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

(11) PI 0918629-8 B1

(22) Data do Depósito: 15/09/2009

(45) Data de Concessão: 13/04/2021

(54) Título: SAL DE N-[6-CIS-2,6-DIMETILMORFOLIN-4-IL]PIRIDINA-3-IL]-2-METIL-4'-(TRIFLUORMETÓXI)[1-1'-BIFENIL]-3-CARBOXAMIDA, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 413/04; A61K 31/5377; A61K 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 17/09/2008 US 61/097,580.

(73) Titular(es): SUN PHARMA GLOBAL FZE.

(72) Inventor(es): MARILYN DE LA CRUZ; STEPHANIE KAY DODD; JOGINDER SINGH BAJWA; LILADHAR MURLIDHAR WAYKOLE; RAEANN WU.

(86) Pedido PCT: PCT US2009056918 de 15/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/033481 de 25/03/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/03/2011

(57) Resumo: SAL DE N-[6-CIS-2,6-DIMETILMORPOLIN-SAL] PIRIDINA-3-4L]-2-METILA(TRIFLUORMETÔXNDI, 1 -BIFENIL]-S-CARBOXAMIDA, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA à presente invenção se refere a sais de N-[o-cis-2,S-dimetimortolin- s-ll oiridina-3-il-2-metil-4 (trifluormetós»xi)[1, 1 -bifenili-3-carboxamida, assim como a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SAL DE N-[6-CIS-2,6-DIMETILMORFOLIN-4-IL]PIRIDINA-3-IL]-2-METIL-4'-(TRIFLUORMETÓXI)[1,1'-BIFENIL]-3-CARBOXAMIDA, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

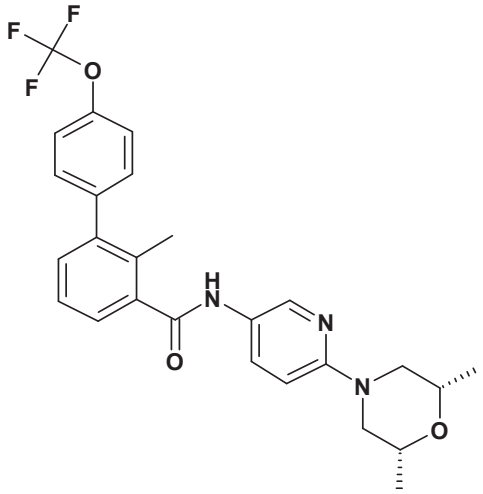
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção se refere a sais de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, assim como a composições farmacêuticas compreendendo a mesma e processos de tratamento utilizando a mesma.

Técnica Anterior Relacionada

[0002] O composto N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida tem a fórmula (I):



(I)

como descrito em WO 2007/131201. Valiosas propriedades farmacológicas são atribuídas a este composto; assim, ele pode ser usado, por exemplo, para modulação de atividade do caminho de sinalização ouriço-cacheiro útil em terapia para doenças que respondem a modulação de atividade do caminho de sinalização de ouriço – cacheiro. WO 2007/131201 não mostra quaisquer sais específicos ou hidratos ou solvatos de sais de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

[0003] Foi verificado que as formas de sais da presente invenção

mostram que em adição a boas propriedades físico – químicas os sais podem ter alta permeabilidade e alta biodisponibilidade.

Sumário da Invenção

[0004] A presente invenção é direcionada a sais de N-[6-cis-2,6-dimetil morfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida. Modalidades preferidas da presente invenção são direcionadas aos sais de cloridrato, difosfato e sulfato de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

[0005] A invenção é ainda direcionada a composições farmacêuticas compreendendo:

uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida; e

pelo menos um carreador, diluente, veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0006] A presente invenção é também direcionada a um processo de tratamento de uma doença que responde a modulação de atividade do caminho sinalizante ouriço-cacheiro compreendendo a etapa de administração ao indivíduo em necessidade de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal inventivo de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

Breve Descrição dos Desenhos

[0007] A figura 1 mostra o padrão de difração pulverizada de raios x para sal de difosfato de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

[0008] A figura 2 mostra o padrão de difração pulverizada de raios x para sal de monossulfato de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

[0009] A figura 3 mostra o padrão de difração pulverizada de raios x para sal de monocloridrato de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

Descrição Detalhada da Invenção

[0010] Como aqui usado, "sal" se refere a um composto preparado através de reação de um ácido orgânico ou fármaco base com um ácido ou base mineral ou orgânica farmaceuticamente aceitável; como aqui usado, "sal" inclui hidratos e solvatos de sais fabricados de acordo com esta invenção. Ácidos ou bases minerais ou orgânicas farmaceuticamente aceitáveis exemplares são como listadas nas Tabelas 1-8 em *Handbook of Pharmaceutical Salts*, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), VHCA, Zurich 2002, pp. 334-345. Em particular, sais incluem, mas não são limitados a, formas de sal de cloridrato, fosfato, sulfato, mesilato, esilato, e besilato. Como aqui usado, "polimorfo" se refere a uma distinta "modificação de cristal" ou "forma polimórfica" ou "forma cristalina", que difere de uma outra com relação ao padrão de difração pulverizada de raios x, propriedades físico – químicas e/ou fármaco cinéticas, e estabilidade termodinâmica.

[0011] Uma modalidade da presente invenção é direcionada a sais de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida. Em modalidades preferidas, o sal é selecionado dos sais de monocloridrato, difosfato e monossulfato de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi) [1,1'-bifenil]-3-carboxamida. Uma modalidade particularmente preferida da presente invenção são os sais de difosfato e monossulfato de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

[0012] A presente invenção pode ser usada para tratamento de carcinoma incluindo aquele da bexiga (incluindo câncer de bexiga metastático e acelerado), mama, cólon (incluindo câncer colorretal), rim,

fígado, pulmão (incluindo câncer de célula pequena e nãopequena e adenocarcinoma de pulmão), ovário, próstatra, testículos, trato genitourinário, sistema linfático, reto, laringe, pâncreas (incluindo carcinoma pancreático exócrino e endócrino), esôfago, estômago, vesículo biliar, cérvice, tiroide, e pele (incluindo carcinoma de célula escamosa); tumores do sistema nervoso central e periférico incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, meduloblastoma e schwannomas; tumores de origem mesenquimal incluindo fibrossarcoma rabdomiossarcoma, e osteossarcoma; e outros tumores incluindo melanoma, carcinoma de célula Merkel, xeroderma pigmentosum, ceratoacantoma, seminoma, câncer folicular de tiroide, e teratocarcinoma. A presente invenção também pode ser usada para tratamento de mastocitose, tumores de célula germe, sarcomas pediátricos, e outros cânceres.

[0013] A presente invenção também é útil para inibir o crescimento e proliferação de tumores hematopoiéticos de linhagem linfoide como leucemia, incluindo leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkins, linfoma não Hodgkins, linfoma de célula cabeluda, linfoma histiocítico, e linfoma de Burkitts; e tumores hematopoiéticos de linhagem mieloide incluindo leucemias mielógenas agudas e crônicas (CML), síndrome mielodisplástica, leucemia mieloqide, e leucemia promielocítica.

Exemplo 1

Preparação do Sal de Difosfato

[0014] A um frasco de reação de três gargalos, de 250 mL, 7,0 g (0,0144 mol) de base livre de [6-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il) piridin-3-il] amida de ácido 2-metil-4'-trifluormetóxi-bifenil-3-carboxílico e acetonitrila (178,5 mL, grau H PLC) foram adicionadas sob nitrogênio. A suspensão foi aquecida a 58ºC sob nitrogênio em 20 minutos para obter uma solução clara. À solução de reação 3,403 g de ácido fosfórico

85% em água (2 equiv.) foram adicionados em 18 minutos. Dentro de 5 minutos da adição de ácido fosfórico, difosfato de N-[6-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il) piridino-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi) [1,1'-bifenil]-3-carboxamida precipita. A pasta fluida branca foi agitada e resfriada para temperatura ambiente em 100 minutos. A pasta fluida foi então resfriada para 0 +/- 5ºC em 5 minutos e agitada por 1 hora. A mistura foi filtrada sob sucção e sólido foi lavado com acetonitrila (3x9,4 mL). A substância fármaco foi seca sob vácuo a 50ºC por 16 horas para obter 9,63 g do sal de fosfato (rendimento: 98%).

Exemplo 2

Preparação do sal de monossulfato

[0015] A um frasco de reação de três gargalos, 100 mL, foram carregados 3,0 g de base livre (6,18 mmols) de N-[6-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il) piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi) [1,1'-bifenil]-3-carboxamida e acetonitrila (35 mL, grau HPLC) sob nitrogênio. A suspensão foi aquecida a 50ºC sob nitrogênio por 30 minutos para obter uma solução clara. À mistura foram adicionados 1,5 mL de ácido sulfúrico 6 M (1,5 equiv.) em 10 minutos. A mistura foi agitada a 50ºC por 3 horas e deixada resfriar para 25ºC sobre 25 minutos. Dentro de 5 minutos os sólidos precipitaram. A pasta fluida foi agitada a 25ºC por 16 horas. A mistura foi filtrada sob sucção e o sólido foi lavado com acetonitrila (10 mL). A substância fármaco foi seca sob vácuo a 55ºC por 16 horas para obter-se 3,0 g do sal de sulfato (rendimento: 83%).

Exemplo 3

Preparação de sal de monocloridrato

[0016] A um frasco de reação de três gargalos, de 100 mL, foram carregados 3,0 g (6,18 mmols) de base livre de N-[6-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il) piridino-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi) [1,1'-bifenil]-3-carboxamida e acetona (25 mL, grau HPLC) sob nitrogênio. A suspensão foi agitada a 25ºC sob nitrogênio por 30 minutos para obter uma solu-

ção clara. À mistura foram adicionados 1,5 mL de ácido clorídrico 6M (1,5 equiv.) em 10 minutos. Dentro de 5 minutos os sólidos precipitaram. A pasta fluida foi agitada a 25ºC por 16 horas. A mistura foi filtrada sob sucção e sólido foi lavado com acetona (10 mL). A substância fármaco foi seca sob vácuo a 55ºC por 16 horas para obter-se 3,0 g do sal de cloridrato (rendimento: 93%).

Exemplo 4

[0017] A Tabela 1 abaixo mostra estabilidade medida por produtos de degradação (ou ensaio) e aparecimento de cor. DPs são analisados por HPLC (processo, vide Tabela 3). Eles foram calculados como área-% de produto. Composições das misturas em % em massa são como se segue> Mistura 1: lactose peneira 200 / amido de milho modificado 1500 LM/ Aerosil 200 / Estearato de magnésio 78,5 : 20 : 0,5 : 1 (m/m/m/m). Mistura 2: Manitol / Avicel PH 102 / Cutina HR (57:38:5) (m/m/m).

Tabela 1

Condições de Teste	Forma de Sal					
	Difosfato		Monossulfato		monocloridrato	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
	[%]		[%]		[%]	
Substância fármaco não tensionada						
Volume	1,02	-	0.42	-	0.30	-
Soluções ou suspensões 0,2%, 2 semanas a 50°C						
pH 1	0,99	A↓	-	-	-	-
pH 3	1,07	A↓	-		-	-
pH 5	1,04	A↓	-	-	-	-
pH 7	1,06	A↓	-	-	-	-
pH 9	1,05	A↓	-	-	-	-
pH 11	1,03	A↓	-	-	-	-
Água	1,07	A↓	0.41	A↓	0.31	A↓
Metanol	1,02	A*	0.68	A*	2.06	A*
Acetonitrila	1,93	A*	0.44	A*	0.38	A*
Acetonitrila/ Água (50:50)	1,10	A*	0.80	A*	1.72	A*

Tabela 1 -continuação-

	Forma de Sal					
	Difosfato		**Monossulfato**		**monocloridrato**	
	DP	**CL**	**DP**	**CL**	**DP**	**CL**
Condições de Teste	**[%]**		**[%]**		**[%]**	
Soluções ou suspensões 2% (ou 5%), 1 dia em temperatura ambiente						
0,5% CMC	-	A↓	0.45	A↓	0.33	A↓
HPMC Cellulose 4000 0,5%	1,04	A↓	0.47	A↓	0.32	A↓
Tween 80, 0,8%	1,07	A↓	0.43	A↓	0.31	A↓
Estado sólido, 2 semanas a 50ºC, recipiente hermético						
Volume (HPLC)	1,03	A	0.40	A	0.31	A
Volume (XRPD)	Nsem mudança	-	Nsem mudança	-	Nsem mudança	-
Estado sólido, 2 semanas a 50ºC, recipiente hermético						
Volume (HPLC)	1,06	A	0.43	A	0.35	A
Volume (DSC)	Nsem mudança	-	Nsem mudança	-	Nsem mudança	-

Tabela 1 -continuação-

	Forma de Sal					
	Difosfato		**Monossulfato**		**monocloridrato**	
	DP	**CL**	**DP**	**CL**	**DP**	**CL**
Condições de Teste	**[%]**		**[%]**		**[%]**	
2 semanas a 50°C, recipiente hermético						
1% em mistura 1	0,96	A	0.41	A	0.27	A
1% em mistura 2	1,11	A	0.44	A	0.39	A
Estado sólido, 2 semanas a 50°C/ 75% u,r,						
Volume (HPLC)	0,96	A	0.42	A	0.29	A
volume (XRPD)	Slevemente alterado *	-	Nsem alteração	-	Nsem alteração	-
Estado sólido, 2 semanas a 80°C/ 75% u,r,						
Volume (HPLC)	1,02	A	1.34	A	0.35	A
Volume (XRPD)	Calterado**	-	Nsem alteração	-	Nsem alteração	-

Tabela 1 -continuação-

	Forma de Sal					
	Difosfato		**Monossulfato**		**monocloridrato**	
	DP	**CL**	**DP**	**CL**	**DP**	**CL**
Condições de Teste	**[%]**		**[%]**		**[%]**	
2 semanas a 50°C/ 75% u,r,						
1% em mistura1	1,59	A	0.70	A	2.85	A
1% em mistura 2	1,01	A	0.41	A	0.31	A
Luz de xenônio (aprox, 1200 kLuxh)						
Volume (HPLC)	1,35	A	1.1	A	1.46	B
Volume (XRPD)	Nsem alteração	-	Nsem alteração	-	Nsem alteração	-
Corrosividade de volume						
2 dias 80% u,r, com cupão de aço inoxidável	Nenhuma mudança visível na superfície do cupão de aço inoxidável		Nenhuma mudança visível na superfície do cupão de aço inoxidável		Nenhuma mudança visível na superfície do cupão de aço inoxidável	

* Há um novo pico no padrão XRPD quando comparado com o difosfato não tensionado.

** O padrão XRPD é similar àquele de fosfato, ainda com um pico extra.

↓	Suspensão	*	Solução clara após teste de tensão
-	Teste não realizado	A	Nenhuma mudança de cor
B	Leve descoloração	C	Descoloração média
D	Forte descoloração		

Exemplo 5

[0018] Tabela 2 abaixo mostra características químicas e físico - químicas

Tabela 2

Parâmetro	**Forma de Sal**					
	Difosfato		**Monossulfato**		**Monocloridrato**	
Análise Elementar	Ccalcul.	fencon-trada	ccalcul.	fencon-trada	ccalcul.	fencon-trada
% C	45.82	46.06	53.51	53.28	59.83	60.11
% H	4.73	5	4.84	4.91	5.21	5.06
% F	8.36	8.35	9.77	9.44	10.92	10.69
% N	6.17	6.08	7.2	7.08	8.05	7.88
% O	25.82	25.29	19.19	20.29	9.2	9.93
% P	9.09	9.22				
% S			5.49	5.68	.	.
% Cl					6.79	6.33
DSC-Pureza						
Taxa de aquecimento 10°C/minuto	N/A		N/A		N/A	
HPLC-Pureza (por exemplo, % - área)						
	1,02		0,42		0,30	
Ponto de fusão (DSC)						
Taxa de aquecimento [°C /min]	10		10		10	
Entalpia de fusão (J/g)	N/A		N/A		N/A	

Tabela 2 -continuação-

Parâmetro	Forma de Sal		
	Difosfato	**Monossulfato**	**Monocloridrato**
pH de solução ou suspensão 1%			
Em água	2,02	1,45	1,69
Solubilidade (aprox, a 25°C, mg/ml)			
0,1N HCL	0,004 (pH final 1,04)	0,003 (pH final 1,09)	0,002 (pH final 1,02)
Tampão fosfato, pH 6,8	0,001 (pH final 2,86)	0,002 (pH final 1,82)	0,000 (pH final 5,93)
Água	0,009 (pH final 1,94)	0,007 (pH final 1,26)	0,005 (pH final 1,67)
Metanol	>40	24.4	>40
Etanol	19,7	19.7	56.4
2- Propanol	14,3	4	10.3
Acetona	2,8	1.7	3.2
Acetato de etila	0,3	0.09	2.5
Acetonitrila	0,4	1.4	4.1
Termogravimetria (perda de peso em %)			
Taxa de aquecimento 10°C/ minutos (%)	0,19% a 150°C	1.89% a 150°C	0.48% a 150°C
Solventes residuais (%)			
	Heptano : 0,0001463, Acetonitrila,	Acetonitrila : 0.419087, água:1.36,	Acetona : 0.0002356, água: 0.4,.
Taxa de dissolução intrínseca (mg min^{-1} cm^{-2})			
HCl a 0,1N	-	-	-
água	-	-	-
água + Tensoativo (SDS)	-	-	-
RMN	Desvio químico alterado	Desvio químico alterado	Desvio químico alterado

* Tentativas para medir taxa de dissolução não foram bem-sucedidas devido a baixa solubilidade.

Examplo 6

A Tabela 3 abaixo mostra propriedades polimórficas

Tabela 3

Parâmetro	Forma de Sal		
	Difosfato	Monossulfato	Monocloridrato
Propriedades Térmicas			
Como está DSC XRPD (cristalinidade))	 213 °C Cristalino	 N/A Cristalino	 N/A Cristalino
Após aquecimento e resfriamento- DSC XRPD	 N/A N/A	 N/A N/A	 N/A N/A
Higroscopicidade			
Como está - Perda na secagem por TGA (%)	0.19 a 150°C	1.89 a 150°C	0.48 a 150°C

Tabela 3 -continuação-

Parâmetro	Forma de Sal					
	Difosfato		Monossulfato		Monocloridrato	
DVS						
UR (%)	%% de mudança em peso de sorção	D% de mudança em peso de dessorção.	S% de mudança em peso de sorção	D% de mudança em peso de dessorção.	S% de mudança em peso de sorção	D% de mudança em peso de dessorção
0.0	0.000	-0.038	0.000	1.007	-0.0001	-0.0114
25.0	0.059	0.136	1.232	1.256	0.3334	0.3799
50.0	0.149	0.341	1.455	1.495	0.4660	0.4932
75.0	0.270	1.268	1.634	1.716	0.5753	0.6069
85.0	0.400	1.828	1.835		0.6525	0.6817
95.0	3.420	3.420	2.330	2.330	0.8784	0.8784
- XRPD após teste DVS	Sem mudança		Sem mudança		Sem mudança	

Tabela 3 -continuação-

Parâmetro	Forma de Sal		
	Difosfato	Monossulfato	Monocloridrato
Modificação de cristal após 72 horas de vibração			
	DSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TG
Água	Padrão de XRPD mudou, diferente de base livre. pH final 1,94	Dissociou para base livre. pH final 1,26	Dissociou para base livre. pH final 1,94
Tampão pH 6,8	Padrão de XRPD mudou, diferente de base livre. pH final 2,86	Dissociou para base livre. pH final 1,82	Não forma mudança. pH final 5,93
Tampão pH 3	Padrão XRPD mudou, diferente de base livre. pH final 2,15	Dissociou para base livre. pH final 2,00	Dissociou para base livre. pH final 2,89
Solução de HCl a 0,1 N	Padrão XRPD mudou, diferente de base livre	Padrão XRPD mudou, diferente daquele de base livre	Padrão XRPD mudou, diferentes daqueles de base livre.
Metanol	-	Y, cristalino para cristalino	-
Etanol	Padrão XRPD mudou, cristalino mais pobre que o original	N, nenhum mudança de forma	N, nenhuma mudança de forma
Isopropanol	N, nenhuma mudança de forma	N, nenhuma mudança de forma	N, nenhuma mudança de forma
Acetato de etila	N, nenhuma mudança de forma	N, nenhuma mudança de forma	N, nenhuma mudança de forma

Tabela 3 -continuação-

Parâmetro	Forma de Sal		
	Difosfato	Monossulfato	Monocloridrato
Modificação de cristal após 72 horas de vibração			
	DSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TG
Acetona	N, nenhuma mudança de forma	Y, cristalino para cristalino	N nenhuma mudança de forma
Acetonitrila	N, nenhuma mudança de forma	N, nenhuma mudança de forma	N, nenhuma mudança de forma
Efeito de trituração			
	Nenhuma mudança em XRPD	Nenhuma mudança em XRPD	Nenhuma mudança em XRPD
Efeito de compressão			
	Nenhuma mudança em XRPD	Nenhuma mudança em XRPD	Nenhuma mudança em XRPD

N – não, Y – sim

Exemplo 7

Dados de rato TK de difosfato de N-[6-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il) piridino-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida dosado como uma suspensão, com um aumento de 10 vezes em dose, mostraram um aumento de 3,1 vezes em exposição a partir de 10 para 100 mpk. A exposição intersujeito é levemente variável, especialmente em alta dose (100 mpk). Vide Tabela 4.

Tabela 4

Dose (mg/kg)	Rato	AUC_{0-24} (ng*h/mL)	AUC_{0-24}/dose (ng*h/mL)/ (mg/kg/dia)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/dose (ng/mL)/ (mg/kg/dia)	t_{max} (h)
10	001	43300	4330	2820	282	8.00
	002	52800	5280	3160	316	8.00
	003	49400	4940	3100	310	4.00

Exemplo 8

Uma formulação em suspensão da forma livre e o sal de difosfato de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi) [1,1'-bifenil]-3-carboxamida são dosadas para rato em 3 mpk e 2,1 mpk, respectivamente. Foi verificado que o sal de difosfato proporcionou um grande aumento em exposição (aumento de 16 vezes) comparado à forma livre como esboçado na Tabela 5.

Tabela 5

	Dose PO de 2,1 mg/kg em suspensão		Dose PO de 3,0 mg/kg em suspensão		IV 3 mg/kg**	
	Sal de difosfato		Base livre*		Base livre	
Parâmetro PK	Média	DSD	Média	DSD	Média	DSD
AUClast (nM*h)	5747	1395	510	153	17500	n=2
AUClast/dose (nM*h)/mg/kg	2737	664	170	51	5830	n=2
AUC_{inf} (nM*h)	5917	1451	512	140	17500	n=2
AUC_{inf}/dose(nM*h)/mg/kg	2818	691	171	46.7	5840	n=2
C0/C_{max} (nM)	947	167	237	76.3	6108	n=2
C_{max}/dose (nM/mg/kg)	451	79.3	78.9	25.4		
T_{max} (h)	2.00	0.00	0.500	0.00		
%F	48%		3%			

Exemplo 9

[0019] Detalhes sobre metodologia, instrumentos e padrões usados em Exemplos 4-5.

1 valor de pH

[0020] O pH foi determinado através de transferência de aproximadamente 10 mg de sal de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida para um frasco de 20 mL e adicionando 10 mL do correspondente tampão ou água. As soluções foram continuamente agitadas quando pH foi medido.

2 Determinação de solubilidade aproximada

[0021] Sais em excesso foram equilibrados em solventes por 1 dia a 25+/- 0,5ºC. Pastas fluidas foram filtradas e o filtrado salvo para determinação de solubilidade com HPLC.

3 Higroscopicidade

[0022] Isotermas de sorção/dessorção: Instrumento Surface Measurement System DVS-1 temperatura em 25+/-0,5ºC.

4 Comportamento de polimorfismo

[0023] Pasta fluidas de sais de N-[6-cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida foram agitadas em alta velocidade por 24 horas a 25+/-0,5ºC. As pastas fluidas foram filtradas e os sólidos coletados para análises de XRPD.

5 Processo de HPLC

[0024] Coluna: Symmetry C18, diâmetro de partícula de 3,5 micrômetros, 4,6x75 mm (Waters)

[0025] Temperatura de coluna: 35 graus

[0026] Taxa de fluxo: 1 mL / minuto

[0027] Fase móvel: A = TFA 0,1% em água, e B = acetonitrila

[0028] Tabela de gradiente mostra abaixo na Tabela 6:

Tabela 6

	Tempo (minutos)	Fluxo (mL/minuto)	%A	%B
1		1.00	85	15
2	10	1.00	15	85
3	10.5	1.00	15	85
4	10.6	1.00	85	15

[0029] Preparação de amostra de estabilidade para análise HPLC:

[0030] Para fosfato em solução tampão de pH 1, acetonitrila foi adicionada para diluir a pasta fluida 0,2% para solução clara 0,1%. Para fosfato no resto de soluções tampões, tetraidrofurano foi adicionado para diluir a pasta fluida 0,2% para solução clara 0,1%. Para sais em água, acetonitrila foi adicionada para diluir a pasta fluida 0,2% para solução clara 0,1%. Para sais em metanol, acetonitrila ou acetonitrila / água (50:50, v/v), o correspondente solvente ou mistura solvente foi adicionada para diluir a pasta fluida 0,2% para solução clara 0,1%. Para sais em CMC 0,5%, HPMC celulose 4000 0,5%, ou Tween 80, 0,8%, tetraidrofurano e água foram adicionados para diluir a pasta fluida 2% para solução clara 0,1% e para atingir tetraidrofurano / água 50:50 (v/v). Para amostras de estabilidade de volume (incluindo as amostras em misturas excipientes), acetonitrila / água (80:20, v/v) foi adicionada para obter solução clara 0,1%.

Exemplo 10

[0031] O sal de sulfato e sal de difosfato de N-[6-cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il] piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (Composto A na Tabela 7 abaixo) são dosados como uma suspensão em 1 mg/ mL em 0,5% metil celulose / 0,5% Tween 80 em um volume de dosagem de 10 mL/kg para ratos Wistar. O sal de difosfato foi verificado render 1,6x mais exposição em termos de AUC (0-24 horas) ng*h/mL quando comparado ao sal de sulfato. Resultados são mostrados abaixo na Tabela 7.

Tabela 7

Composto	Dose (mg/kg)	Rat	AUC_{0-24} (ng*h/mL)	AUC_{0-24}/dose (ng*h/mL)/ (mg/ kg/day)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (ng/mL)/ (mg/kg/day)	t_{max} (h)
Composto A Sulfato	10	1b	25900	2590	1900	190	4
		2b	28700	2870	1860	190	2
		3b	36200	3620	3560	360	1
Composto A Difosfato	10	001	43300	4330	2820	282	8
		002	52800	5280	3160	316	8
		003	49400	4940	3100	310	4

[0032] Como mostrado na Tabela 7, a tmax média para sal de sulfato é mais curta (2,3 horas) *versus* sal de difosfato (6,7 horas). A cmax média / dose para fosfato é de 303 e para sulfato é 244. A média auc/dose para fosfato é 4850, para sulfato é 3030. No total, o sal de sulfato mostrou menos exposição *in-vivo* (cerca de 40% menos) que o sal de difosfato.

[0033] Embora a invenção tenha sido descrito acima com referência a específicas realizações da mesma, é aparente que muitas mudanças, modificações, e variações podem ser feitas sem se fugir do conceito inventivo aqui mostrado. Da mesma maneira, é pretendido abranger todas tais mudanças, modificações, e variações que caem dentro do espírito e amplo escopo das reivindicações apostas. Todos os pedidos de patente, patentes, e outras publicações aqui citadas são incorporadas por referência em suas totalidades.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal, caracterizado pelo fato de que é um sal de difosfato de N-[6-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridina-3-il]-2-metil-4'-(trifluormetóxi)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

2. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal, como definido na reivindicação 1; e

(b) pelo menos um carreador, diluente, veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Padrão XRPD para sal de difosfato

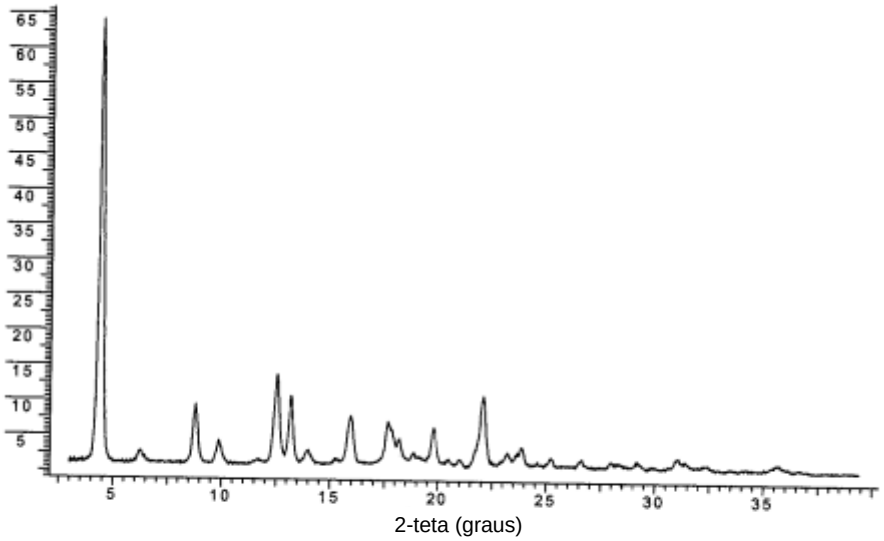


Fig 1

Padrão XRPD para sal de monossulfato

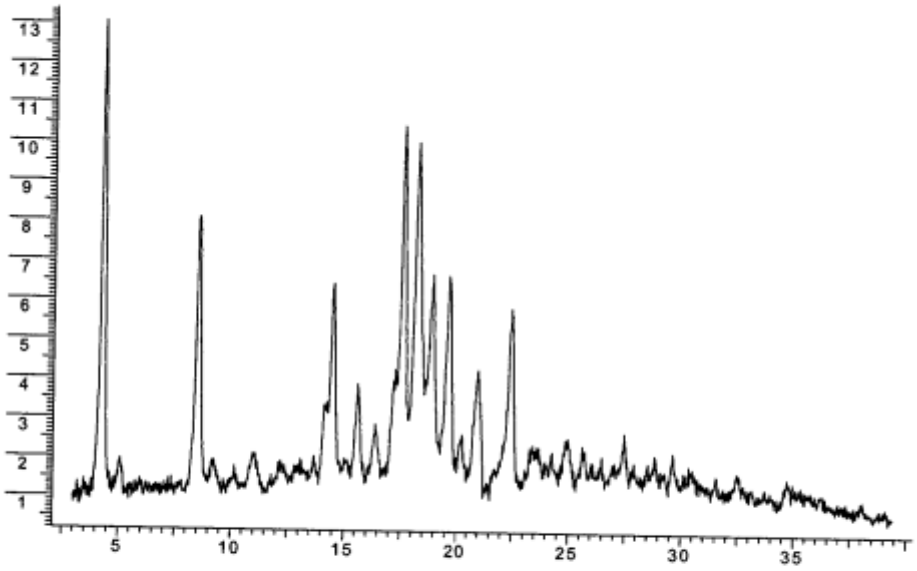


Fig 2

Padrão XRPD para sal de monocloridrato

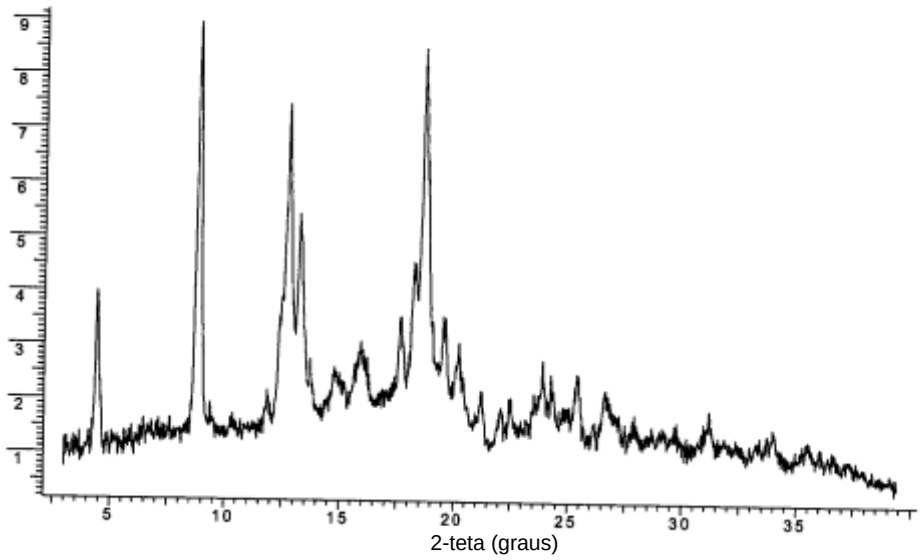


Fig 3