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

(11) PI 0411726-3 B1

(22) Data do Depósito: 18/06/2004

(45) Data de Concessão: 12/12/2017

(54) Título: COMPOSTO MONOIDRATO CRISTALINO DO SAL DE DI-HIDROGENOFOSFATO DE (2R)-4-OXO-4-[3-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIIDRO[1,2,4]TRIAZOL[4,3-A]PIRAZIN-7-(8H)-IL]-1 -(2,4,5-TRIFLUOROFENIL) BUTAN-2-AMINA, PROCESSO PARA PREPARAR O COMPOSTO, E, USO DO COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/4985; A61P 3/10

(30) Prioridade Unionista: 24/06/2003 US 60/482,161

(73) Titular(es): MERCK SHARP & DOHME CORP.

(72) Inventor(es): STEPHEN HOWARD CYPES; ALEX MINHUA CHEN; RUSSELL R. FERLITA; KARL HANSEN; IVAN LEE; VICKY K. VYDRA; ROBERT M. WENSLOW, JR.

"COMPOSTO MONOIDRATO CRISTALINO DO SAL DE DI-HIDROGENOFOSFATO DE (2R)-4-OXO-4-[3-(TRIFLUOROMETIL)-5,6-DIIDRO[1,2,4]TRIAZOL[4,3-a]PIRAZIN-7-(8H)-IL]-1-(2,4,5-TRIFLUOROFENIL) BUTAN-2-AMINA, PROCESSO PARA PREPARAR O COMPOSTO, E, USO DO COMPOSTO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um sal particular de um inibidor de dipeptidil peptidase- IV. Mais particularmente, a invenção refere-se a um sal de di-hidrogenofosfato de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-α]pirazin-7 -(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina, que é um inibidor potente de dipeptidil peptidase IV. Este novo sal e hidratos cristalinos dos mesmos são úteis para o tratamento e a prevenção de doenças e condições, para as quais um inibidor de dipeptidil peptidase IV é indicado, em particular diabetes tipo 2, obesidade, e pressão sangüínea elevada. A invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas, que compreendem o sal de di-hidrogenofosfato e hidratos cristalinos dos mesmos, úteis para tratar diabetes tipo 2, obesidade, e pressão sangüínea elevada, assim como a processos para preparar o sal de di-hidrogenofosfato e hidratos cristalinos do mesmo e a suas composições farmacêuticas.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A inibição de dipeptidil peptidase-IV (DP-IV), uma enzima que inativa tanto o peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) como o peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1) representa uma nova abordagem para o tratamento e a prevenção de diabetes tipo 2, também conhecida como diabetes melitus dependente de não- insulina (NIDDM). O potencial terapêutico de inibidores de DP-IV para o tratamento de diabetes tipo 2 foi revisto: C. F. Deacon e J.J. Holst, "Dipeptidyl peptidase IV inhibition as an approach to the treatment and prevention of Type 2 diabetes: a historical perspective, "Biochem. Biophys. Res. Commun., 294: 1-4 (2000); K. Augustyns, et al., "Dipeptidyl peptidase IV inhibitors as new therapeutic agents for the

treatment of Type 2 diabetes", Expert. Opin. Ther. Patents, 13: 499-510 (2003); e D. J. Drucker, "Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of Tipe 2 diabetes," Expert. Opin. Invest. Drugs, 12: 87- 100 (2003).

WO 03/004498 (publicada em 16 de janeiro de 2003), cedida a Merk & Co., descreve uma classe de beta-amino tetraidrotriazol [4,3-a]pirazinas, que são inibidores potentes de DP-IV e, portanto, úteis para o tratamento de diabetes tipo 2. É especificamente descrito na WO 03/004498 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-α] pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina. Sais farmaceuticamente aceitáveis deste composto são, de modo geral, abrangidos dentro do escopo da WO 03/004498.

No entanto, não existe exposição específica na referência acima quanto ao recém descoberto sal de di-hidrogenofosfato monobásico de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin- 7 (8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina da fórmula estrutural I abaixo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um novo sal de di-hidrogenofosfato do inibidor de dipeptidil peptidase-IV 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il] –1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina e a hidratos cristalinos dos mesmos, em particular a um monoidrato cristalino. O sal de di-hidrogenofosfato e hidratos cristalinos da presente invenção apresentam vantagens na preparação de composições farmacêuticas de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro [1,2,4] triazol[4,3-α] pirazin-7-(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluroofenil)butan-2-amina, tais que facilidade de processamento, manipulação e dosagem. Em particular, eles exibem estabilidade física e química aperfeiçoada, tais que estabilidade à tensão, a temperaturas elevadas e à umidade, assim como propriedades fisicoquímicas aperfeiçoadas, tais que solubilidade e taxa de solução,

tornando-os particularmente adequados para a manufatura de várias formas de dosagem farmacêutica. A invenção também refere-se a composições farmacêuticas, que contêm o novo sal e a hidratos, assim como a métodos para o seu uso como inibidores de DP-IV, em particular para a prevenção ou tratamento de diabetes tipo 2, obesidade, e pressão sangüínea elevada.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Fig.1 é um padrão de difração de raio X característico do monoidrato cristalino do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural II.

A Fig. 2 é um espectro de ressonância magnética nuclear (RMN) de rotação em ângulo mágico de polarização cruzada (CPMAS) de carbono-13 do monoidrato cristalino do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural II.

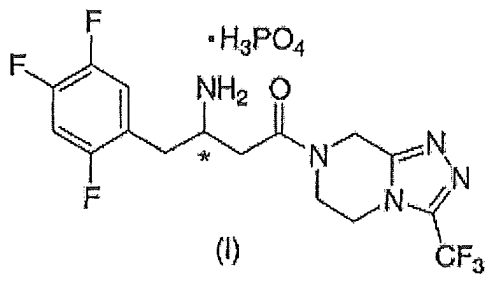
A Fig. 3 é um espectro de ressonância magnética nuclear (RMN) de rotação em ângulo mágico (MAS) de flúor-19 do monoidrato cristalino do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural II.

A Fig. 4 é uma curva de análise termogravimétrica (TGA) típica do monoidrato cristalino do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural II.

A Fig. 5 é uma curva de calorimetria de varredura diferencial típica (DSC) do monoidrato cristalino do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural II.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Esta invenção provê um novo sal de di-hidrogenofosfato monobásico de 4-oxo-4-{3- (trifluorometil)-5,6-diidro [1,2,4] triazol [4,3-a]pirazin-7 -(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina da fórmula estrutural I que se segue:

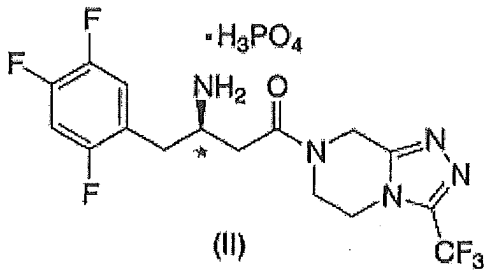


(I)

ou um hidrato cristalino do mesmo. Em particular, a presente invenção provê um monoidrato cristalino do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula I.

O sal de di-hidrogenofosfato da presente invenção possui um centro de assimetria no átomo de carbono estereogênico indicado com um * e pode, deste modo, ocorrer como um racemato, mistura racêmica, e enanciômeros únicos, todas as formas isoméricas estando incluídas na presente invenção. Os enanciômeros separados, substancialmente livres um do outro, estão incluídos dentro do escopo da invenção, assim como misturas dos dois enenaciômeros.

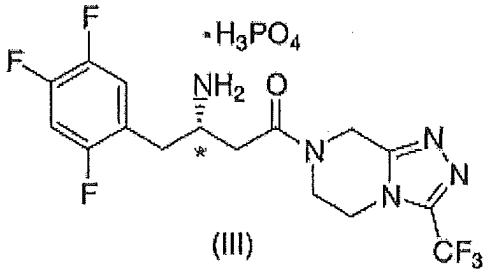
Uma modalidade da presente invenção provê o sal de di-hidrogenofosfato de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina da fórmula estrutural II:



(II)

ou um hidrato cristalino do mesmo.

Uma segunda modalidade da presente invenção provê o sal de di-hidrogenofosfato de (2S)-4- oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina da fórmula estrutural III:



(III)

ou um sal cristalino do mesmo.

De modo mais específico, o sal de di-hidrogenofosfato da

presente invenção compreende um equivalente molar do cátion 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina monoprotonado e um equivalente molar do ânion de di-hidrogenofosfato (bifosfato).

Em uma outra modalidade da presente invenção, o sal de di-hidrogenofosfato das fórmulas estruturais I-III é um hidrato cristalino. Em uma classe desta modalidade, o hidrato cristalino é um monoidrato cristalino.

Uma outra modalidade da presente invenção provê uma substância de droga do sal de di-hidrogenofosfato das fórmulas estruturais I-III, que compreende o monoidrato cristalino presente em uma quantidade detectável. Por "substância de droga" é compreendido o ingrediente farmacêutico ativo ("APT"). A quantidade de monoidrato cristalino na substância da droga pode ser quantificada pelo uso de métodos físicos, tais que difração de pó por raio X, espectroscopia por ressonância magnética nuclear (MAS) de rotação em ângulo mágico de flúor-19, espectroscopia por ressonância magnética nuclear (CPMAS) de rotação em ângulo mágico de polarização cruzada de carbono-13, espectroscopia por infravermelho de transformada de Fourier em estado sólido, e espectroscopia Raman. Em uma classe desta modalidade, cerca de 5% a cerca de 100%, em peso, do monoidrato cristalino está presente na substância da droga. Em uma segunda classe desta modalidade, cerca de 10% a cerca de 100%, em peso, do monoidrato cristalino está presente na substância da droga. Em uma terceira classe desta modalidade, cerca de 25% a cerca de 100%, em peso, do monoidrato cristalino está presente na substância da droga. Em uma quarta classe desta modalidade, cerca de 50% a cerca de 100%, em peso, do monoidrato cristalino está presente na substância da droga. Em uma quinta classe desta modalidade, cerca de 75% a cerca de 100%, em peso, do monoidrato cristalino está presente na substância da droga. Em uma sexta classe desta modalidade, substancialmente toda a substância da droga do sal

de di-hidrogenofosfato é o monoidrato cristalino da presente invenção, isto é, a substância da droga do sal de di-hidrogenofosfato é monoidrato substancialmente em fase pura.

O sal de di-hidrogenofosfato cristalino da presente invenção exibe vantagens farmacêuticas em relação à base livre e ao sal de hidrocloreto previamente exposto (WO 03/004498) na preparação de um produto de droga farmacêutica, que contém o ingrediente farmacologicamente ativo. Em particular, a estabilidade física e química aumentada do monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato cristalino constituem propriedades vantajosas na preparação de formas de dosagem sólidas contendo o ingrediente farmacologicamente ativo.

O sal de di-hidrogenofosfato da presente invenção, que exibe propriedades de inibição de DP-IV potentes, é particularmente útil para a prevenção ou tratamento de diabetes tipo 2, obesidade e pressão sangüínea elevada.

Um outro aspecto da presente invenção provê um método para a prevenção e o tratamento de condições clínicas, para as quais um inibidor de DP-IV é indicado, cujo método compreende administrar a um paciente, que esteja em necessidade de uma tal prevenção ou tratamento, uma quantidade profilaticamente ou terapeuticamente eficaz do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural I ou um hidrato do mesmo, em particular o monoidrato cristalino do mesmo. Tais condições clínicas incluem diabetes, em particular diabetes do tipo 2, hiperglicemia, resistência à insulina, e obesidade.

A presente invenção também provê o uso do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural I ou um hidrato do mesmo, em particular o monoidrato cristalino, para a manufatura de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de condições clínicas, para as quais um inibidor de DP-IV é indicado.

A presente invenção também provê composições

farmacêuticas, que compreendem o sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural I ou um hidrato do mesmo, em particular o monoidrato cristalino, em associação com um ou mais veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do ingrediente ativo em mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, em que o ingrediente farmacêutico ativo compreende uma quantidade detectável do monoidrato cristalino da presente invenção. Em uma segunda modalidade, a composição farmacêutica compreende uma quantidade terapeuticamente ativa do ingrediente farmacêutico em mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, em que o ingrediente ativo compreende de cerca de 5% a cerca de 100%, em peso, do monoidrato cristalino da presente invenção. Em uma classe desta segunda modalidade, o ingrediente farmacêutico ativo em tais composições compreende de cerca de 10% a cerca de 100%, em peso, do monoidrato cristalino. Em uma segunda classe desta modalidade, o ingrediente farmacêutico em tais composições compreende de cerca de 25% a cerca de 100 %, em peso, do monoidrato cristalino. Em uma terceira classe desta modalidade, o ingrediente farmacêutico ativo em tais composições compreende de cerca de 50% a cerca de 100%, em peso, do monoidrato cristalino. Em uma quarta classe desta modalidade, o ingrediente farmacêutico ativo em tais composições compreende cerca de 75% a cerca de 100%, em peso, do monoidrato cristalino. Em uma quinta classe desta modalidade, substancialmente todo o ingrediente farmacêutico ativo é o monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato cristalino da presente invenção, isto é o ingrediente farmacêutico ativo é o monoidrato de sal de di-hidrogenofosfato substancialmente em fase pura.

As composições de acordo com a invenção estão, de modo adequado, em formas de dosagem unitária, tais que comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões estéreis, aerossol dosado ou

aspersões líquidas, gotas, ampolas, dispositivos auto-injetáveis ou supositórios. As composições se destinam à administração oral, parenteral, intranasal, sublingual, ou retal, ou à administração através de inalação ou insuflação. A formulação da composição de acordo com a invenção pode ser convenientemente efetuada através de métodos conhecidos na técnica, por exemplo, como descrito em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Ed., 1995.

O regime de dosagem é selecionado de acordo com uma variedade de fatores, incluindo o tipo, a espécie, idade, peso, sexo e condições médicas do paciente; a severidade da condição a ser tratada; a via de administração; e a função renal e hepática do paciente. Um médico, veterinário ou clínico versado na técnica poderá prontamente determinar e prescrever a quantidade eficaz da droga requerida para prevenir, agir contra ou deter o progresso da condição.

As dosagens da presente invenção, quando usadas para os efeitos indicados, deverão estar em uma faixa entre cerca de 0,01 mg por kg de peso corpóreo por dia (mg/kg/dia) a cerca de 100 mg/kg/dia, preferivelmente de 0,01 a 10 mg/kg/dia, e de modo mais preferido de 0,1 a 5,0 mg/kg/dia. Para a administração oral, as composições são preferivelmente providas sob a forma de comprimidos contendo 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 200 e 500 miligramas do ingrediente ativo do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Um medicamento contém, de modo típico, de cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg do ingrediente ativo, preferivelmente, de cerca de 1 mg a cerca de 200 mg do ingrediente ativo. Por via intravenosa, as doses mais preferidas estarão na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg/minuto durante uma infusão em taxa constante. De modo vantajoso, as formas cristalinas da presente invenção serão administradas em uma dose única diária, ou a dose diária total será administrada em doses divididas de duas,

três ou quatro vezes ao dia. Além disso, as formas cristalinas da presente invenção podem ser administradas em forma intranasal através do uso tópico de veículos intranasais adequados, ou através de vias transdérmicas, usando aquelas formas de adesivos de pele transdérmicos, bem conhecidos daqueles de habilidade ordinária na técnica. Para ser administrada sob a forma de um sistema de distribuição transdérmico, a administração da dosagem será, naturalmente, preferivelmente contínua do que intermitente ao longo de todo o regime de dosagem.

Nos métodos da presente invenção, o sal de di-hidrogenofosfato e os hidratos cristalinos aqui descritos em detalhe podem constituir o ingrediente farmacêutico ativo, e são administrados, de modo típico, em mistura com diluentes, excipientes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis (coletivamente aqui referidos como a materiais "veículo") adequadamente selecionados com relação à forma intencionado de administração, ou seja comprimidos orais, cápsulas, elixires, xaropes e os similares e consistente com as práticas farmacêuticas convencionais.

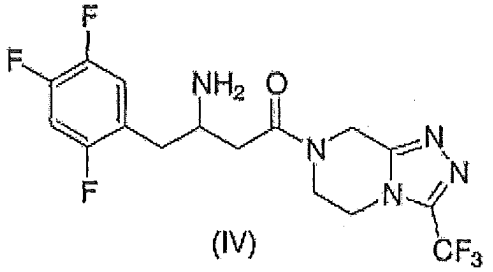
Por exemplo, para a administração oral sob a forma de um comprimido ou cápsula, o ingrediente farmacêutico ativo pode ser combinado com um veículo inerte, farmaceuticamente aceitável, não- tóxico, oral, tal que lactose, amido, sacarose, glicose, metil celulose, estearato de magnésio, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, manitol, sorbitol e os similares; para a administração oral em forma líquida, o ingrediente farmacêutico ativo pode ser combinado com um veículo inerte farmaceuticamente aceitável, não-tóxico, oral, tal que etanol, glicerol, água e os similares. Além disso, quando desejado ou necessário, aglutinantes adequados, lubrificantes, agentes de desintegração e agentes de coloração podem ser também incorporados à mistura.

Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais que glicose e beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e

sintéticas, tais que acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras e os similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e os similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e os similares. Agentes de desintegração incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma xantano e os similares.

Foi verificado que o sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural I e o monoidrato cristalino possuem uma alta solubilidade em água, tornando-os especialmente adequados à preparação das formulações, em particular das formulações intranasal e intravenosa, que requerem soluções aquosas relativamente concentradas do ingrediente ativo. A solubilidade do monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula I em água foi verificada como sendo de cerca de 72 mg/ml.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê um processo para a preparação do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula I, cujo processo compreende reagir 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6- diidro[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina da fórmula estrutural IV abaixo:



(IV)

com aproximadamente um equivalente de ácido fosfórico em um alcanol C_1-C_5 adequado, tal que metanol, etanol, álcool isopropílico (IPA) e álcool isoamílico (IAA) ou alcanol C_1-C_5. A reação é executada em uma faixa de temperatura de cerca de 25°C a cerca de 80°C. A solução de ácido fosfórico

pode ser adicionada a uma solução da amina, ou a adição pode ser executada na direção reversa. O monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato cristalino é obtido através de cristalização a partir de uma solução de alcanol C_1-C_5 aquosa do sal de di-hidrogenofosfato como abaixo descrito.

MÉTODOS GERAIS PARA A CRISTALIZAÇÃO DO MONOIDRATO DO SAL DE DI-HIDROGENOFOSFATO DA FÓRMULA ESTRUTURAL I:

(a) Em Sistema de etanol/água a 25°C:

(1) cristalização de uma mistura do composto I em etanol e água, de tal modo que a concentração de água esteja acima de 3,1 por cento em peso,

(2) recuperação da fase sólida resultante, e

(3) remoção do solvente a partir da mesma.

(b) Em sistema de álcool isoamílico/água a 25°C:

(1) cristalização de uma mistura do composto I em IAA e água, de tal modo que a concentração de água esteja acima de 2,9 por cento em peso;

(2) recuperação da fase sólida resultante; e

(3) remoção do solvente a partir da mesma.

(c) Em sistema de IAA/água a 40°C:

(1) cristalização de uma mistura do composto I em IAA e água, de tal modo que a concentração de água esteja acima de 3,6 por cento, em peso;

(2) recuperação da fase sólida resultante; e

(3) remoção do solvente a partir da mesma.

(d) Em sistema de IAA/água a 60°C:

(1) cristalização de uma mistura do composto I em IAA e água, de tal modo que a concentração de água esteja acima de 4,5 por cento, em peso;

(2) recuperação da fase sólida resultante; e

(3) remoção do solvente a partir da mesma.

(e) Em sistema de álcool isopropílico (IPA)/água a 25°C:

(1) cristalização de uma mistura do composto I em IPA e água, de tal modo que a concentração de água esteja acima de 7,0 por cento, em peso;

(2) recuperar a fase sólida resultante; e

(3) remover o solvente a partir da mesma.

(f) Em sistema de IPA/água a 40°C:

(1) cristalização de uma mistura do composto I em IPA e água, de tal modo que a concentração de água esteja cima de 8,1 por cento, em peso;

(2) recuperação da fase sólida resultante; e

(3) remoção do solvente a partir da mesma.

(g) Em sistema de IPA/água a 75°C:

(1) cristalização de uma mistura do composto I em IPA e água, de tal modo que a concentração de água esteja acima de 20 por cento, em peso;

(2) recuperação da fase sólida resultante; e

(3) remoção do solvente a partir da mesma.

O composto de partida da fórmula estrutural IV pode ser preparado através dos procedimentos detalhados nos Esquemas 1-3 e no Exemplo 1 abaixo.

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção provê um método para o tratamento e/ou a prevenção de condições clínicas, para as quais um inibidor de DP-IV é indicado, cujo método compreende administrar a um paciente, que esteja em necessidade de uma tal prevenção ou tratamento, uma quantidade profilaticamente ou terapeuticamente eficaz do sal da Fórmula I, tal como acima definido, ou um hidrato cristalino do mesmo.

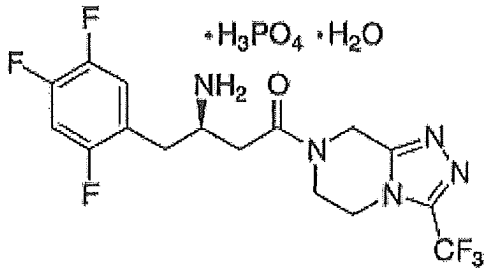
Os exemplos não limitativos que se seguem têm a intenção de ilustrar a presente invenção e não devem ser construídos como sendo limitações ao escopo ou ao espírito da presente invenção.

Os compostos aqui descritos podem existir como tautômeros, tais que tautômeros ceto-enol. Os tautômeros individuais, assim como misturas dos mesmos, são abrangidos pelos compostos da fórmula estrutural I.

O termo "% de excesso enanciomérico" (abreviado por "ee") deve significar o % do enanciômero principal menos o % do enanciômero

secundário. Deste modo, um excesso enanciomérico de 70% corresponde à formação de 85% de um enanciômero e 15% do outro. O termo "excesso enanciomérico" é sinônimo do termo "pureza óptica ".

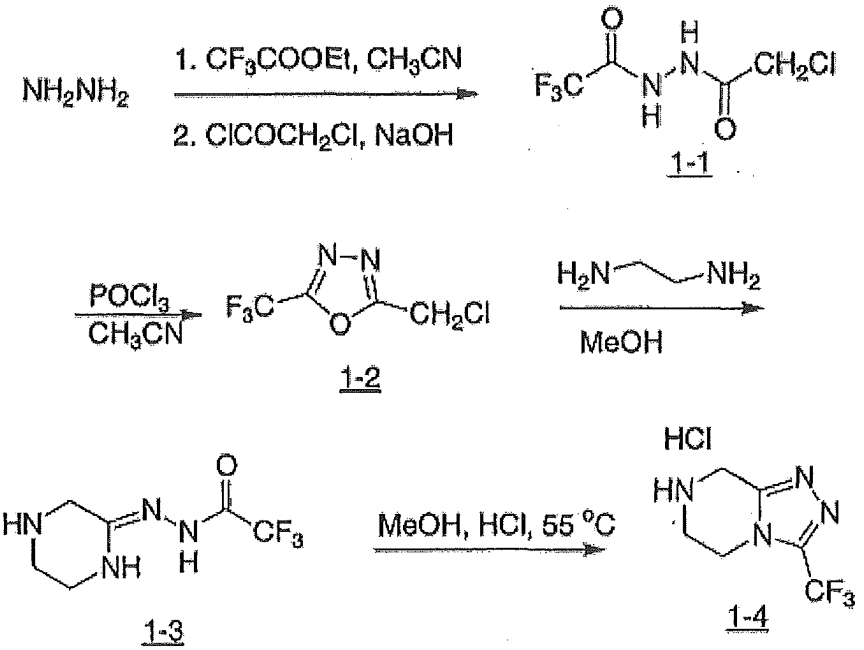
EXEMPLO



Monoidrato de di-hidrogenofosfato de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro [1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifuorofenil)butan-2-amina

Preparação de hidrocloreto de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetraidro[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazina (1-4)

Esquema 1:



Estágio A: Preparação de bis- hidrazida (1-1)

Hidrazina (20,1 g, 35%, em peso, em água, 0,22 mol) foi misturada com 310 ml de acetonitrila. 31, 5 g de trifluoroacetato de etila (0,22 mol) foram adicionados durante 60 minutos. A temperatura interna foi aumentada para 25°C a partir de 14°C. A solução resultante foi curada a de

22- 25°C durante 60 minutos. A solução foi resfriada a 7°C. 17,9 g de NaOH aquoso a 50%, em peso (0,22 mol) e 25,3 g de cloreto de cloroacetila (0,22 mol) foram adicionados simultaneamente durante 130 minutos, em uma temperatura abaixo de 16°C. Quando a reação foi completada, a mistura foi destilada a vácuo para remover a água e o etanol a de 27 ~30°C e sob vácuo de 26- 27 em Hg. Durante a destilação, 720 ml de acetonitrila foram adicionados lentamente para manter o volume constante (aproximadamente 500 ml). A suspensão foi filtrada para remover o cloreto de sódio. A torta do filtro foi enxaguada com cerca de 100 ml de acetonitrila. A remoção do solvente forneceu bis- hidrazida 1-1 (43,2 g, 96,5% de rendimento, 94,4 % área puro por ensaio de HPLC).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,2 (s, 2H), 10,7 (s, 1H), e 11,6 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 41,0, 16, 1 (q, J = 362 Hz), 155,8 (q, J = 50 Hz) e 165, 4 ppm.

Estágio B: Preparação de 5-(trifluorometil)-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol (1-2)

Bis-hidrazida 1-1 do Estágio A (43,2 g, 0,21 mol) em ACN (82 ml) foi resfriada a 5°C. Oxicloreto de fósforo (32,2 g, 0,21 mol) foi adicionado, mantendo a temperatura abaixo de 10°C. A mistura foi aquecida a 80°C e curada nesta temperatura durante 24 horas, até que o HPLC apresentasse menos do que 2% de área de 1-1. Em um vaso separado, 260 ml de IPAc e 250 ml de água foram misturados e resfriados a 0°C. A suspensão da reação foi carregada para o resfriamento súbito, mantendo a temperatura interna abaixo de 10°C. Após a adição, a mistura foi agitada vigorosamente durante 30 minutos, a temperatura foi aumentada à temperatura ambiente e a camada aquosa foi fracionada. A camada orgânica foi então lavada com 215 ml de água, 215 ml de bicarbonato de sódio aquoso a 5% em peso, e finalmente 215 ml de solução de salmoura aquosa a 20%, em peso. O ensaio

de HPLC fornecido após o processamento foi de 86- 92%. As substâncias voláteis foram removidas através de destilação a 75- 80 mm Hg, 55°C, para fornecer um óleo, que poderia ser diretamente usado no Estágio C sem purificação adicional. Por outro lado, o produto pode ser purificado através de destilação para fornecer 1-2 em 70-80 % de rendimento.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,8 (s, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 32,1, 115,8 (q, J = 337 Hz), 156, 2 (q, J = 50 Hz), e 164, 4 ppm.

Estágio C: Preparação de N- [(2Z)-piperazin-2-ilideno]trifluoroacetoidrazida (1-3)

A uma solução de etilenodiamina (33,1 g, 0,55 mol) em metanol (150 ml) resfriada a - 20°C, foi adicionado oxadiazol destilado 1-2 do Estágio B (29,8 g, 0,16 mol) enquanto a temperatura interna era mantida a -20°C. Após a adição ser completada, a suspensão resultante foi curada a -20°C durante 1 hora. Etanol (225 ml) foi então carregado e a suspensão foi lentamente aquecida a -5°C. Após 60 minutos a -5°C, a suspensão foi filtrada e lavada com etanol (60 ml) a -5°C. Amidina 1-3 foi obtida como um sólido branco em 72% de rendimento (24,4 g, 99,5% área puro por HPLC).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,9 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 3, 6 (s,2H), 8, 3 (b, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 40,8, 4,0, 43,3, 119,3 (q, J = 350 Hz), 154,2 e 156, 2 (q, J = 38 Hz) ppm.

Estágio D: Preparação de hidrocloreto de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetraidro [1,2,4]triazol [4,3-a]pirazina (1-4)

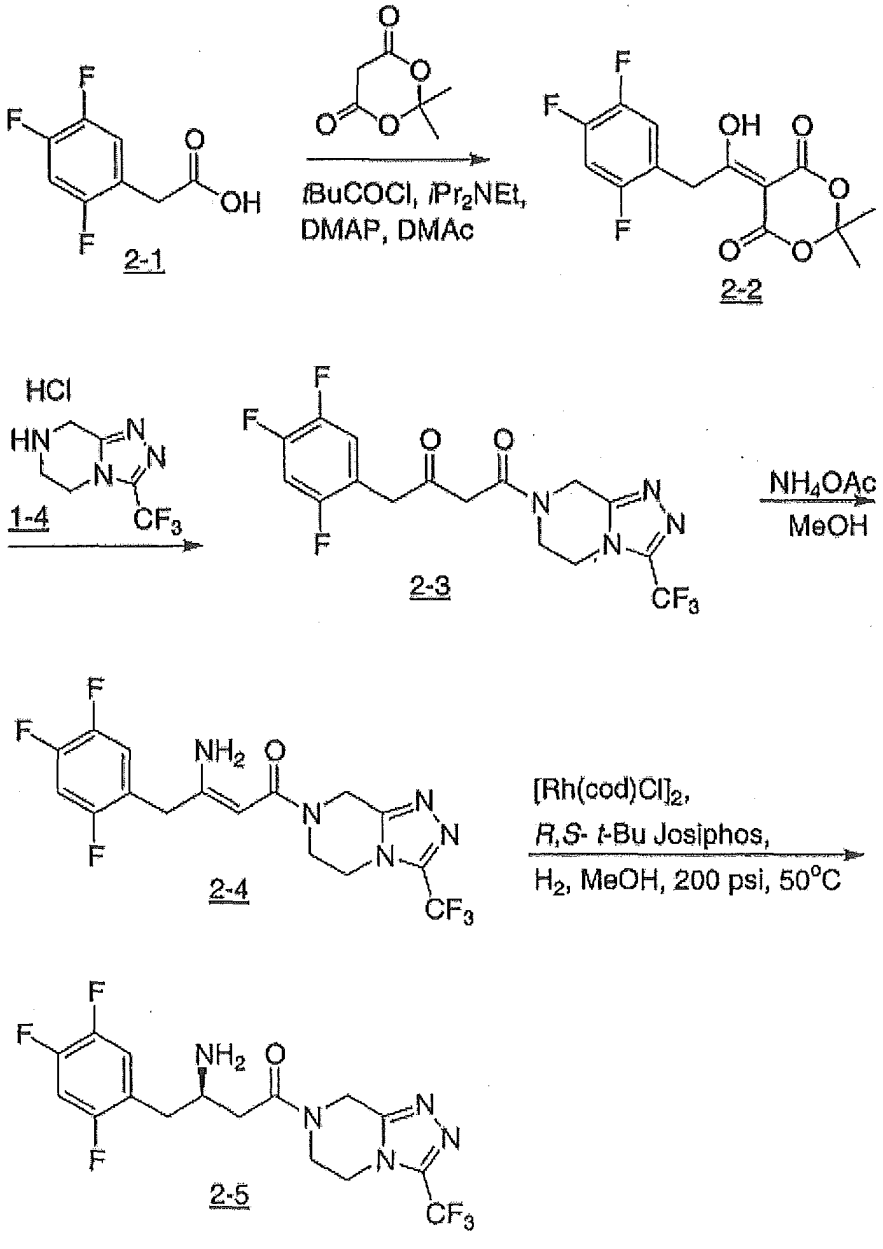
Uma suspensão de amidina 1-3 (27,3 g, 0,13mol) em 110 ml de metanol foi aquecida a 55°C. Ácido clorídrico a 37% (11,2 ml, 0,14 mol) foi adicionado durante 15 minutos nesta temperatura. Durante a adição, todos os sólidos foram dissolvidos, resultando em uma solução clara. A reação foi curada durante 30 minutos. A solução foi resfriada a 201°C e curada nesta

temperatura até que fosse formado um leito de semente (10 minutos a 1 hora). 300 ml de MTBE foram carregados a 20°C durante 1 hora. A suspensão resultante foi resfriada a 2°C, curada durante 30 minutos e filtrada. Os sólidos foram lavados com 50 ml de etanol: MTBE (1: 3) e secada sob vácuo a 45°C. O rendimento de triazol 1-4 foi de 26,7 g (99,5 % área puro HPLC).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,6 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 4,6 (s, 2H), e 10,6 (b, 2H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 39, 4, 39,6, 41,0, 118, 6 (q, J = 326 Hz), 142, 9 (q, J = 50 Hz), e 148,8 ppm.

Esquema 2



Estágio A: Preparação de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol [4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-ona (2-3)

Ácido 2,4,5-trifluorofenilacético (2-1) (150 g, 0,789 mol), ácido de Meldrum (125 g, 0,868 mol), e 4-(dimetilamino) piridina (DMAP) (7,7 g, 0,063 mol) foram carregados em um frasco de 3 gargalos. N,N-dimetilacetamida (DMAc) (525 ml) foi adicionado em uma porção, em temperatura ambiente, para dissolver os sólidos. N,N-diisopropiletilamina (282 ml, 1, 62 mol) foi adicionado em uma porção, em temperatura ambiente, enquanto a temperatura era mantida abaixo de 40°C. Cloreto de pivaloíla (107 ml, 0,868 mol) foi adicionado, em gotas, durante 1 a 2 horas, enquanto a temperatura era mantida entre 0 e 5°C. A mistura da reação foi curada a 5°C durante 1 hora. Hidrocloreto de triazol 1-4 (180 g, 0,789 mol) foi adicionado em uma porção a de 40-50°C. A solução da reação foi curada a 70°C durante várias horas. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa (625 ml) foi então adicionada, em gotas, a de 20-45°C. A batelada foi semeada e curada a de 20-30°C durante 1-2 horas. Então, 525 ml adicionais de solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa a 5% foram adicionados, em gotas, durante 2- 3 horas. Após cura durante várias horas em temperatura ambiente, a suspensão foi resfriada a de 0-5°C e curada 1 hora antes do sólido ser filtrado. A torta úmida foi lavada por deslocamento com DMAc aquoso a 20% (300 ml), seguido por um adicional de duas bateladas de DMAc aquoso a 20% (400 ml) e finalmente água (400 ml). A torta foi secada por sucção em temperatura ambiente. O rendimento isolado do produto final 2-3 foi de 89%.

Estágio B: Preparação de (2Z)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-en-2-amina (2-4)

Um frasco de base redonda de 5 litros foi carregado com metanol (100 ml), acetoamida 2-3 (200 g), e acetato de amônio (110,4 g). Metanol (180 l) e hidróxido de amônio aquoso a 28% (58.6 ml) foram então adicionados, mantendo a temperatura abaixo de 30°C durante a adição.

Metanol adicional (100 ml) foi adicionado à mistura da reação. A mistura foi aquecida em temperatura de refluxo e curada durante 2 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, e então a cerca de 5°C em um banho de gelo. Após 30 minutos, o sólido foi filtrado e secado para fornecer 2-4 como um sólido (180 g); p.f. 271,1°C.

Estágio C: Preparação de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro [1,2,4] triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (2-5)

A um frasco de 500 ml, foram carregados o dímero cloro (1,5-ciclooctadieno) ródio (I) {[Rh (cod) $Cl]_2$} (292 mg, 1,18 mmol) e (R, S) t-butil Josiphos (708 mg, 1,3 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. MeOH desgaseificado foi então adicionado (200 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Ao interior de um aparelho de hidrogenação de 4 l, foi carregada a enamida amida 2-4 (118 g, 0, 29 mol) junto com MeOH (1 l). A suspensão foi desgaseificada. A solução de catalisador foi então transferida ao aparelho de hidrogenação sob nitrogênio. Após desgaseificação três vezes, a enamida amida foi hidrogenada sob 200 psi de gás de hidrogênio, a 50°C, durante 13 horas. O rendimento do ensaio foi determinado através de HPLC como sendo de 93% e a pureza óptica como sendo de 94% ee.

A pureza óptica foi adicionalmente aumentada do modo que se segue. A solução de metanol da reação de hidrogenação (18 g em 180 ml de MeOH) foi concentrada e trocada para éter t-butil metílico (MTBE) (45 ml). A esta solução, foi adicionada solução de H_3PO_4 (0,5 M, 95 ml). Após a separação das camadas, NaOH 3 N (35 ml) foi adicionado à camada de água, que foi então extraída com MTBE (180 ml + 100 ml). A solução de MTBE foi concentrada e o solvente foi trocado para tolueno quente (180 ml, cerca de 75°C). A solução de tolueno quente foi então deixada resfriar para 0°C lentamente (5- 10 horas). Os cristais foram isolados através de filtração (13 g, rendimento de 72%, 98 –99% ee); p..f. 114,1 – 115,7°C.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN): δ 7, 26 (m), 7,08 (m), 4,90 (s), 4,89 (s), 4,14

(m), 3,95 (m), 3,40 (m), 2,68 (m), 2, 49 (m), 1,40 (Bs).

O composto 2-5 existe como rotâmeros de ligação de amida. A não ser que indicado de outro modo, os rotâmeros principal e secundário estão agrupados de modo conjunto, pois os sinais de carbono-13 não estão bem resolvidos.

RMN ^{13}C (CD_3CN): δ 171,8, 157,4 (ddd, J_{CF} = 242, 4, 9,2, 2,5 Hz), 152,2 (principal), 151, 8 (secundário), 149,3 (ddd; J_{CF} = 246, 7, 14, 2, 12,9 Hz), 147, 4 (ddd, J_{CF} = 241, 2, 12, 3, 3,7 Hz), 144,2 (q, J_{CF} = 38,8 Hz), 124, 6 (ddd, J_{CF} = 18,5, 5, 9, 4,0 Hz), 120,4 (dd, J_{CF}= 19,1, 6,2 Hz), 119,8 (q, J_{CF}= 268,9 Hz), 106,2 (dd, J_{CF}= 29, 5, 20,9 Hz), 50, 1, 44,8, 44,3 (secundário), 43, 2 (secundário, 42,4, 41, 6 (secundário), 41, 4, 39,6, 38,5 (secundário), 36,9.

A base livre cristalina pode ser também isolada como se segue:

(a) A mistura da reação, após ser completado o estágio de hidrogenação, é carregada com 25%, em peso, de Ecosorb C-941. A mistura é agitada sob hidrogênio durante uma hora e então filtrada. A torta é lavada com 2 l/kg de metanol. A recuperação da base livre é de cerca de 95% e a pureza óptica de cerca de 95% ee.

(b) A solução da base livre em metanol é concentrada para 3,5-4,0 l/kg de volume (com base na carga de base livre) e então o solvente é trocado para isopropanol (IPA) em um volume final de 3,0 l/kg de IPA.

(c) A suspensão é aquecida a 40°C e curada durante 1 hora a 40°C e então resfriada a 25°C durante 2 horas.

(d) Heptano (7 l/kg) é carregado durante 7 horas e a suspensão é agitada durante 12 horas a de 22-25°C. A concentração de sobrenadante antes da filtração é de 10-12 mg/g.

(e) A suspensão é filtrada e o sólido lavado com 30% de IPA/heptano (2 l/kg)

(f) O sólido é secado em um forno a vácuo a 40°C.

(g) A pureza óptica da base livre é de cerca de 99% ee.

As seguintes condições de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) foram usadas para determinar a conversão percentual para o produto:

Coluna: Waters Symmetry C18, 250 mm x 4, 6 mm

Eluente: Solvente A: 0,1 % vol $HClO_4/H_2O$

Solvente B: acetonitrila

Gradiente: 0 minutos 75% A: 25% B

10 minutos 25% A: 75% B

12,5 minutos 25% A: 75% B

15 minutos 75% A: 25% B

Vazão: 1 ml/min

Volume de Injeção: 10 µl

Detecção UV: 210 nm

Temperatura da Coluna: 40°C

Tempos de Reação: composto 2-4: 9,1 minutos

composto 2-5: 5,4 minutos

tBu Josiphos: 8,7 minutos

As condições de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) foram usadas para determinar a pureza óptica:

Coluna: Chirapak AD-H, 250 mm x 4,6 mm

Eluente: Solvente A: 0,2 % vol. de dietilamina em heptano

Solvente B: 0,1% vol. de dietilamina em etanol

Tempo de Corrida 18 minutos

Isocrática

Vazão: 0,7 ml/minuto

Volume de Injeção: 7 µl

Detecção UV: 268 nm

Temperatura da coluna: 35°C

Tempos de reação: (R)-amina 2-5: 13,8 minutos (S)-amina 2-5: 11,2 minutos

Monoidrato de di-hidrogenofosfato de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4]triazol [4,3-a]pirazin –7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina

Um frasco de base redonda de 250 ml, equipado com um agitador aéreo, camisa de aquecimento e par térmico, foi carregado com 31,5 ml de isopropanol (IPA), 13, 5 ml de água, 15,0 g (36,9 mmol) de base livre (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro [1,2,4] triazol [4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5- triflurofenil)butan-2-amina e 4,35 g (36, 9 mmol) de ácido fosfórico aquoso a 85%. A mistura foi aquecida a 75°C. Um precipitado branco espesso foi formado em temperaturas mais baixas, mas dissolvido quando foi alcançado 75°C. A solução foi resfriada a 68°C e então mantida naquela temperatura durante 2 horas. Um leito de suspensão de sólidos, formado durante este tempo de cura, a solução pode ser semeada com 0,5 a 5%, em peso, de monoidrato de pequeno tamanho de partícula (alpino moído)]. A suspensão foi então resfriada a uma taxa de 4°C/hora para 21 °C e então mantida durante a noite. 105 ml de IPA foram adicionados à suspensão. Após 1 hora, a suspensão foi filtrada e lavada com 45 ml IPA (os sólidos podem ser também lavados com uma solução de água /IPA para evitar a modificação para outras formas de cristal). Os sólidos foram secados sobre a frita ao ar livre. 18,6 g de sólidos foram recuperados. Foi verificado que os sólidos eram maiores do que 99,8% puros por percentual de área de HPLC (as condições de HPLC são as mesmas que indicadas acima. A análise de distribuição de tamanho de partícula dos sólidos isolados forneceu um PSD médio de 80 mícrons com 95% menos do que 180 mícrons. Foi demonstrado que a forma de cristal dos sólidos era monoidrato através de difração de pó por raio X e análise termogravimétrica.

Estudos de difração de pó por raio X são amplamente usados para caracterizar estruturas moleculares, cristalinidade, e polimorfismo. O padrão de difração de pó por raio X do monoidrato de di-hidrogenofosfato

cristalino foi gerado em um Sistema de Difração por Raio X Phillips Analytical X' Pert com console PW 3040/60. Uma radiação K-alfa de tubo de raio X LEF Cu cerâmico PW 3373/00 foi usada como a fonte.

A Fig. 1 mostra o padrão de difração de raio X para a forma de monoidrato cristalina do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula II. O monoidrato exibiu picos de difração característicos correspondendo a espaçamentos d de 7,42, 5, 48 e 3, 96 angstroms. O monoidrato foi adicionalmente caracterizado pelos espaçamentos d de 6,30, 4,75 e 4,48 angstroms. O monoidrato foi adicionalmente caracterizado pelos espaçamentos de 5,85, 5,21 e 3,52 angstroms.

Em adição aos padrões de difração de pó por raio X acima descritos, a forma de monoidrato cristalina do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural II foi adicionalmente caracterizada pelos seus espectros de ressonância magnética nuclear de flúor-19 e de carbono 13 em estado sólido. O espectro RMN de carbono 13 em estado sólido foi obtido em um sistema de RMN Bruker DSX 400 WB usando uma sonda CPMAS de ressonância dupla de 4 mm Bruker. O espectro RMN de carbono 13 utilizou rotação em ângulo mágico de polarização cruzada próton/carbono 13 com polarização cruzada de amplitude variável A amostra foi girada a 15,0 kHz, e um total de 2048 varreduras foram coletadas com um retardo de reciclo de 20 segundos. Uma ampliação da linha de 40 Hz foi aplicada ao espectro antes que FT fosse executado. Os desvios químicos são relatados em escala TMS usando o carbono carbonila de glicina (176, 03 p.p. m.) como uma referência secundária.

O espectro RMN de flúor-19 em estado sólido foi obtido em um sistema de RMN Bruker DSX 400 WB usando uma sonda CRAMPS de 4 mm Bruker. O espectro RMN utilizou um programa de pulso de aquisição de pulso simples. As amostras foram giradas a 15, 0 kHz, e um total de 16 varreduras foram coletadas com um retardo de reciclo de 30 segundos. Uma

tampa terminal Vespel foi utilizada para minimizar o retorno de flúor. Uma ampliação de linha de 100 Hz foi aplicada ao espectro antes que FT fosse executado. Os desvios químicos são relatados usando poli(tetrafluoroetileno) (teflon) como uma referência secundária externa, que foi atribuída a um desvio químico de -122 ppm.

A FIG. 2 apresenta o espectro RMN CPMAS de carbono 13 em estado sólido para a forma de monoidrato cristalina do sal de di-hidrogeno fosfato da fórmula estrutural II. A forma de monoidrato exibiu sinais característicos com valores de desvio químico de 169,1, 120,8, e 46,5 p.p.m. Outra característica da forma de monoidrato foram os sinais com valores de desvio químico de 159,0, 150,9, e 40,7 ppm.

A FIG. 3 apresenta o espectro RMN MAS de flúor-19 em estado sólido para a forma de monoidrato cristalina do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural II. A forma de monoidrato exibiu sinais característicos com valores de desvio químico de -64,5, -114,7, -136,3 e -146, 2 p.p.m. Outra característica da forma de monoidrato foram os sinais com valores de desvio químico de -96,5, -104,4, -106,3 e -154,5 ppm.

A FIG. 4 apresenta a curva de análise termogravimétrica característica (TGA) para a forma de monoidrato cristalina do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural II. Um modelo Perkin Elemer TGA 7 ou instrumento equivalente foi usado. Os experimentos foram executados sob um fluxo de nitrogênio e usando uma taxa de aquecimento de 10°C/min até uma temperatura máxima de aproximadamente 250°C. Após a tara automática da balança, 5 a 20 mg de uma amostra foram adicionados à panela de platina, o forno foi aumentado, e o programa de aquecimento foi iniciado. Os dados de peso/temperatura foram automaticamente coletados pelo instrumento. A análise dos resultados foi executada pela seleção da função Delta Y dentro do software instrumental e pela seleção das temperaturas, entre as quais a perda de peso deveria ser calculada. As perdas de peso são relacionadas até o início

da decomposição /evaporação. A TGA indicou uma perda de peso de cerca de 3,3647 % a partir da temperatura ambiente até cerca de 250°C.

A FIG. 5 apresenta a curva de DSC característica para a forma de monoidrato cristalina do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula estrutural II. Uma instrumentação DSC 2910 de TA Instruments ou equivalente foi usada. Entre 2 e 6 mg de amostra foram pesados em uma panela aberta. Esta panela foi então frisada e colocada na posição de amostra na célula do calorímetro. Uma panela vazia foi colocada na posição de referência. A célula do calorímetro foi fechada e um fluxo de nitrogênio foi passado através da célula. O programa de aquecimento foi ajustado para aquecer a amostra a uma taxa de aquecimento de 10°C/minutos até uma temperatura de aproximadamente 250°C. O programa de aquecimento foi iniciado. Quando a corrida foi completada, os dados foram analisados usando o programa de análise de DSC contido no software do sistema. A endoterma de fusão foi integrada entre os pontos de temperatura da linha de referência, que estão acima e abaixo da faixa de referência, ao longo da qual a endoterma foi observada. Os dados relatados são a temperatura inicial, a temperatura de pico e a entalpia.

O monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato cristalino da presente invenção possui uma pureza de fase de pelo menos cerca de 5% da forma com a difração de pó de raio X acima, RMN MAS de flúor-19, RMN CPMAS de carbono 13, e características físicas de DSC. Em uma modalidade, a pureza da fase é de pelo menos cerca de 10% da forma com as características físicas em estado sólido acima. Em uma segunda modalidade, a pureza da fase é de pelo menos cerca de 25% da forma das características físicas em estado sólido acima. Em uma terceira modalidade, a pureza da fase é de pelo menos 50% da forma com as características em estado sólido acima. Em uma quarta modalidade, a pureza da fase é de pelo menos cerca de 75% da forma com as características físicas em estado sólido acima. Em uma

quinta modalidade, a pureza da fase é de pelo menos cerca de 90% da forma com as características físicas em estado sólido acima. Em uma sexta modalidade, o monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato cristalino está substancialmente em forma de fase pura com as características físicas em estado sólido acima. Pelo termo "pureza de fase" é compreendida a pureza em estado sólido do monoidrato de sal de di-hidrogenofosfato com relação a uma forma amorfa ou cristalina particular do sal, conforme determinado pelos métodos físicos em estado sólido descritos no presente pedido.

Foi verificado que o monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato cristalino era estável sob condições ambientes. Foi verificado que seria convertido para o monoidrato desidratado se aquecido a acima de 40°C sob fluxo de nitrogênio muito seco. O monoidrato desidratado foi convertido novamente ao monoidrato sob condições ambientes.

Exemplos de composições farmacêuticas

1) Processo de compressão direta:

O monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato foi formulado sob a forma de um comprimido através de um processo de compressão direta. Um comprimido com potência de 100 mg foi composto de 128,4 mg do ingrediente ativo, 127,8 mg de celulose microcristalina, 127,8 mg de manitol (ou 127,8 mg de fosfato dicálcico), 8 mg de croscarmelose sódica, 8 mg de estearato de magnésio e 16 mg de Opadry White (material de revestimento de marca registrada produzido por Colorcon, West Point, PA). O ingrediente ativo, celulose microcristalina, manitol (ou fosfato dicálcico) e croscarmelose foram primeiramente misturados, e a mistura foi então lubrificada com estearato de magnésio em prensada sob a forma de comprimidos. Os comprimidos foram então revestidos com filme Opadry White.

2) Processo de Compactação com Rolo:

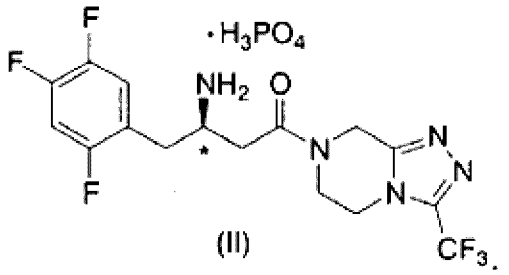
O monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato foi formulado sob a forma de um comprimido através de um processo de compactação por rolo.

Um comprimido com potência de 100 mg foi composto de 128, 4 mg do ingrediente ativo, 45 mg de celulose microcristalina, 111, 6 mg de fosfato dicálcico, 6 mg de croscarmelose sódica, 9 mg de estearato de magnésio e 2 mg de Opadry White (material de revestimento de marca registrada produzido por Colorcon, West Point, PA). O ingrediente ativo, celulose microcristalina, fosfato dicálcico e croscarmelose foram primeiramente misturados, e a mistura foi então lubrificada com estearato de magnésio e prensada sob a forma de comprimidos. Os comprimidos foram então revestidos com Opadry White.

3) Uma formulação aquosa intravenosa (i.v.) é definida como o monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato da fórmula I em acetato de sódio 10 mM/solução salina a 0,8% em pH 4,5 ± 0, 2. Para uma formulação com uma concentração de 4,0 mg/ml, 800 mg de NaCl são dissolvidos em 80 ml de água, então 57, 5 µl de ácido acético glacial são adicionados, seguido por 512 mg do monoidrato do sal de di-hidrogenofosfato. O pH é ajustado para 4,5 ± 0, 2 com solução de NaOH 0,1 N. O volume final é ajustado para 100 ml com água. Uma solução de 2,0 mg/ml pode ser produzida pela diluição de 50,0 ml da solução de 4,0 mg/ml para 100,0 ml com placebo. Uma solução de 1,0 mg/ml pode ser produzida pela diluição de 25,0 ml da solução de 4,0 mg/ml para 100 ml com placebo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser o monoidrato cristalino do sal de di-hidrogenofosfato de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7-(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil) butan-2-amina de fórmula estrutural II, tendo a configuração (R) no centro quiral marcado com um *:



(II)

em que o dito composto compreende faixas de absorção características obtidas a partir do padrão de difração de pó por raio X em espaçamentos d espectrais de 7,42, 5,48, 3,96, 6,30, 4,75, 4,48, 5,85, 5,21 e 3,52 angstroms.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar um espectro de ressonância magnética nuclear CPMAS de carbono-13 em estado sólido, que apresenta sinais em 169,1, 120,8 e 46,5 ppm.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente um espectro de ressonância magnética nuclear CPMAS de carbono-13 em estado sólido, que apresenta sinais em 159,0, 150,9 e 40,7 ppm.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender um espectro de ressonância magnética nuclear MAS de flúor-19 em estado sólido, que apresenta sinais em -64,5, -114,7, -136,3, e -146,2 ppm.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente um espectro de ressonância magnética nuclear MAS de flúor-19 em estado sólido, que apresenta sinais em - 96,5, - 104,4, - 106, 3 e - 154, 5 ppm.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende de 5% a 100%, em peso, do referido monoidrato cristalino.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende de 10% a 100%, em peso, do referido monoidrato cristalino.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende de 25% a 100%, em peso, do referido monoidrato cristalino.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende de 50% a 100%, em peso, do referido monoidrato cristalino.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende de 75% a 100%, em peso, do referido monoidrato cristalino.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende 100% de monoidrato cristalino, em peso.

12. Processo para preparar o composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende o estágio de colocar em contato um equivalente de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-diidro[1,2,4]triazol[4,3–α]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina em um solvente orgânico ou um solvente orgânico aquoso com cerca de um equivalente de ácido fosfórico em uma temperatura na faixa de cerca de 25-100°C, em que o processo compreende os estágios de:

(a) cristalizar o referido sal de di-hidrogenofosfato, como definido na reivindicação 1, a 25°C a partir de uma mistura de isopropanol e água, de tal modo que a concentração de água esteja acima de 6,8 por cento, em peso;

(b) recuperar a fase sólida resultante; e

(c) remover o solvente da mesma.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o referido solvente orgânico é um alcanol linear ou ramificado C_1-C_5.

14. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser como ingrediente ativo no preparo de um medicamento para o uso no tratamento de diabetes tipo 2.

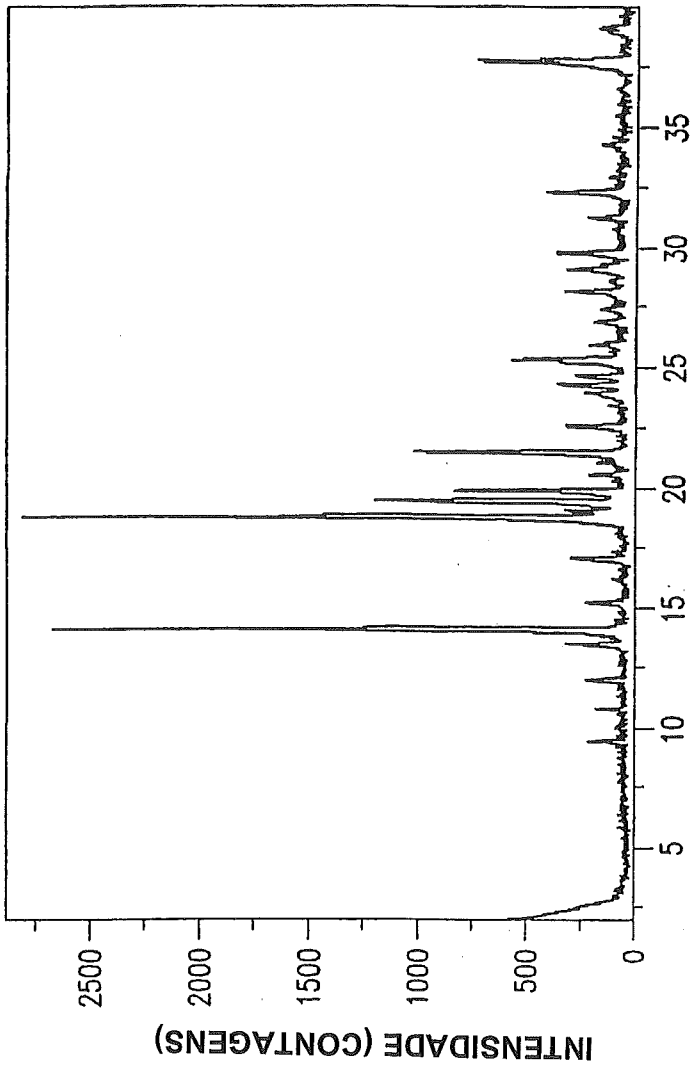

INTENSIDADE (CONTAGENS)
0
500
1000
1500
2000
2500
5
10
15
20
25
30
35
2-TETA (°)

FIG. 1

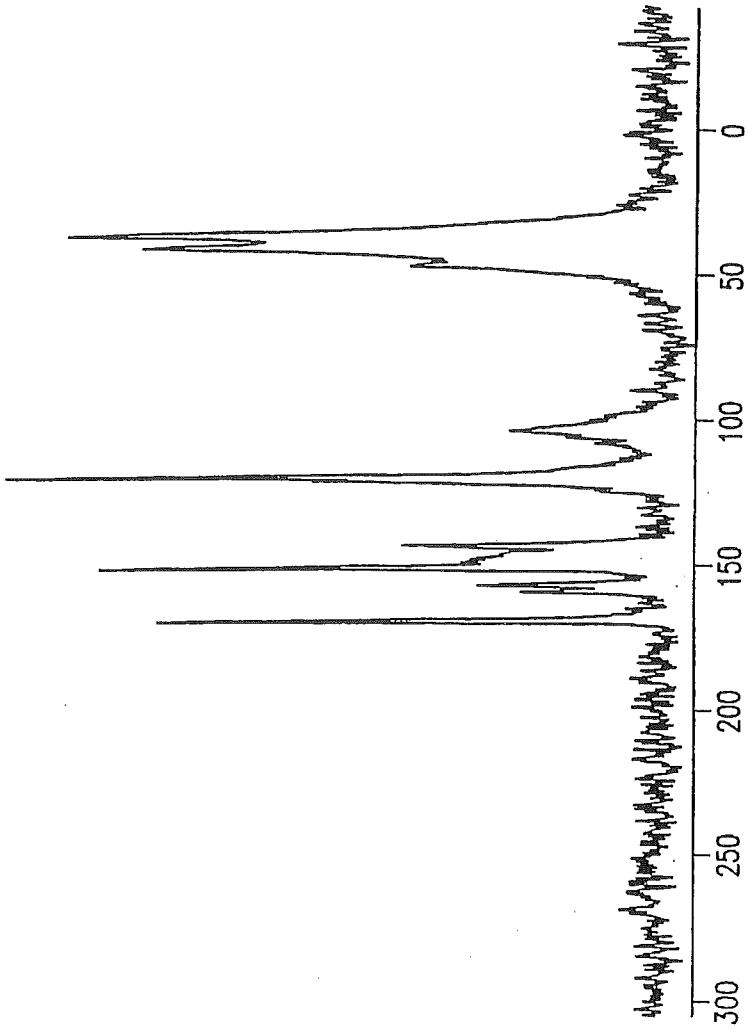


FIG.2

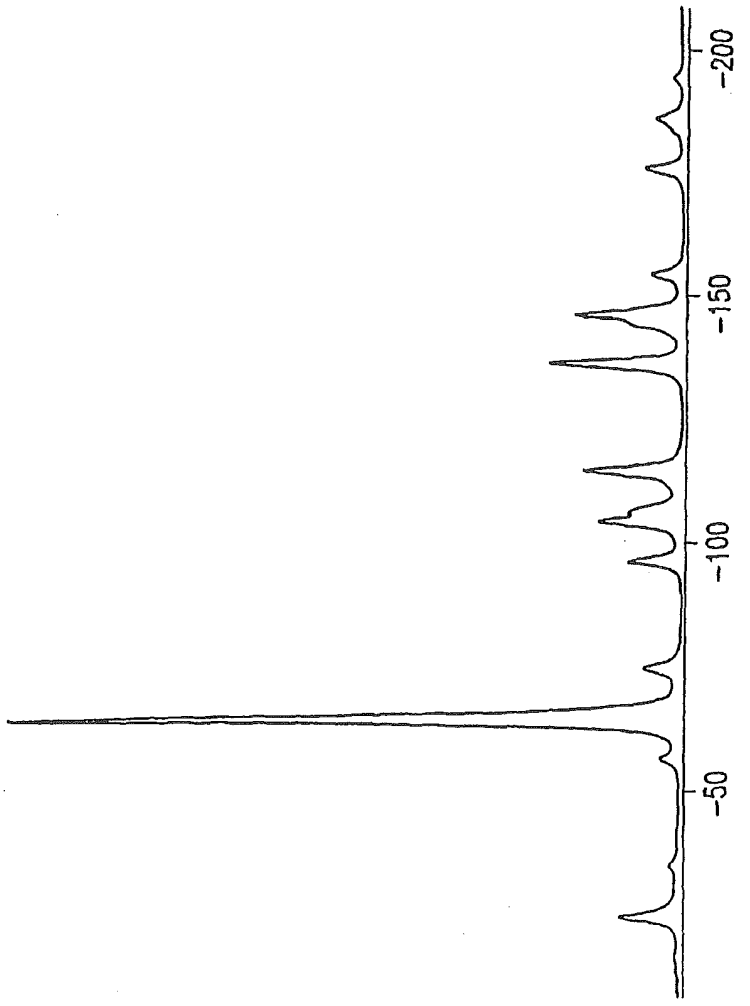


FIG.3

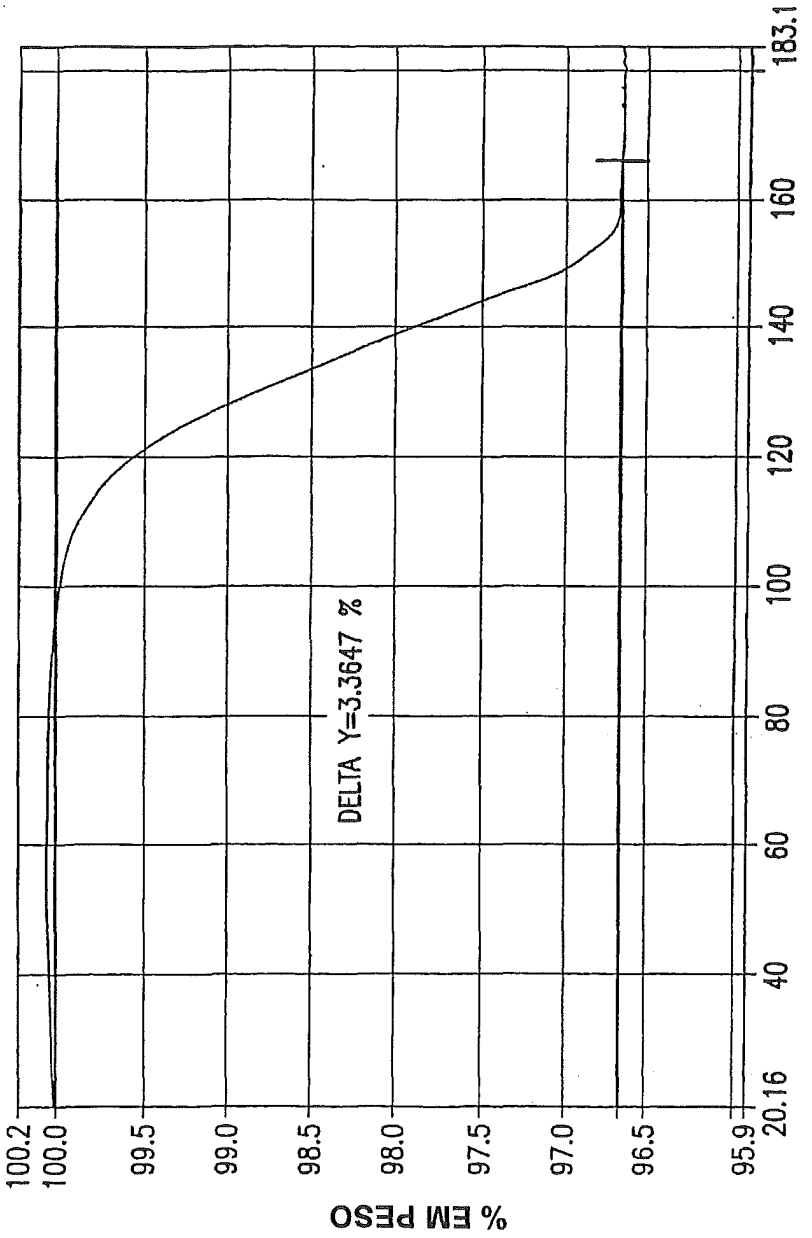

100.2
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
97.0
96.5
95.9
% EM PESO
DELTA Y=3.3647 %
20.16
40
60
80
100
120
140
160
183.1
TEMPERATURA °C

FIG.4

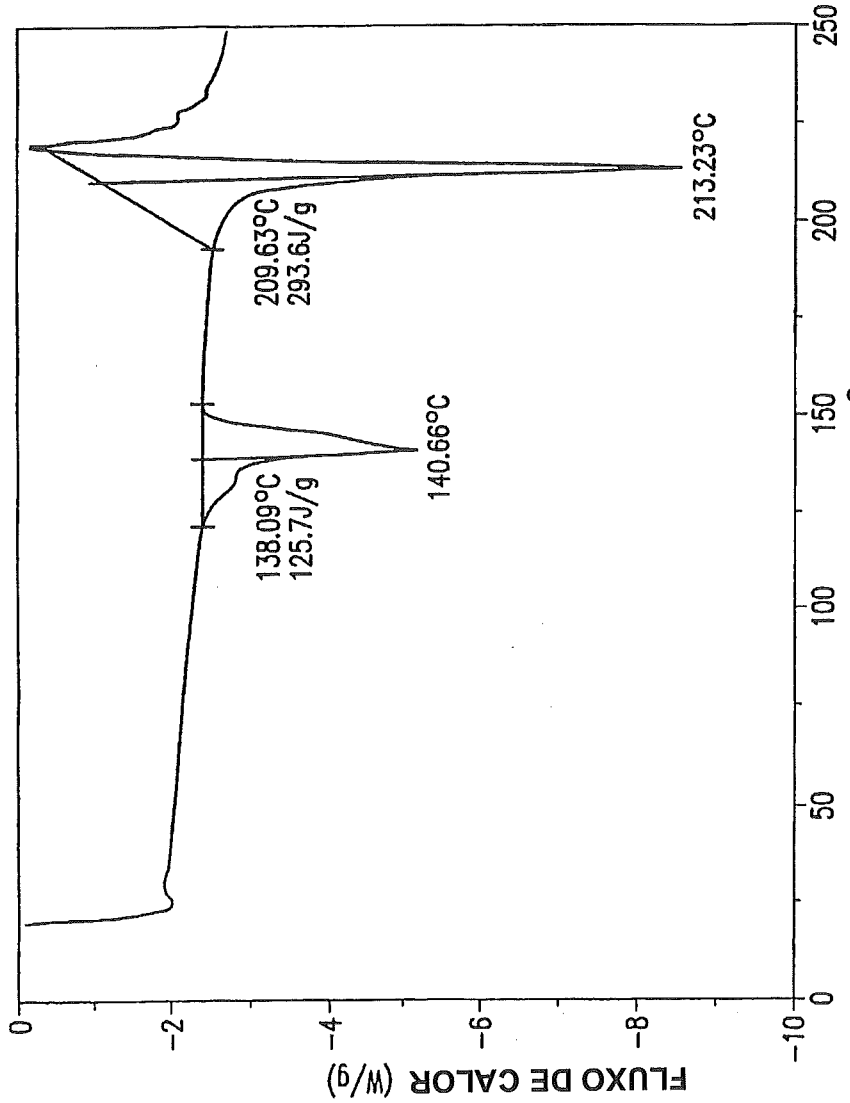

FLUXO DE CALOR (W/g)
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
50
100
150
200
250
TEMPERATURA °C
138.09°C
125.7J/g
140.66°C
209.63°C
293.6J/g
213.23°C

FIG.5