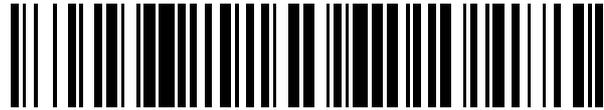


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 569**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/5025** (2006.01)

**A61P 19/00** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2007 E 07712727 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 1991548**

54 Título: **Sal de un antagonista de CD80**

30 Prioridad:

**22.02.2006 GB 0603522**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**20.03.2014**

73 Titular/es:

**MEDIGENE AG (100.0%)  
Lochhamer Strasse 11  
82152 Planegg/Martinsried , DE**

72 Inventor/es:

**MATTHEWS, IAN, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 449 569 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

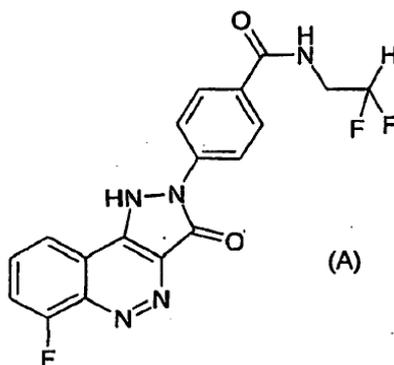
## DESCRIPCION

Sal de un antagonista de CD80

La presente invención se refiere a la sal de colina del compuesto antagonista de CD80 4-(6-fluor-3-oxo-1,3-dihidropirazol[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluor-etil)-benzamida.

## 5 Antecedentes de la invención

La solicitud de patente internacional No. WO 2004/081011 se refiere a una clase de compuestos que incluye (inter alia) el compuesto 4-(6-fluor-3-oxo-1,3-dihidropirazol[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluor-etil)-benzamida, que tiene la fórmula estructural (A):



- 10 Los compuestos descritos en WO 2004/081011 son antagonistas de CD80, capaces de inhibir las interacciones entre CD80 y CD28 y, por tanto, útiles para inmuno-inhibición, por ejemplo en el tratamiento de artritis reumatoide. El compuesto (A), en forma del ácido libre, es pobremente soluble en agua. En general, una buena solubilidad en agua es una característica deseable en un compuesto destinado a administración oral o administración parenteral o tópica en un vehículo a base de agua, como un producto farmacéutico. La WO 2004/081011 también se refiere a sales de la clase de compuestos de la cual el compuesto (A) es un miembro. Sin embargo, no todas las sales del compuesto
- 15 tienen una solubilidad acuosa suficiente mejorada con respecto al ácido libre para que sean formas administrables de manera conveniente por vía oral, o bien a base de una solución acuosa, del compuesto.

## Breve descripción de la invención

- 20 Esta invención está basada en el hallazgo de que la sal de colina del compuesto (A) tiene la buena solubilidad acuosa deseada.

## Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona la sal de colina de 4-(6-fluor-3-oxo-1,3-dihidropirazol[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluor-etil)-benzamida de la fórmula (A) anterior.

- 25 Las composiciones farmacéuticas administrables por vía oral que comprenden dicha sal de colina y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable forman también un aspecto de la invención.

Las soluciones acuosas inyectables de dicha sal de colina y las composiciones en forma líquida o de crema a base de agua aplicables por vía tópica que contienen dicha sal de colina forman otro aspecto de la invención.

- 30 Las composiciones administrables por vía oral pueden encontrarse en forma de comprimidos, cápsulas, pellets, polvos, gránulos, sellos o preparados en forma líquida o gel. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en una forma de presentación de dosis unitarias y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes ligantes por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de comprimidos por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes por ejemplo almidón de patata o agentes humectantes aceptables tal como laurilsulfato sódico. Los comprimidos pueden estar revestidos
- 35 de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica tradicional. Los preparados líquidos para administración oral pueden encontrarse en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o bien pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichos preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales tales

5 como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, grasas comestibles hidrogenadas de gelatina; agentes emulsionantes como por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, tal como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

10 Para la aplicación tópica a la piel, el fármaco puede estar constituido como una crema, loción o ungüento. Las formulaciones en forma de crema o ungüento que pueden ser empleadas para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo como se describe en libros de texto clásicos de productos farmacéuticos tal como la British Pharmacopoeia.

El ingrediente activo puede también ser administrado por vía parenteral en un medio estéril, por inyección o infusión. Dependiendo del vehículo y de la concentración usada, el fármaco puede ser suspendido o disuelto en el vehículo. Convenientemente, en el vehículo se pueden disolver adyuvantes tales como agentes anestésicos locales, conservantes y agentes tampón.

15 La preparación de la sal de colina de la invención y la solubilidad acuosa de la misma se describen adicionalmente en el siguiente ejemplo.

**Ejemplo:**

Se preparó 4-(6-fluor-3-oxo-1,3-dihidropirazol[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluor-etil)-benzamida y se formó su sal de colina (es decir sal de (2-hidroxietil)-trimetilamonio) como sigue:

20 Preparación de N-(2,2-difluor-etil)-4-(6-fluor-3-oxo-1,3-dihidro-pirazol[4,3-c]cinolin-2-il)-benzamida

25 Un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, condensador de reflujo y burbujeador de gas se cargó con ácido 4-(6-fluor-3-oxo-1,3-dihidro-pirazol[4,3-c]cinolin-2-il)-benzoico (12,9 g) preparado como en el ejemplo 5 de WO 2004/081011. Se añadió lentamente cloruro de tionilo (65 ml). Se aplicó una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo. Tras el calentamiento se observó desprendimiento de gas el cual fue atrapado en un lavador. Cuando cesó el desprendimiento de gas (después de 2 h aproximadamente), la mezcla había cambiado de color desde una suspensión de color rojo anaranjado a una suspensión de color rojo oscuro y se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo vacío y el sólido de color rojo obtenido fue azeotropado con tolueno (50 ml). Se obtuvo un sólido de color rojo oscuro el cual se recibió en DMA anhidra (65 ml) para proporcionar una solución de color rojo oscuro. Se mezcló diisopropiletilamina (12,9 g, 17,4 ml) con 2,2-difluoraminoetano (3,24 g, 2,76 ml) y se añadió gota a gota a la solución durante 4-5 minutos. Se observó una exotermia. La mezcla se agitó a temperatura ambiente.

35 La mezcla de reacción se enfrió con 0,5 M HCl (150 ml) para proporcionar una suspensión de color rojo oscuro. Los sólidos fueron recogidos por filtración y lavados con algo de agua. El sólido se trituró con metanol (250 ml) durante 1 h aproximadamente a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con metanol. El sólido fue entonces triturado con acetona (250 ml) durante 1 h aproximadamente a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetona. El sólido fue finalmente triturado con acetato de etilo (250 ml) durante 45 min aproximadamente, se filtró y se lavó con acetato de etilo.

40 El producto (aproximadamente 8 g) se recibió en 10 ml aproximadamente de DMA para proporcionar una solución espesa de color rojo oscuro. Se añadieron metanol (150 ml) y acetona (150 ml) y el precipitado se recogió por filtración.

LC-MS: Un pico del producto requerido. El análisis QC de este material mostró una pureza de 91,6%.

Preparación de 2-[4-(2,2-difluor-etilcarbamoil)-fenil]-6-fluor-2H-pirazol[4,3-c]cinolin-3-olato-(2-hidroxi-etil)-trimetilamonio

45 Un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético se cargó con N-(2,2-difluor-etil)-4-(6-fluor-3-oxo-1,3-dihidro-pirazol[4,3-c]cinolin-2-il)-benzamida (2,50 g). El sólido se suspendió en metanol (25 ml) y se añadió gota a gota hidróxido de colina (782 mg, 1,74 ml, 45% p/p en metanol). Tras la adición se formó una solución limpia de color rojo oscuro. La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para proporcionar un aceite de color marrón oscuro. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y se obtuvo un sistema de dos fases. Después de la sonicación el aceite de color marrón llegó a espesar y comenzó a solidificar. El sólido se disgregó y se añadió alcohol isopropílico (30 ml) y la mezcla se calentó a 65-70° C. Se obtuvo una suspensión. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (aproximadamente 100 ml). Los sólidos fueron recogidos por filtración y lavados con acetato de etilo (50 ml). El sólido se secó bajo vacío.

## ES 2 449 569 T3

LC-MS: Sólido aislado; un pico principal [M+H]<sup>+</sup> 388, pureza 95%.

La sal sólida consistió en un polvo basto de color marrón, 2,26 g, 4,61 mmol, 71%, Punto de fusión: 172, 130° C, descomposición.

5 El producto fue purificado adicionalmente por recristalización, como sigue: la sal se mezcló con etanol y se calentó a reflujo, se agitó durante 20 min y se filtró en caliente. La solución etanólica filtrada se calentó a reflujo, luego se enfrió a 5° C aproximadamente y se agitó durante 1 h. La solución fue entonces filtrada, lavada con etanol y heptano y secada hasta peso constante.

10 La solubilidad de la sal de colina de N-(2,2-difluor-etil)-4-(6-fluor-3-oxo-1,3-dihidro-pirazol[4,3-c]cinolin-2-il)-benzamida en agua y etanol se ensayó en el siguiente ensayo. La solubilidad es de la forma no de sal (ácido libre) de N-(2,2-difluor-etil)-4-(6-fluor-3-oxo-1,3-dihidro-pirazol[4,3-c]cinolin-2-il)-benzamida y de otras diversas sales de la misma se ensayaron también en el mismo ensayo:

### Ensayo de solubilidad

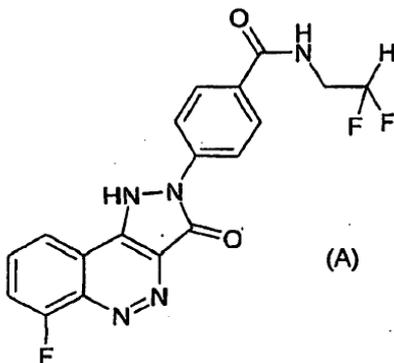
15 En un vial se pesaron 10 mg de compuesto del ensayo y se añadió 1 ml de disolvente. En el caso de que la muestra se disolviera inmediatamente, como se pone de manifiesto por la formación de una solución limpia, se añadió más cantidad del material de ensayo y el vial fue sonicado durante 15 min. Este procedimiento se repitió hasta que no pudo disolverse más cantidad del compuesto del ensayo, como se pone de manifiesto por la formación de una suspensión. El vial conteniendo la suspensión fue entonces sonicado durante 15 min y colocado en un sacudidor a 25° C/60% de humedad relativa durante 24 h. Una vez retirada del sacudidor, la muestra fue centrifugada y el sobrenadante fue analizado por HPLC. Los resultados se ofrecen en la tabla I.

Sal de ensayo	Solubilidad (mg/ml) en agua	Solubilidad (mg/ml) en etanol
Ninguna (ácido libre)	<0,5	2,1
Colina	>51	>21
Potasio	<5	<5
Sodio	<5	7,1
Magnesio	<5	<5
Lisina	<5	<5
Arginina	<5	<5

20

REIVINDICACIONES

1. La sal de colina de 4-(6-fluor-3-oxo-1,3-dihidropirazol[4,3-c]cinolin-2-il)-N-(2,2-difluor-etil)-benzamida de fórmula (A):



5

2. Una composición farmacéutica administrable por vía oral que contiene la sal de colina reivindicada en la reivindicación 1 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Una solución acuosa inyectable de dicha sal de colina reivindicada en la reivindicación 1.
4. Una composición en forma líquida o crema de base acuosa aplicable por vía tópica que contiene la sal de colina reivindicada en la reivindicación 1.

10