

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

(21) **PI0606712-3 A2**



(22) Data de Depósito: 09/01/2006
(43) Data da Publicação: 16/03/2010
(RPI 2045)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 215/26 (2010.01)
A61K 31/4704 (2010.01)
A61P 9/00 (2010.01)
A61P 25/00 (2010.01)

(54) Título: **SAL DO COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO CRISTALINO**

(30) Prioridade Unionista: 11/01/2005 GB 0500513.7, 11/07/2005 GB 0514199.9, 11/07/2005 GB 0514200.5, 11/01/2005 US 60/642844

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED

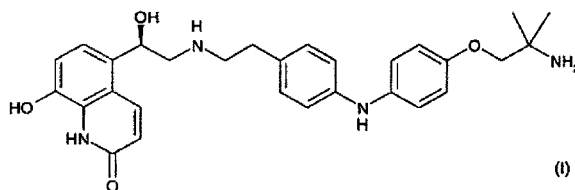
(72) Inventor(es): LOIS ELIZABETH VERNON

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006000141 de 09/01/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/074897 de 20/07/2006

(57) Resumo: SAL DO COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO CRISTALINO. Esta invenção refere-se a sais de cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino] -fenila } -etilamino)- 1 -hidróxi-etil] -8-hidróxi-1 H-quinolin-2-ona, que podem ser ilustrados pela Fórmula estrutural (i).

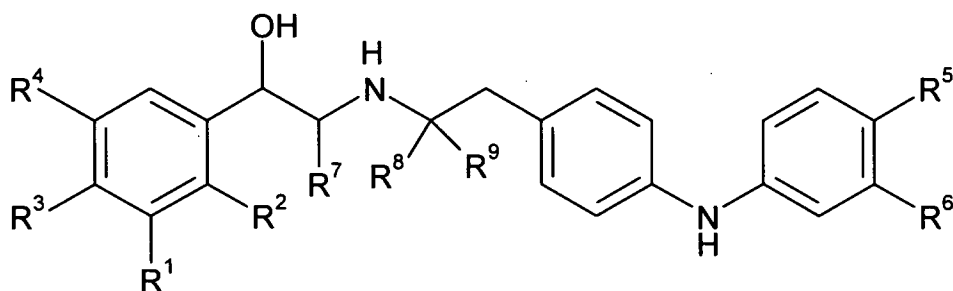




10

15

compostos de fórmula:



20

25

um de R^5 e R^6 é $-[X-C_{1-6}\text{alquilenil}]_n-NR^{10}R^{11}$ ou $C_{1-6}\text{alquilenil}-NR^{12}R^{13}$, e o outro de R^5 e R^6 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, hidroxila, $C_{1-4}\text{alcóxi}$, e $C_{1-4}\text{alquila}$, sendo que $C_{1-4}\text{alquila}$ é opcionalmente substituído por halo, sendo que

5 cada X é selecionado independentemente do grupo que consiste de -O-, -NH-, -S-, -NH SO_2 -, - SO_2 NH-, -NHC(=O)-, e -C(=O)NH-;

10 cada um dentre R^{10} , R^{11} , R^{12} , e R^{13} é independentemente hidrogênio ou $C_{1-4}\text{alquila}$; ou R^{10} e R^{11} , em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados, ou

15 R^{10} , em conjunto com o átomo de nitrogênio a que está ligado e um átomo de carbono do $C_{1-6}\text{alquilenila}$ adjacente, ou R^{12} e R^{13} , em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados, ou R^{12} , em conjunto com o átomo de nitrogênio a que está ligado e um átomo de carbono do $C_{1-6}\text{alquilenila}$ adjacente, formam um anel heterocíclico ou heteroarila apresentando de 5 a 7 átomos do anel, sendo que o anel contém opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio, e enxofre, sendo que nitrogênio é opcionalmente substituído por -S(O) $_2$ - $C_{1-4}\text{alquila}$; e n é 1, 2, ou 3; e

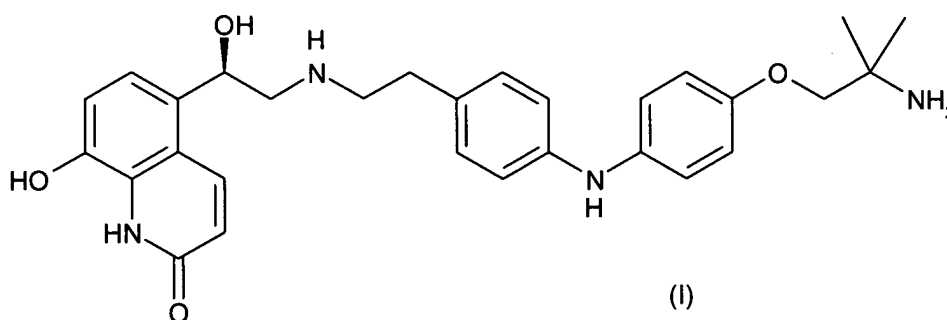
20 cada um dentre R^7 , R^8 , e R^9 é independentemente hidrogênio ou $C_{1-6}\text{alquila}$;

e seus sais, solvatos e estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis.

25 Afirma-se que compostos dos pedidos dos E.U.A. previamente indicados são agonistas potentes e seletivos de receptores β_2 adrenérgicos.

Exemplo 1 dos pedidos dos E.U.A. previamente indicados é composto: 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona (referido a seguir

como Composto A), que pode ser ilustrado pela fórmula estrutural (I):



Verificou-se que determinados sais inéditos de Composto A, viz. os sais de cinamato, 4-metóxi cinamato, 4-fenil cinamato e 4-metil cinamato referidos a seguir como "sais da invenção".

5 Assim, em um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um sal de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, selecionado de um sal de cinamato, 4-metoxicinamato, di-(4-fenilcinamato) e 4-metil cinamato.

10 A invenção também proporciona um sal do composto de fórmula (I) acima, sendo que referido sal é selecionado de um sal de cinamato, 4-metoxicinamato, di-(4-fenilcinamato) e 4-metil cinamato.

Em uma concretização a presente invenção proporciona um sal de cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Em outra concretização a presente invenção proporciona um sal de 4-metóxi cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Em uma concretização adicional a presente invenção proporciona um sal de di-(4-fenilcinamato) de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Em uma concretização adicional a invenção proporciona um sal de 4-metil cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-

fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Em uma concretização particular a invenção proporciona um sal cristalino de 4-metil cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Em uma concretização particular a invenção proporciona um sal de cinamato cristalino de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Em outra concretização a invenção proporciona um sal cristalino de 4-metóxi cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Em uma concretização particular a invenção proporciona um sal cristalino de di-(4-fenilcinamato) de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Verificou-se que os sais da invenção podem apresentar diversos estados de hidratação. Em uma concretização adicional, a presente invenção compreende hidratos de sais da invenção. Assim, por exemplo, o sal de 4-metilcinamato pode ser obtido como um diidrato, ou como um hidrato associado com 3,5 moles de água.

A presente invenção também compreende solvatos de sais da invenção.

Sais da invenção também podem existir em diferentes estequiometrias. Assim, por exemplo, o sal com ácido 4-fenilcinâmico é formado com 2 moles de ácido para cada mol de Composto A.

Deve-se considerar que o composto de fórmula (I), que é ilustrado e denominado como o isômero R com relação ao grupo OH, pode ser em mistura com o isômero S correspondente e, portanto, sais da invenção

também podem existir como misturas de referidos isômeros. Assim, por exemplo, referida mistura pode conter pelo menos 90%, por exemplo, pelo menos 95% do isômero R.

Os sais da invenção podem ser preparados por meio de contato de uma solução de composto A com um ácido selecionado dentre ácido cinâmico, ácido 4-metóxi cinâmico, ácido 4-fenilcinâmico ou ácido 4-metilcinâmico. Composto A pode ser dissolvido, por exemplo, em uma solução orgânica aquosa, por exemplo, em uma mistura de tetraidrofurano e água, ou um álcool aquoso, como alcoólico metilado industrial aquoso. A reação pode ser efetuada com agitação. A temperatura de reação pode ser na faixa de 0°C a 50°C, por exemplo, de 15°C a 30°C. Cristalização pode ocorrer espontaneamente ou pode ser induzida, por exemplo, por meio de arranhamento ou sementeira.

Em um aspecto da presente invenção proporciona-se um método para preparar um sal de 4-metóxi cinamato de Composto A que compreende contatar em solução Composto A e ácido 4-metóxi cinâmico.

Em outro aspecto a presente invenção proporciona um método para preparar um sal de cinamato de composto A que compreende contatar em solução Composto A e ácido cinâmico.

Em um aspecto adicional a presente invenção proporciona um método para preparar um sal de di-4-fenil cinamato de composto A que compreende contatar em solução Composto A e ácido 4-fenilcinâmico.

Em outro aspecto adicional a presente invenção proporciona um método para preparar um sal de 4-metil cinamato de composto A que compreende contatar em solução Composto A e ácido 4-metil cinâmico.

Composto A propriamente dito pode ser preparado usando-se um dos métodos gerais descritos no Pedido de Patente dos E.U.A. nº 60/535,784, e US 2005/0159448A1 como descrito a seguir. Composto A também pode ser preparado por meio do método específico descrito pelo

Exemplo de Referência a seguir.

Os Pedidos de Patentes dos E.U.A. previamente indicados descrevem *inter alia* os seguintes métodos gerais para a preparação de compostos ali definidos:

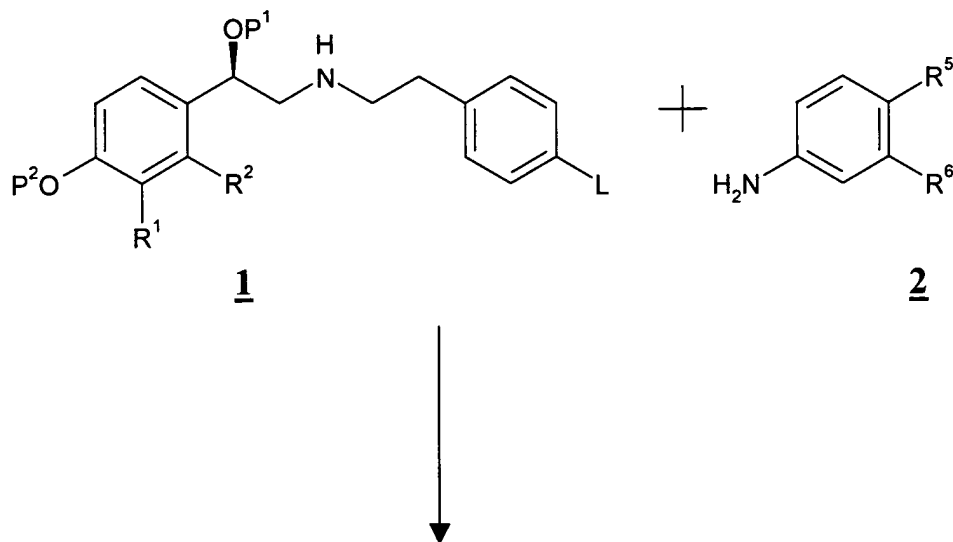
5 Procedimentos sintéticos gerais

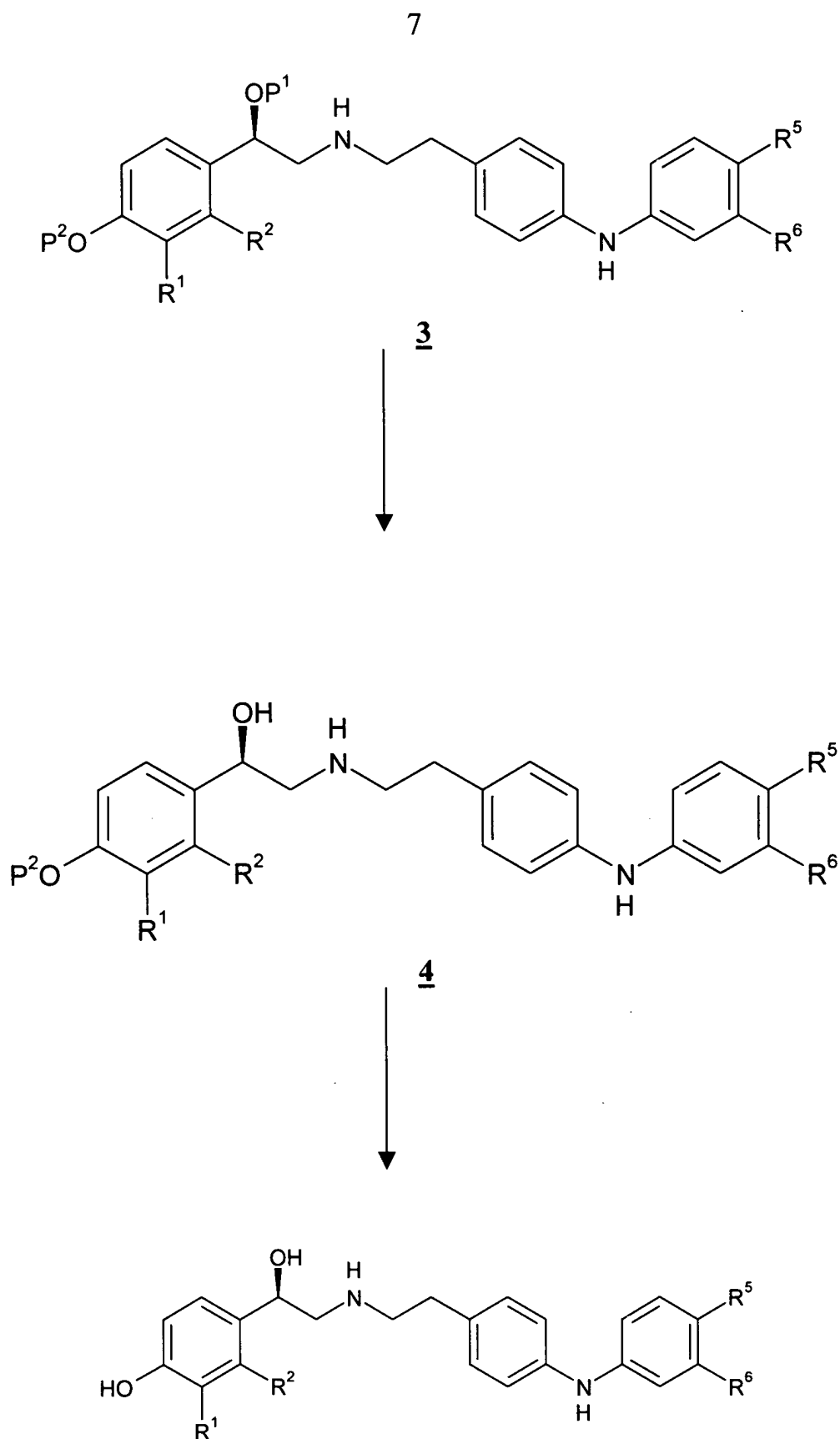
Compostos do Pedido de Patente dos E.U.A. nº 60/535,784, e US 2005/0159448A1 podem ser preparados a partir de materiais de partida facilmente obteníveis usando-se os métodos e procedimentos gerais a seguir.

10 Como o perceberão aqueles versados na técnica, podem ser necessários grupos protetores convencionais para evitar que determinados grupos funcionais sofram reações indesejadas. A escolha de um grupo protetor vantajoso para um grupo funcional particular, e também condições vantajosas para proteção e desproteção, são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, 15 descritos em T. W. Greene e G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, terceira edição, Wiley, Nova Iorque, 1999, e referências ali indicadas.

Em um método de síntese, prepara-se compostos como ilustrado no Esquema A. (Os substituintes e variáveis mostrados nos esquemas a seguir apresentam as definições proporcionadas acima exceto se 20 indicado de outra forma).

Esquema A





sendo que P^1 representa um grupo protetor de hidróxi, p^2 representa um grupo protetor de hidróxi, e L representa um grupo de saída, como bromo.

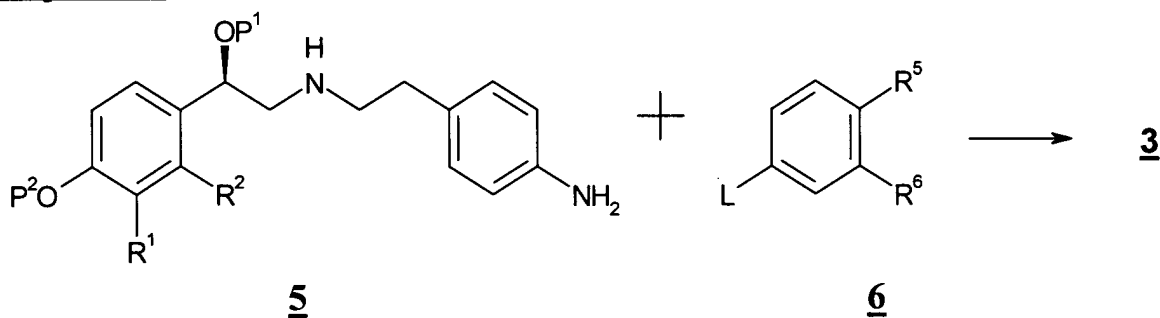
5 Como mostrado no Esquema A, um composto de fórmula 1 é reagido primeiramente com uma aril amina (2) dando um intermediário

de fórmula 3. Tipicamente, esta reação é conduzida em um solvente orgânico na presença de base e um catalisador de metal de transição e ligante de arilfosfino com aquecimento. Uma catalisador útil para acoplamento de um grupo arila a uma aril amina é tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) conjuntamente com rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila. A reação é aquecida tipicamente a uma temperatura entre cerca de 50°C e cerca de 120°C durante entre cerca de 0,25 e cerca de 12 horas.

O grupo protetor P¹ é tipicamente um grupo protetor de silila, que é removido tipicamente do intermediário de fórmula 3 usando-se um fluoreto ou reagente ácido, para proporcionar um intermediário de fórmula 4. O grupo protetor P² é tipicamente um grupo protetor de benzila, que é removido tipicamente do intermediário de fórmula 4 por meio de hidrogenação usando-se um catalisador de paládio sobre carbono, para proporcionar o produto.

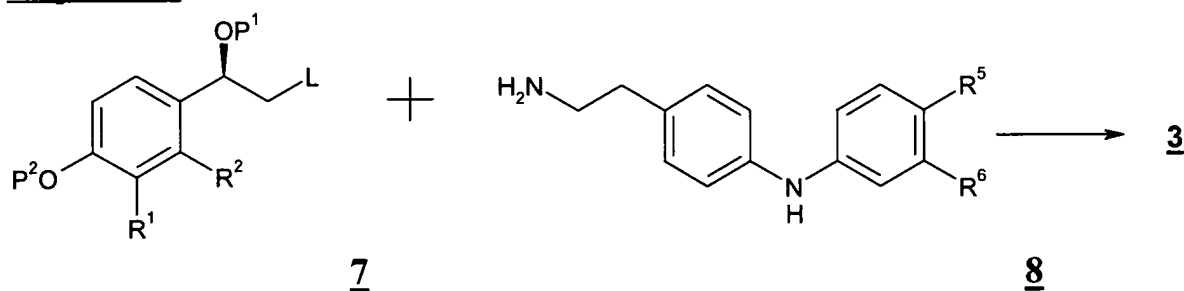
Um método alternativo de preparação do intermediário 3 é ilustrado no Esquema B.

Esquema B



As condições para o acoplamento de intermediários 5 e 6 no Esquema B para produzir intermediário 3 são tipicamente os mesmos usados para acoplar intermediários 1 e 2 no Esquema A.

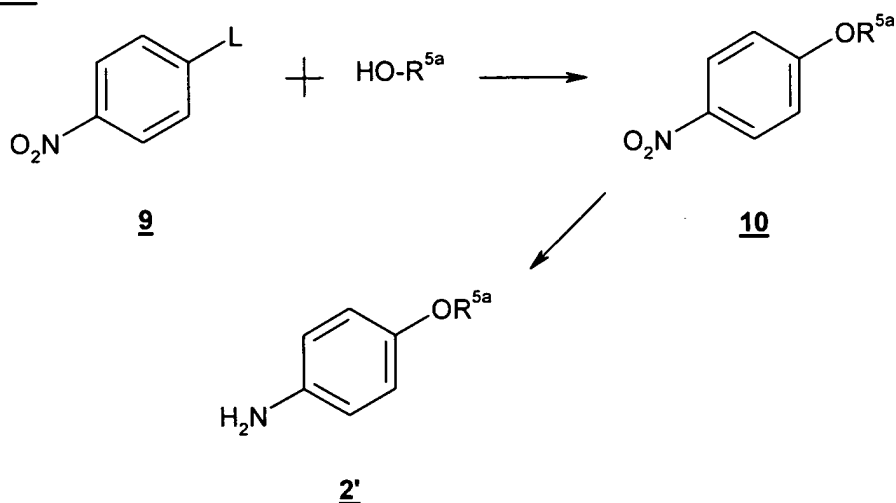
Outro método alternativo adicional de preparação do intermediário 3 é ilustrado no Esquema C.

Esquema C

A reação do Esquema C é realizada tipicamente em um solvente aprótico polar na presença de base. Solventes típicos vantajosos incluem sulfóxido de dimetila, dimetil formamida, dimetilacetamida e análogos. A reação é aquecida tipicamente a uma temperatura entre cerca de 60°C e cerca de 140°C durante entre cerca de 0,25 e cerca de 4 horas.

Os compostos de fórmula 1 e 7 empregados nas reações descritas neste pedido são facilmente preparados por meio de procedimentos conhecidos na técnica, e descritos, por exemplo, nas Patentes dos Estados Unidos num. 6.653.323 B2 e 6.670.376 131, que são incorporadas aqui por referência, e referências ali indicadas. Intermediário 5 pode ser preparado por meio de reação do intermediário 7 com 2-(4-aminofenil)etilamina em um solvente aprótico com aquecimento.

Intermediários 2 e 6 são comercialmente obteníveis ou são preparados a partir de materiais de partida facilmente obteníveis. Por exemplo, quando R^5 é $-\text{[O-C}_{1-6}\text{alquilenil]n-NR}^{10}\text{R}^{11}$ e R^6 é hidrogênio, intermediário 2', de fórmula geral 2, podem ser preparados por meio do processo do Esquema D.

Esquema D

sendo que R^{5a} é definido de tal forma que $-\text{OR}^{5a}$ é $-\text{[O-C}_{1-6}\text{alquilenil]n-NR}^{10}\text{R}^{11}$. Como um exemplo de condições de reação vantajosas para o Esquema D, a reação é conduzida em sulfóxido de dimetila na presença de hidreto de sódio. Alternativamente, a reação de intermediário 9 com o composto HO-R^{5a} pode ser conduzida em um solvente, como tetraidrofurano, na presença de uma base, como t-butoxido de potássio. Intermediário 10 pode ser convertido ao Intermediário 2' por meio de hidrogenação, por exemplo, usando paládio sobre carvão, em um solvente, como alcoólicos metilados industriais.

Detalhes adicionais relativos a condições de reação específicas e outros procedimentos para preparação do Composto A encontram-se descritos nos Exemplos e Exemplo de Referência abaixo.

Como indicado acima, compostos do Pedido de Patente dos E.U.A. nº 60/535,784, e US 2005/0159448A, incluindo Composto A, são agonistas potentes e seletivos de receptores β_2 adrenérgicos. Assim, a presente invenção também proporciona um método para a profilaxia ou o tratamento de uma condição clínica em um mamífero, como um humano, para o qual um agonista seletivo de adrenorreceptor β_2 é indicado, que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal desta invenção. Em particular, a presente invenção proporciona um método do tipo

referido para a profilaxia ou o tratamento de uma doença associada com obstrução reversível das vias aéreas, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (sigla em inglês: COPD), infecção do trato respiratório ou doença do trato respiratório superior. Em um aspecto adicional a presente invenção
5 proporciona um método do tipo referido para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica selecionada dentre parto prematuro, depressão, falha cardíaca congestiva, doenças da pele (p. ex. doenças inflamatórias, alérgicas, psoriáticas, e proliferativas da pele), condições em que diminuição da acidez péptica é desejável (p. ex. ulceração péptica e gástrica) ou doença
10 degenerativa dos músculos.

Na alternativa, proporciona-se também um sal da invenção para uso na terapia médica, particularmente, para uso na profilaxia ou tratamento de uma condição clínica em um mamífero, como um humano, para o qual se indica um agonista seletivo de β_2 -adrenorreceptor. Em particular,
15 proporciona-se um sal da invenção para a profilaxia ou tratamento de uma doença associada com obstrução reversível das vias aéreas, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (sigla em inglês: COPD), infecção do trato respiratório ou doença do trato respiratório superior. Em um aspecto adicional, proporciona-se um sal da invenção para a profilaxia ou tratamento
20 de uma condição clínica selecionada dentre parto prematuro, depressão, falha cardíaca congestiva, doenças da pele (p. ex. doenças inflamatórias, alérgicas, psoriáticas, e proliferativas da pele), condições em que se deseja redução da acidez péptica (p. ex. ulceração péptica e gástrica) ou doença degenerativa dos músculos.

25 A presente invenção também proporciona o uso de um sal da invenção na fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica para a qual se indica um agonista seletivo de β_2 -adrenorreceptor, por exemplo, uma doença associada com obstrução reversível das vias aéreas, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica

(COPD), infecção do trato respiratório ou doença do trato respiratório superior. Em um aspecto adicional, proporciona-se um sal da invenção na fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica selecionada dentre parto prematuro, depressão, falha cardíaca congestiva, doenças da pele (p. ex. doenças inflamatórias, alérgicas, psoriáticas, e proliferativas da pele), condições em que se deseja redução da acidez péptica (p. ex. ulceração péptica e gástrica) e doença degenerativa dos músculos.

A quantidade de um sal da invenção que é necessário para se obter um efeito terapêutico variará, evidentemente, da via de administração, do sujeito que está sendo tratado, e do distúrbio particular ou da doença que está sendo tratada. Sais da invenção podem ser administrados por meio de inalação a uma dose de 0,0005 mg a 10 mg, de preferência, de 0,005 mg a 0,5 mg, por exemplo, de 0,05 mg a 0,5 mg. A faixa de dosagem para humanos adultos é geralmente de 0,0005 mg a 10 mg por dia e, de preferência, de 0,01 mg a 1 mg por dia, o mais preferivelmente de 0,05 mg a 0,5mg.

Embora seja possível que um sal da presente invenção, selecionado dentre Composto A cinamato, Composto A 4-metoxicinamato, Composto A di-(4-fenilcinamato) e Composto A 4-metilcinamato, seja administrado sozinho, é preferível apresentá-lo como uma formulação farmacêutica.

Assim, a presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo Composto A cinamato, e um carreador ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e opcionalmente um ou mais outros ingredientes terapêuticos.

A presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo Composto A 4-metoxicinamato, e um carreador ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e opcionalmente um ou mais outros ingredientes terapêuticos.

A presente invenção proporciona adicionalmente uma formulação farmacêutica compreendendo Composto A di-(4-fenil cinamato), e um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável, e opcionalmente um ou mais outros ingredientes terapêuticos.

5 A presente invenção proporciona adicionalmente uma formulação farmacêutica compreendendo Composto A 4-metil cinamato, e um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável, e opcionalmente um ou mais outros ingredientes terapêuticos.

As formulações incluem aquelas adequadas para administração
10 oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intra-articular), por inalação (incluindo pós ou névoas de partículas finas que podem ser geradas por meio de vários tipos de aerossóis pressurizados de doses predeterminadas, nebulizadores ou insufladores), retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), embora a via
15 mais vantajosa possa depender, por exemplo, da condição e do distúrbio do recipiente. As formulações podem ser apresentadas convenientemente em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por meio de qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de associar um sal da invenção (referido a seguir também
20 como 'ingrediente ativo') com o carreador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. De uma maneira geral, as formulações são preparadas associando-se de maneira uniforme e íntima o ingrediente ativo com carreadores líquidos ou carreadores sólidos finamente divididos ou ambos e, depois, se necessário, modelar o produto à formulação desejada.

25 Composições secas em pó para fornecimento tópico no pulmão por inalação podem ser apresentadas, por exemplo, em cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou bolhas de, por exemplo, folha de alumínio laminada, para uso em um inalador ou insuflador. Formulações combinadas em pó contêm geralmente uma mistura em pó para inalação do ingrediente

ativo e uma base em pó vantajosa (carreador/diluente/substância excipiente), como mono-, di ou polissacarídeos (p. ex., lactose ou amido). O uso de lactose é preferido. Composições em pó seco também podem incluir, adicionalmente à droga e carreador, um excipiente adicional, com um éster de açúcar, p. ex. octaacetato de celobiose, estearato de cálcio ou estearato de magnésio.

Cada cápsula ou cartucho pode conter geralmente entre 20 µg a 10 mg de um sal da invenção, opcionalmente em combinação com outro ingrediente terapeuticamente ativo. Alternativamente, o composto da invenção pode ser apresentado sem excipientes. A embalagem da formulação pode ser vantajosa para fornecimento de dose unitária ou de doses múltiplas. No caso de fornecimento de doses múltiplas, a formulação pode ser previamente dosada (p. ex. como em Diskus, ver GB 2242134, Patentes dos Estados Unidos nums. 6.632.666, 5.860.419, 5.873.360 e 5.590.645 ou Diskhaler, ver GB 2178965, 2129691 e 2169265, Patentes dos Estados Unidos nums. 4.778.054, 4.811.731, 5.035.237, cujas revelações são incorporadas aqui por referência) ou dosadas durante o uso (p. ex. como em Turbuhaler, ver EP 69715 ou nos dispositivos descritos na Patente dos Estados Unidos nº 6,321,747 cujas revelações são incorporadas aqui por referência). Um exemplo de um dispositivo de dose unitária é Rotahaler (ver GB 2064336 e Patente dos Estados Unidos nº 4.353.656, cujas revelações são incorporadas aqui por referência). O dispositivo de inalação Diskus compreende uma tira alongada formada de uma lâmina de base apresentando uma pluralidade de rebaixos espaçados ao longo de seu comprimento, e uma lâmina de tampa fechada hermeticamente, porém de forma descascável, à mesma para definir uma pluralidade de recipientes, sendo que cada recipiente apresenta uma formulação inalável contendo um sal da invenção combinado, de preferência, com lactose. De preferência, a tira é suficientemente flexível para ser enrolada em uma bobina. A lâmina de tampa e a lâmina de base

apresentarão, de preferência, porções terminais de guia que não são fechadas hermeticamente uma à outra, e pelo menos uma de referidas porções terminais de guia é construída de forma conectada a um dispositivo de embobinamento. Também, de preferência, o fecho hermético entre a as lâminas de base e de tampa estende-se sobre toda sua largura. A lâmina de tampa pode ser descascada, de preferência, da lâmina de base em uma direção longitudinal a partir de uma primeira extremidade da referida lâmina de base. Alternativamente, a formulação pode ser apresentada, se desejado, em conjunto com um ou mais outros agentes terapêuticos em um dispositivo de inalação em que os agentes terapêuticos individuais podem ser administrados simultaneamente, mas são armazenados separadamente (ou armazenados integralmente ou separadamente para combinações triplas), p. ex. em composições farmacêuticas separadas, por exemplo, como descrito no WO 03/061743.

Composições de pulverização para fornecimento tópico no pulmão por inalação podem ser formuladas, por exemplo, como soluções ou suspensões aquosas ou como aerossóis fornecidos a partir de embalagens pressurizadas, como um inalador de dose predeterminada, com o uso de um propelente liquefeito vantajoso. Composições em aerossol vantajosas para inalação podem ser encontradas em uma suspensão ou em uma solução e contêm geralmente um sal da invenção opcionalmente em combinação com outro ingrediente terapeuticamente ativo e um propelente vantajoso, como um fluorocarboneto ou clorofluorocarboneto contendo hidrogênio, ou misturas dos mesmos, particularmente hidrofluoroalcanos, p. ex. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetra-fluoroetano, particularmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ou uma mistura dos mesmos. Também é possível usar dióxido de carbono ou outro gás vantajoso como propelente. A composição de aerossol pode ser isenta de excipiente ou pode conter opcionalmente excipientes de formulação

adicionais bem conhecidos na técnica, como tensoativos p. ex. ácido oléico ou lecitina e co-solventes, p. ex. etanol.

Formulações pressurizadas estarão geralmente contidas em um recipiente (p. ex. um recipiente de alumínio) fechado com uma válvula (p. ex. uma válvula dosadora) e equipado com um atuador dotado de um bocal.

Medicamentos para administração por meio de inalação apresentam desejavelmente um tamanho de partículas controlado. O tamanho ótimo das partículas para inalação no sistema bronquial é usualmente de 1 a 10 μm , de preferência, de 2 a 5 μm . Partículas apresentando um tamanho acima de 20 μm são geralmente grandes demais quando inaladas para atingir as vias aéreas pequenas. Para obter estes tamanhos de partículas as partículas do ingrediente ativo conforme produzidas podem ter o tamanho reduzido com meios convencionais, p. ex., por meio de micronização. A fração desejada pode ser separada por meio de classificação auxiliar com ar ou peneiração. De preferência, as partículas serão cristalinas. Quando se emprega um excipiente, como lactose, geralmente o tamanho das partículas do excipiente será muito maior do que o medicamento inalado de acordo com a invenção. Quando o excipiente é lactose, ele estará presente, tipicamente, como lactose moída, sendo que não mais de 85% das partículas de lactose apresentarão uma MMD de 60-90 μm e não mais de 15% apresentarão uma MMD inferior a 15 μm .

Sprays intranasais podem ser formulados com carreadores aquosos ou não-aquosos com a adição de agentes, como agentes espessantes, sais tamponadores ou ácido ou álcali para ajustar o pH, agentes ajustadores de isotonicidade ou antioxidantes.

Soluções para inalação por meio de nebulização podem ser formuladas com um carreador aquoso com a adição de agentes, como ácido ou álcali, sais tamponadores, agentes ajustadores de tonicidade ou antimicrobianos. Eles podem ser esterilizados por meio de filtração ou aquecimento em um autoclave, ou apresentados como um produto não-estéril.

Formulações da presente invenção vantajosas para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas, como cápsulas, pílulas revestidas ou tabletes, sendo que cada uma contém uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou em um líquido não-aquoso; ou como uma emulsão líquida óleo-em-água ou uma emulsão líquida água-em-óleo. Os sais da invenção também podem ser apresentados como um bolo, electuário ou pasta.

É possível preparar um tablete por meio de compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Tabletes comprimidos podem ser preparados por meio de compressão do ingrediente ativo, em uma máquina apropriada, a uma forma de fluxo livre, com um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um ligante, lubrificante, diluente inerte, lubrificante, agente dispersantes ou tensoativo. Tabletes moldados podem ser preparados por meio de moldagem de uma mistura do composto em pó umidificado com um diluente líquido, em uma máquina apropriada. Os tabletes podem ser revestidos opcionalmente ou ranhurados e podem ser formulados de forma a proporcionar liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo.

Formulações para administração parenteral incluem soluções aquosas e não-aquosas estéreis que podem conter antioxidantes, tamponantes, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do sujeito-recipiente objetivado; e suspensões aquosas e não-aquosas estéreis que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose única ou de doses múltiplas, por exemplo, frascos e ampolas fechados hermeticamente, e podem ser armazenadas em uma condição secada com congelamento (liofilizada) requerendo apenas a adição do carreador líquido estéril, por exemplo, solução salina ou água-para-injeção, imediatamente antes do uso. Suspensões e

soluções para injeção extemporâneas podem ser preparadas a partir de grânulos, tabletes e pós estéreis do tipo previamente descrito.

Formulações para administração retal podem ser apresentadas como um supositório com os carreadores usuais, como manteiga de cacau ou polietileno glicol.

Formulações para administração tópica na boca, por exemplo, bucalmente ou sublingualmente, incluem losangos compreendendo o ingrediente ativo em uma base flavorizada, como sacarose e acácia ou tragacanto, e pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base, como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.

Formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose eficaz, como indicado previamente, ou uma fração apropriada do segundo ingrediente. Deve-se compreender que, adicionalmente aos ingredientes particularmente indicados acima, as formulações desta invenção podem incluir outros agentes convencionais na técnica considerando o tipo de formulação em questão, por exemplo, aqueles vantajosos para administração oral podem incluir agentes flavorizantes.

Os compostos e formulações farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser usados em combinação com, ou incluir, um ou mais outros agentes terapêuticos, por exemplo, selecionados dentre agentes antiinflamatórios, agentes anticolinérgicos (particularmente um antagonista de receptor de M_1 , M_2 , M_1/M_2 ou M_3), outros agonistas de adrenorreceptor β_2 , agentes antiinfectivos (p. ex. antibióticos, antivirais), ou anti-histaminas. Assim, a invenção proporciona, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um sal da invenção em conjunto com um ou mais agentes terapêuticamente ativos, por exemplo, selecionados dentre um agente antiinflamatório (por exemplo, um corticosteróide ou um NSAID), um agente anticolinérgico, outro agonista de adrenorreceptor β_2 , um agente antiinfectivo (p. ex., um antibiótico ou um antiviral), ou uma anti-histamina. Exemplos de

combinações são aqueles compreendendo um sal da invenção em conjunto com um corticosteróide, e/ou um anticolinérgico, e/ou um inibidor de PDE-4. Combinações vantajosas são aquelas compreendendo um ou dois outros agentes terapêuticos.

5 Estará claro para uma pessoa versada na técnica que, onde apropriado, o(s) outro(s) ingrediente(s) terapêutico(s) pode(m) ser usado(s) em forma de sais, (p. ex. como sais de metal alcalino ou sais de amina ou como sais de adição de ácido), ou pró-drogas, ou como ésteres (p. ex. alquil ésteres inferiores), ou como solvatos (p. ex., hidratos) para otimizar a
10 atividade e/ou estabilidade e/ou características físicas (p. ex., solubilidade) do ingrediente terapêutico. Também estará claro que, onde apropriado, os ingredientes terapêuticos podem ser usados em forma opticamente pura.

 Exemplos de agentes antiinflamatórios incluem corticosteróides e NSAIDs. Corticosteróides que podem ser usados em
15 combinação com os compostos da invenção são aqueles corticosteróides orais e inalados e suas pró-drogas que apresentam atividade antiinflamatória. Exemplos incluem metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -
20 [(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico, S-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il) éster do ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico, ésteres de beclometasona (p. ex., o éster de 17-propionato ou o éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (p. ex., o éster de furoato), acetonida de triamcinolona,
25 rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, e ST-126. Corticosteróides preferidos incluem propionato de fluticasona, S-fluorometil éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico e S-fluorometil éster do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -

hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbottióico, mais preferivelmente, S-fluorometil éster do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbottióico.

5 Exemplos de NSAIDs incluem cromoglicato de sódio, sódio nedocromil, inibidores de fosfodiesterase (PDE) (p. ex. teofilina, inibidores de PDE4 ou inibidores mistos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inibidores da síntese do leucotrieno, inibidores de iNOS, inibidores de triptase e elastase, antagonistas de beta-2 integrina e antagonistas ou agonistas de
10 receptor de adenosina (p. ex., agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocina (p. ex., antagonistas de quimiocina) ou inibidores de síntese de citocina.

Outros agonistas de β_2 -adrenorreceptor incluem salmeterol (p. ex., como o xinafoato), salbutamol (p. ex., como o sulfato ou a base livre),
15 formoterol (p. ex., como o fumarato), fenoterol ou terbutalina e sais dos mesmos.

É possível usar um sal da invenção em combinação com um inibidor de fosfodiesterase 4 (PDE4) ou um inibidor misto de PDE3/PDE4. O inibidor específico de PDE4 útil neste aspecto da invenção pode ser qualquer
20 composto que é conhecido por inibir a enzima PDE4 ou que é se verificou atuar como um inibidor de PDE4, e que são apenas inibidores de PDE4, não compostos que inibem outros membros da família de PDE e também PDE4. Geralmente prefere-se usar um inibidor de PDE4 que apresenta uma relação IC_{50} de cerca de 0,1 ou maior com relação à IC_{50} para a forma catalítica de
25 PDE4 que liga roliprama com uma alta afinidade, dividido pela IC_{50} para a forma que liga roliprama com uma baixa afinidade. Para os fins desta revelação, o sítio catalítico de cAMP que liga roliprama R e S com uma baixa afinidade é denominado o sítio de ligação de "baixa afinidade" (LPDE, 4) e a outra forma deste sítio catalítico que liga roliprama com uma alta afinidade é

denominado o sítio de ligação de "alta afinidade" (HPDE 4). Este termo "HPDE4" não deveria ser confundido com o termo "hPDE4" que é usado para indicar PDE4 humana.

Um método para determinar relações IC_{50} é apresentado na Patente dos Estados Unidos nº 5,998,428 que é incorporada aqui integralmente por referência como indicado. Ver também pedido PCT WO 00/51599 para outra descrição de referido ensaio.

Inibidores de PDE4 particulares são aqueles que apresentam uma relação de IC_{50} maior do que 0,5, e, particularmente, aqueles compostos apresentando uma relação acima de 1,0. Exemplos de compostos incluem ácido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)ciclo-hexan-1-carboxílico, 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexan-1-ona e cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexan-1-ol]; estes são exemplos de compostos que se ligam, de preferência, ao sítio de ligação de baixa afinidade e que apresentam uma relação de IC_{50} de 0,1 ou maior.

Outros compostos de interesse incluem:

Compostos apresentados na Patente dos Estados Unidos nº 5.552.438 expedida em 03 de setembro de 1996; esta patente e os compostos que ela revela são incorporados aqui integralmente por referência. O composto de interesse particular, que é revelado na Patente dos Estados Unidos nº 5.552.438, é ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]ciclo-hexano-1-carboxílico (também conhecido como cilomalaste) e seus sais, ésteres, pró-drogas ou formas físicas.

Outros compostos de interesse incluem AWD-12-281 de elbion (Hofgen, N. *et al.*, 15^a EFMC Int Symp Med Chem (de 6 a 10 de setembro, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS nº de referência 247584020-9); um derivado de 9-benziladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 da Chiroscience e Schering-Plough; um inibidor de benzodiazepina PDE4

identificado como CI-1018 (PD-168787) e atribuído à Pfizer; um derivado de benzodioxol revelado pela Kyowa Hakko in WO99/16766; K-34 da Kyowa Hakko; V-11294A da Napp (Landells, L.J. *et al.*, Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (de 19 a 23 de setembro, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS nº de referência 162401-32-3) e uma ftalazinona (WO99/47505, cuja revelação é incorporada aqui por referência) da Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexaidro-8-metóxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que é um inibidor misto de PDE3/PDE4 que foi preparado e publicado pela Byk-Gulden, agora Altana; arofilina em desenvolvimento pela Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 da Vernalis; ou T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.*, J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), e T2585.

Outros inibidores possíveis de PDE-4 e mistos de PDE3/PDE4 incluem aqueles listados no WO01/13953, cuja revelação é incorporada aqui por referência.

Exemplos de agentes anticolinérgicos são aqueles compostos que atuam como antagonistas no receptor muscarínico, em particular aqueles compostos que são antagonistas dos receptores de M₁ e M₂. Compostos exemplares incluem os alcalóides das plantas de beladona como ilustrado pelos análogos de atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estes compostos são normalmente administrados como um sal, sendo aminas terciárias. Estas drogas, particularmente as formas de sal, são facilmente obtidas junto a diversas fontes comerciais, ou podem ser realizadas ou preparadas com dados da literatura, a saber:

Atropina - CAS-51-55-8 ou CAS-51-48-1 (forma anidra), sulfato de atropina - CAS-5908-99-6; óxido de atropina - CAS-4438-22-6 ou seu sal de HCl - CAS-4574-60-1 e nitrato de metilatropina - CAS-52-88-0.

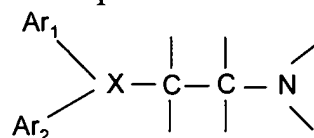
Homatropina - CAS-87-00-3, sal de bromidrato - CAS-51-56-9, sal de brometo de metila - CAS-80-49-9.

Hiosciamina (*d, l*) - CAS-101-31-5, sal de bromidrato - CAS-306-03-6 e sal de sulfato - CAS-6835-16-1.

Escopolamina - CAS-51-34-3, sal de bromidrato - CAS-6533-68-2, sal de brometo de metila - CAS-155-41-9.

5 Anticolinérgicos particulares incluem ipratrópio (p. ex., como o brometo), comercializados sob o nome Atrovent, oxitrópio (p. ex., como o brometo) e tiotrópio (p. ex., como o brometo) (CAS-139404-48-1). Também são interessantes: metantelina (CAS-53-46-3), brometo de propantelina (CAS-50-34-9), brometo de metil anisotropina ou Valpin 50 (CAS- 80-50-2),
 10 brometo de clidínio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), iodeto de isopropamida (CAS-71-81-8), brometo de mepenzolato (Patente dos Estados Unidos nº 2.918.408), cloreto de tridixetila (Pathilona, CAS-4310-35-4), e metilsulfato de hexociclio (Tral, CAS-115-63-9). Ver também
 15 cloridrato de triexifenidila (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, ou metoctramina, e os compostos revelados no WO01/04118, cuja revelação é incorporada aqui por referência.

Exemplos de anti-histaminas (também referidas como
 20 antagonistas de receptor de H₁) incluem qualquer um ou mais dos numerosos antagonistas conhecidos por inibirem receptores de H₁, e são seguros para uso humano. Todos são inibidores competitivos reversíveis da interação de histamina com receptores de H₁. A maior parte destes inibidores, em sua maior parte antagonistas de primeira geração, apresentam uma estrutura de
 25 núcleo, que pode ser representada pela fórmula a seguir:



Esta estrutura generalizada representa três tipos de anti-histaminas geralmente obteníveis: etanolaminas, etilenodiaminas, e

alquilaminas. Adicionalmente, outras anti-histaminas de primeira geração incluem aquelas que podem ser caracterizadas com base em piperizina e fenotiazinas. Antagonistas de segunda geração, que são não-sedativos, apresentam uma relação estrutura - atividade que é similar pelo fato de que conservam o grupo etileno do núcleo (as alquilaminas) ou que emulam o grupo amina terciária com piperizina ou piperidina. Antagonistas exemplares compreendem os seguintes:

Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, cloridrato de difenil-hidramina, e dimenidrinato.

Etilenodiaminas: maleato de pirilamina, HCl de tripelenamina, e citrato de tripelenamina.

Alquilaminas: clorofeniramina e seus sais, como o sal de maleato, e acrivastina.

Piperazinas: HCl de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, HCl de ciclizina, lactato de ciclizina, HCl de meclizina, e HCl de cetirizina.

Piperidinas: Astemizol, HCl de levocabastina, loratadina ou seu análogo de descarboetóxi, e cloridrato de terfenadina e fexofenadina ou outro sal farmaceuticamente aceitável. Cloridrato de azelastina é outro antagonista de receptor de H_1 que pode ser usado em combinação com um inibidor de PDE4.

Exemplos de anti-histaminas preferidas incluem metapirileno e loratadina.

Assim, a invenção proporciona, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um sal da invenção em conjunto com um inibidor de PDE4.

A invenção proporciona, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um sal da invenção em conjunto com um corticosteróide, p. ex., propionato de fluticasona, S-fluorometil éster do ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidróxi- 16α -metil- 17α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-

carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico ou S-fluorometila éster do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotióico.

5 A invenção proporciona, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um sal da invenção em conjunto com um anticolinérgico, p. ex., ipratrópio, oxitrópio ou tiotrópio.

A invenção proporciona, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um sal da invenção em conjunto com uma anti-histamina.

10 A invenção proporciona, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um sal da invenção em conjunto com um inibidor de PDE4 e um corticosteróide, p. ex., com uma anti-histamina e um corticosteróide como descrito acima.

15 A invenção proporciona, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um sal da invenção em conjunto com um anticolinérgico e um inibidor de PDE-4, p. ex., com um inibidor de PDE4 e um anticolinérgico como descrito previamente.

20 As combinações referidas acima podem ser apresentadas vantajosamente para uso em forma de uma formulação farmacêutica e, assim, formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação, como definido acima, em conjunto com um carreador ou diluente fisiologicamente aceitável, representam um aspecto adicional da invenção.

25 Os compostos individuais de referidas combinações podem ser administrados seqüencialmente ou simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas. Doses apropriadas de agentes terapêuticos conhecidos serão facilmente compreendidas por aqueles com prática na técnica.

Breve descrição dos desenhos

Figura 1 mostra um padrão de difração de raios-X de cinamato

de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Figura 2 mostra um padrão de difração de raios-X de 4-metoxicinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Figura 3 mostra um padrão de difração de raios-X de di-(4-fenilcinamato) de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

Figura 4 mostra um padrão de difração de raios-X de 4-metilcinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona (preparado de acordo com o método do Exemplo 4, Método 1).

Figura 5 mostra um padrão de difração de raios-X de 4-metilcinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona (preparado de acordo com o método do Exemplo 4, Método 2).

Para uma melhor compreensão da invenção, os Exemplos a seguir são apresentados a título de ilustração.

Abreviaturas

20	DMSO	Sulfóxido de dimetila
	DSC	Calorimetria de varredura diferencial
	H ₂ O	Água
	HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
	TGA	Análise termogravimétrica
25	THF	Tetraidrofurano
	TLC	Cromatografia de camada fina
	TMS	Trimetilsilano
	XRPD	Difração de raios X em pó
	IMS	Alcoólicos metilados industriais

Os métodos analíticos a seguir foram usados com relação aos Exemplos de 1 a 6:

Realizou-se análise de XRPD em um difratômetro de raios-X em pó Panalytical, modelo X'Pert Pro PW3040/60, número de série DY1850.

5 O método realiza entre de 2 a 40 graus 2-Teta com um tamanho de etapa 2-Teta de 0,0167 graus e um tempo de coleta de 31,75 segundos em cada etapa usando-se um detector X'celerator.

Espectros de RMN ^1H foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX400 a 400M Hz. Amostra foi dissolvida em dmso- d_6 e desvios
10 químicos foram reportados em ppm relativamente ao sinal de TMS a 0 ppm.

Onde necessário, misturas de reação foram purificadas usando-se colunas de sílica empacotadas com Biotage.

No caso do exemplo 1 uma análise de calorimetria de varredura diferencial foi obtida usando-se um Perkin Elmer Pyris 1, número
15 de série 537N9062304. Amostras foram pesadas em um recipiente de alumínio, uma tampa de alumínio colocada sobre a amostra e comprimida com uma haste de latão. Uma panela e tampa vazias serviram como referência. Amostras foram equilibradas a 30°C e aquecidas a 10°C/min a 300°C. O instrumento foi calibrado usando-se padrões de índio, estanho e
20 chumbo.

No caso dos exemplos 2, 3 e 4, a análise de calorimetria de varredura diferencial foi obtida usando-se um TA Instruments 2920 MDSC, número de série M2920-234. Amostras foram pesadas em um recipiente de alumínio, colocou-se uma tampa de alumínio com orifícios sobre a amostra, e
25 isto foi comprimido com uma haste de latão. Usou-se como referência um recipiente e tampa vazia a 30°C e isto foi aquecido a 10°C/min a uma temperatura entre 250 e 350°C. O instrumento foi calibrado usando-se padrões de índio e chumbo.

No caso do exemplo 1 obteve-se a análise termogravimétrica

usando-se um Perkin Elmer Pyris 1, número de série 537N9031106. Amostras foram colocadas em um recipiente de alumínio com tara determinada e, depois, posicionados em um crisol de platina. Amostras foram aquecidas de 30°C a 10°C/min a 300°C. O instrumento foi calibrado para temperatura usando-se o ponto de Curie de níquel e alumel.

No caso dos exemplos 2, 3 e 4, a análise termogravimétrica foi obtida usando-se um TA Instruments 2950 TGA, número de série HA2950-226. Amostras foram colocadas em um recipiente de alumínio com tara determinada e, depois, posicionadas em um crisol de platina. Amostras foram aquecidas da temperatura ambiente a 10°C/min a uma temperatura entre 250 e 350°C. O instrumento foi calibrado para temperatura usando-se o ponto de Curie de níquel e alumel.

Exemplo de referência

Exceto se indicado de outra forma, neste Exemplo de referência, reagentes, material de partida e solventes foram adquiridos de fornecedores comerciais, por exemplo, Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), J. T. Baker (Phillipsburg, NJ), e Honeywell Burdick e Jackson (Muskegon, MI), e usados sem purificação adicional; reações foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio; misturas de reação foram monitoradas por meio de cromatografia de camada fina (TLC em sílica), cromatografia líquida analítica de alto desempenho (HPLC analítica), ou espectrometria de massa; misturas de reação foram purificadas comumente por meio de cromatografia de coluna de flash em sílica-gel, ou por meio de HPLC preparativa usando-se o protocolo geral descrito abaixo; amostras de RMN foram dissolvidas em solvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 , ou DMSO-d_6), e espectros foram adquiridos com um instrumento Varian Gemini 2000 (300 M Hz) empregando-se parâmetros convencionais; e realizou-se a identificação espectrométrica de massa com um método de ionização com eletropulverização (ESMS) empregando um instrumento Perkin Elmer (PE SCIEX API 150 EX).

Síntese de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilaminol-fenil]-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

a. Preparação de cloridrato de 4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamina

Uma pasta fluida vigorosamente agitada de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 11,32 g, 0,28 mol) em sulfóxido de dimetila (400 ml) foi aquecida a 45°C durante 1 h. Adicionou-se então a esta pasta fluida 2-amino-2-metil-1-propanol puro (25,3 g, 1 equiv.). A mistura de reação foi aquecida a 75°C durante 1 h, depois resfriada a 20°C em um banho de gelo. Adicionou-se lentamente 1-fluoro-4-nitrobenzeno (40 g, 1 equiv.), mantendo-se a temperatura abaixo de 30°C, e a solução vermelha escura foi agitada à temperatura ambiente durante mais 1 h. A reação foi extinta com água (1000 ml), extraída com diclorometano (500 ml), e a camada orgânica foi lavada (cloreto de sódio aquoso saturado:água a 1:1, 1000 ml). O produto foi precipitado por meio de adição de ácido clorídrico 3M (400 ml) à camada orgânica. O sólido laranja resultante foi então filtrado e lavado com diclorometano até o filtrado tornar-se incolor. O material sólido foi imediatamente transferido para um frasco de hidrogenação. Adicionou-se paládio (10% em peso/peso sobre carbono, 50% em peso/peso água), seguido de metanol (500 ml). A pasta fluida foi agitada vigorosamente sob 3 atmosferas de gás de hidrogênio durante 16 h. O catalisador foi então filtrado, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o sólido resultante foi secado por meio de azeotropização com tolueno (3 x 150 ml) dando o intermediário titular como um sólido branco (40 g, 0,18 mol, 65%).

b. Preparação de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilaminol-fenil]-etilamino)-1-(t-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona

Uma mistura do produto da etapa a (23,2 g, 1,1 equiv.), cloridrato de 8-benzilóxi-5-[(R)-2-[2-(4-bromo-fenil)-etilamino-1-(t-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-1H-quinolin-2-ona (66,0 g, 0,1 mol), e t-butóxido de

sódio (54,0 g, 5,5 equiv.) em tolueno (600 ml) foi agitada a 90°C até obter-se uma solução homogênea. Adicionou-se tris(dibenzilidenoacetona) paládio (1,4 g, 0,015 equiv.), seguido de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (2,87 g, 0,045 equiv.). A mistura de reação foi agitada a 90°C durante 3 h, depois deixada resfriar. A solução foi lavada com água (100 ml), cloreto de sódio aquoso saturado:água a 1:1 (100 ml), depois secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida dando o intermediário titular como um sólido castanho escuro (40 g bruto), que foi usada sem purificação adicional.

c. Preparação de 5-f(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilaminol-fenil]-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona

O produto da etapa precedente foi tratado com triidrofluoreto de trietilamina (36 g) em 2-propanol (500 ml)/etanol (100 ml) à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida a um terço de seu volume original. Adicionou-se hidróxido de sódio aquoso 1M (500 ml), seguido de acetonitrila (500 ml) e acetato de isopropila (500 ml). A camada aquosa foi removida e a fase orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado:água a 1:1 (400 ml), depois com cloreto de sódio aquoso saturado (400 ml). Os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido em vácuo dando o intermediário titular (50 g bruto) como um sólido castanho, que foi usado sem purificação adicional.

d. Síntese de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilaminol-fenil]-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

Adicionou-se hidróxido de paládio (10 g, 20% em peso/peso sobre carbono, 50% em peso/peso água) ao produto da reação precedente, seguido de etanol (500 ml). A pasta fluida foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de gás de hidrogênio durante 8 h. O catalisador foi filtrado e o filtrado concentrado sob pressão reduzida dando o composto titular (40 g), que foi purificado por meio de HPLC de fase invertida e isolado como seu sal de trifluoroacetato por meio de liofilização.

RMN ^1H (300 M Hz, DMSO- d_6)

δ (ppm): 10,4 (s, 1H), 9,3 (br s, 1H), 8,7 (br s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,8 (br s, 1H), 7,03 (d, 1H, J 8,2), 6,76-7,01 (m, 10H), 6,42 (d, 1H, J = 9,6), 6,1 (br s, 1H), 5,33 (d, 1H, J = 9,1), 3,8 (s, 2H), 2,7-3,1 (m, 6H), 1,21 (s, 6H); m/z: [M+H⁺] calculado para C₂₉H₃₄N₄O₄, 503,3; encontrado 503,5.

Exemplo 1

Cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona (hidrato não quantificado)

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona (0,11 g) foi tornada em pasta fluida em tetraidrofurano aquoso (6:4 de THF:H₂O vol/vol, 1,0 ml). Preparou-se ácido trans-cinâmico (0,03 g) em THF aquoso (6:4 de THF:H₂O vol/vol, 0,1 ml), a maior parte do ácido dissolveu-se. Adicionou-se uma porção da mistura de ácido à solução de base livre que foi semeada com uma pasta fluida do sal em THF aquoso (6:4 de THF:H₂O vol/vol). A solução de semeadura havia sido preparada por meio de um método similar a esta cristalização. Como não se formou uma pasta fluida espessa, adicionou-se uma mistura remanescente de ácido trans cinâmico e mais pasta fluida de semeadura.

Tendo-se agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro, a pasta fluida foi filtrada. O sólido filtrado foi lavado com THF aquoso (2:1 de THF:H₂O vol/vol, 2 x 0,2 ml) e secado em vácuo a 45°C de um dia para o outro dando o composto titular.

Rendimento (não considerando o teor de água) de 63%.

RMN ^1H 400 M Hz em d_6 -DMSO. TMS como referência a 0 ppm.

δ (ppm): 1,20 (6H) s; 2,62 (2H) t J=7,3 Hz; 2,70-2,85 (4H) m; 3,72 (2H) s; 5,07 (1 H) m; 6,50 (1H) d J=15,9 Hz; 6,50 (1H) d J=9,8 Hz; 6,85 (2H) d J=8,6 Hz; 6,87 (2H) d J=9,1 Hz; 6,94 (1H) d J=8,1 Hz; 6,99 (2H) d J=8,8 Hz; 7,00

(2H) d J=8,3 Hz; 7,06 (1H) d J=8,1 Hz; 7,31-7,42 (4H) m; 7,57-7,61 (2H) m; 7,76 (1 H) s; 8,18 (1 H) d J=10,0 Hz

DSC: A amostra apresenta uma endotermia com um início em aproximadamente 60°C. Isto é seguido de uma segunda endotermia com um início a 106°C e uma decomposição subsequente.

TGA: A amostra apresenta uma perda de peso de 2,8% em peso/peso da temperatura ambiente até aproximadamente 63°C. Isto é seguido de uma segunda perda de peso de 5,4% em peso/peso de 63°C a aproximadamente 108°C. Perda de peso subsequente deve-se à decomposição.

Análise de XRPD do produto é mostrada na Fig. 1.

Exemplo 2

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona 4-metóxi cinamato (hidrato não quantificado)

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona (0,101 g) foi tornada em pasta fluida em tetraidrofurano aquoso (1:1 de THF:H₂O vol/vol, 1,2 ml). Adicionou-se ácido 4-metoxicinâmico (0,036 g, predominantemente trans) à mistura. Formou-se uma solução antes que a cristalização ocorresse espontaneamente. A pasta fluida resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e, depois, filtrada. O sólido filtrado foi lavado com tetraidrofurano aquoso (1:1 de THF:H₂O vol/vol, 3 x 0,2ml) e secado a 45°C em vácuo de um dia para o outro dando o composto titular.

Rendimento (não considerando o teor de água) 69%, 96% em peso/peso
RMN ¹H a 400 M Hz em d6-DMSO. TMS como referência a 0 ppm.

δ (ppm): 1,17 (6H) s; 2,61 (2H) t J=7,09 Hz; 2,69-2,83 (4H) m; 3,69 (2H) s; 3,78 (3H) s; 5,05 (1H) m; 6,36 (1H) d J=15,9 Hz; 6,49 (1H) d J=10,0 Hz; 6,85 (2H) d J=8,1 Hz; 6,87(2H) d J=7,8 Hz; 6,91-7,02 (7H) m; 7,06 (1H) d J=8,1

Hz; 7,41 (1H) d J=15,9 Hz; 7,56 (2H) d J=8,6 Hz; 7,72 (1H) s; 8,18 (1H) d J=10,0 Hz.

DSC: A amostra apresenta um evento endotérmico com um início em torno de 112°C seguido de decomposição.

5 TGA: A amostra apresenta uma perda de peso de 5,7% em peso/peso desde a temperatura ambiente até aproximadamente 125°C. Isto é seguido de uma segunda perda de peso de 2,3% em peso/peso de 125°C a aproximadamente 170°C devido à decomposição.

Análise de XRPD do produto é mostrada na Fig. 2.

10 Exemplo 3

Di-(4-fenilcinamato) de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona (hidrato não quantificado)

15 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona (0,108 g) foi tornada em pasta fluida em tetraidrofurano aquoso (1:1 de THF:H₂O, 1,2 ml). Adicionou-se ácido 4-fenilcinâmico (0,049 g) à mistura agitada à temperatura ambiente e ocorreu cristalização espontânea. A mistura foi agitada durante mais de 1 hora e, depois, filtrada. O sólido filtrado foi lavado com
20 tetraidrofurano aquoso (1:1 de THF:H₂O, 2 x 0,2 ml). Após descansar em condições ambientes durante várias horas, o sólido úmido foi secado de um dia para o outro a 60°C em vácuo, dando o composto titular.

Rendimento (com base em aporte de base livre, não considerando o teor de água) = 33%, 62% em peso/peso

25 Rendimento (baseado em ácido, não considerando o teor de água) = 66%

RMN a 400 M Hz em d₆-DMSO. TMS como referência a 0 ppm.

δ (ppm): 1,23 (6H) s; 2,65 (2H) t J=7,3 Hz; 2,75-2,88 (4H) m; 3,76 (2H) s; 5,10 (1H) m; 6,50 (1H) d J=9,8 Hz; 6,56 (2H) d J=15,9 Hz; 6,86 (2H) d J=8,6 Hz; 6,88 (2H) d J=9,1 Hz; 6,96 (1H) d J=8,1 Hz; 6,99 (2H) d J=8,8 Hz; 7,00

(2H) d J=8,8 Hz; 7,07 (1H) d J=8,1 Hz; 7,38 (2H) t J=7,3 Hz; 7,45-7,49 (4H) m; 7,51 (2H) d J=10,3 Hz; 7,67-7,77 (13H) m; 8,19 (1H) d J=10,0 Hz.

DSC: A amostra apresenta um evento endotérmico com um início em torno de 60°C. Isto é seguido de uma segunda endotermia com um início a 145°C e decomposição subsequente.

Análise de XRPD do produto é mostrada na Fig. 3

Exemplo 4

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona 4-metil cinamato

Método 1

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona (0,21 g) foi dissolvida em uma mistura de tetraidrofurano (1,2 ml) e água (1,2 ml). Adicionou-se ácido 4-metil cinâmico (0,07 g, predominantemente trans) à solução agitada à temperatura ambiente e isto foi dissolvido. Após aproximadamente 10 minutos ocorreu cristalização. A pasta fluida foi agitada de um dia para o outro e filtrada. A torta foi lavada com tetraidrofurano aquoso (1:1 de THF:água, 2 x 0,4 ml, 1 x 0,2 ml) dando o composto titular que foi secado de um dia para o outro em vácuo a 45°C.

RMN 400 M Hz em D6-DMSO. D5-DMSO como referência a 2,5 ppm.

δ (ppm): 1,22 (6H) s; 2,30 (3H) s; 2,64 (2H) t J=6,6 Hz; 2,72-2,86 (4H) m; 3,74 (2H) s; 5,09 (1H) m; 6,43 (1H) d J=15,9 Hz; 6,49 (1H) d J=10,0 Hz; 6,86 (4H) m; 6,93-7,03 (5H) m; 7,06 (1H) d J=7,8 Hz; 7,17 (2H) d J=7,8 Hz; 7,34 (1H) d J=15,9 Hz; 7,45 (2H) d J=7,8 Hz; 7,75 (1H)s; 8,19 (1 H) d J=10,0 Hz

Rendimento esperado de 75%, 100% em peso/peso.

DSC: A amostra apresenta um evento endotérmico com um início em torno de 106°C. Isto é seguido de decomposição.

TGA: A amostra apresenta uma perda de peso de 6,1% em peso/peso desde a temperatura ambiente até aproximadamente 120°C. Isto é

seguido de uma segunda em peso de 2,0% em peso/peso e decomposição.

O padrão de XRPD deste produto é mostrado na Figura 4.

Método 2

5 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-
fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona (17,77g)
foi dissolvida em uma mistura de tetraidrofurano (89 ml) e água (89 ml).
Ácido 4-metil cinâmico (6,02 g, predominantemente trans) foi pesado e
adicionou-se 1/4 à solução de base livre, seguido de alguns cristais de
10 em porções ao longo da 1 1/2 hora seguinte. Após mais 4 horas de
agitação, a pasta fluida foi filtrada. A torta foi lavada com
tetraidrofurano aquoso (1:1 de THF:água, 36 ml) e, depois, com
tetraidrofurano (2 x 18 ml) dando o composto titular que foi secado de
um dia para o outro a 40-50°C em vácuo. RMN a 400 Mhz em CD₃OD.
15 TMS como referência a 0ppm.
 δ (ppm): 1,39 (6H) s; 2,32 (3H) s; 2,79 (2H) t J=7,2 Hz; 2,92-3,03 (4H) m;
3,87 (2H) s; 5,25 (1H) d of d J=3,9 e 8,8 Hz; 6,44 (1H) d J=15,9 Hz; 6,63
(1H) d J=9,8 Hz; 6,86-6,93 (4H) m; 6,96 (1 H) d J=8,3 Hz; 6,99-7,05 (4H) m;
7,15 (2H) d J=7,8 Hz; 7,19 (1H) d J=8,3 Hz; 7,36 (1H) d J=15,9 Hz; 7,38
20 (2H) d J=7,6 Hz; 8,34 (1H) d J=9,8 Hz

Rendimento esperado: 67%, 95% em peso/peso

DSC: A amostra apresenta um evento endotérmico com um
início em torno de 67°C. Isto é seguido de segunda endotermia com um início
em torno de 113°C e, depois, decomposição.

25 TGA: A amostra apresenta uma perda de peso de 3,7% em
peso/peso desde a temperatura ambiente até aproximadamente 75°C. Isto é
seguido de uma segunda perda de peso de 5,1% em peso/peso de 75 a
aproximadamente 125°C, uma terceira perda de peso de 2,1% em peso/peso e
decomposição.

O padrão de XRPD deste produto é mostrado na Figura 5.

Exemplo 5

(a) Formação de 3,5 hidrato de sal de 4-metil cinamato

Adicionou-se ácido 4-metil cinâmico (33,7 g, 0,85 eq.) a uma
5 solução de base livre 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-
fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona
(que pode ser preparada de acordo com o método do Ex. 6(d)) em IMS
aquoso. A mistura foi semeada, mas a semente foi dissolvida. Adicionou-se
água (3 x 50 ml, 3 x 0,34 volumes) até que a semeadura proporcionasse uma
10 cristalização lenta. Após 1,5 hora adicionou-se mais água (50 ml, 0,34
volumes) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o
outro. Adicionou-se mais água (50 ml, 0,34 volumes) à mistura. Após 4 horas
a pasta fluida foi filtrada. A torta foi lavada com 15% vol/vol de IMS aquoso
(3 x 150 ml, 3 x 1 vol), ajustando-se a primeira lavagem como 'terra seca'
15 (sem líquido visível sobre a torta) porém removendo-se o licor da torta
significativamente após as duas lavagens remanescentes. A torta foi secada
em uma estufa a vácuo a ~100 mbar a 43°C durante aproximadamente 24
horas dando o composto titular (127 g). Rendimento de 71%, 88% em
peso/peso.

20 O XRPD do produto equivale ao previamente mostrado na
figura 5.

(b) Diidrato de 4-metil cinamato

3,5 hidrato de 4-metil cinamato (134,9 g), preparado por meio
do método acima, foi secado em uma estufa a vácuo a 40°C com uma bomba
25 a vácuo para reduzir até significativamente a menos de 100 mbar. A maior
parte do sólido resultante (67,7 g) foi tornada em pasta fluida em 5% em
vol/vol de IMS aquoso (500 ml, 7,4 volumes) durante 7 horas. A pasta fluida
foi filtrada e a torta foi lavada com 5% em vol/vol de IMS aquoso (70 ml x 2,
2 x 1 vol). A torta foi secada em uma estufa a vácuo (42°C, ~100 mbar) de

um dia para o outro dando o composto titular (61,8 g).

Rendimento de 3,5 hidrato 90%, 86% em peso/peso

XRPD do produto equipara-se com aquele previamente indicado na figura 4.

5 Exemplo 6

Síntese alternativa de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilaminol-fenil]-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

a. {1,1-dimetil-2-[(4-nitrofenil)óxi]etil}amina

Uma solução de 2-amino-2-metil-1-propanol (488 g, 5,47 mol) em tetraidrofurano (1,46 l) foi adicionada ao longo de 35 min a uma solução de t-butóxido de potássio (634 g, 5,65 mol) em tetraidrofurano (2,95 l) a $2\pm 3^{\circ}\text{C}$. A mistura foi mantida a esta temperatura durante mais 55 minutos antes de se adicionar 4-fluoronitrobenzeno (551 ml, 3,90 mol) ao longo de 1 hora e 25 min, mantendo-se a temperatura abaixo de 10°C . A mistura foi aquecida a $20\pm 3^{\circ}\text{C}$ e agitada durante 2 horas. Carregou-se água (1,95 l) e acetato de isopropila (1,95 l) na mistura que foi agitada, deixada sedimentar e separada. A fase orgânica foi lavada novamente com água (1,95 l) antes de se carregar ácido clorídrico 5M (1,95 l), mantendo-se a temperatura abaixo de 25°C . Adicionou-se isooctano (1,95 l) e as camadas foram separadas. Adicionou-se ácido clorídrico 5M (322 ml) à fase aquosa que, então, foi reduzida a aproximadamente 3,9 l por meio de destilação a vácuo, causando cristalização espontânea, e isto foi agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. Filtração, lavagem com água (2 x 488 ml) e secagem em vácuo em torno de 48°C deu o intermediário titular como um sólido branco (972,1 g, 72%).

b. Dicloridrato de {4-[(2-amino-2-metilpropil)óxi]fenil}amina

{1,1-dimetil-2-[(4-nitrofenil)óxi]etil}amina (752,5 g, 3,05 mol), 5% de Pd/C (Escat 160, 30,1 g, 53,6% em peso/peso água, 6,6 mmol de Pd) e IMS (6,0 l) foram agitados sob hidrogênio à pressão atmosférica até a

exotermia cessar. O catalisador foi removido por filtração através de um filtro de celite CUNO que foi lavado com IMS (3,0 l). Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (300 ml) à solução orgânica combinada ao longo de 45 minutos dando uma pasta fluida que foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Filtração, lavagem da torta com IMS (2 x 1,12 l) e secagem em vácuo a 37°C deu o intermediário titular como um sólido rosa (646 g, 84%).

c. 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-(t-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona

Adicionou-se 1,4-dioxano (4,33 l) a uma mistura de dicloridrato de {4-[(2-amino-2-metilpropil)óxi]fenil}amina (406,7 g, 1,61 mol), cloridrato de 8-benzilóxi-5-{(R)-2-[2-(4-bromo-fenil)-etilamino-1-(t-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-1H-quinolin-2-ona (865,4 g, 1,34 mol), t-butóxido de sódio (900 g, 9,36 mol), bis(dibenzilidenoacetona) paládio (9,4 g) e BINAP (rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila, 15,58 g). A mistura foi agitada e aquecida a 87±3°C durante 4 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, extinta com água (2,60 l) e passada através de um filtro CUNO de zetacarbone. Adicionou-se acetato de metila (2,60 l) e solução saturada de cloreto de sódio (preparada com 1,66 l de água), a solução foi misturada e as fases sedimentaram e foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio (623 g em 2,84 l de água). Adicionou-se metanol (3,46 l) e ácido clorídrico concentrado (735,6 ml) à mistura de reação que foi aquecida a 50±3°C durante 17 horas antes de retornar a 20±3°C. Adicionou-se solução de hidróxido de sódio 5M (3,46 l) acetato de metila (3,46 l) e salmoura saturada (preparada com 1,1 l de água), a mistura foi agitada e as camadas separadas. A fase orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio (622,8 g em 2,84 l de água) e evaporada a uma espuma escura em um evaporador rotativo (851,2 g, rendimento bruto de 107%, 98% em peso/peso).

A espuma foi redissolvida em metanol (1,2 l). Uma porção da solução (1069 g) que continha 500 g do material bruto foi injetada em uma coluna em um sistema biotage flash 150 e isto foi eluído isocraticamente (99 partes de metanol, 1 parte de amônia 2M em metanol). As frações contendo produto foram agrupadas de acordo com a pureza, frações limpas, e aquelas com baixos níveis de impurezas foram combinadas e evaporadas dando o composto titular como 2 espumas amarelas (massa combinada de 305,6 g, 0,51 mol, rendimento de cloridrato de 8-benzilóxi-5-{(R)-2-[2-(4-bromo-fenil)-etilamino-1-(t-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]}-1H-quinolin-2-ona, 65%)

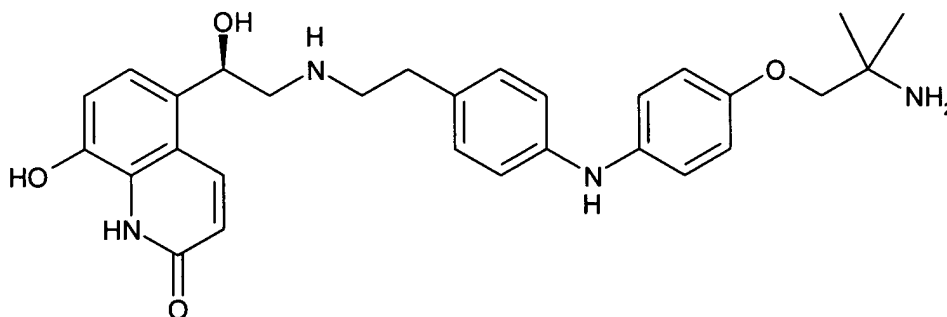
d. Síntese de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-(t-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona (145 g, 0,24 mol), preparada e purificada de uma maneira similar àquela descrita na seção c acima, hidróxido de paládio sobre carbono (29 g, 20% em peso/peso de Pd numa base seca, úmido) e IMS (1,075 l) foram agitados sob hidrogênio à pressão atmosférica e aquecidos com um banho de água a 45°C durante um total de 11,5 horas (ao longo de 2 dias). O catalisador foi removido por meio de filtração em um leito de celite que foi [] duas vezes com IMS (300 ml, depois 150 ml) e, depois, com IMS aquoso (2:1 de IMS:água, 150 ml). Esta solução aquosa alcoólica de base livre poderia, então, ser usada diretamente para formação de sal ou secada e evaporada dando um sólido que poderia ser redissolvido para formação de sal.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal do composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula

(I):



em que referido sal é selecionado dentre um sal de cinamato,

5 4-metoxicinamato, di-(4-fenilcinamato) e 4-metil cinamato.

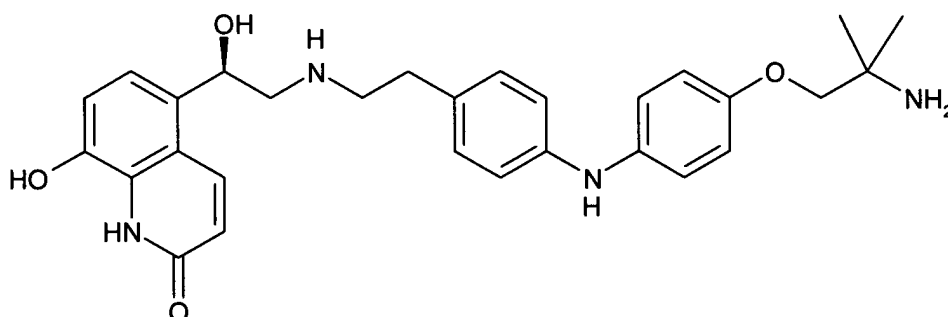
2. Composto, caracterizado pelo fato de ser metil cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

3. Composto, caracterizado pelo fato de ser cinamato de 5-
10 [(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

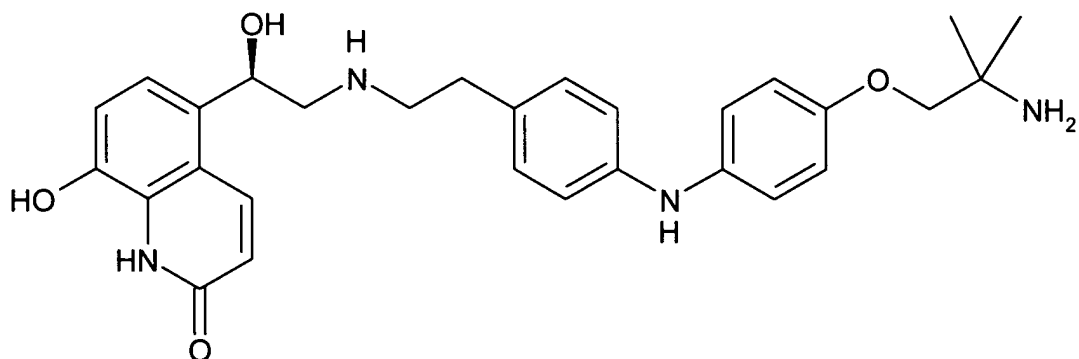
4. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-metóxi cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

15 5. Composto, caracterizado pelo fato de ser di-(4-fenil cinamato) de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

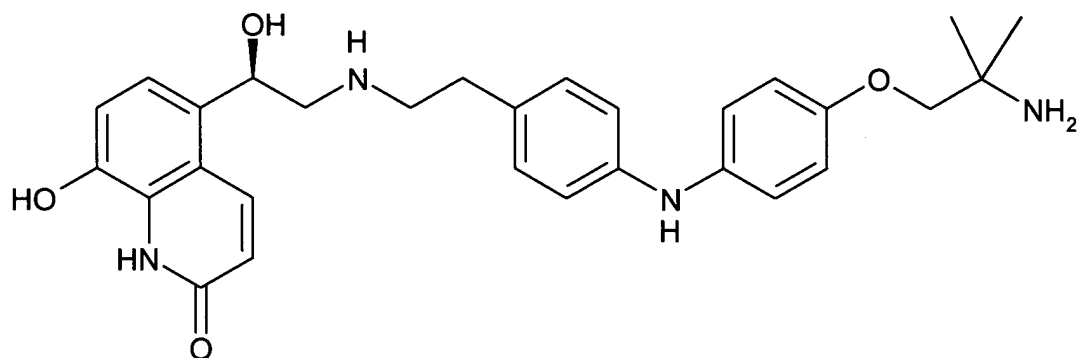
6. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de 4-metil cinamato do composto que é de fórmula:



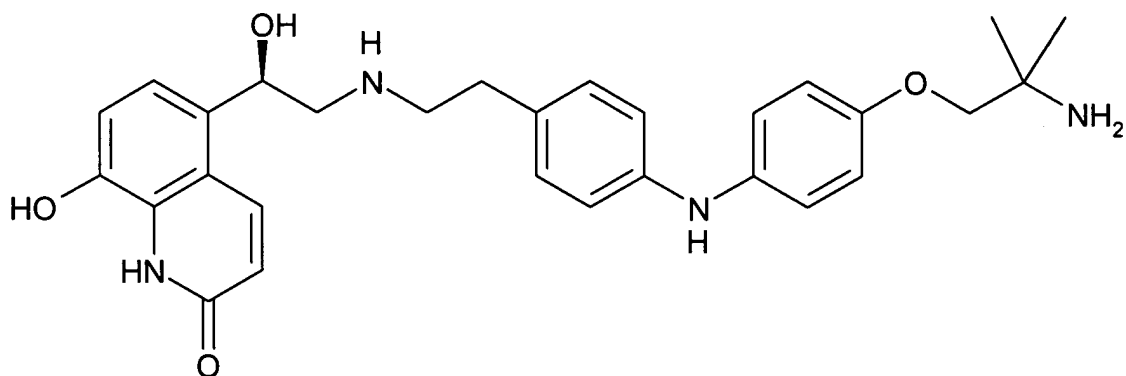
7. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de cinamato do composto que é de fórmula:



8. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de 4-metóxi cinamato do composto que é de fórmula:



5 9. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal 4-fenil cinamato do composto de fórmula:



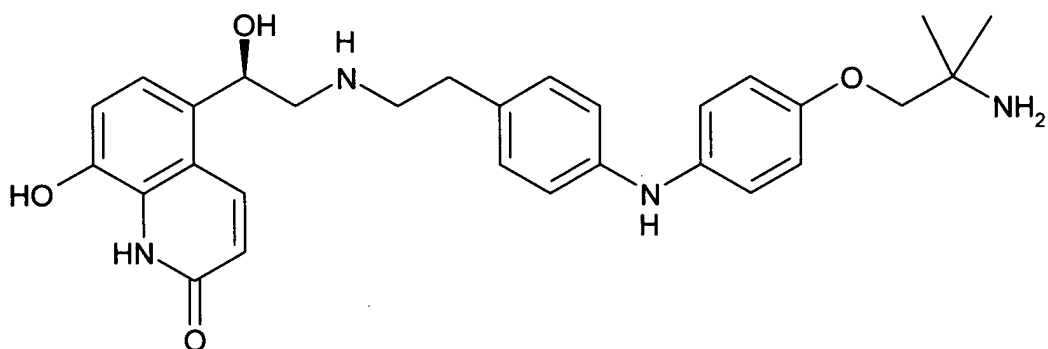
10. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-metil cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

10 11. Composto, caracterizado pelo fato de ser cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

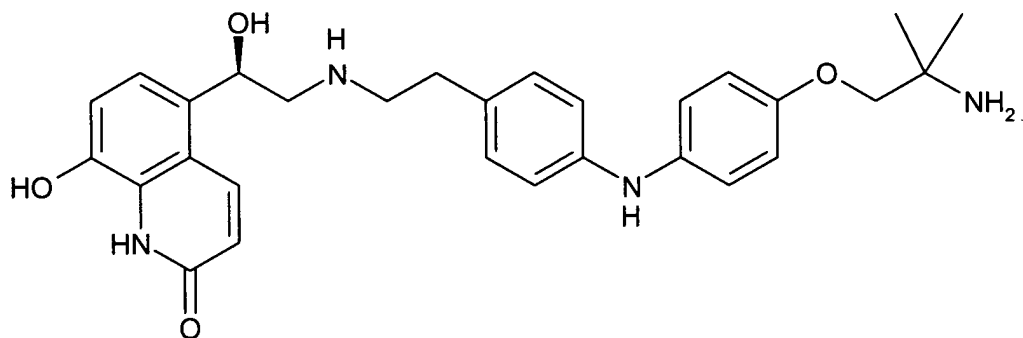
12. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-metóxi cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

13. Composto, caracterizado pelo fato de ser di-4-fenil
5 cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

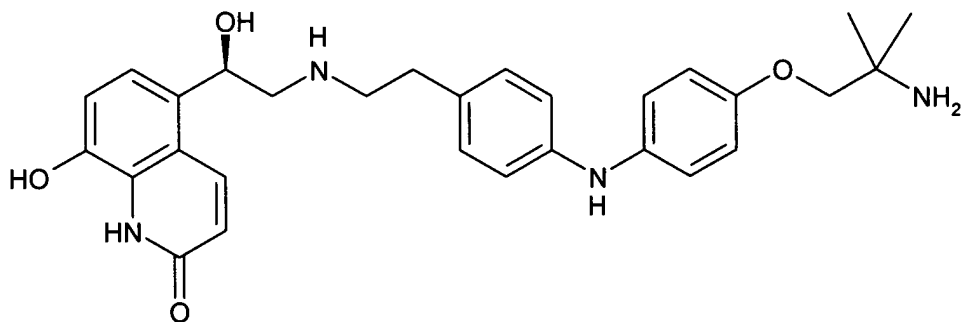
14. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de 4-metil cinamato cristalino que é do composto de fórmula:



15. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de cinamato
10 cristalino do composto de fórmula:

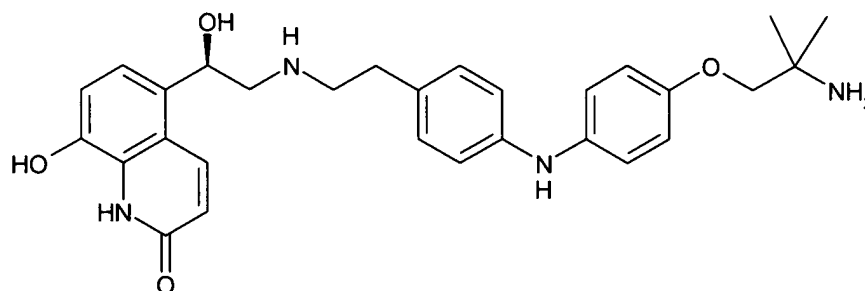


16. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de 4-metóxi cinamato cristalino do composto de fórmula:



17. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de 4-fenil

cinamato cristalino do composto de fórmula:



18. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17 e um carreador ou excipiente farmacologicamente aceitável, e, opcionalmente, um ou mais outros ingredientes terapêuticos.

19. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17 e um ou mais outros ingredientes terapêuticos.

20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica para a qual se indica um agonista seletivo de adreno-receptor β_2 .

21. Método para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica em um mamífero, como um humano, para o qual se indica um agonista seletivo de adreno-receptor β_2 , caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é para uso na terapia médica.

23. Método para preparar um composto cristalino como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que compreende contatar em solução 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona com um ácido selecionado dentre ácido cinâmico, ácido 4-metoxicinâmico, ácido di-(4-fenilcinâmico) e ácido 4-metilcinâmico.

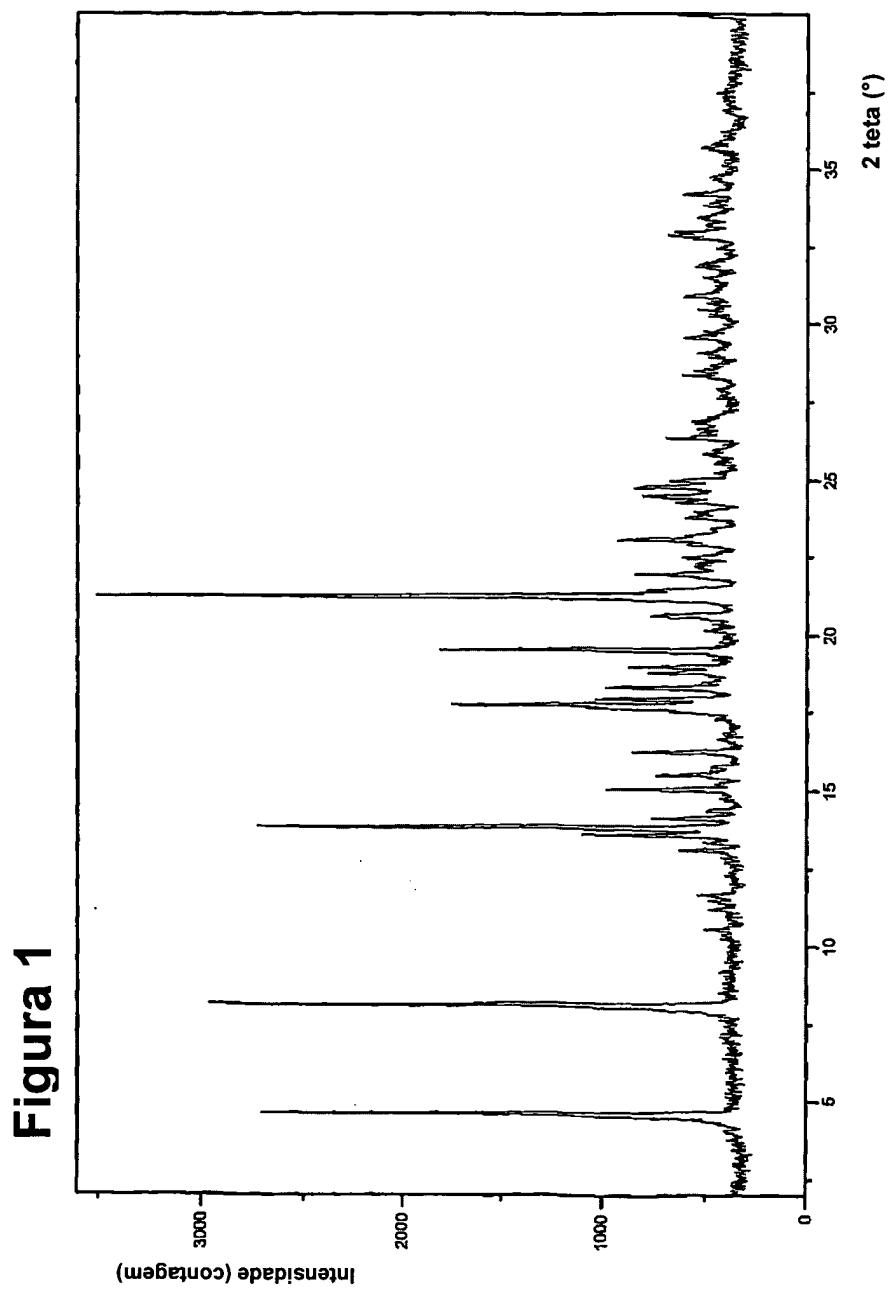


Figura 2

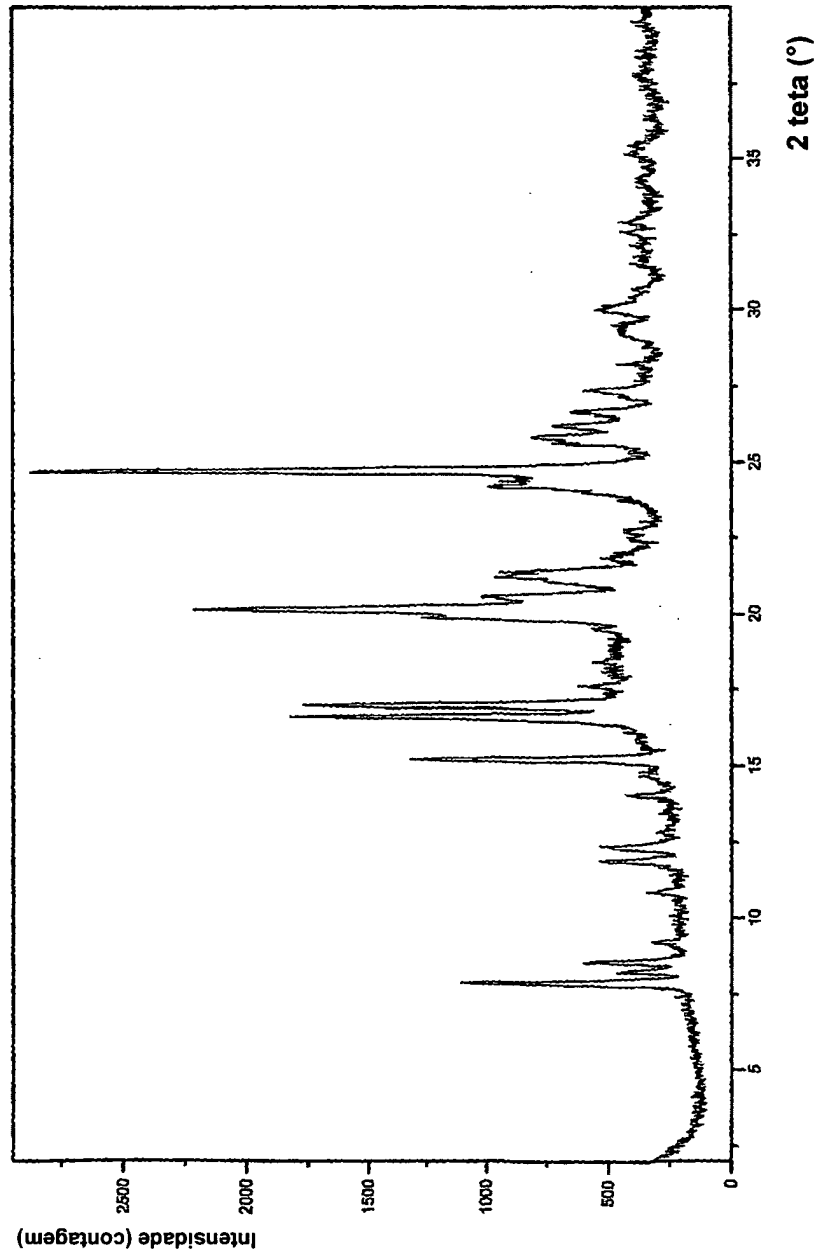


Figura 3

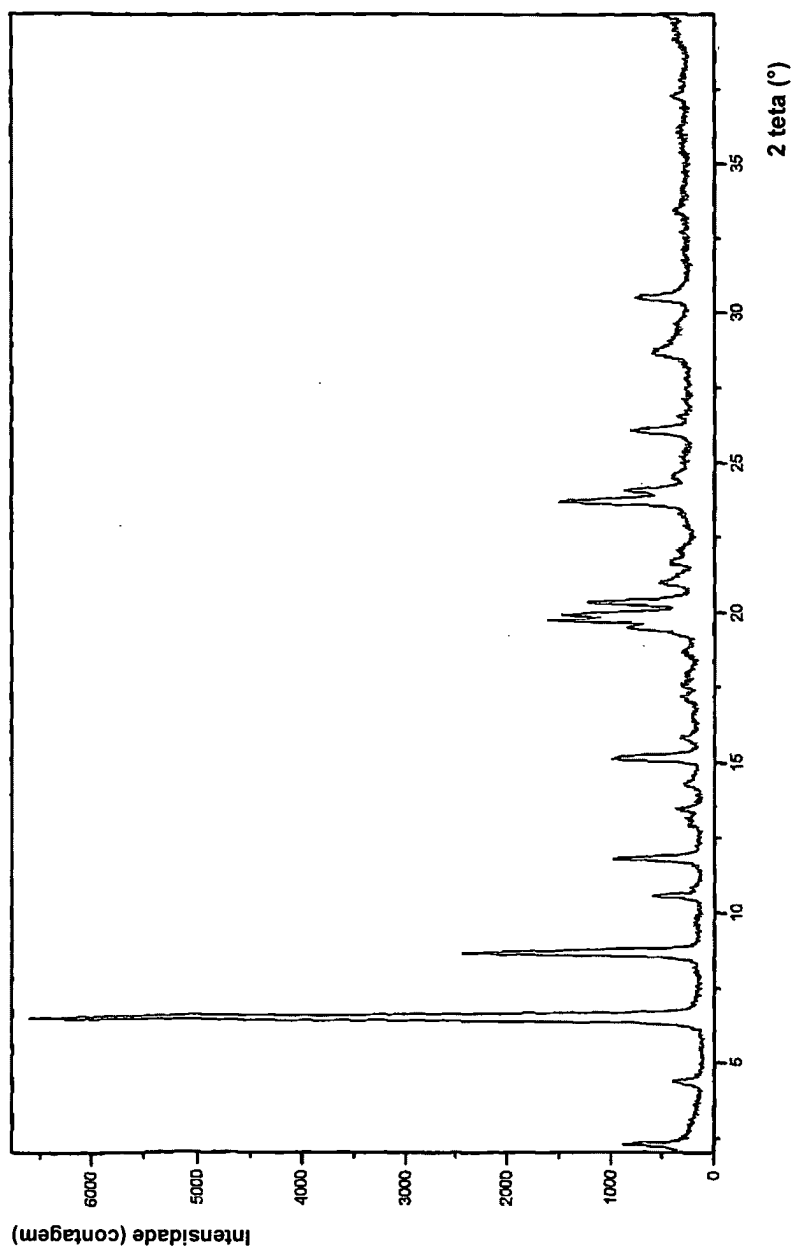


Figura 4

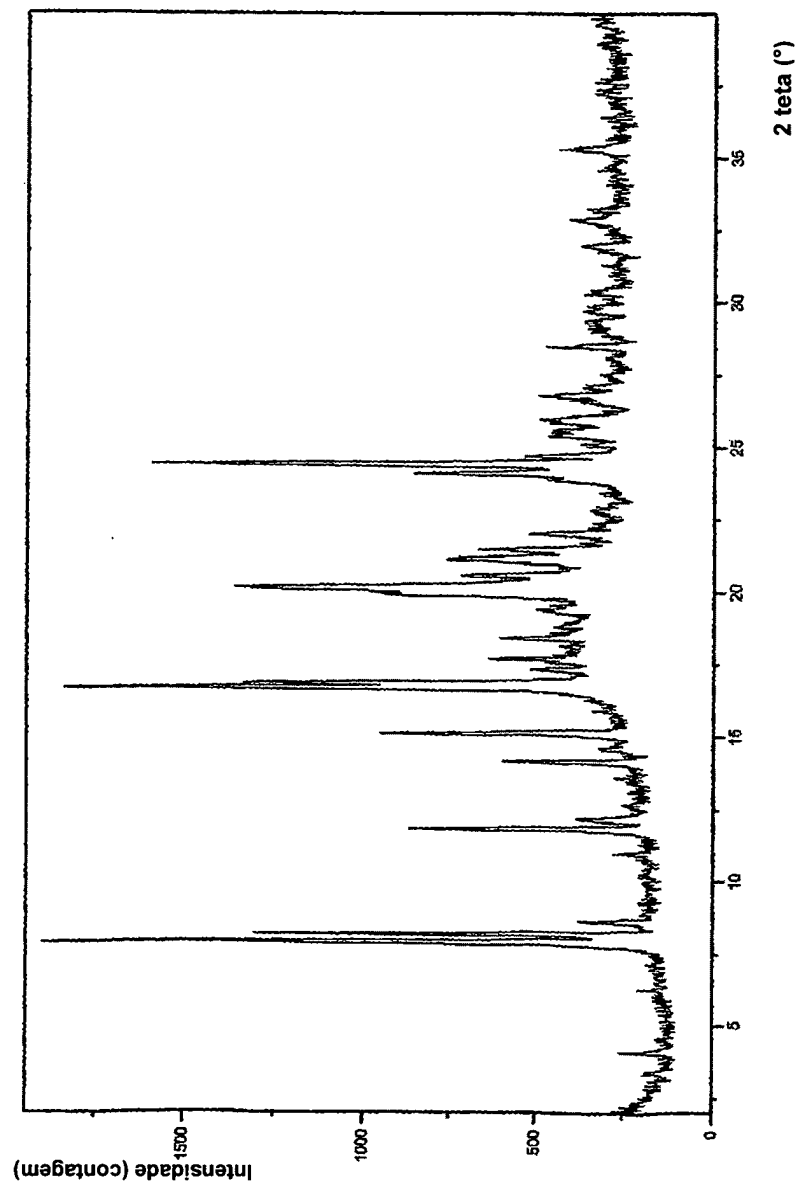
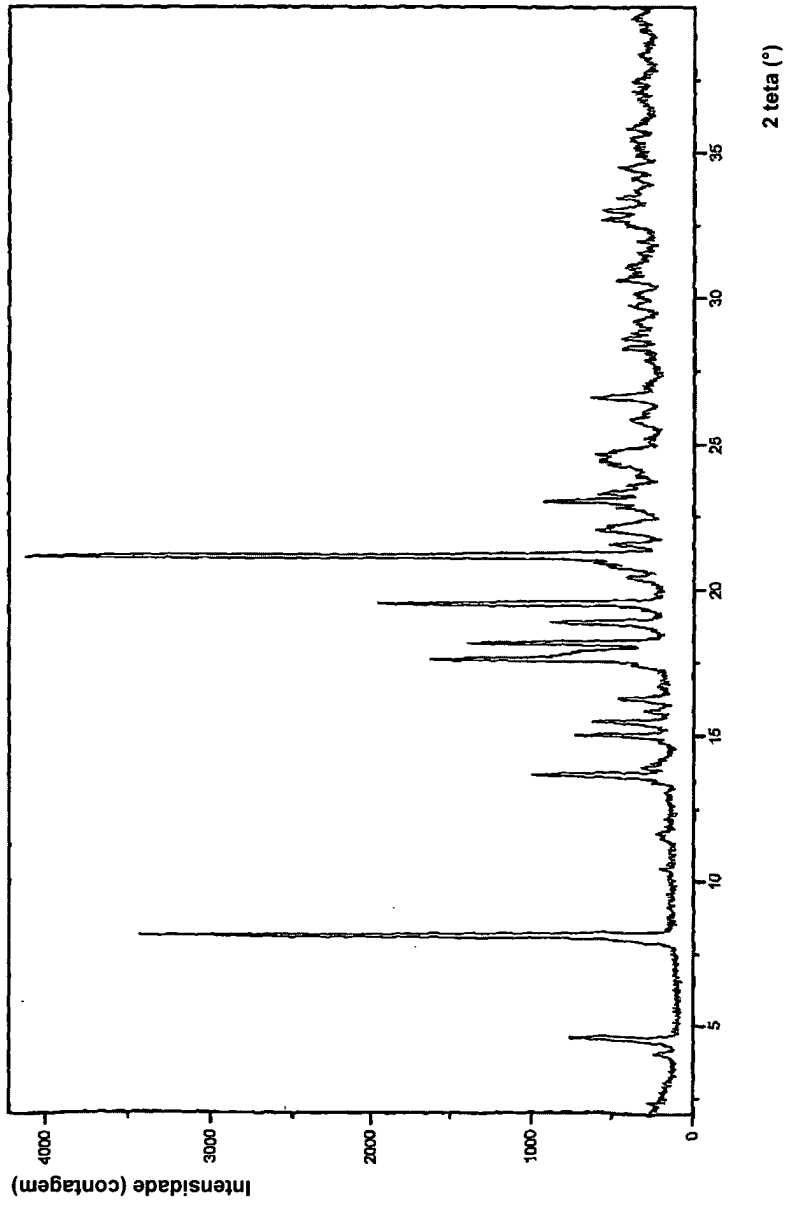


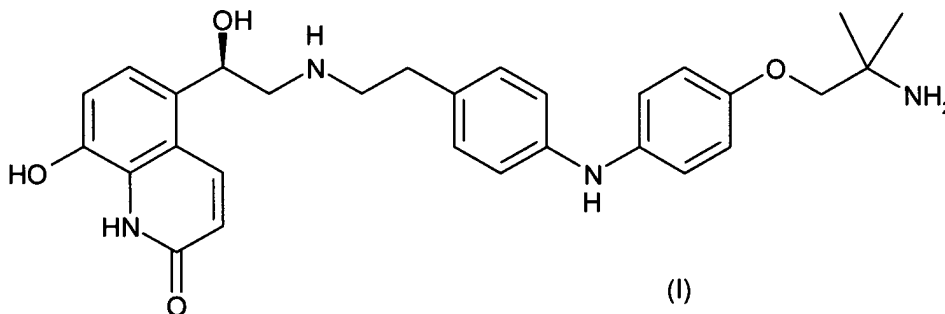
Figura 5



RESUMO

“SAL DO COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO CLÍNICA EM UM MAMÍFERO, E PARA PREPARAR UM COMPOSTO CRISTALINO”

Esta invenção refere-se a sais de cinamato de 5-[(R)-2-(2-
{ 4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenil amino]-fenila }-
etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, que podem ser
ilustrados pela Fórmula estrutural (I).

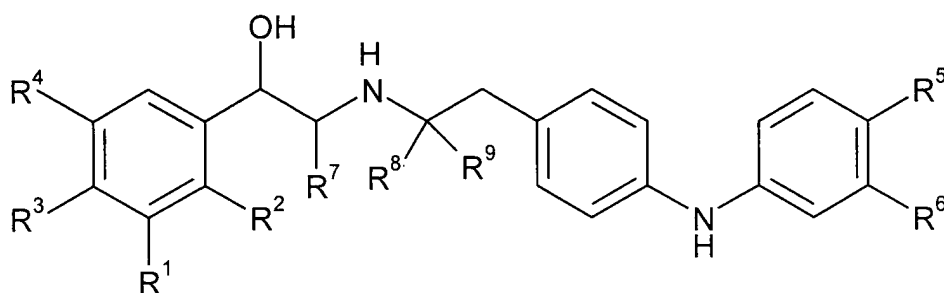


“SAL DO COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO CRISTALINO”

A presente invenção refere-se a sais inéditos de um agonista β_2 adrenérgico. Em particular, a invenção refere-se a sais cristalinos inéditos do composto (A) definido abaixo. Adicionalmente, a invenção proporciona um processo para preparar referidos sais cristalinos do composto (A) e a composições farmacêuticas contendo os mesmos e a seu uso na medicina.

Agonistas de receptores β_2 adrenérgicos reconhecidos como drogas eficazes para o tratamento de doenças pulmonares, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (incluindo bronquite crônica e enfisema). Agonistas de receptores β_2 adrenérgicos também são úteis para tratar parto prematuro, e são potencialmente úteis para tratar distúrbios neurológicos e distúrbios cardíacos.

Pedido de Patente dos Estados Unidos n^o 60/535.784, e US 2005/0159448A1 (protocolo do advogado n^o P-177-US1) descrevem compostos de fórmula:



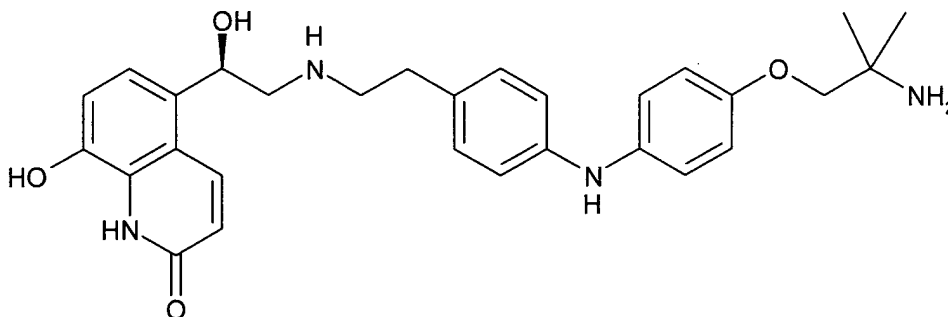
sendo que:

cada um dentre R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, hidroxila, amino, halo, $-\text{CH}_2\text{OH}$ e $-\text{NHCHO}$, ou R^1 e R^2 considerados em conjunto, são selecionados do grupo que consiste de $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{S}-$, e $-\text{SC}(=\text{O})\text{NH}-$;

REIVINDICAÇÕES

1. Sal do composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula

(I):



em que referido sal é selecionado dentre um sal de cinamato,

5 4-metoxicinamato, di-(4-fenilcinamato) e 4-metil cinamato.

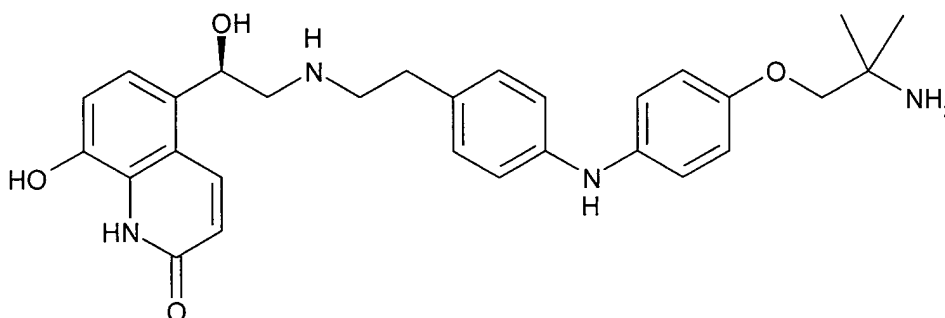
2. Composto, caracterizado pelo fato de ser metil cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

3. Composto, caracterizado pelo fato de ser cinamato de 5-
10 [(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

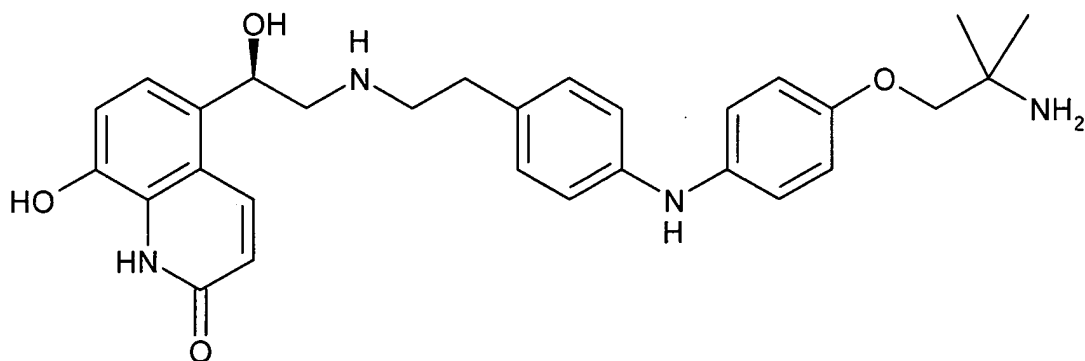
4. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-metóxi cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

15 5. Composto, caracterizado pelo fato de ser di-(4-fenil cinamato) de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

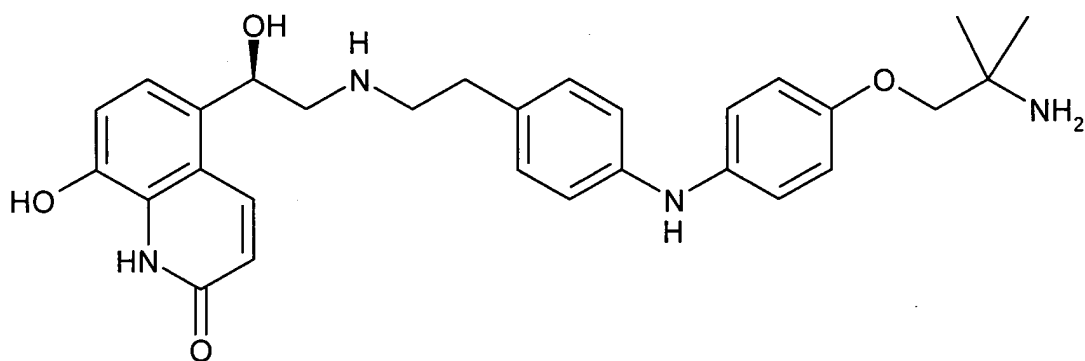
6. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de 4-metil cinamato do composto que é de fórmula:



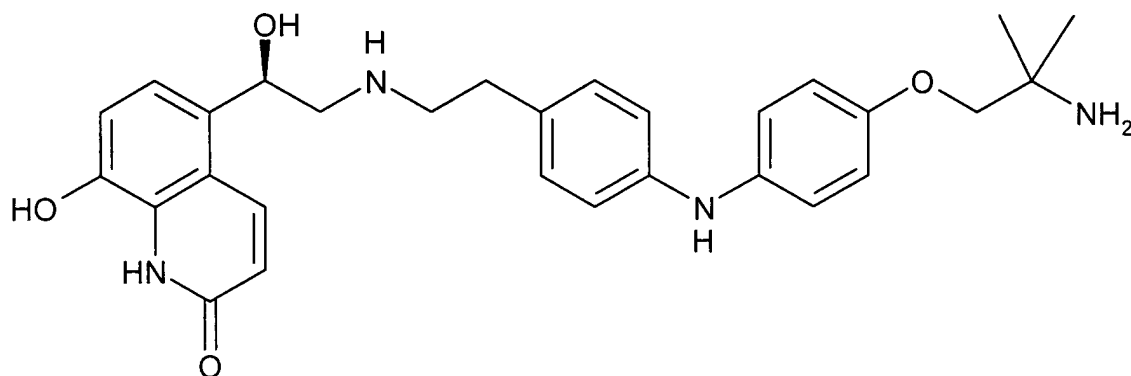
7. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de cinamato do composto que é de fórmula:



8. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de 4-metóxi cinamato do composto que é de fórmula:



5 9. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal 4-fenil cinamato do composto de fórmula:



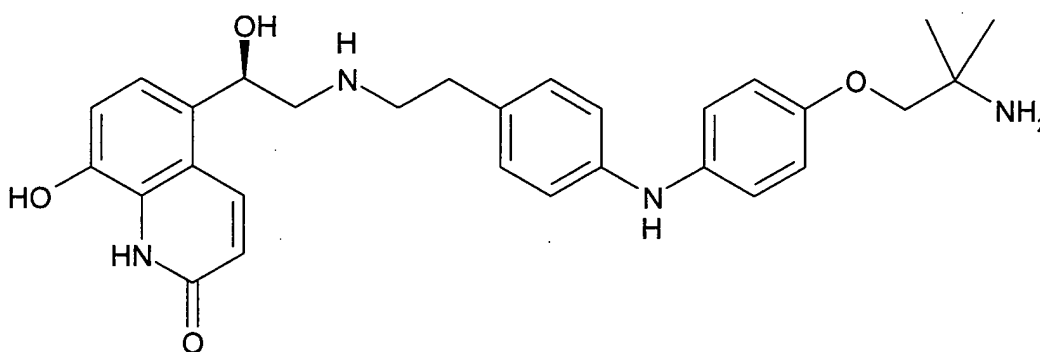
10. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-metil cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

10 11. Composto, caracterizado pelo fato de ser cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

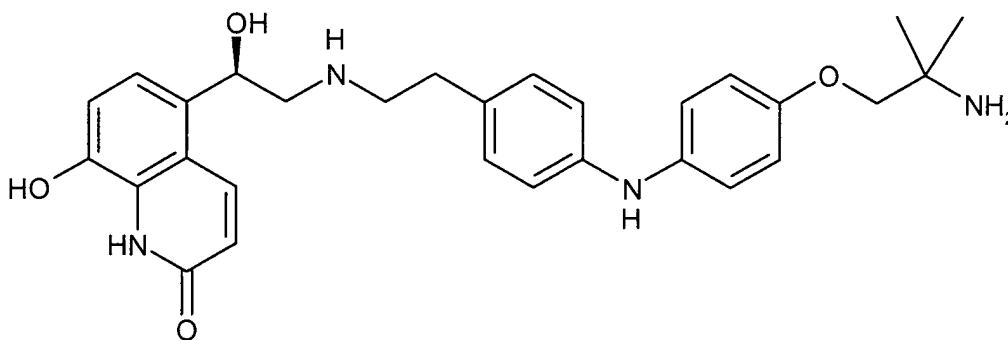
12. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-metóxi cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

13. Composto, caracterizado pelo fato de ser di-4-fenil
5 cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona cristalino.

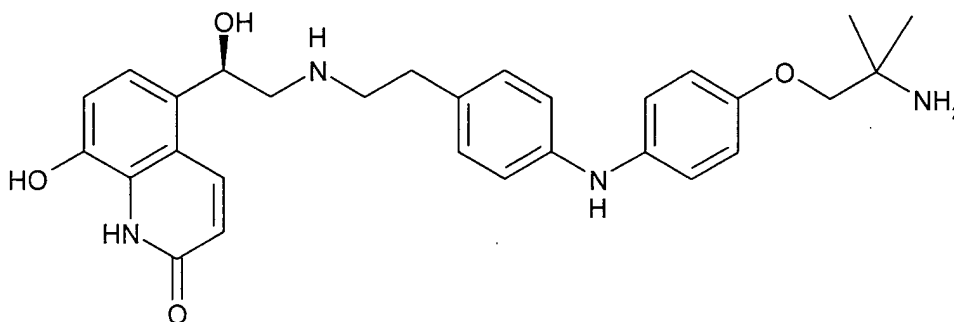
14. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de 4-metil cinamato cristalino que é do composto de fórmula:



15. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de cinamato
10 cristalino do composto de fórmula:

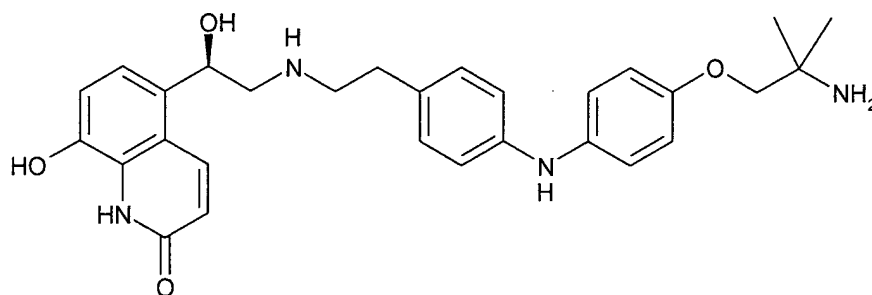


16. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de 4-metóxi cinamato cristalino do composto de fórmula:



17. Composto, caracterizado pelo fato de ser sal de 4-fenil

cinamato cristalino do composto de fórmula:



18. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17 e um carreador ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e, opcionalmente, um ou mais outros ingredientes terapêuticos.

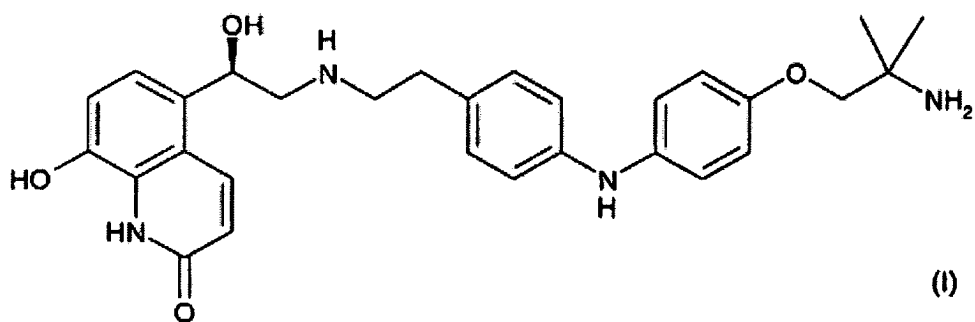
19. Combinação, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17 e um ou mais outros ingredientes terapêuticos.

20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica para a qual se indica um agonista seletivo de adreno-receptor β_2 .

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é para uso na terapia médica.

22. Método para preparar um composto cristalino como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que compreende contatar em solução 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona com um ácido selecionado dentre ácido cinâmico, ácido 4-metoxicinâmico, ácido di-(4-fenilcinâmico) e ácido 4-metilcinâmico.

PI0606 712-3



(I)

RESUMO

“SAL DO COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO CRISTALINO”

5 Esta invenção refere-se a sais de cinamato de 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenila}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, que podem ser ilustrados pela Fórmula estrutural (I).

