de sinal, n° relativo de núcleos:

Átomos-C (a)	Desvio químico (ppm)	Multiplicidade δ constantes acoplamento (b)	e n° de núcleos de C/molécula
C-26	22,73	T	1
C-2; C-3	44,96; 45,65	T;T	1; 1
C-29; C-33	50,84	T	1; 1
C-27	53,01	T	1
OCH ₃	61,24	Q	1
C-30; C-32	63,03	T	1; 1
C-25	66,81	T	1
C-10a	100,79	S	1
C-9	112,17	D	1
C-15	118,16	S	1
C-10	123,86	D	1
C-6a	132,43	S	1
C-7	133,95	S	1
C-5	148,58	S	1
C-11	156,29	S	1
C-8	156,89	S	1
C-16; C-20	160,20	D	1; 1
C-18	164,61	S	1
C=O	175,65	S	1

- a) A numeração refere-se à fórmula estrutural para a atribuição dos sinais de RMN.
 b) S = Singleto (C) D = Duplete (CH) T = Triplete (CH₂) Q = Quadruplete (CH₃)

O espectro de ¹³C-RMN do dicloridrato de fórmula (II) é dado na Figura 5 e 6.

Espectrometria de Massa

Pârametros Instrumentais

Espectrómetro	de Waters ZQ
massa	
Modo de ionização	ESI (Ionização por Eletropulverização)
Solvente	CH ₃ CN/H ₂ O

Interpretação do Espectro

<u>Valor de massa</u> <u>(m/z)</u>	<u>Rel.</u> <u>Intensidade</u> <u>(%)</u>	<u>Formação de Iões</u>
481,2	46	(M + H) ⁺
354,1	5	(C ₁₆ H ₁₆ N ₇ O ₃) ⁺
261,7	26	(M + 2H + CH ₃ CN) ⁺²
241,2	100	(M + 2H) ⁺²

O Espectro de Massa do dicloridrato de fórmula (II) é dado na Figura 7. Consultar o espectro para as intensidades de pico relativas.

Análise Elementar

A análise elementar foi conduzida por Bayer Industry Services, Leverkusen, Alemanha.

Resultados

Elemento	Medido [%]	Calculado [%]	Calculado incluindo 7,0% de água [%]	Diferença
C	47,5	49,9	46,4	1,1
H	5,7	5,5	5,9	0,2
N	19,1	20,3	18,8	0,3
O	18,1	11,6	17,0	1,1

Cl	11,9	12,8	11,9	0,0
soma	102,3	100,1	100,0	-

A análise elementar é consistente com um sal de dicloridrato de fórmula II com 7% de água.

Exemplo 2: Método adicional de preparação do sal de dicloridrato de fórmula (II)

A uma suspensão de 366 g do composto de fórmula (I) em 1015 g de água, 183 g de uma solução aquosa de ácido clorídrico (32%) foram adicionados enquanto se mantém a temperatura a 20 °C (+-2 °) até que se alcançou um pH de 3 a 4. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante mais do que 10 minutos, filtrada e o bolo de filtro lavado com 82 g adicionais de água. O filtrado foi ajustado a pH 1,8 a 2,0 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico (32%). A mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente, 146 g de etanol (100%) foram adicionados e agitados durante outros 10 minutos. 1 g de cristais-semente foi adicionada, seguida por 1592 g de etanol dentro de 5 horas. A substância resultante foi removida através de filtração, lavada com uma mistura de água-etanol e seca a vácuo para dar 410 g (97%) do dicloridrato de fórmula (II) de uma pureza >99% de acordo com HPLC.

Exemplo Comparativo 1: monocloridrato do composto de fórmula (I)

A uma suspensão do composto de fórmula (I) (0,5 g, 1,04 mmol) numa mistura de acetona/água (9 ml, 8:2 v/v) foi adicionada uma solução concentrada de ácido clorídrico (89 µL, 1,07 mmol, 1,0 equiv, HCl a 36%). Uma mudança visível foi observada na mistura, mas não foi obtida uma solução límpida. A mistura foi aquecida com agitação a 50 °C durante 0,5 horas, seguida por 35 °C durante 3 dias, depois à temperatura ambiente durante 2 horas. Os sólidos suspensos remanescentes foram removidos através de

filtração, lavados com acetona/água, (8:2 v/v), e secos (40 °C, 100 mbar, 16 h) para dar o produto desejado (0,5 g).

caracterização:

método analítico	resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	-85,8% em peso, - 98,4% % de área, soma de impurezas - 1,6%	A qualidade melhorou significativamente em relação ao Lote A
IC, % em peso de formador de sal	6,0% em peso	-1:1-sal
TGA	6,3% até 200 °C	
DSC	pico largo a 75 °C	
XRPD	Predominantemente amorfo	
Microscopia	n. t.	

Os resultados indicam que não se formou um monoclórato cristalino. Apesar da pureza da base ter melhorado com a experiência, não foram realizados estudos adicionais, uma vez que o material foi predominantemente amorfo.

Exemplo Comparativo 2: Sal bis (sulfato de hidrogénio) do composto de fórmula (I)

A uma suspensão do composto de fórmula (I) (0,5 g, 0,103 mmol) numa mistura de acetona/água (9 ml, 9:1 v/v) foi adicionada uma solução concentrada de ácido sulfúrico (213 mg, H₂SO₄ a 96% 2 equiv.). Uma mudança visível foi observada na mistura, mas não foi obtida uma solução límpida. A mistura foi aquecida com agitação a 50 °C durante 0,5 horas, seguida por 35 °C durante 3 dias, depois à temperatura ambiente durante 2 horas. Os sólidos suspensos remanescentes foram isolados através de filtração, lavados (acetona/água, 9:1 v/v), e secos (40 °C, 100 mbar, 16 h) para dar aproximadamente 30 mg do produto desejado.

Exemplo Comparativo 3: sal de ácido cítrico do composto de fórmula (I)

A uma suspensão do composto de fórmula (I) (3,0 g, 6,24 mmol) numa mistura de etanol/água (50 ml, 1:2 v/v) foi adicionado ácido cítrico (2,4 g, 10,2 mmol, 1,6 equiv). A mistura foi aquecida com agitação até 35 °C, 25 ml de água e 100 ml de etanol foram adicionados e continuou-se com a agitação a 35 °C durante 2 horas. A solução límpida resultante foi arrefecida até à temperatura ambiente e continuou-se com a agitação durante 3 dias. Os sólidos resultantes foram isolados através de filtração, lavados com 10 ml de etanol, e secos (40 °C, 100 mbar, 24 h) para dar o produto desejado (3,8 g, rendimento de 90%). Nota: a filtração deste material foi muito lenta.

caracterização:

método analítico	resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	64,1% em peso, 98,1% de área, soma de impurezas 1,9%	
IC, % em peso de formador de sal	30,2% em peso	> 1:1-sal
TGA	3,8% em peso até 50 °C; 29,4% a 130 até 200 °C	
DSC	Picos largos	funde-se com a decomposição
XRPD	Cristalino	Quantidades significativas detetáveis da base livre
Microscopia	Microcristalino; aglomerados	

Todos os resultados indicam que um sal uniforme, real não foi formado mas antes uma mistura do sal cítrico, base livre e/ou ácido cítrico.

estabilidade como sólido:

O sal de ácido cítrico do composto de fórmula (I) (100 mg a partir do Exemplo Comparativo 3) foi armazenado a 90 °C durante 1 semana.

método analítico	resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	62,7% em peso	
HPLC, % de área da DS	96,3%	Ligeiramente instável; soma de impurezas ligeiramente mais alto (3,7% contra 1,9%)

solubilidade aquosa:

O sal de ácido cítrico do composto de fórmula (I) (500 mg a partir do Exemplo Comparativo 3) foi agitado a 25 °C durante 20 horas em água (5 ml). A suspensão resultante foi filtrada sobre um filtro de membrana, o pH da solução foi medido e a solubilidade foi determinada através de HPLC. O material sólido retido no filtro foi analisado através de XRPD e TGA.

método analítico	resultados	Comentários
solubilidade	~8,5 mg/100 ml	
pH	3,9	Solução saturada em água
XRPD (resíduo sólido)	Sinais largos	Mudança significativa; menos cristalino
TGA (resíduo sólido)	4,4% a 30 ° até 120 °C; 27% a 120 ° até 250 ° C	

Exemplo Comparativo 4: sal de ácido succínico do composto de fórmula (I)

A uma suspensão do composto de fórmula (I) (3,0 g, 6,24 mmol) numa mistura de acetona/água (50 ml, 8:2 v/v) foi adicionado ácido succínico (1,48 g, 12,5 mmol, 2 equiv) para formar uma suspensão branca. A mistura foi aquecida com agitação a 50 °C durante 0,5 horas, seguida por 35 °C

durante 3 dias, depois à temperatura ambiente durante 2 horas. O aspeto da mistura não mudou significativamente ao longo deste período. Os sólidos resultantes foram isolados através de filtração, lavados com poucos mls de uma mistura de acetona/água (8:2 v/v), e secos (40 °C, 100 mbar, 16 h) para dar o produto desejado (3,4 g, 91%).

caracterização:

método analítico	resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	75,6% em peso, ~97,6% de % de área, soma de impurezas ~2,4%	
IC, % em peso de formador de sal	15,1% em peso	< 1:1-sal
TGA	3,2% até 50°C; 17,6% a 140 - 220°C	Semelhante à base livre
DSC	Picos largos	Semelhante à base livre
XRPD	predom. cristalino	Quantidades significativas detetáveis da base livre
Microscopia	aglomerados	

A caracterização sugere que um sal estequiométrico, uniforme, não se formou mas sim uma mistura de um succinato e a base livre.

estabilidade como sólido:

O sal de ácido succínico do composto de fórmula (I) (100 mg a partir do Exemplo Comparativo 4) foi armazenado a 90 °C durante 1 semana.

método analítico	resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	48,4% em peso	sólido acastanhado deepois de 1 w 90 °C
HPLC, % de área da DS	~ 97,6% (soma de impurezas ~2,4%)	instável

solubilidade aquosa:

O sal de ácido succínico do composto de fórmula (I) (500 mg a partir do Exemplo Comparativo 4) foi agitado em água (5 ml) a 25 °C durante 20 horas. A suspensão resultante foi filtrada através de um filtro de membrana, o pH da solução foi medido, e a solubilidade foi determinada através de HPLC. O material sólido retido no filtro foi analisado através de XRPD e TGA.

<i>método analítico</i>	<i>resultados</i>	<i>Comentários</i>
solubilidade	~ 5,5 mg/100 ml	
pH	4,7	Solução saturada em água
XRPD (resíduo sólido)	Parcialmente cristalino	Mudança significativa; parcialmente amorfo; base livre detetável
TGA (resíduo sólido)	5,5% a 30 ° até 120 °C; 15% a 120 ° até 240 °C	

Exemplo Comparativo 5: sal de ácido maleico do composto de fórmula (I)

A uma suspensão do composto de fórmula (I) (3,0 g, 6,24 mmol) numa mistura de acetona/água (50 ml, 8:2 v/v) foi adicionado ácido maleico (1,45 g, 12,5 mmol, 2,0 equiv) para formar uma solução quase límpida que se tornou numa suspensão depois de 5 minutos. A mistura foi aquecida com agitação a 50 °C durante 0,5 horas, seguida por 35 °C durante 3 dias, depois à temperatura ambiente durante 2 horas. Os sólidos resultantes foram isolados através de filtração, lavados com uma mistura de acetona/água (8:2 v/v), e secos (40 °C, 100 mbar, 16 h) para dar o produto desejado (4,0 g, 90%). Nota: a filtração deste material procedeu bem.

caracterização:

método analítico	resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	62,7% em peso ~95,2% de % de área, soma de impurezas ~4,8%	
IC, % em peso de formador de sal	30,7% em peso	~1:2-sal
TGA	5,8% até 50 °C; 3,7% a 80-150 °C; 20,7% a 160-210 °C	
DSC	picos largos	
XRPD	cristalino	problemas de diferenças devido à integração do solvente; nenhuma base livre detetável
Microscopia	cristais	

Os resultados indicam se formou um dimaleato cristalino. A pureza da base não foi melhorada pela formação do sal neste caso.

estabilidade como sólido:

O sal de ácido maleico do composto de fórmula (I) (100 mg a partir do Exemplo Comparativo 5) foi armazenado a 90 °C durante 1 semana.

método analítico	resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	59,4% em peso	
HPLC, % de área da DS	~ 96,9% (soma de impurezas ~3,1%)	Estável

solubilidade aquosa:

O sal de ácido maleico do composto de fórmula (I) (500 mg a partir do Exemplo Comparativo 5) foi agitado em água (5 ml) a 25 °C durante 20 horas. A suspensão resultante foi filtrada através de um filtro de membrana, o pH da solução foi medido, e a solubilidade foi determinada através de

HPLC. O material sólido retido no filtro foi analisado através de XRPD e TGA.

método analítico	resultados	Comentários
solubilidade	> 8,1 mg/100 ml	
pH	3,1	Solução saturada em água
XRPD (resíduo sólido)	cristalino	Quase idêntico; ligeiro alargamento da rede cristalina (?)
TGA (resíduo sólido)	8% a 30 °-90 °C; 2,5% a 100 °-150 °C; 14% acima de 150 °C	

Exemplo Comparativo 6: sal de ácido metanossulfônico do composto de fórmula (I)

A uma suspensão do composto de fórmula (I) (3,0 g, 6,24 mmol) numa mistura de acetona/água (50 ml, 9:1 v/v) foi adicionado ácido metanossulfônico (1,2 g, 12,5 mmol, 2 equiv) para formar um material pegajoso. A mistura foi aquecida com agitação a 50 °C durante 0,5 horas, seguida por 35 °C durante 3 dias. O aspeto da mistura não mudou significativamente ao longo deste período. Acetona adicional (50 ml) foi adicionada à mistura e continuou-se com a agitação à temperatura ambiente durante 5 dias adicionais, produzindo uma suspensão filtrável juntamente com um material pegajoso. A suspensão foi removida através de filtração, lavada com acetona e seca (40 °C, 100 mbar, 16 h) para dar o produto desejado (3,5 g, 83,3%).

caracterização:

método analítico	resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	62,9% em peso, ~96,1% de % de área, soma de impurezas ~3,9%	
IC, % em peso de formador de sal	26,4% em peso	- 1:2-sal

método analítico	resultados	Comentários
TGA	6,3% a 30-100 °C; 22% a 220 °C (decomp.)	
DSC	Picos largos	
XRPD	predom. cristalino	parcialmente amorfo
Microscopia	Microcrist., aglomerados	

Todos os resultados indicam que um sal de dimesilato cristalino pode ser formado. Obviamente, não se encontraram as condições ótimas de cristalização e/ou o dimesilato é muito sensível às suas condições de formação uma vez que o material foi em parte amorfo. A forma polimórfica produzida até agora parece ser capaz de captar solventes/água.

estabilidade como sólido:

O sal de ácido metanossulfônico do composto de fórmula (I) (100 mg a partir do Exemplo Comparativo 6) foi armazenado a 90 °C durante 1 semana.

método analítico	resultados	Comentários
HPLC, % em peso da DS	59,5% em peso	
HPLC, % de área da DS	~ 96,7% (soma de impurezas ~3,3%)	Estável

solubilidade aquosa:

O sal de ácido metanossulfônico do composto de fórmula (I) (500 mg a partir do Exemplo Comparativo 6) foi agitado a 25 °C durante 20 horas em água (5 ml). A amostra foi quase completamente dissolvida. A mistura resultante foi filtrada através de um filtro de membrana, o pH da solução foi medido, e a solubilidade foi determinada através de HPLC. No entanto, não restou material sólido suficiente depois da filtração para análise adicional.

método analítico	resultados	Comentários
solubilidade	> 8,3 mg/100 ml	

método analítico	resultados	Comentários
pH	~ 2,3	Solução saturada em água
XRPD (resíduo sólido)	n. t.	
TGA (resíduo sólido)	n. t.	

CONCLUSÕES

Desde um ponto de vista físico-químico, o sal de dicloridrato de fórmula (II) (Exemplo 4) da presente invenção proporciona resultados técnicos surpreendentes conforme observado nos Exemplos e Exemplos Comparativos, *supra*, conforme sumarizado no Quadro 5, *infra*:

Quadro 5

Propriedade	Ácido cítrico (Ex. Comp. 3)	Ácido succínico (Ex. Comp. 4)	Ácido maleico (Ex. Comp. 5)	Ácido metanos (Comp. 6)	Ácido clorídrico (Ex. 1)	Composto de fórmula (I) (base livre)	Crítérios
estequiometria	~ 1: 1	~ 1: 1	~ 1: 2	~ 1: 2	1: 2		Baseado em HPLC/IC
processo quím.	o	-	o	-	o	-	rendimento, processamento final
pureza	+	+	o	o	+	o	% de área de HPLC
estabilidade do sal	o	-	+	n.d.	+++	n.a.	desintegração com/em água
crystalinidade	o	-	+	o	++	o	XRPD
hidratos					-4 H ₂ O		1 w a 95% r.h.; solub. aqu.
solubilidade aqu.	-8,5	-5,5	> 8,1	> 8,3	> 8,8	-	16 h a 25 °C (mg/100 ml)
solução term. estáv.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	o	24 h a 70 °C; 1 w a 25 °C
sólido term. estáv.	+	--	+	+	+	++	1 w a 90 °C
CD global	o	--	o	--	+	o	

<i>Propriedade</i>	<i>Ácido cítrico</i> (<i>Ex. Comp. 3</i>)	<i>Ácido succínico</i> (<i>Ex. Comp. 4</i>)	<i>Ácido maleico</i> (<i>Ex. Comp. 5</i>)	<i>Ácido metanos</i> (<i>Comp. Comp. 6</i>)	<i>Ácido clorídrico</i> (<i>Ex. 1</i>)	<i>Composto de fórmula (I) (base livre)</i>	<i>Critérios</i>
-- muito desvantajoso - desvantajoso o: indiferente + : vantajoso ++ : muito vantajoso n.a.: não aplicável n.f.: não encontrado n.d.: não determinado; nenhuma solução límpida depois da filtração, provavelmente devido à formação de micelas.							

Em primeiro lugar, conforme observado a partir do Exemplo Comparativo 1, inesperadamente, os resultados indicam que um monoclóridato cristalino do composto de fórmula (I) não foi formado: era predominantemente amorfo. Ao contrário, conforme observado a partir do Exemplo 1, o sal de dicloridrato de fórmula (II) pode formar um sal de dicloridrato estável, cristalino. O sal de dicloridrato cristalino é estável contra a reversão em água para a base livre.

Adicionalmente, o sal de dicloridrato da presente invenção tem uma estabilidade superior em água quando comparado com os outros sais mencionados. Isto significa que o sal não se reverte em água para a base livre sob as condições testadas, isto é, não ocorre a precipitação da base livre.

A cristalinidade do sal de dicloridrato da presente invenção foi superior em comparação com o sal de monoclóridato (que foi encontrado como sendo predominantemente amorfo em XRPD).

Em segundo lugar, conforme observado a partir do Exemplo Comparativo 5, (quadro de caracterização), a partir dos resultados de XRPD, os comentários consistem em que existem diferenças no sal de maleato do composto de fórmula (I) do Exemplo Comparativo 5: conforme é mencionado, estas diferenças devem-se provavelmente à integração do solvente.

Além disso, pode ser observado a partir do Exemplo Comparativo 5 que a pureza da base não foi melhorada através da formação do sal de maleato. Ao contrário, conforme observado no Exemplo 1 (o sal de dicloridrato da presente invenção), pode ser observado que a pureza da base livre não foi melhorada através da formação do sal de dicloridrato.

Adicionalmente, a qualidade da substância farmacológica é melhorada após a formação do sal de dicloridrato.

Para além disso, uma propriedade tecnicamente vantajosa do sal de dicloridrato (II) da presente invenção é que a forma de sal cristalina poderia adicionalmente ajudar a melhorar o processo de purificação e o processamento final: é estável como um sólido numa solução, e adequa-se à estratégia galénica (por exemplo, o sal da presente invenção dissolve-se mais rapidamente do que o composto de fórmula (I) (a base livre), que representa uma clara vantagem técnica.

Portanto, no geral, conforme observado a partir do Quadro 5, *vide supra*, o dicloridrato é surpreendentemente vantajoso em termos de pureza, estabilidade do sal, cristalinidade e solubilidade aquosa.

Além disso, de forma muito importante, conforme observado nos ensaios bioquímicos da PI3K α e PI3K β : tanto a base livre como o sal de dicloridrato mostraram atividades semelhantes em ambos ensaios bioquímicos da PI3K α e PI3K β . A potência ligeiramente melhor com a forma de sal de dicloridrato pode dever-se à solubilidade melhorada. Isto é muito claramente vantajoso.

Formulações farmacêuticas do sal da presente invenção

Conforme mencionado acima, o sal da presente invenção pode estar sob a forma de uma formulação farmacêutica que está pronta para a utilização para ser administrada simultaneamente, concorrentemente, separadamente ou

sequencialmente. Os componentes podem ser administrados independentemente um do outro através das instalações oral, intravenosa, tópica, local, intraperitoneal ou via nasal.

As ditas composições podem ser utilizadas para alcançar o efeito farmacológico desejado através da administração a um paciente com necessidade do mesmo. Um paciente, para o propósito desta invenção, é um mamífero, incluindo um ser humano, em necessidade de tratamento para a condição ou doença particular. Portanto, a presente invenção inclui o sal da presente invenção que está sob a forma de uma composição de formulação farmacêutica que está compreendida por um portador farmacêuticamente aceitável e uma quantidade farmacêuticamente eficaz do dito sal. Um portador farmacêuticamente aceitável é preferivelmente um portador que é relativamente não tóxico e inócuo a um paciente em concentrações consistentes com a atividade eficaz do ingrediente ativo de modo que quaisquer efeitos secundários atribuíveis ao portador não prejudicam os efeitos benéficos do componente, e/ou combinação. Uma quantidade farmacêuticamente eficaz de uma combinação é preferivelmente aquela quantidade que produz um resultado ou exerce uma influência sobre a condição particular a ser tratada. Os sais da presente invenção podem ser administrados com portadores farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos na técnica utilizando quaisquer formas farmacêuticas unitárias eficazes convencionais, incluindo preparações de libertação imediata, lenta e programada, oralmente, parentericamente, topicamente, nasalmente, oftalmicamente, opticamente, sublingualmente, retal, vaginalmente, e semelhantes.

Para administração oral, os sais podem ser formulados em preparações sólidas ou líquidas tais como cápsulas, pílulas, comprimidos, trociscos, pastilhas, pasta fundida, pós, soluções, suspensões, ou emulsões, podem ser preparados de acordo com quaisquer métodos conhecidos na

técnica para o fabrico de composições farmacêuticas. As formas farmacêuticas unitárias sólidas podem ser uma cápsula que pode ser do tipo de gelatina comum de revestimento duro ou mole contendo, por exemplo, tensioativos, lubrificantes, e cargas inertes tais como lactose, sacarose, fosfato de cálcio, e amido de milho.

Noutra forma de realização, o sal desta invenção pode ser formado em comprimidos com bases de comprimidos convencionais tais como lactose, sacarose e amido de milho em combinação com ligantes tais como acácia, amido de milho ou gelatina, agentes desintegrantes destinados a ajudar na decomposição e dissolução do comprimido em seguida à administração tal como amido de batata, ácido algínico, amido de milho, e goma guar, goma tragacanto, acácia, lubrificantes destinados a melhorar o fluxo da granulação do comprimido e a prevenir a adesão do material de comprimido às superfícies das punções e moldes de comprimidos, por exemplo, talco, ácido esteárico, ou estearato de magnésio, cálcio ou zinco, corantes, agentes de coloração, e agentes aromatizantes tais como hortelã-pimenta, óleo de gaultéria, ou aromatizante de cereja, destinados a aumentar as qualidades estéticas dos comprimidos e torná-los mais aceitáveis ao paciente. Excipientes adequados para utilização em formas farmacêuticas líquidas orais incluem difosfato de cálcio e diluentes tais como água e álcoois, por exemplo, etanol, álcool benzílico, e álcoois de polietileno, tanto com ou sem a adição de um tensioativo farmacêuticamente aceitável, agente de suspensão ou agente emulsionante. Vários outros materiais podem estar presentes como revestimentos ou de outro modo modificar a forma física da forma farmacêutica unitária. Por exemplo, comprimidos, pílulas ou cápsulas podem ser revestidos com goma-laca, açúcar ou ambos.

Pós dispersáveis e grânulos são adequados para a preparação de uma suspensão aquosa. Proporcionam o

ingrediente ativo em mistura com um agente de dispersão ou humectante, um agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, aqueles agentes edulcorantes, aromatizantes e de coloração descritos acima, podem também estar presentes.

As composições farmacêuticas desta invenção podem também estar na forma de emulsões de óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal tal como parafina líquida ou uma mistura de óleos vegetais. Agentes emulsionantes adequados podem ser (1) gomas de ocorrência natural tais como goma acácia e goma tragacanto, (2) fosfatídeos de ocorrência natural tais como soja e lecitina, (3) ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitano, (4) produtos da condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões podem conter também agentes edulcorantes e aromatizantes.

Suspensões oleosas podem ser formuladas por meio da suspensão do ingrediente ativo num óleo vegetal tal como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou num óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante tal como, por exemplo, cera de abelha, parafina dura, ou álcool cetílico. As suspensões também podem conter um ou mais conservantes tais como, por exemplo, p-hidroxibenzoato de n-propilo ou etilo; um ou mais agentes corantes; um ou mais agentes aromatizantes; e um ou mais agentes edulcorantes tais como sacarose ou sacarina.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes tais como, por exemplo, glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações

podem conter também um demulcente, e conservante, tal como parabenos de metilo e propilo e agentes aromatizantes e de coloração.

O sal desta invenção pode também ser administrado parentericamente, ou seja, subcutaneamente, intravenosamente, intraocularmente, intrasinovialmente, intramuscularmente, ou interperitonealmente, como dosagens injetáveis do composto preferivelmente num diluente fisiologicamente aceitável com um portador farmacêutico que pode ser um líquido estéril ou mistura de líquidos tais como água, solução salina, dextrose aquosa e soluções de açúcar relacionadas, um álcool tal como etanol, isopropanol, ou álcool hexadécilico, glicóis tais como propilenoglicol ou polietilenoglicol, cetais de glicerol tais como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tais como poli(etilenoglicol) 400, um óleo, um ácido gordo, um éster de ácido gordo ou, um glicérido de ácido gordo, ou um glicérido de ácido gordo acetilado, com ou sem a adição de um tensioativo farmacêuticamente aceitável tal como um sabão ou um detergente, agente de suspensão tal como pectina, carbómeros, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, ou carboximetilcelulose, ou agente emulsionante e outros adjuvantes farmacêuticos.

Ilustrativo de óleos que podem ser utilizados nas formulações parentéricas desta invenção são aqueles de petróleo, origem animal, vegetal, ou sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo de sésamo, óleo de semente de algodão, óleo de milho, óleo de oliva, petrolato e óleo mineral. Ácidos gordos adequados incluem ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico e ácido mirístico. Ésteres de ácido gordo adequados são, por exemplo, oleato de etilo e miristato de isopropilo. Sabões adequados incluem sais de metal alcalino de ácido gordo, amónio, e trietanolamina e detergente adequados incluem detergentes catiónicos, por exemplo haletos de dimetil

dialquil amônio, haletos de alquil piridínio, e acetatos de alquilamino; detergentes aniônicos, por exemplo, alquilo, arilo, e sulfonatos de olefina, alquilo, olefina, éter, e sulfatos de monoglicérido, e sulfosucinatos; detergentes não iônicos, por exemplo, óxidos de amina gorda, alcanolamidas de ácido gordo, e poli(oxietileno-oxipropileno)s ou co-polímeros de óxido de etileno ou óxido de propileno; e detergentes anfotéricos, por exemplo, alquil-beta-aminopropionatos, e sais de amônio quaternário de 2-alquilimidazolina, bem como misturas.

As composições parentéricas desta invenção conterão tipicamente desde cerca de 0,5% a cerca de 25% em peso do ingrediente ativo em solução. Conservantes e tampões podem também ser utilizados vantajosamente. Com a finalidade de minimizar ou eliminar a irritação no local de injeção, tais composições podem conter um tensioativo não iônico que tem um equilíbrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferivelmente de desde cerca de 12 até cerca de 17. A quantidade de tensioativo em tal formulação varia preferivelmente desde cerca de 5% até cerca de 15% em peso. O tensioativo pode ser um componente único que tem o HLB acima ou pode ser uma mistura de dois ou mais componentes que têm o HLB desejado.

Ilustrativo de tensioativos utilizados em formulações parentéricas são a classe de ésteres de ácido gordo de polietileno sorbitano, por exemplo, monooleato de sorbitano e os adutos de alto peso molecular de óxido de etileno com uma base hidrofóbica, formados pela condensação de óxido de propileno com propilenoglicol.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de suspensões aquosas injetáveis estéreis. Tais suspensões podem ser formuladas de acordo com métodos conhecidos utilizando agentes de dispersão ou humectantes e agentes de suspensão adequados tais como, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetil-celulose, alginato de sódio,

polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou humectantes que podem ser um fosfatídeo que ocorre naturalmente, tal como a lecitina, um produto da condensação de um óxido de alquilenos com um ácido gordo por exemplo, estearato de polioxietileno, um produto da condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa por exemplo, heptadeca-etilenoxicetanol, um produto da condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado a partir de um ácido gordo e um hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, um produto da condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado a partir de um ácido gordo e anidrido de hexitol por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano.

A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável. Diluentes e solventes que podem ser empregues são, por exemplo, água, solução de Ringer, soluções isotónicas de cloreto de sódio e soluções isotónicas de glicose. Adicionalmente, óleos fixos estéreis são utilizados convencionalmente como solventes ou meios de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo brando, pode ser utilizado incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, ácidos gordos tais como ácido oleico podem ser utilizados na preparação de injetáveis.

Uma composição da invenção pode também ser administrada na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas por meio da mistura do fármaco com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperaturas ordinárias, mas líquido na temperatura retal e derreterá, portanto no reto para libertar o fármaco. Tais materiais são, por exemplo, manteiga de cacau e polietileno glicol.

Uma outra formulação utilizada nos métodos da presente

invenção utiliza dispositivos de administração transdérmica ("emplastos"). Tais emplastos transdérmicos podem ser utilizados para proporcionar infusão contínua ou descontínua dos compostos da presente invenção em quantidades controladas. A construção e utilização de sistemas transdérmicos para a administração de agentes farmacêuticos é bem conhecida na técnica (veja-se, por exemplo, documento de patente US N° 5.023.252, publicada em 11 de Junho de 1991, incorporada no presente documento por referência). Tais emplastos podem ser construídos para administração contínua, pulsátil, ou sob demanda de agentes farmacêuticos.

Formulações de libertação controlada para administração parentérica incluem formulações lipossômicas, de microesferas poliméricas e gel polimérico que são conhecidas na técnica.

Pode ser desejável ou necessário introduzir a composição farmacêutica no paciente através de um dispositivo de distribuição mecânica. A construção e utilização de dispositivos de distribuição mecânica para a administração de agentes farmacêuticos são bem conhecidas na técnica. Técnicas diretas para, por exemplo, administrar um fármaco diretamente ao cérebro normalmente envolvem a colocação de um cateter de distribuição do fármaco no sistema ventricular do paciente para contornar a barreira hematoencefálica. Um de tal sistema de distribuição implantável, utilizado para o transporte de agentes para regiões específicas anatómicas do corpo, é descrito no documento de patente US N° 5.011.472, publicada em 30 de Abril de 1991.

As composições da invenção podem também conter outros ingredientes de composição farmacêuticamente aceitáveis convencionais, geralmente denominados como portadores ou diluentes, conforme necessário ou desejado. Procedimentos convencionais para preparar tais composições em formas

farmacêuticas apropriadas podem ser utilizados. Tais ingredientes e procedimentos incluem aqueles descritos nas seguintes referências, cada uma das quais é incorporada no presente documento por referência: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; e Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

Ingredientes farmacêuticos comumente utilizados que podem ser utilizados conforme for apropriado para formular a composição para a sua via de administração pretendida incluem:

agentes acidificantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, solução de amônia, carbonato de amônio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potássio, borato de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, trietanolamina, trolamina);

adsorventes (exemplos incluem, mas não são limitados a, celulose em pó e carvão ativado);

propelentes de aerossol (exemplos incluem, mas não são limitados a, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ e CClF_3);

agentes de deslocamento de ar (exemplos incluem, mas não são limitados a, azoto e argon);

conservantes anti-fúngicos (exemplos incluem, mas não são limitados a, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sódio);

conservantes antimicrobianos (exemplos incluem, mas não são limitados a, cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, clorobutanol, fenol, álcool feniletílico, nitrato de fenilmercúrio e timerosal);

antioxidantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sódio, bisulfito de sódio, sulfoxilato de formaldeído de sódio, metabissulfito de sódio);

materiais de ligação (exemplos incluem, mas não são limitados a, polímeros em bloco, borracha natural e sintética, poliacrilatos, poliuretanos, silicones, polisiloxanos e co-polímeros de estireno-butadieno);

agentes tamponantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, metafosfato de potássio, fosfato de dipotássio, acetato de sódio, citrato de sódio anidro e dihidrato de citrato de sódio)

agentes portadores (exemplos incluem, mas não são limitados a, xarope de acácia, xarope aromático, elixir aromático, xarope de cereja, xarope de cacau, xarope de laranja, xarope, óleo de milho, óleo mineral, óleo de amendoim, óleo de gergelim, injeção de cloreto de sódio bacteriostática e água para injeção bacteriostática)

agentes quelantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, edetato dissódico e ácido edético)

corantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, FD&C Red N° 3, FD&C Red N° 20, FD&C Yellow N° 6, FD&C Blue N° 2, D&C Green N° 5, D&C Orange N° 5, D&C Red No. 8, caramelo e vermelho de óxido férrico);

agentes clarificantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, bentonita);

agente emulsionantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, acácia, cetomacrogol, álcool cetílico,

monostearato de glicerilo, lecitina), monooleato de sorbitano, monostearato de polioxietileno 50) ;

agentes encapsulantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, gelatina e ftalato de acetato de celulose)

aromatizantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, óleo de anis, óleo de canela, cacau, mentol, óleo de laranja, óleo de hortelã-pimenta e vanilina);

humectantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, glicerol, propilenoglicol e sorbitol);

agentes de levigação (exemplos incluem, mas não são limitados a, óleo mineral e glicerina);

óleos (exemplos incluem, mas não são limitados a, óleo de amendoim, óleo mineral, óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de sésamo e óleo vegetal);

bases de pomada (exemplos incluem, mas não são limitados a, lanolina, pomada hidrofílica, pomada de polietileno glicol, petrolato, petrolato hidrofílico, pomada branca, pomada amarela, e pomada de água rosa);

melhoradores de penetração (distribuição transdérmica) (exemplos incluem, mas não são limitados a, álcoois monohidroxi ou polihidroxi, álcoois mono- ou polivalentes, álcoois gordos saturados ou insaturados, ésteres gordos saturados ou insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, óleos essenciais, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas e ureias)

plastificantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, ftalato de dietilo e glicerol);

solventes (exemplos incluem, mas não são limitados a, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, glicerol, isopropanol, óleo mineral, ácido oleico, óleo de amendoim, água purificada água para injeção, água para injeção estéril e água para irrigação estéril);

agentes endurecedores (exemplos incluem, mas não são limitados a, álcool cetílico, cera de ésteres de

cetilo, cera microcristalina, parafina, álcool estearílico, cera branca e cera amarela);

bases supositórias (exemplos incluem, mas não são limitados a, manteiga de cacau e polietilenoglicóis (misturas));

tensioativos (exemplos incluem, mas não são limitados a, cloreto de benzalcônio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polissorbato 80, lauril sulfato de sódio e mono-palmitato de sorbitano);

agentes de suspensão (exemplos incluem, mas não são limitados a, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulose de sódio, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetilcelulose, caulim, metilcelulose, tragacanto e veegum);

agentes edulcorantes (exemplos incluem, mas não são limitados a, aspartame, dextrose, glicerol, manitol, propilenoglicol, sacarina de sódio, sorbitol e sacarose);

anti-aderentes de comprimido (exemplos incluem, mas não são limitados a, estearato de magnésio e talco);

ligantes de comprimido (exemplos incluem, mas não são limitados a, acácia, ácido algínico, carboximetilcelulose de sódio, açúcar compressível, etilcelulose, gelatina, glicose líquida, metilcelulose, polivinil pirrolidona não reticulada, e amido pregelatinizado) ;

diluentes de comprimido e cápsula (exemplos incluem, mas não são limitados a, fosfato de cálcio dibásico, caulim, lactose, manitol, celulose microcristalina, celulose em pó, carbonato de cálcio precipitado, carbonato de sódio, fosfato de sódio, sorbitol e amido);

agentes de revestimento de comprimidos (exemplos incluem, mas não são limitados a, glucose líquida, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose,

hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, ftalato de acetato de celulose e goma-laca);

excipientes de compressão direta de comprimidos (exemplos incluem, mas não são limitados a, fosfato de cálcio dibásico);

desintegrantes de comprimidos (exemplos incluem, mas não são limitados a, ácido algínico, carboximetilcelulose de cálcio, celulose microcristalina, polacrilina de potássio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sódio, glicolato de amido de sódio e amido);

deslizantes de comprimidos (exemplos incluem, mas não são limitados a, sílica coloidal, amido de milho e talco);

lubrificantes de comprimidos (exemplos incluem, mas não são limitados a, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, ácido esteárico e estearato de zinco);

opacificante de comprimidos/cápsulas (exemplos incluem, mas não são limitados a, dióxido de titânio);

agentes de polimento de comprimidos (exemplos incluem, mas não são limitados a, cera de carnaúba e cera branca);

agentes espessante (exemplos incluem, mas não são limitados a, cera de abelha, álcool cetílico e parafina);

agentes de tonicidade (exemplos incluem, mas não são limitados a, dextrose e cloreto de sódio);

agentes de aumento de viscosidade (exemplos incluem, mas não são limitados a, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinil pirrolidona, alginato de sódio e tragacanto); e

agentes humectantes (exemplos incluem, mas não são

limitados a, heptadecaetileno oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitano, monooleato de polioxietileno sorbitol, e estearato de polioxietileno).

Composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser ilustradas conforme se segue:

Solução Estéril IV: Uma solução de 5 mg/ml do composto desejado desta invenção pode ser feito utilizando água injetável estéril, e o pH é ajustado se for necessário. A solução é diluída para a administração a 1 - 2 mg/ml com dextrose a 5% estéril e é administrada como um infusão IV ao longo de cerca de 60 minutos.

Pó liofilizado para administração IV: Uma preparação estéril pode ser preparada com (i) 100 - 1000 mg do composto desejado desta invenção como um pó liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml citrato de sódio, e (iii) 300 - 3000 mg de Dextrano 40. A formulação é reconstituída com solução salina injetável estéril ou dextrose a 5% a uma concentração de 10 a 20 mg/ml, que é diluída adicionalmente com solução salina ou dextrose a 5% a 0,2 - 0,4 mg/ml, e é administrada em bólus IV ou por infusão IV ao longo de 15 - 60 minutos.

Suspensão intramuscular: A seguinte solução ou suspensão pode ser preparada, para injeção intramuscular:

50 mg/ml do composto insolúvel em água, desejado desta invenção

5 mg/ml de carboximetilcelulose de sódio

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloreto de sódio

9 mg/ml de álcool benzílico

Cápsulas de Casca Dura: Um grande número de cápsulas unitárias é preparado através de preenchimento de cápsulas padrão de gelatina dura de duas peças cada uma com 100 mg de ingrediente ativo em pó, 150 mg de lactose, 50 mg de celulose e 6 mg de estearato de

magnésio.

Cápsulas de Gelatina Mole: Uma mistura de ingrediente ativo num óleo digestível tal como óleo de soja, óleo de semente de algodão ou óleo de oliva é preparada e injetada através de uma bomba de deslocamento positivo em gelatina derretida para formar cápsulas de gelatina mole contendo 100 mg do ingrediente ativo. As cápsulas são lavadas e secas. O ingrediente ativo pode ser dissolvido numa mistura de polietileno glicol, glicerina e sorbitol para preparar uma mistura de medicamento miscível em água.

Comprimidos: Um grande número de comprimidos é preparado através de procedimentos convencionais de modo que a unidade de dosagem é de 100 mg de ingrediente ativo, 0,2 mg de dióxido de silício coloidal, 5 mg de estearato de magnésio, 275 mg de celulose microcristalina, 11 mg de amido, e 98,8 mg de lactose. Revestimentos aquosos e não aquosos apropriados podem ser aplicados para aumentar a palatabilidade, melhorar a elegância e estabilidade ou retardar a absorção.

Comprimidos/Cápsulas de Libertação Imediata: Estes são formas farmacêuticas sólidas orais feitas através de processos novos e convencionais. Estas unidades são tomadas oralmente sem água para dissolução imediata e administração da medicação. O ingrediente ativo é misturado num ingrediente contendo líquido tal como açúcar, gelatina, pectina e edulcorantes. Estes líquidos são solidificados em comprimidos sólidos ou pastilhas por meio de técnicas de extração em estado sólido e de secagem por congelamento. Os compostos farmacológicos podem ser comprimidos com polímeros e açúcares viscoelásticos e termoplásticos ou componentes efervescentes para produzir matrizes porosas destinadas à libertação imediata, sem a necessidade de água.

Método para tratamento do cancro

Dentro do contexto da presente invenção, o termo "cancro" inclui, mas não está limitado a, cancros da mama, pulmão, cérebro, órgãos reprodutivos, trato digestivo, trato urinário, fígado, olho, pele, cabeça e pescoço, tireoide, paratiroide e suas metástases distantes. Esses distúrbios também incluem mieloma múltiplo, linfomas, sarcomas, e leucemias.

Exemplos de cancro da mama incluem, mas não são limitados a carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, e carcinoma lobular *in situ*.

Exemplos de cancros do trato respiratório incluem, mas não são limitados a carcinoma de pulmão de células pequenas e não pequenas, bem como adenoma bronquial e blastoma pleuropulmonar.

Exemplos de cancros cerebrais incluem, mas não são limitados a glioma do tronco cerebral e hipoftálmico, astrocitoma cerebelar e cerebral, meduloblastoma, ependimoma, bem como tumor neuroectodérmico e pineal.

Tumores dos órgãos reprodutivos masculinos incluem, mas não são limitados a cancro de próstata e testicular. Tumores dos órgãos reprodutivos femininos incluem, mas não são limitados a cancro endometrial, cervical, ovariano, vaginal, e vulvar, bem como sarcoma do útero.

Tumores do trato digestivo incluem, mas não são limitados a cancros anal, do cólon, colorrectal, esofágico, da vesícula biliar, gástrico, pancreático, retal, do intestino delgado, e da glândula salivar.

Tumores do trato urinário incluem, mas não são limitados a cancros de bexiga, pênis, rim, pélvis renal, ureter, uretral e renal papilar humanos.

Cancros dos olhos incluem, mas não são limitados a melanoma intraocular e retinoblastoma.

Exemplos de cancros do fígado incluem, mas não são

limitados a carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas com ou sem variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma do duto biliar intra-hepático), e colangiocarcinoma hepatocelular misto.

Cancros de pele incluem, mas não são limitados a carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cancro de pele de células de Merkel, e cancro de pele não melanoma.

Cancros da cabeça e pescoço incluem, mas não são limitados a cancro da laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, cancro dos lábios e cavidade oral e células escamosas.

Linfomas incluem, mas não são limitados a linfoma relacionado com SIDA, linfoma não Hodgkin, linfoma de células T cutâneo, linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin, e linfoma do sistema nervoso central.

Sarcomas incluem, mas não são limitados a sarcoma do tecido mole, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfossarcoma, e rabdomiossarcoma.

Leucemias incluem, mas não são limitados a leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, e leucemia de células pilosas.

A presente invenção descreve um método para utilização do sal da presente invenção, para tratar o cancro, conforme descrito acima, particularmente NSCLC mamífero, CRC, melanoma, cancro pancreático, cancro da mama ou hepatocitário. O sal da presente invenção pode ser utilizado para inibir, bloquear, reduzir, diminuir, etc., a proliferação celular e/ou a divisão celular, e/ou produzir apoptose, no tratamento ou profilaxia do cancro, em particular NSCLC, CRC, melanoma, cancro pancreático, carcinoma hepatocitário ou cancro da mama. Este método compreende administrar a um mamífero em necessidade do mesmo, incluindo um ser humano, uma quantidade de uma

combinação desta invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo; etc. que seja eficaz para o tratamento ou profilaxia do cancro, em particular NSCLC, CRC, melanoma, cancro pancreático, carcinoma hepatocitário ou cancro da mama.

O termo "tratar" ou "tratamento" conforme indicado ao longo deste documento é utilizado convencionalmente, por exemplo, a gestão ou cuidado de um indivíduo com o fim de combater, aliviar, reduzir, melhorar, aprimorar a condição de, etc., de uma doença ou distúrbio, tal como um carcinoma.

Dose e administração

Com base em técnicas de laboratório padrão conhecidas para avaliar compostos úteis para o tratamento ou profilaxia do cancro, em particular NSCLC, CRC, melanoma, cancro pancreático, carcinoma hepatocitário ou cancro da mama, por testes de toxicidade padrão e por meio de ensaios farmacológicos padrão para a determinação de tratamento das condições identificadas acima em mamíferos, e por comparação destes resultados com os resultados de medicamentos conhecidos que são utilizados para tratar estas condições, a dosagem eficaz do sal desta invenção pode facilmente ser determinada para o tratamento da indicação. A quantidade do ingrediente ativo a ser administrada no tratamento da condição pode variar amplamente de acordo com várias considerações, incluindo, mas não limitado à combinação particular e dosagem unitária empregue, o modo de administração, o período de tratamento, a idade e o sexo do paciente tratado, e a natureza e a extensão da condição tratada.

A quantidade total do ingrediente ativo a ser administrado variará geralmente desde cerca de 0,001 mg/kg até cerca de 200 mg/kg em peso corporal por dia, e preferivelmente desde cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 20

mg/kg de peso corporal por dia. Os regimes de dosagem clinicamente úteis variarão desde administrações de doses desde uma até três vezes por dia até uma administração de doses de uma vez a cada quatro semanas. Adicionalmente, "férias de fármacos" em que um paciente não é administrado com o fármaco durante um certo período de tempo, pode ser benéfico para o equilíbrio global entre o efeito farmacológico e a tolerabilidade. Uma dosagem unitária pode conter desde cerca de 0,5 mg até cerca de 1.500 mg de ingrediente ativo, e pode ser administrada uma ou mais vezes por dia ou menos de uma vez por dia. A dosagem diária média para a administração por injeção, incluindo injeções intravenosas, intramusculares, subcutâneas e parentéricas, e a utilização de técnicas de infusão preferivelmente será desde 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. O regime de dosagem retal diário será preferivelmente desde 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. O regime de dosagem vaginal diário será preferivelmente desde 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. O regime de dosagem tópico diário será preferivelmente desde 0,1 até 200 mg administrado entre uma a quatro vezes ao dia. A concentração transdérmica será preferivelmente aquela requerida para manter uma dose diária de desde 0,01 até 200 mg/kg. O regime de dosagem de inalação diário será preferivelmente desde 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

O regime de dosagem específico inicial e de continuação para cada paciente variará de acordo com a natureza e a gravidade da condição como determinado pelo clínico responsável, a atividade do composto específico empregue, a idade e a condição geral do paciente, momento de administração, via de administração, taxa de excreção do fármaco, sais do fármaco, e semelhantes. O modo desejado de tratamento e o número de doses de uma combinação da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster ou composição do mesmo pode ser determinado pelos

peritos na especialidade utilizando testes de tratamento convencionais.

Terapêuticas utilizando o sal da presente invenção: um ou mais agentes farmacêuticos adicionais.

O sal da presente invenção pode ser administrado como o agente farmacêutico único ou em combinação com um ou mais agentes farmacêuticos adicionais onde a combinação resultante do sal da presente invenção e o agente farmacêutico adicional não provoca efeitos adversos inaceitáveis. Por exemplo, o sal da presente invenção pode ser combinado com um componente C, isto é, um ou mais agentes farmacêuticos adicionais, tais como agentes anti-angiogénese, anti-hiperproliferativos, anti-inflamatórios, analgésicos, imunoreguladores, diuréticos, antiarrítmicos, anti-hipercolesterolemia, antidislipidemia, antidiabéticos ou antivirais, e semelhantes, bem como com misturas e sais dos mesmos.

O Componente C, pode ser um ou mais agentes farmacêuticos tais como aldesleucina, ácido alendróico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG ou tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato de betametasona sódio, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfan, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatina, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucil, cisplatina, cladribina, cladribina, ácido clodróico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, decadron fosfato, delestrogen, denileucina diftitox, depo-medrol, deslorelina, dexametasona, dexrazoxano, dietilstilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetin alfa, epogen,

eptaplatina, ergamisol, estrace, estradiol, estramustina fosfato sódio, etinilo estradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, 5-fluorodeoxiuridina monofosfato, 5-fluorouracil (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelin, granisetron HCl, histrelina, hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxinoniladenina, hidroxiiureia, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, interferão alfa, interferão alfa 2, interferão alfa-2A, interferão alfa-2B, interferão alfa-n1, interferão alfa-n3, interferão beta, interferão gama-1a, interleucina-2, intrão a, iressa, irinotecan, kytril, sulfato de lentinano, letrozol, leucovorina, leuprolide, leuprolide acetato, lenalidomida, levamisol, sal de cálcio de ácido levofolínico, levotroid, levoxilo, lomustine, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, medroxiprogesterona acetato, megestrol acetato, melfalan, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Miocet, nedaplatina, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotide, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatina, paclitaxel (quando o componente B não é ele mesmo paclitaxel), pediapred, pegaspargase, Pegasys, pentostatina, picibanil, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfimer sódio, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarin, procarbazina, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, etidronato de rénio-186, rituximab, roferon-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol ácido esparfósico, terapêutica de células estaminais, estreptozocina, cloreto de estrôncio-89, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona,

taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, triptorelina acetato, triptorelina pamoato, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinocard, zinostatina estimalamer, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnil, atamestano, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastin, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, ciproterona acetato, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecano, fenretinida, histamina dicloridrato, implante hidrogel de histrelina, holmium-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferão gama, intron-PEG, ixabepilona, hemocianina do molusco keyhole limpet, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato paclitaxel, pamidronato disódio, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnase, ácido13-cis -retinóico, satraplatina, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, talidomida, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vaporeotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico ou sais dos mesmos.

Numa forma de realização da presente invenção, o componente C pode ser um ou mais dos seguintes: 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginase, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecano,

bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfan, cabazitaxel, folinato de cálcio, levofolinato de cálcio, capecitabina, carboplatina, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucil, clormadinona, clormetina, cisplatina, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspase, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbeopetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftitox, denosumab, deslorelina, cloreto de dibrospídio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptínio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de gálio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelin, histamina dicloridrato, histrelina, hidroxicarbamida, sementes de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfano, interferão alfa, interferão beta, interferão gama, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatina, lomustine, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, Metil aminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtido, miltefosina, miriplatina, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatina, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatina, terapêutica com o gene

p53, paclitaxel, palifermin, semente de paládio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferão alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacarídeo-K, porfímero de sódio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol de sódio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrafosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microsferas de vidro de ítrio-90 glass microspheres, zinostatina, zinostatina estimalamer, ácido zoledrónico, zorubicina. Alternativamente, o componente C pode ser um ou mais agentes farmacêuticos selecionados a partir de gencitabina, paclitaxel (quando o componente B não é ele mesmo paclitaxel), cisplatina, carboplatina, butirato de sódio, 5-FU, doxirrubicina, tamoxifeno, etopósido, trastumazab, gefitinib, intrão a, rapamicina, 17-AAG, U0126, insulina, um derivativo da insulina, um ligando PPAR, um fármaco de sulfonilureia, um inibidor da α -glucosidase, uma biguanida, um inibidor de PTP-1 B, um inibidor de DPP-IV, um inibidor de 11-beta-HSD, GLP-1, um derivativo de GLP-1, GIP, um

derivativo de GIP, PACAP, um derivativo de PACAP, secretina ou um derivativo de secretina.

Alternativamente, o dito componente C pode ser um ou mais agentes farmacêuticos selecionados a partir de: um taxano, tal como Docetaxel, Paclitaxel, ou Taxol; um epotilona, tal como Ixabepilona, Patupilona, ou Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarubicina; Daunorubicina; Bleomicina; Etopósido; ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazina; Melfalan; 5-Fluorouracil; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; um anti-androgénio, tal como Flutamida, Ciproterona acetato, ou Bicalutamida; Bortezomib; um derivado de platina, tal como Cisplatina, ou Carboplatina; Clorambucil; Metotrexato; e Rituximab.

Agentes anti-hiperproliferativos opcionais que podem ser adicionados como componente C à combinação do sal da presente invenção incluem, mas não são limitados a compostos listados nos regimes de fármacos de quimioterapia de cancro na 11ª Edição do Merck Index, (1996), que é pela presente incorporado por referência, tal como asparaginase, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, colaspase, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracil, hexametilmelamina, hidroxiiureia, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustine, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazina, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina, e vindesina.

Outros agentes anti-hiperproliferativos adequados para utilização como componente C com a combinação do sal da presente da invenção incluem, mas não são limitados aqueles compostos conhecidos por serem utilizados no tratamento de

doenças neoplásicas em Goodman e Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Nona Edição), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que é pela presente incorporado por referência, tal como aminoglutetimida, L-asparaginase, azatioprina, cladribina de 5-azacitidina, busulfano, dietilstilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinonilo adenina, etinilo estradiol, 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorodeoxiuridina monofosfato, fludarabina fosfato, fluoximesterona, flutamida, hidroxiprogesterona caproato, idarubicina, interferão, medroxiprogesterona acetato, megestrol acetato, melfalan, mitotano, paclitaxel (quando o componente B não é ele mesmo paclitaxel), pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, e vinorelbina.

Outros agentes anti-hiperproliferativos adequados para utilização como o componente C com a composição do sal da presente invenção incluem, mas não são limitados a outros agentes anti-cancerígenos tais como epotilona e seus derivados, irinotecano, raloxifeno e topotecano.

Geralmente, a utilização de agentes citotóxicos e/ou citostáticos como componente C em combinação com o sal da presente invenção servirão para:

- (1) produzir melhor eficácia na redução do crescimento de um tumor ou mesmo eliminar o tumor em comparação com a administração de qualquer um dos agentes sozinho,
- (2) proporcionar a administração de menores quantidades dos agentes quimioterapêuticos administrados,
- (3) proporcionar um tratamento quimioterapêutico que é bem tolerado no paciente com menos complicações farmacológicas deletérias que as observadas com quimioterapias de agentes individuais e outras

determinadas terapêuticas combinadas,

(4) proporcionar tratamento para um espectro mais amplo de diferentes tipos de cancro em mamíferos, especialmente seres humanos,

(5) proporcionar uma maior taxa de resposta entre os pacientes tratados,

(6) proporcionar um tempo de sobrevivência maior entre os pacientes tratados em comparação com tratamentos quimioterapêuticos padrão,

(7) proporcionar um tempo mais longo para a progressão do tumor, e/ou

(8) produzir resultados de eficácia e tolerabilidade pelo menos tão bons quanto aqueles dos agentes utilizados sozinhos, em comparação com casos conhecidos onde outras combinações de sais de agentes anti-cancerígenos produzem efeitos antagonistas.

SECÇÃO BIOLÓGICA

Ensaio de Lípido Quinase Radioativa de PI3K α e PI3K β

O ensaio bioquímico da p110 α é um ensaio radioativo que mede a incorporação de ^{33}P no substrato da p110 α , fosfatidilinositol (PI). Este ensaio é uma modificação de um ensaio desenvolvido em RCK (Fuchikami *et al.*, 2002). Uma p110 α (ΔN 1-108) truncada N-terminal marcada com His e a mesma proteína p110 β (ΔN 1-108) truncada sem o domínio de ligação a p85 foram expressas em células Sf9 e purificadas até >50% de pureza. Para gerar a curvas de CI₅₀, a reação foi realizada num formato de 384 poços utilizando placas MaxiSorp sob as mesmas condições. As placas foram revestidas com 2 $\mu\text{g}/\text{poço}$ de uma razão molar de 1:1 de fosfatidilinositol (PI: Avanti #840042C) e fosfatidilserina (PS: Avanti #840032C) diluída em clorofórmio. Foi permitido ao solvente orgânico evaporar através do armazenamento das placas na campânula de fumo durante a noite. As placas foram depois seladas com seladores de placas de mylar e armazenadas até um mês a 4 °C até necessárias. 7,5 ng de

proteína p110 α truncada purificada foram adicionados a cada poço, contendo 9 μ l de tampão de reação (MOPSO a 50 mM, pH 7,0, NaCl a 100 mM, MgCl₂ a 4 mM, BSA a 0,1% (p/v)) exceto para os poços de controlo negativo que receberam apenas um tampão de reação. Um microlitro de cada composto de teste em DMSO foi transferido a partir de diluições mãe para gerar uma resposta de dose de 8 pontos (0,0, 0,003, 0,01 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 e 10 μ M de concentração final de composto BAY). As reações foram iniciadas através da adição de 5 μ l de uma solução de ATP a 40 μ M contendo 20 μ Ci/ml de [γ -³³P]-ATP e foram deixadas a prosseguir durante duas horas à temperatura ambiente com mistura suave. As reações foram terminadas através da adição de 5 μ l de uma solução mãe de EDTA a 25 mM. As placas foram lavadas com um lavador de placas de 384 poços em tampão sem detergente e 25 μ l de *cocktail* de cintilação UltimaGold foram adicionados a cada poço. A radioatividade incorporada no substrato de PI immobilizado foi determinada com um Contador de Cintilação Líquido BetaPlate. A inibição foi calculada utilizando a seguinte equação:

$$\% \text{ inibição} = 1 - (T_{\text{cpm}} - B_{\text{cpm}}) / (P_{\text{cpm}} - B_{\text{cpm}}) \times 100.$$

T_{cpm} = ³³P-cpm na presença do composto de teste

B_{cpm} = ³³P-cpm no controlo de fundo (sem enzima)

P_{cpm} = ³³P-cpm na enzima controlo p110 (sem inibidor)

Os valores de CI₅₀ para a base livre e o sal de dicloridrato nos ensaios bioquímicos de p110 α , e p110 β estão resumidos no Quadro A. Os dois compostos mostraram atividades semelhantes em ambos os ensaios bioquímicos de PI3K α e PI3K β . A potência ligeiramente melhor com a forma do sal de dicloridrato pode dever-se à solubilidade melhorada.

Quadro A. Atividade da base livre e do sal de dicloridrato nos ensaios de PI3K α e PI3K β

Composto	CI ₅₀ de PI3K α (M)	CI ₅₀ de PI3K β (M)
Base livre	4,96E-10	3,72E-09
Sal de dicloridrato	1,23E-10	1,00E-09

Ensaio de proliferação

A proliferação celular é determinada utilizando o *kit* de viabilidade celular luminescente Cell Titer-Go de Promega (Cat. #G7573) depois de 72 horas de exposição aos fármacos. De forma breve, as células foram colocadas em placas a 500-1000 células/poço de 384 poços em 25 μ l de meio de crescimento. Para cada linha celular ensaiada, as células foram colocadas numa placa separada para a determinação da luminescência nos pontos de tempo de hora t = 0 e hora t = 72. A seguir à incubação a 37 °C durante a noite, os valores de luminescência para as amostras de t = 0 foram determinados através da adição de 25 μ l de solução de Cell Titer-Go por poço, transferindo as placas para um agitador orbital durante 10 minutos à temperatura ambiente, e depois lendo as placas num Contador Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS utilizando a janela de luminescência (a detecção de luz máxima é medida a 428 nm). As placas de dose para os pontos de tempo de hora t = 72 foram tratadas com compostos diluídos em meio de crescimento num volume final de 30 μ l. As células foram depois incubadas durante 72 horas a 37 °C. Os valores de luminescência para as amostras de hora t = 72 foram determinados através da adição de 30 μ l de solução Promega CellTiter-Glo, colocando as células num agitador durante 10 minutos à temperatura ambiente, e depois lendo a luminescência utilizando um luminómetro Victor. Para o processamento dos dados, os valores de t = 0 são subtraídos a partir daqueles determinados para o ponto de tempo de hora t = 72, para ambas as amostras tratadas e não tratadas. As diferenças de percentagens na

luminescência entre as tratadas com fármacos e as controle são utilizadas para determinar a percentagem de inibição do crescimento.

Num painel de 16 linhas de célula tumorais cobrindo 6 indicações para cancro, tanto a base livre como o sal de dicloridrato mostraram potentes atividades antiproliferativas e a diferença nos valores de CI_{50} foi menos de 3 vezes em todas as linhas celulares tumorais testadas. Estes dados indicam claramente que o sal de dicloridrato retém a atividade antitumoral da base livre.

Quadro B. Atividade antiproliferativa da base livre e do dicloridrato nos ensaios proliferação de linhas celulares tumorais

Linha Celular	Tecido	CI_{50} da base livre (nM)	CI_{50} do sal de dicloridrato (nM)	Razão de CI_{50}
KPL4	Mama	3	3	1,0
BT474		5	10	0,5
T47D		6	2	2,8
BT20		6	2	3,1
MCF7		27	9	3,0
MDA-MB-468		760	256	3,0
SK-Br-3		2	1	1,5
LNCaP	Próstata	69	67	1,0
PC3		100	90	1,1
Colo205	Cólon	48	110	0,4
HT29		27	10	2,7
HCT116		56	72	0,8
A549	Pulmão	37	44	0,8
H460		46	67	0,7
U87MG	Cérebro	85	85	1,0
7860	Rim	116	247	0,5

Referência:

Fuchikami K, Togame H, Sagara A, Satoh T, Gantner F, Bacon KB, Reinemer P. J Biomol Screen. 7(5):441-50 (2002). A versatile high-throughput screen for inhibitors of lipid kinase activity: development of an immobilized phospholipid plate assay for phosphoinositide 3-kinase gamma.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

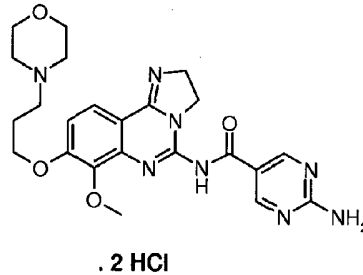
- EP 2003010377 W [0003]
- WO 04029055 A1 [0003]
- US 2007024985 W [0004]
- WO 2008070150 A1 [0004] [0025]
- WO 2008070150 A [0004]
- US 5023252 A [0107]
- US 5011472 A [0109]

Documentos de não patente citados na descrição

- **POWELL, M.F. et al.** Compendium of Excipients for Parenteral Formulations. *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, 1998, vol. 52 (5), 238-311 [0110]
- **STRICKLEY, R.G.** Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1. *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, 1999, vol. 53 (6), 324-349 [0110]
- **NEMA, S.** Excipients and Their Use in Injectable Products. *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, 1997, vol. 51 (4), 166-171 [0110]
- Merck Index. 1996 [0136]
- Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, 1996, 1225-1287 [0137]
- **FUCHIKAMI K ; TOGAME H ; SAGARA A ; SATOH T ; GANTNER F ; BACON KB ; REINEMER P.** *J Biomol Screen.*, 2002, vol. 7 (5), 441-50 [0144]

REIVINDICAÇÕES

1. Sal de dicloridrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida de fórmula (II):

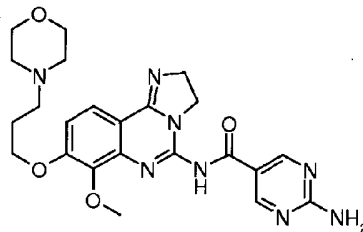


(II),

ou um solvato, hidrato ou tautômero do mesmo.

2. O sal de dicloridrato de fórmula (II) de acordo com a reivindicação 1, que está na forma cristalina.

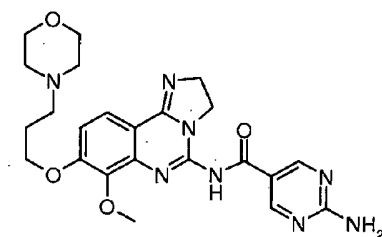
3. Um método para preparar o sal de dicloridrato de acordo com a reivindicação 1 ou 2, o dito método que compreende adicionar ácido clorídrico a um composto de fórmula (I):



1

(I),

preferivelmente em suspensão,
formando assim o dito sal de dicloridrato de fórmula (II):



. 2 HCl

(II).

4. O método de acordo com a reivindicação 3, o dito método que compreende:

- a) adicionar ácido clorídrico, tal como uma solução aquosa de ácido clorídrico (32%) por exemplo, a uma suspensão do dito composto de fórmula (I) num meio, tal como água por exemplo, a uma temperatura entre o ponto de congelação da mistura e o ponto de ebulição da mistura, tal como uma temperatura de 20 °C (+-2 °), até que se atinja um pH de 3 a 4;
- b) agitar a mistura resultante a uma temperatura entre o ponto de congelação da mistura e o ponto de ebulição da mistura, por exemplo, à temperatura ambiente, durante um período de tempo, por exemplo, mais de 10 minutos; e, opcionalmente
- c) filtrar o sólido resultante e lavar o bolo de filtro, por exemplo com água, depois ajustando o pH do filtrado para pH 1,8 a 2,0 utilizando ácido clorídrico, por exemplo com uma solução aquosa de ácido clorídrico (32%); e, opcionalmente,
- d) agitar a mistura durante um período de tempo, por exemplo por 10 minutos, a uma temperatura entre o ponto de congelação e o ponto de ebulição da mistura, tal como a temperatura ambiente, por exemplo, adicionando etanol, seguido por agitação adicional durante um período de tempo, por exemplo durante 10 minutos; e, opcionalmente,
- e) adicionar cristais-semente, opcionalmente seguidos pela adição de etanol ao longo de um período de tempo

por exemplo de 5 horas; e, opcionalmente,
f) filtrar o dicloridrato de fórmula (II) resultante,
opcionalmente lavar com mistura de água e etanol e
opcionalmente secar, por exemplo a vácuo,
proporcionando assim o sal de dicloridrato de acordo com a
reivindicação 1 ou 2.

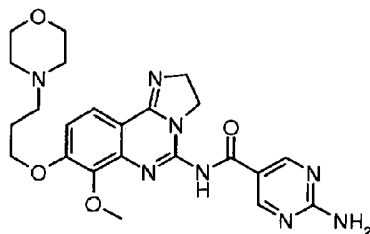
5. O método de acordo com a reivindicação 3, o dito
método que compreende:

- a) adicionar o dito ácido clorídrico ao dito composto
de fórmula (I) em acetona/água ou etanol/água por
exemplo; e, depois, opcionalmente,
- b) aquecer a uma temperatura entre o ponto de
ebulição e o ponto de congelação da mistura, por
exemplo de 40 a 60 °C, tal como a 50 °C por exemplo,
durante um período de tempo preferivelmente de 0,2 a
2 horas por exemplo, tal como durante 0,5 horas por
exemplo; depois, opcionalmente,
- c) aquecer adicionalmente a uma temperatura entre o
ponto de ebulição e o ponto de congelação da mistura,
por exemplo de 30 a 40 °C, tal como a 35 °C por
exemplo, durante um período de tempo tal como de 1 a
4 horas por exemplo, com agitação opcional da dita
suspensão a uma temperatura entre o ponto de ebulição
e o ponto de congelação da mistura, por exemplo de 10
a 45 °C, por exemplo a 35 °C, durante um período de
tempo preferivelmente de 12 a 72 horas por exemplo,
tal como durante 72 horas por exemplo, opcionalmente
seguida de agitação da dita suspensão a uma
temperatura entre o ponto de congelação da mistura e
o ponto de ebulição da mistura, tal como à
temperatura ambiente, por exemplo, durante um período
de tempo de 0 a 4 horas, durante 2 horas por exemplo;
e, opcionalmente,
- d) filtrar, opcionalmente lavando e secando,

proporcionando assim o sal de dicloridrato de acordo com a reivindicação 1 ou 2.

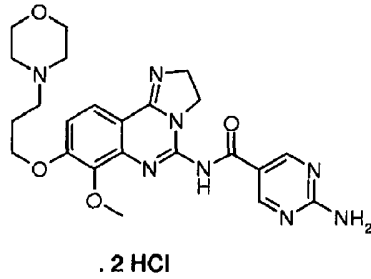
6. O método de acordo com a reivindicação 3 ou 5, em que o dito ácido clorídrico é uma solução aquosa concentrada de ácido clorídrico (HCl a 36%) e é adicionada ao dito composto de fórmula (I) numa mistura de acetona/água (8:2 v/v), seguido de aquecimento a uma temperatura de 50 °C, durante um período de tempo de 0,5 horas, depois seguido de aquecimento adicional, a uma temperatura de 35 °C, durante um período de tempo de 72 horas, depois com agitação da dita suspensão a uma temperatura ambiente, durante um período de tempo de 2 horas, seguida de filtração, lavagem com mistura de acetona/água, e secagem num forno de vácuo (40 °C, 100 mbar, 16 horas), proporcionando assim o dito sal de dicloridrato de acordo com a reivindicação 1 ou 2.

7. Utilização de um composto de fórmula (I):



(I),

para a preparação do sal de dicloridrato de fórmula (II):



(II).

8. O sal de dicloridrato de acordo com a reivindicação 1 ou 2, para o tratamento ou profilaxia de uma doença.

9. Utilização do dito sal de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma doença, em particular de um distúrbio hiperproliferativo e/ou da angiogénese, mais particularmente para o tratamento ou profilaxia de um cancro, particularmente cancro pulmonar, em particular carcinoma pulmonar de células não pequenas, cancro colorrectal, melanoma, cancro pancreático, carcinoma hepatocitário, ou cancro da mama.

10. Utilização do sal de dicloridrato de acordo com a reivindicação 9, em que o dito cancro é um linfoma.

11. Utilização do sal de dicloridrato de acordo com a reivindicação 10, em que o dito linfoma é seleccionado a partir de um linfoma relacionado com SIDA, linfoma não Hodgkin, linfoma de células T cutâneo, linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin, e linfoma do sistema nervoso central.

12. Utilização do sal de dicloridrato de acordo com a reivindicação 10 ou 11, em que o dito cancro é um linfoma não Hodgkin.

13. Uma composição farmacêutica que compreende o sal de dicloridrato de acordo com a reivindicação 1 ou 2.

14. Uma composição farmacêutica que compreende o sal de dicloridrato de acordo com a reivindicação 1 ou 2, e um agente farmacêutico adicional.

15. Uma combinação farmacêutica que compreende o sal de dicloridrato de acordo com a reivindicação 1 ou 2, e um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

16. A combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, em que o dito agente farmacêutico adicional é selecionado a partir de: 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginase, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfan, cabazitaxel, folinato de cálcio, levofolinato de cálcio, capecitabina, carboplatina, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucil, clormadinona, clormetina, cisplatina, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspase, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftitox, denosumab, deslorelina, cloreto de dibrospídio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptínio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoetin alfa, epoetina beta, eptaplatina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim,

fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de gálio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelin, histamina dicloridrato, histrelina, hidroxycarbamida, sementes de I-125, ácido ibandronico, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfano, interferão alfa, interferão beta, interferão gama, ipilimumab, irinotecan, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatina, lomustine, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, Metil aminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtido, miltefosina, miriplatina, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatina, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatina, terapêutica com o gene p53, paclitaxel, palifermin, semente de paládio-103, ácido pamidronico, panitumumab, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferão alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacarídeo-K, porfimer sódio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedronico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol de sódio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab,

topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina,
trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostano,
triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex,
valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib,
vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina,
vinorelbina, vorinostat, vorozol, microsferas de vidro de
ítrio-90, zinostatina, zinostatina estimalamer, ácido
zoledrónico, zorubicina.

FIGURA 1
Espectro de IV do dicloridrato de fórmula (II)

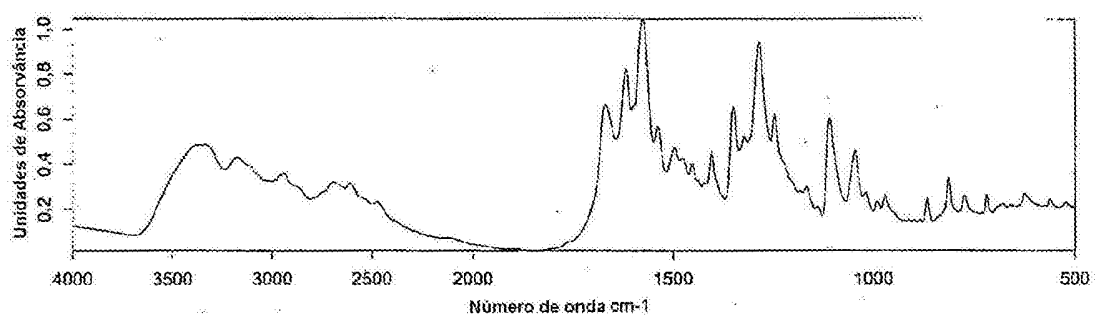


FIGURA 2

Espectro de Raman do dicloridrato de fórmula (II)

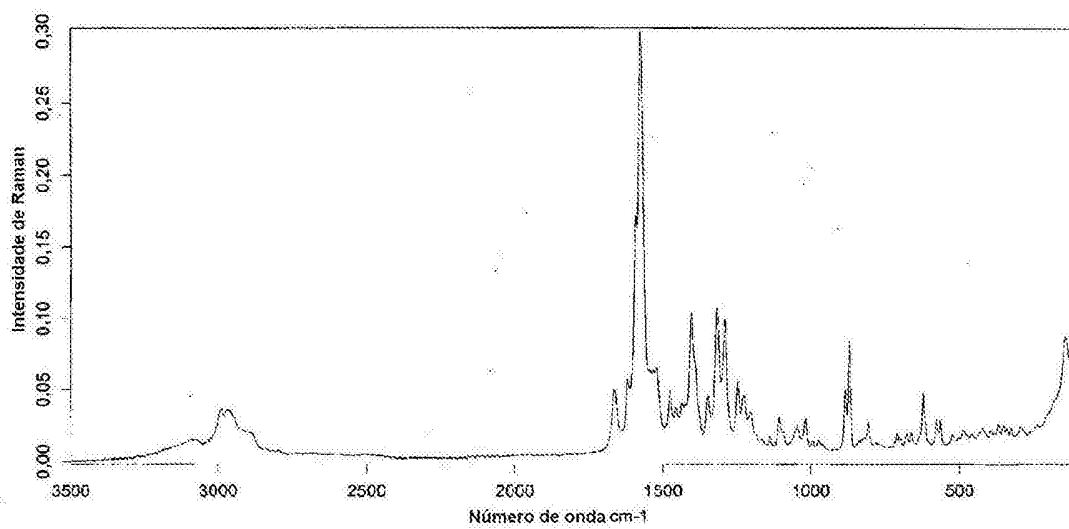


FIGURA 3

Espectro UV/VIS do dicloridrato de fórmula (II)

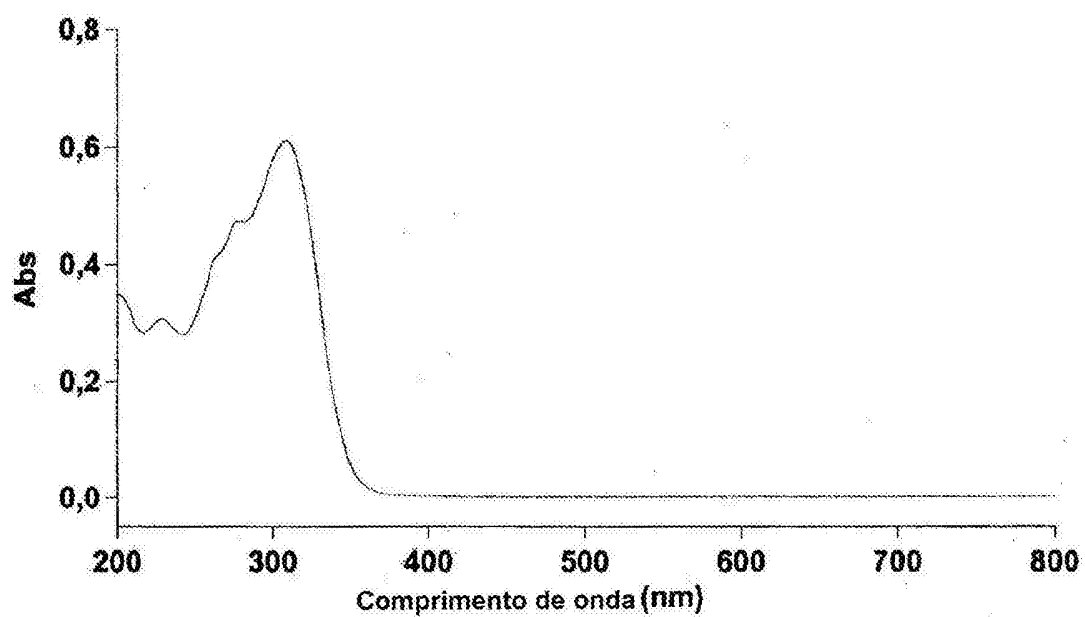


FIGURA 4

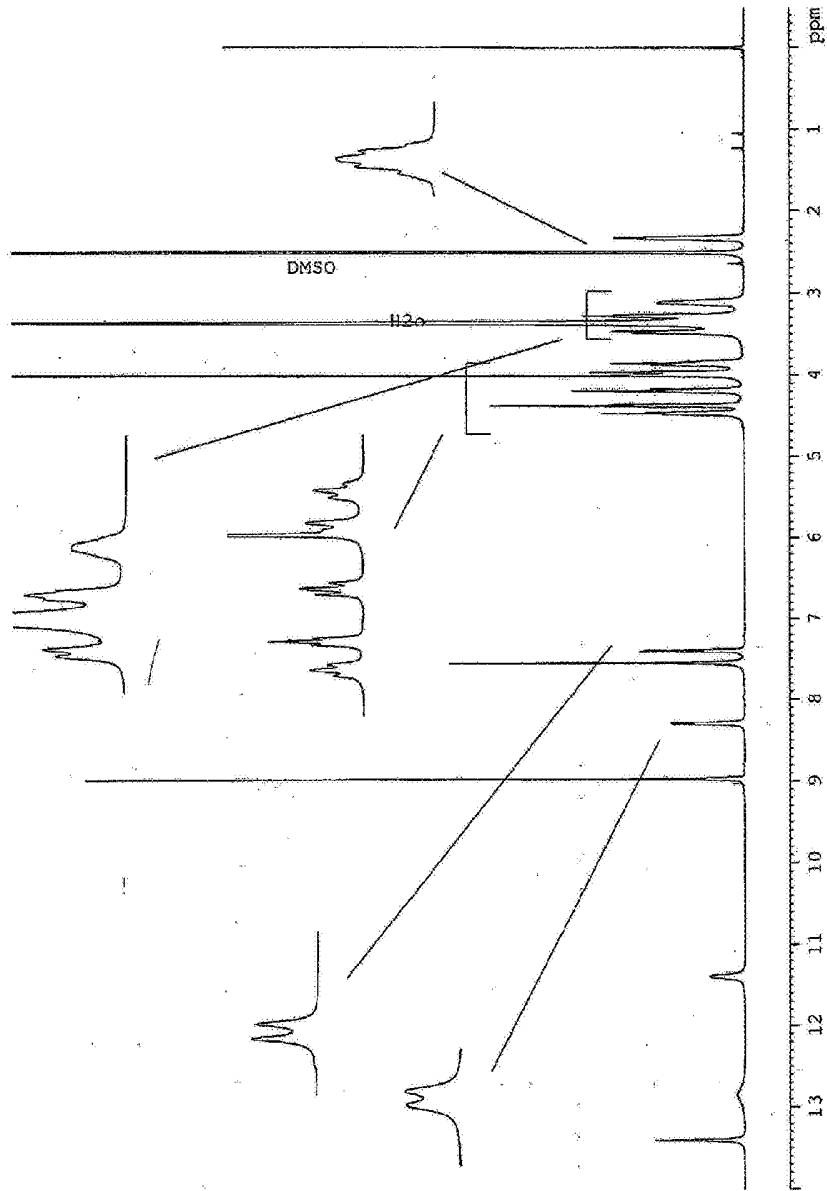
Espectro de ^1H -RMN do dicloridrato de fórmula (II)

FIGURA 5

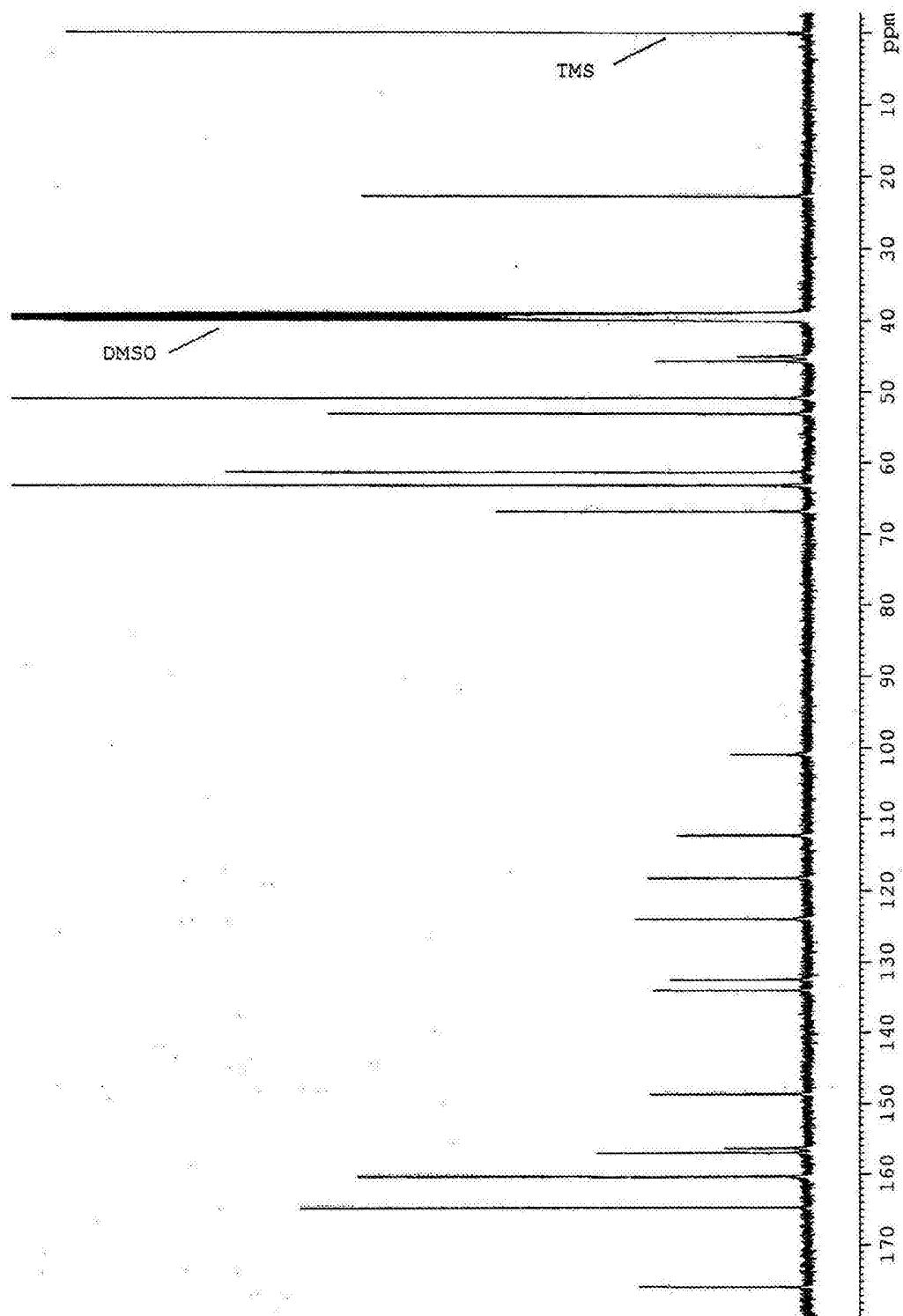
Espectro de ^{13}C -RMN do dicloridrato de fórmula (II)

FIGURA 6
Espectro de ^{13}C -RMN do dicloridrato de fórmula (II)

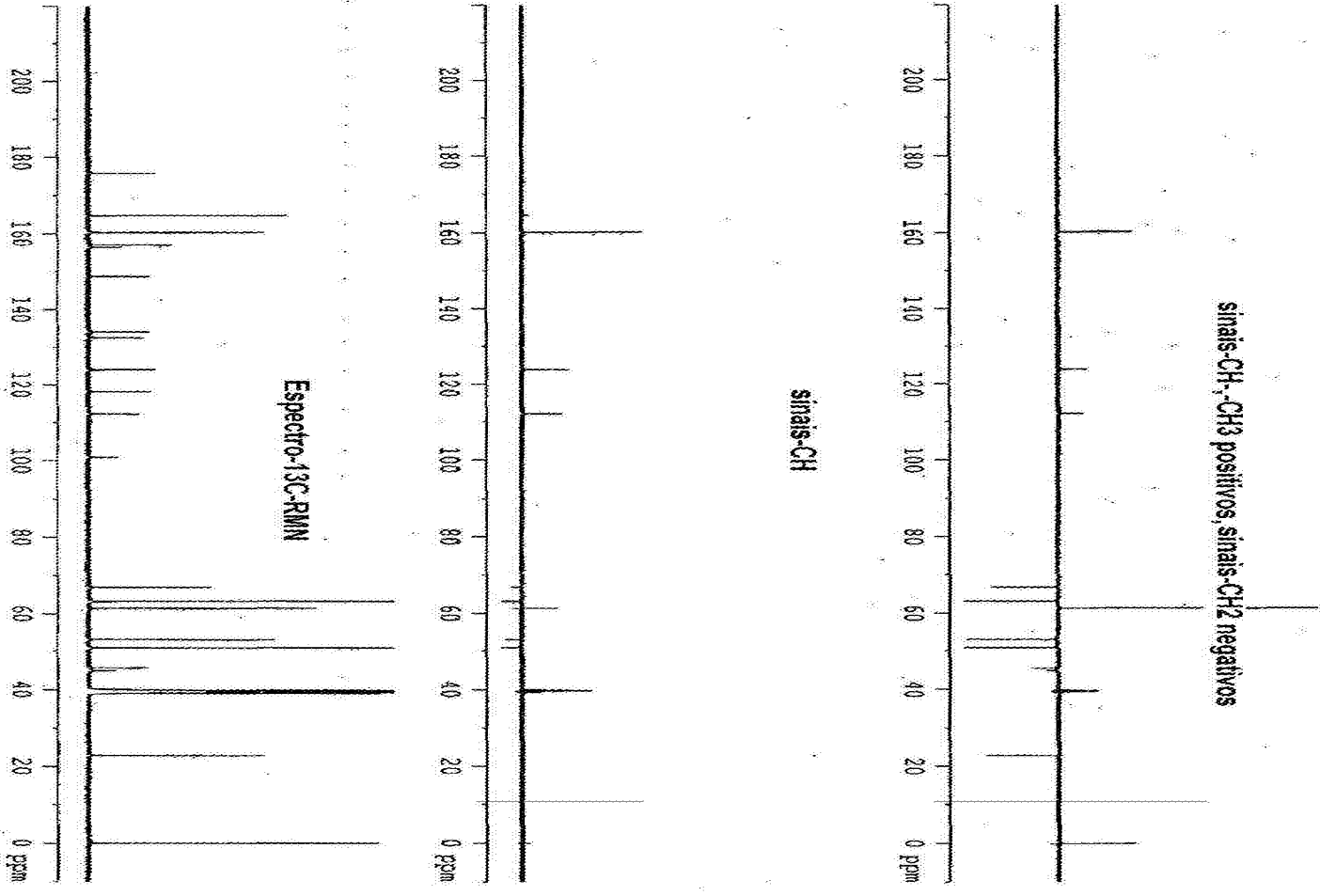


FIGURA 7
Espectro de Massa do dicloridrato de fórmula (II)

