



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

(21) **PI 0712483-0 A2**

(22) Data de Depósito: 08/06/2007
(43) Data da Publicação: 28/08/2012
(RPI 2173)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/14
A61K 31/4709
A61P 25/16
A61P 25/18
A61P 25/28

(54) **Título:** SAIS DE ÁCIDO CLORÍDRICO DE 6-METÓXI-8-[4-1-(5-FLÚOR)-QUINOLIN-8-IL-PIPERIDIN-4-IL]-PIPERAZIN-1-IL]-QUINOLINA

(30) **Prioridade Unionista:** 09/06/2006 US 60/812,168

(73) **Titular(es):** Wyeth

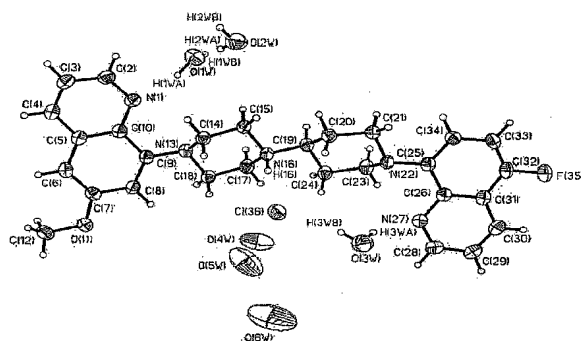
(72) **Inventor(es):** James Jacob Bicksler, Jean Schmid

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007013497 de 08/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/146115de 21/12/2007

(57) **Resumo:** Patente de Invenção: SAIS DE ÁCIDO CLORÍDRICO DE 6-METÓXI-8-[4-(1-(5-FLÚOR)-QUINOLIN-8-IL-PIPERIDIN-4-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-QUINOLINA. A presente invenção refere-se a sal de ácido clorídrico e formas cristalinas do agente de ligação de 5-HT_{1A} 6-metóxi-8-[4-1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-quinolina, bem como composições farmacêuticas do mesmo, e métodos de uso do mesmo.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SAIS DE ÁCIDO CLORÍDRICO DE 6-METÓXI-8-[4-(1-(5-FLÚOR)-QUINOLIN-8-IL)-PIPERIDIN-4-IL]-PIPERAZIN-1-IL]-QUINOLINA".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a um sal de cloridrato do agente de ligação de 5-HT_{1A} 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina, bem como uma forma cristalina do mesmo, composições farmacêuticas do mesmo, e métodos de uso do mesmo.

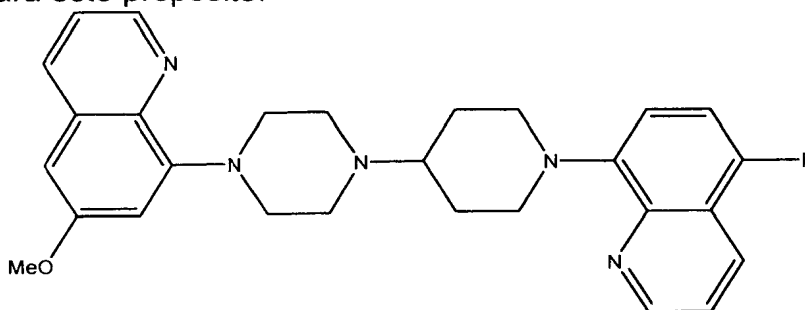
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Derivados de N-aril-piperazina são conhecidos por ligarem a 5-HT_{1A} receptores e são úteis como agentes farmacêuticos para o tratamento de vários distúrbios do sistema nervoso central (SNC) tais como distúrbios cognitivos, distúrbios de ansiedade, e depressão. Vide, por exemplo, Childers, et al., *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 3467; e as Patentes dos Estados Unidos Nos. 6.465.482; 6.127.357; 6.469.007; e 6.586.436, bem como a Patente Internacional No. WO 97/03982. Entre estes, foi visto que alguns compostos de N-aril-piperazina-piperidina, incluindo 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina (vide a Fórmula I), a qual é descrita na Patente Internacional No. WO 2006/135839 modulam a atividade do 5-HT_{1A} receptor e são úteis, por exemplo, para reforçar a cognição, tratar ansiedade, e tratar depressão, entre outros distúrbios do SNC.

25 Compostos de fármacos são tipicamente combinados com outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis para formar composições adequadas para um modo de administração desejado. Formulações sólidas frequentemente requerem que o composto do fármaco tenha características de estado sólido elaborável tais como estabilidade ao calor e umidade, facilidade de manuseio, e outras características que facilitam a preparação de formas de dosagens sólidas. Ao mesmo tempo, boa solubilidade em água, a qual frequentemente se traduz em boa biodisponibilidade, também é desejada. Por conseguinte, há uma necessidade existente de formas sólidas mais estáveis e mais solúveis de moléculas de fármacos existentes. O sal e formas cristalinas de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-

30

piperazin-1-il]-quinolina descritos aqui, neste requerimento de patente, são dirigidos para este propósito.



I

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona, entre outros, sais de ácido clorídrico de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il)-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina.

A presente invenção proporciona adicionalmente uma forma cristalina de um sal de ácido monoidroclórico de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il)-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina.

A presente invenção proporciona adicionalmente métodos para preparar os sais de ácido clorídrico or forma cristalina descrito aqui, neste requerimento de patente.

A presente invenção proporciona adicionalmente composições compreendendo the sais de ácido clorídrico or forma cristalina descrito aqui, neste requerimento de patente.

A presente invenção proporciona adicionalmente métodos para tratar doenças associadas com 5-HT_{1A} administrando a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal ou forma cristalina descrito aqui, neste requerimento de patente, ou composição do mesmo.

A presente invenção proporciona adicionalmente um sal ou forma cristalina, ou composição do mesmo, descrito aqui, neste requerimento de patente, para uso em terapia.

A presente invenção proporciona adicionalmente uso de um sal ou forma cristalina, ou composição do mesmo, descrito aqui, neste requerimento de patente, para a preparação de um medicamento para uso em tera-

pia.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 representa elipsóides de probabilidade para hexaiidrato de monoidrocloreto de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina conforme determinado por cristalografia de raios X de cristal único.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção proporciona, entre outros, sais de ácido clorídrico, incluindo o sal de ácido mono-clorídrico, do composto 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina (vide a Fórmula I acima) os quais podem modular o receptor de 5-HT_{1A} e é útil no tratamento de distúrbios do SNC. Os sais da invenção podem ser cristalinos, amorfos, ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o sal é um sal de ácido monoidroclórico ou sal de tris(clorídrico ácido). Em modalidades adicionais, o sal de ácido clorídrico é hidratado, tal como um diidrato ou hexaiidrato. Em modalidades adicionais, sal de monoidrocloreto cristalino é caracterizado como tendo uma forma cristalina particular, tal como descrito aqui, neste requerimento de patente.

A expressão "sal de ácido clorídrico de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina" ou "sal de ácido clorídrico da invenção" pretende se referir a qualquer sal de HCl de base livre de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina incluindo mono-, bis-, tris- e outros sais. A expressão também pretende incluir hidratos de quaisquer dos sais incluindo, por exemplo, semi-, mono-, di-, tri-, tetra-, hexa- e outros hidratos. Métodos para determinar o teor de ácido e água / solvente de sais são rotina na técnica e incluem, por exemplo, análise elemental, NMR, cristalografia de raios X de cristal único, técnicas eletroquímicas, análise termogravimétrica (TGA), e similares.

Sais de ácido clorídrico de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina possuem numerosas vantagens em relação à forma de base livre. Por exemplo, a base livre tem solubilidade relativamente pobre em meio aquoso (cerca de 0,4 µg/mL) mesmo na presen-

ça de tensoativos, indicando biodisponibilidade pobre potencial. Em contraste, um sal de cloridrato é mais solúvel em água do que a base livre, e tem biodisponibilidade aprimorada em relação à base livre. Outras vantagens de um sal de cloridrato incluem sua cristalinidade que auxilia na preparação de API substancialmente puro e facilita o manuseio. Sais de ácido clorídrico hidratado também são vantajosos em que sua preparação não necessitaria rigorosamente de condições anídricas para sua preparação deste modo facilitando muito a produção em larga escala.

Métodos para preparar os sais da invenção incluem quaisquer de uma variedade de técnicas de rotina na técnica. Por exemplo, 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina de base livre pode ser combinada em solução com ácido clorídrico e o sal é então precipitado. As quantidades relativas da base livre e ácido podem variar dependendo do sal desejado. Por exemplo, a proporção molar de base livre para ácido pode ser cerca de 1:1 de modo a preparar um sal de ácido monoidroclórico, cerca de 1:2 para um sal bis(clorídrico ácido), ou cerca de 1:3 para um sal de tris(clorídrico ácido). Como o sal é tipicamente mais solúvel em solventes polares tais como água do que a base livre, a base livre e ácido clorídrico podem ser combinados em um sistema solvente fracamente polar ou não-polar de tal modo que sal recém formado prontamente precipite da solução. Opcionalmente, antissolvente pode ser adicionado à solução contendo o sal para induzir precipitação. Em algumas modalidades, a base livre e ácido clorídrico são combinados em um sistema solvente contendo um álcool tal como metanol. Em modalidades adicionais, o sal é precipitado por adição de antissolvente tal como um éter. Onde sais hidratados são desejados, água pode ser adicionada a ou tornada parte da solução antes de ou durante a formação de sal.

Em um aspecto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina do sal de ácido monoidroclórico de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina a qual é caracterizada por ter um grupamento de espaço monoclinico. Em algumas modalidades, o grupamento de espaço monoclinico é P2(1)/c (No. 14). Em modalidades adi-

cionais, a forma cristalina tem parâmetros de unidade celular como se segue: $a = 14,4 \text{ \AA}$; $b = 7,6 \text{ \AA}$; $c = 28,6 \text{ \AA}$; e $\beta = 107,1^\circ$. Em modalidades adicionais, o sal de ácido monoidroclórico tendo o grupamento de espaço e unidade celular acima é um hidrato, tal como um hexaídrato. Em ainda modalidades adicionais, a forma cristalina tem coordenadas atômicas substancialmente conforme proporcionado na Tabela 2 e/ou extensões de ligação e ângulos de ligação substancialmente conforme proporcionado nas Tabelas 3 e 4. Uma descrição da caracterização desta forma cristalina é proporcionada nos Exemplos.

10 Métodos para preparar a forma cristalina da invenção incluem precipitar monoidrocloreto de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina a partir de uma solução aquosa. Em algumas modalidades, a solução aquosa pode conter solventes orgânicos tais como um álcool (por exemplo, etanol). Por exemplo, a proporção em volume de
15 água para álcool pode ser cerca de 1:1 a cerca de 1:10, cerca de 1:1 a cerca de 1:5, cerca de 1:1 a cerca de 1:4, ou cerca de 1:3. Pode ser realizada precipitação por quaisquer meios adequados incluindo reduzir a temperatura da solução, reduzir o volume da solução (por exemplo, por evaporação), adição de antissolvente (por exemplo, diretamente, por difusão de vapor, ou por
20 difusão de camada), ou qualquer combinação dos mesmos. Depois de isolamento, a forma cristalina precipitada pode ser submetida a secagem para remover um ou mais solventes residuais. Em algumas modalidades, a forma cristalina precipitada é submetida a secagem a vácuo em temperatura moderadamente elevada tal como a partir de cerca de 30 a cerca de 55 °C, cerca
25 de 35 a cerca de 50 °C, cerca de 40 a cerca de 50 °C, ou cerca de 45 °C.

Composições

A presente invenção proporciona adicionalmente composições contendo um sal de ácido clorídrico ou forma cristalina da invenção e um ou mais ingredientes diferentes. Em algumas modalidades, a composição contém no mínimo cerca de 50%, no mínimo cerca de 70%, no mínimo cerca de
30 80%, no mínimo cerca de 90%, no mínimo cerca de 95%, no mínimo cerca de 97%, no mínimo cerca de 98,0%, no mínimo cerca de 98,1%, no mínimo

cerca de 98,2%, no mínimo cerca de 98,3%, no mínimo cerca de 98,4%, no mínimo cerca de 98,5%, no mínimo cerca de 98,6%, no mínimo cerca de 98,7%, no mínimo cerca de 98,8%, no mínimo cerca de 98,9%, no mínimo cerca de 99,0%, no mínimo cerca de 99,1%, no mínimo cerca de 99,2%, no mínimo cerca de 99,3%, no mínimo cerca de 99,4%, no mínimo cerca de 99,5%, no mínimo cerca de 99,6%, no mínimo cerca de 99,7%, no mínimo cerca de 99,8%, ou no mínimo cerca de 99,9% em peso de um sal de ácido clorídrico 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina. Em algumas modalidades, o sal é um sal de ácido monoidroclórico ou um sal de tris(ácido clorídrico).

Em algumas modalidades, a composição contém no mínimo cerca de 50%, no mínimo cerca de 70%, no mínimo cerca de 80%, no mínimo cerca de 90%, no mínimo cerca de 95%, no mínimo cerca de 97%, no mínimo cerca de 98,0%, no mínimo cerca de 98,1%, no mínimo cerca de 98,2%, no mínimo cerca de 98,3%, no mínimo cerca de 98,4%, no mínimo cerca de 98,5%, no mínimo cerca de 98,6%, no mínimo cerca de 98,7%, no mínimo cerca de 98,8%, no mínimo cerca de 98,9%, no mínimo cerca de 99,0%, no mínimo cerca de 99,1%, no mínimo cerca de 99,2%, no mínimo cerca de 99,3%, no mínimo cerca de 99,4%, no mínimo cerca de 99,5%, no mínimo cerca de 99,6%, no mínimo cerca de 99,7%, no mínimo cerca de 99,8%, ou no mínimo cerca de 99,9% em peso de monoidrocloreto de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina, tendo uma forma cristalina caracterizada por grupamento de espaço monoclinico P2(1)/c (No. 14) tendo parâmetros de unidade celular: $a = 14,4 \text{ \AA}$; $b = 7,6 \text{ \AA}$; $c = 28,6 \text{ \AA}$; e $\beta = 107,1^\circ$. Em modalidades adicionais, o sal de ácido monoidroclórico tendo o grupamento de espaço e unidade celular acima é um hidrato, tal como um hexaiidrato.

Em algumas modalidades, a composição é uma composição farmacêutica a qual contém no mínimo um sal ou forma cristalina da invenção e no mínimo um veículo farmacêuticamente aceitável. Em modalidades adicionais, a composição é uma composição farmacêutica a qual contém no mínimo um ingrediente farmacêutico ativo o qual é 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-

quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina monoidrocloreto ou tris(cloridrato), ou hidrato do mesmo, e no mínimo um veículo farmacêuticamente aceitável. Em modalidades adicionais, a composição é uma composição farmacêutica a qual contém no mínimo um ingrediente farmacêutico ativo o qual é 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina monoidrocloreto hexaiidrato ou tris(cloridrato) diidrato, e no mínimo um veículo farmacêuticamente aceitável. Em modalidades adicionais, a composição é uma composição farmacêutica a qual contém no mínimo um ingrediente farmacêutico ativo o qual é hexaiidrato de monoidrocloreto de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo a forma cristalina descrita aqui, neste requerimento de patente, e no mínimo um veículo farmacêuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é adequada para administração oral. Em algumas modalidades, a composição é proporcionada sob a forma de uma forma de dosagem de liberação gradual.

Excipientes (carreadores) farmacêuticamente aceitáveis podem ser líquidos, tais como água e óleos, incluindo os de origem de petróleo, animal, vegetal, ou sintética, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e similares. Os excipientes podem ser salina, goma acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, uréia e similares. Além disso, podem ser usados agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes, e colorantes. Em uma modalidade os excipientes são estéreis quando administrados a um animal. O excipiente deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenagem e deve ser preservado contra a ação contaminante de micro-organismos. Água é um excipiente particularmente útil quando o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto é administrado por via intravenosa. Soluções salinas e soluções aquosas de dextrose e glicerol também podem ser empregadas como excipientes líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Excipientes também incluem amido, glucose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, polvilho, giz, sílica-gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite em pó desnatado, glicerol, propileno, glicol, água, eta-

nol e similares. As presente composições, caso desejado, também podem conter quantidades menores de agentes umectantes ou emulsificantes, ou agentes de tamponamento de pH.

Carreadores líquidos podem ser usados para preparar soluções, suspensões, emulsões, xaropes, e elixires. Os sais e formas cristalinas desta invenção podem ser dissolvidos ou suspendidos em um carreador líquido farmaceuticamente aceitável tal como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos, ou óleos ou gordura farmaceuticamente aceitáveis. O carreador líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados incluindo solubilizantes, emulsificantes, tampões, preservantes, adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, corantes, reguladores da viscosidade, estabilizantes, ou osmo-reguladores. Exemplos adequados de carreadores líquidos para administração oral e parenteral incluem água (particularmente contendo aditivos como acima, por exemplo, derivados celulósicos, incluindo solução de carboximetil celulose de sódio), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, óleo de araquis e óleo de coco fracionados). Para administração parenteral o carreador também pode ser um éster oleoso tal como etil oleato e isopropil miristato. Carreadores líquidos estéreis são usados em composições em forma líquida estéril para administração parenteral. O carreador líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outro propelente farmaceuticamente aceitável.

As presentes composições podem tomar a forma de soluções, suspensões, emulsão, comprimidos, píulas, péletes, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de liberação gradual, supositórios, emulsões, aerosóis, sprays, suspensões, ou qualquer outra forma adequada para uso. Em uma modalidade, a composição está sob a forma de uma cápsula. Outros exemplos de excipientes adequados são descritos na Remington's Pharmaceutical Sciences 1447 1676 (Alfonso R. Gennaro, ed., 19th ed. 1995).

Em uma modalidade, os sais e formas cristalinas da invenção

são formulados de acordo com procedimentos de rotina como uma composição adaptada para administração oral a seres humanos. Composições para liberação oral podem estar sob a forma de comprimidos, pastilhas, formas bucais, trociscos, suspensões ou soluções aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xapores, ou elixires, por exemplo. Composições administradas por via oral podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes adoçantes tais como frutose, aspartame ou sacarina; agentes aromatizantes tais como hortelã-pimenta, óleo de gualtéria, ou cereja; agentes colorantes; e agentes preservantes, para proporcionar uma preparação farmacologicamente palatável. Em pós, o carreador pode ser um sólido finamente dividido, o qual é uma mistura com o composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto finamente dividido. Em comprimidos, o composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto é misturado com um carreador tendo as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados. Os pós e comprimidos podem conter até cerca de 99% do sal ou forma cristalina.

Cápsulas podem conter misturas dos compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos com enchimentos e/ou diluentes inertes tais como amidos farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, de batata, ou de tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas pulverizadas (tais como celulosas cristalinas e microcristalinas), polvilhos, gelatinas, gomas, e etc.

Formulações de comprimidos também podem ser preparadas por métodos de compressão, granulação a úmido, ou granulação a seco convencionais e utilizam diluentes, agentes de ligação, lubrificantes, desintegrantes, agentes modificadores da superfície (incluindo tensoativos), agentes de suspensão ou estabilizantes (incluindo, mas não limitados a, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carboximetil celulose de sódio, cálcio carboximetilcelulose, polivinilpirrolidona, ácido alginico, goma acacia, goma xantana, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato dicálcico,

sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras de baixo ponto de fusão, e resinas de permuta iônica) farmacologicamente aceitáveis. Agentes modificadores da superfície incluem agentes modificadores da superfície não iônicos e aniônicos. Exemplos típicos de agentes modificadores da superfície incluem, mas não estão limitado a, poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetosteárilico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de magnésio alumínio, e trietanolamina.

Quando em uma forma de comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidas para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal, deste modo proporcionando uma ação sustentada durante um período de tempo prolongado. Membranas seletivamente permeáveis em torno de um composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto de excitação osmoticamente ativo também são adequadas para composições administradas por via oral. Nestas últimas plataformas, fluido do ambiente em torno da cápsula pode ser embebido pelo composto de excitação, o qual se dilata deslocando o agente ou composição de agentes através de uma abertura. Estas plataformas de liberação podem proporcionar um perfil de liberação da ordem de essencialmente zero ao contrário dos perfis de ponta única de formulações de liberação imediata. Também pode ser usado um material de retardamento de tempo tal como monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol. Composições orais podem incluir excipientes de rotina tais como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose, e carbonato de magnésio. Em uma modalidade, os excipientes são de grau farmacêutico.

Em outra modalidade, os sais e formas cristalinas podem ser formulados para administração intravenosa. Tipicamente, composições para administração intravenosa compreendem tampão aquoso isotônico estéril. Quando necessário, as composições também podem incluir um agente solubilizante. Composições para administração intravenosa podem incluir opcionalmente um anestésico local tal como lignocaina para reduzir a dor no local da injeção. Geralmente, os ingredientes são supridos ou separadamente ou

misturados juntos em forma de unidade de dosagem, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado livre de água em um recipiente hermeticamente selado tal como uma ampola ou *sachette* indicando a quantidade de agente ativo. Onde os sais e formas cristalinas devem ser administrados por infusão, podem ser dispensadas, por exemplo, com um frasco para infusão contendo água ou salina de grau farmacêutico estéril. Onde os sais e as formas cristalinas são administrados por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou salina pode ser proporcionada de modo que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

Em outra modalidade, os sais e as formas cristalinas podem ser administrada por via transdérmica através do uso de um emplastro transdérmico. Administrações transdérmicas incluem administrações através da superfície do corpo e os revestimentos internos das passagens do corpo incluindo tecidos epiteliais e das mucosas. Similares administrações podem ser realizadas usando os presentes sais e formas cristalinas em loções, cremes, espumas, emplastos, suspensões, soluções, e supositórios (por exemplo, retais ou vaginais).

A administração transdérmica podem ser realizadas através do uso de um emplastro transdérmico contendo o sal ou a forma cristalina da invenção e um carreador que é inerte para o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto, é não-tóxico para a pele, e permite liberação do agente para absorção sistêmica dentro da corrente sanguínea através da pele. O carreador pode tomar qualquer número de formas tais como cremes ou pomadas, pastas, géis, ou dispositivos oclusivos. Os cremes ou pomadas podem ser emulsões viscosas líquidas ou semissólidas ou do tipo de óleo-em-água ou de água-em-óleo. Também podem ser adequadas pastas consistindo em pós absorptivos dispersados em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente ativo. Uma variedade de dispositivos oclusivos podem ser usados para liberar o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto dentro da corrente sanguínea, tais como uma membrana semipermeável cobrindo um reservatório contendo o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto com ou sem um carreador, ou uma matriz

contendo o ingrediente ativo.

Os sais e formas cristalinas da invenção podem ser administrados por via retal ou por via vaginal sob a forma de um supositório convencional. Formulações de supositório podem ser preparadas a partir de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão do supositório, e glicerina. Bases de supositório hidrossolúveis, tais como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, também podem ser usadas.

Os sais e formas cristalinas podem ser administrados por meios de liberação controlada ou de liberação sustentada ou por dispositivos de liberação que são conhecidos por aqueles de conhecimento regular da técnica. Similares formas de dosagem podem ser usadas para proporcionar liberação controlada ou sustentada de um ou mais ingredientes ativos usando, por exemplo, hidropropilmetil celulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos multicamada, micropartículas, lipossomas, microsferas, ou uma combinação dos mesmos para proporcionar o perfil de liberação desejado em proporções variáveis. Formulações de liberação controlada ou de liberação sustentada adequadas de conhecimento daqueles versados na técnica, incluindo aquelas descritas aqui, neste requerimento de patente, podem ser prontamente selecionadas para uso com os ingredientes ativos da invenção. A invenção portanto engloba formas de dosagem de unidade única adequadas para administração oral tais como, mas não limitadas a, comprimidos, cápsulas, gelcaps, e cápsulas que são adaptadas para liberação controlada ou liberação sustentada.

Em uma modalidade uma composição de liberação controlada ou sustentada compreende uma quantidade mínima do sal ou da forma cristalina para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} em uma quantidade mínima de tempo. As vantagens de composições de liberação controlada ou sustentada incluem prolongada atividade do fármaco, reduzida frequência de dosagem, e aumentada aderência ao tratamento pelo animal sendo tratado. Além disso, composições de liberação controlada ou sustentada pode afetar de modo favorável o tempo de início da ação ou outras ca-

racterísticas, tais como níveis sanguíneos do composto ou de um sal farmacologicamente aceitável do composto, e portanto podem reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

As composições de liberação controlada ou sustentada podem liberar inicialmente uma quantidade do composto que produz prontamente o efeito terapêutico ou profilático desejado, e liberam gradualmente e continuamente outras quantidades do composto este nível de efeito terapêutico ou profilático durante um período de tempo prolongado. Para manter um nível constante do composto ou de um sal farmacologicamente aceitável do composto no corpo, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto pode ser liberado da forma de dosagem em um índice que reporá a quantidade do composto ou de um sal farmacologicamente aceitável do composto sendo metabolizado e excretado do corpo. A liberação controlada ou sustentada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por várias condições, incluindo mas não limitadas a, alterações no pH, alterações na temperatura, concentração ou disponibilidade de enzimas, concentração ou disponibilidade de água, ou outras condições fisiológicas ou compostos.

A quantidade do sal ou forma cristalina liberada é uma quantidade que é eficaz para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}. Além disso, provas in vitro ou in vivo podem ser opcionalmente empregadas para ajudar a identificar faixas de dosagem otimizadas. A dose precisa a ser empregada também pode depender da via de administração, da condição, da gravidade da condição sendo tratada, bem como de vários fatores físicos relacionados com o indivíduo sendo tratado, e pode ser decidida de acordo com o critério de um profissional de tratamento de saúde. Dosagens equivalentes podem ser administradas durante vários períodos de tempo incluindo, mas não limitadas a, cerca de a cada 2 horas, cerca de a cada 6 horas, cerca de a cada 8 horas, cerca de a cada 12 horas, cerca de a cada 24 horas, cerca de a cada 36 horas, cerca de a cada 48 horas, cerca de a cada 72 horas, cerca de a cada semana, cerca de a cada duas semanas, cerca de a cada três semanas, cerca de a cada mês, e cerca de a cada dois meses. O número e a frequência de dosagens correspondentes a um curso completo

de terapia serão determinados de acordo com o critério de um profissional de tratamento de saúde. As quantidades de dosagens eficazes descritas aqui, neste requerimento de patente se referem a quantidades totais administradas; isto é, se mais de um composto for administrado, as quantidades de dosagens eficazes correspondem à quantidade total administrada.

A quantidade do sal ou forma cristalina que é eficaz para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} tipicamente varia a partir de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 600 mg/kg de peso corporal por dia, em uma modalidade, a partir de cerca de 1 mg/kg a cerca de 600 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 10 mg/kg a cerca de 400 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 10 mg/kg a cerca de 200 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 10 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia, e em outra modalidade, a partir de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 1 mg/kg de peso corporal por dia.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica está em forma de unidade de dosagem, por exemplo, como um comprimido, cápsula, pó, solução, suspensão, emulsão, grânulo, ou supositório. Em similar forme, a composição é subdividida em unidade de dose contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo; a forma de unidade de dosagem pode ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas preenchidas ou sachês contendo líquidos. A forma de unidade de dosagem pode ser, por exemplo, uma cápsula ou o próprio comprimido, ou pode ser o número apropriado de quaisquer das composições referidas em forma de pacote. A forma de unidade de dosagem referida pode conter a partir de cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 250 mg/kg, e pode ser administrada em uma única dose ou em duas ou mais doses divididas. Variações na dosagem ocorrerão necessariamente dependendo da espécie, do peso e da condição

do paciente sendo tratado e da reação individual do paciente ao medicamento.

Em uma modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 1000 mg. Em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 500 mg; em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 250 mg; em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg; em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg; em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 25 mg; em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg; em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 5 mg; e em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg.

Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração oral e/ou compreende uma forma de dosagem oral.

Os sais e formas cristalinas podem ser testados in vitro ou in vivo para a atividade terapêutica ou profilática desejada antes de usar em seres humanos. Sistemas de modelos animais podem ser usados para demonstrar segurança e eficácia.

Composições farmacêuticas podem ser preparadas de acordo com procedimetos farmacêuticos aceitáveis, tais como, por exemplo, os descritos em *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), a qual é incorporada aqui, a este requerimento de patente, por meio de referência em sua totalidade. Carreadores farmacêuticamente aceitáveis são os carreadores que são compatíveis com os outros ingredientes diferentes na formulação e são biologicamente aceitáveis.

Métodos Farmacêuticos

Os sais e formas cristalinas da invenção são 5-HT_{1A} moduladores os quais são úteis em métodos para tratar várias doenças ou distúrbios relacionados com 5-HT_{1A} tais como distúrbios relacionados com cognição ou

distúrbio relacionado com ansiedade.

Distúrbios relacionados com cognição podem incluir melhorar a função cognitiva ou inibir déficits cognitivos. Exemplos de melhoras na função cognitiva incluem, sem limitação, melhora da memória e retenção de informação aprendida. Por conseguinte, os compostos são úteis para retardar a perda da memória e da cognição e para manter função independente para pacientes afetados com um distúrbio relacionado com cognição. Por conseguinte, os sais e formas cristalinas da presente invenção são úteis para melhorar a função cognitiva. Exemplos adicionais de distúrbios relacionados com cognição incluem demência, mal de Parkinson, doença de Huntington, doença de Alzheimer, déficits cognitivos associados com doença de Alzheimer, disfunção cognitiva branda, e esquizofrenia.

Exemplo de distúrbios relacionados com ansiedade incluem distúrbio de déficit de atenção, distúrbio obsessivo compulsivo, adição de substância, retirada de adição de substância, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de ansiedade social, anorexia nervosa, e bulimia nervosa.

Os sais e formas cristalinas da invenção são adicionalmente úteis para tratar doença de Alzheimer. Em algumas modalidades, o método para tratar doença de Alzheimer inclui administrar um segundo agente terapêutico. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente anti-ansiedade, um agente antipsicótico, ou um reforçador cognitivo.

Os sais e formas cristalinas da invenção são adicionalmente úteis para tratar disfunção cognitiva branda (DCB). Em algumas modalidades, o método para tratar disfunção cognitiva branda inclui administrar um segundo agente terapêutico. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente anti-depressivo, um agente anti-ansiedade, um agente anti-psicótico, ou um reforçador cognitivo.

Os sais e formas cristalinas da invenção são adicionalmente úteis para tratar depressão. Em algumas modalidades, o método para tratar depressão inclui administrar um segundo agente terapêutico. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um

agente antiansiedade, um agente antipsicótico, ou um reforçador cognitivo.

Os sais e formas cristalinas da invenção são adicionalmente úteis para tratar disfunção sexual, tal como disfunção sexual associada com tratamento com fármaco (por exemplo, com um antidepressivo, um antipsicótico, ou um anticonvulsivante).

Em algumas modalidades, o tratamento com fármaco associado com disfunção sexual envolve um inibidor da recaptação de serotonina seletivo (SSRI) (por exemplo, fluoxetina, citalopram, oxalato de escitalopram, maleato de fluvoxamina, paroxetina, ou sertralina), um antidepressivo tricíclico (por exemplo, desipramina, amitriptilina, amoxipina, clomipramina, doxepin, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, dotiepin, butriptilina, iprindol, ou lofepramina), um composto da classe das aminocetonas (por exemplo, bupropion). Em algumas modalidades, o fármaco é um inibidor de monoamina oxidase (MAOI) (por exemplo, fenelzine, isocarboxazid, ou tranilcipromina), um inibidor da recaptação da serotonina e da norepinefrina (SNRI) (por exemplo, venlafaxina, nefazodona, milnacipran, duloxetina), um inibidor da recaptação da norepinefrina (NRI) (por exemplo, reboxetina), um 5-HT_{1A} agonista parcial (por exemplo, buspirona), um antagonista de 5-HT_{2A} receptor (por exemplo, nefazodona), um fármaco antipsicótico típico, ou um fármaco antipsicótico atípico. Exemplos de similares fármacos antipsicóticos incluem fetiazina alifática, uma piperazina fenotiazina, uma butirofenona, uma benzamida substituída, e uma tioxantina. Exemplos adicionais de similares fármacos incluem haloperidol, olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, e ziprasidona. Em alguns casos, o fármaco é um anticonvulsivante, por exemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona, ou carbamazepina. Em alguns casos, o paciente que necessita de tratamento para disfunção sexual está sendo tratado com no mínimo dois fármacos que são fármacos antidepressivos, fármacos antipsicóticos, fármacos anticonvulsivantes, ou uma combinação dos mesmos.

Em algumas modalidades da invenção, a disfunção sexual compreende uma deficiência na ereção peniana.

Em algumas modalidades, os sais ou formas cristalinas são efi-

cazes para melhorar a disfunção sexual em um modelo animal de disfunção sexual associada com tratamento com fármaco, por exemplo, em um modelo animal de disfunção sexual que é um modelo de disfunção sexual induzido por fármaco antidepressivo.

5 Os sais e formas cristalinas da invenção são adicionalmente úteis para melhorar a função sexual em um paciente.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "paciente" se refere a qualquer animal, incluindo mamíferos, preferencialmente camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suíno, 10 gado vacum, carneiro, cavalos, ou primatas, e mais preferencialmente seres humanos. Em algumas modalidades, o paciente está precisando de tratamento.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, a expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que provoca a reação biológica ou medicinal 15 em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou ser humano que esteja sendo buscada por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, a qual inclui um ou mais dos seguintes:

(1) prevenir a doença; por exemplo, prevenir uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que pode ser predisposto para a doença, 20 condição ou distúrbio mas ainda não sofre ou apresenta a patologia ou sintomatologia da doença;

(2) inibir a doença; por exemplo, inibir uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está sofrendo ou apresentando a patologia ou 25 sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, parar ou retardar adicionalmente o desenvolvimento da patologia e/ou sintomatologia); e

(3) melhorar a doença; por exemplo, melhorar uma doença, condição ou distúrbio em um indivíduo que está sofrendo ou apresentando a 30 patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, reverter a patologia e/ou sintomatologia).

Administração, Composições, e Formas de Dosagem

Os sais e formas cristalinas da invenção podem ser administra-

dos puros ou como um componente de uma composição que compreende um carregados ou veículo fisiologicamente aceitável. Uma composição farmacêutica da invenção pode ser preparada usando um método compreendendo misturar o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e um carreador, excipiente, ou diluente fisiologicamente aceitável. A 5 misturação pode ser realizada usando métodos de conhecimento geral para misturar um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e um carreador, excipiente, ou diluente fisiologicamente aceitável.

As presentes composições farmacêuticas podem ser administra-
10 das por via oral. Os sais e formas cristalinas da invenção também podem ser administradas por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bólus, por absorção através dos revestimentos epitelial ou mucocutâneo (por exemplo, mucosa oral, retal, vaginal, e intestinal, e etc.) e podem ser administradas junto com outro agente terapêutico. A administra-
15 ção pode ser sistêmica ou local. Podem ser usados vários sistemas de liberação conhecidos, incluindo encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, e cápsulas.

Métodos de administração incluem, mas não estão limitados a, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intra-
20 nasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, retal, por inalação, ou tópica, particularmente nos ouvidos, nariz, olhos, ou pele. Em alguns casos, a administração resultará da liberação do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto dentro da corrente sanguínea. O modo de administração é deixado à critério do médico.

25 Em uma modalidade, os sais e formas cristalinas da invenção são administrados por via oral.

Em outra modalidade, os sais e formas cristalinas da invenção são administrados por via intravenosa.

Em outra modalidade, pode ser desejável administrar os sais e
30 formas cristalinas da invenção localmente. Isto pode ser obtido, por exemplo, por infusão local durante cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, em combinação com um curativo de ferimento depois de cirurgia, por injeção, por meio

de um cateter, por meio de um supositório ou edema, ou por meio de um implante, o referido implante sendo de um material poroso, não-poroso, ou gelatinoso, incluindo membranas, tais como membranas sialásticas, ou fibras.

5 Em algumas modalidades, pode ser desejável introduzir os sais e formas cristalinas da invenção no sistema nervoso central, sistema circulatório ou trato gastrointestinal por qualquer via adequada, incluindo intraventricular, injeção intratecal, injeção paraespinal, injeção epidural, enema, e por injeção adjacente ao nervo periférico. Injeção intraventricular pode ser facilitada por um cateter intraventricular, por exemplo, fixado a um reservatório, tal como um reservatório Ommaya.

10 Também pode ser empregada administração pulmonar, por exemplo, por uso de um inalante ou nebulizador, e formulação com um agente aerosolizante, ou através de perfusão em um tensoativo sintético pulmonar ou de fluorocarboneto. Em algumas modalidades, os sais e formas cristalinas podem ser formulados como um supositório, com ligantes e excipientes tradicionais tais como triglicerídeos.

15 Em outra modalidade, os sais e formas cristalinas da invenção podem ser liberados em uma vesícula, em particular um lipossoma (vide Langer, Science 249:1527-1533 (1990) e Treat et al., "Lipossomas na Terapia de Doença Infecciosa e Câncer" (*Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*) 317-327 e 353-365 (1989)).

20 Em ainda outra modalidade, os sais e formas cristalinas da invenção podem ser liberados em um sistema de liberação controlada ou sistema de liberação sustentada (vide, por exemplo, Goodson, em *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115 138 (1984)). Podem ser usados outros sistemas de liberação controlada ou sustentada discutidos na revisão de Langer, Science 249:1527 1533 (1990). Em uma modalidade, pode ser usada uma bomba (Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); e Saudek et al., N. Engl. J Med. 321:574 (1989)). Em outra modalidade, podem ser usados materiais poliméricos (vide Medical Applications of

Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 2:61 (1983); Levy et al., Science 228:190 (1935); During et al., Ann. Neural. 25:351 (1989); e Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989)).

Terapia de Combinação

Os sais e formas cristalinas da invenção podem ser administrados a um paciente em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Quantidades eficazes de agentes terapêuticos adicionais são de conhecimento geral daqueles versados na técnica. Está bem dentro do campo de ação do técnico versado determinar a faixa de quantidade eficaz ótima do outro agente terapêutico. O sal ou forma cristalina e o outro agente terapêutico podem agir aditivamente ou, em uma modalidade, sinergicamente. Em uma modalidade da invenção, onde outro agente terapêutico é administrado a um animal, a quantidade eficaz de sal ou forma cristalina é menos do que seria sua quantidade eficaz onde o outro agente terapêutico não é administrado. Neste caso, sem ser limitado pela teoria, acredita-se que o sal ou forma cristalina e o outro agente terapêutico podem agir sinergicamente. Em alguns casos, o paciente que necessita de tratamento está sendo tratado com um ou mais outros agentes terapêuticos. Em alguns casos, o paciente que necessita de tratamento está sendo tratado com no mínimo dois outros agentes terapêuticos.

Em uma modalidade, o outro agente terapêutico é selecionado entre um ou mais dos seguintes: agentes antidepressivo, agentes anti-ansiedade, agentes antipsicóticos, ou reforçadores cognitivos. Exemplos de classes de antidepressivos que podem ser usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem inibidores da recaptação de norepinefrina, inibidores da recaptação de serotonina seletivos (SSRIs), antagonistas de NK-1 receptores, inibidores de monoamina oxidase (MAOs), inibidores reversíveis de monoamina oxidase (RIMAs), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRIs), antagonistas de fator de liberação de corticotropina (CRF), antagonistas de α -adrenorreceptores, e antidepressivos.

vos atípicos. Inibidores da recaptação de norepinefrina adequados incluem tricíclicos de amina terciária e tricíclicos de amina secundária. Tricíclicos de amina terciária e tricíclicos de amina secundária adequados incluem amitriptilina, clomipramina, doxepin, imipramina, trimipramina, dotiepin, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina e maprotilina. Inibidores da recaptação de serotonina seletivos adequados incluem fluoxetina, citolopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Exemplos de inibidores de monoamina oxidase incluem isocarboxazid, fenelzina, e tranilcipromina. Inibidores reversíveis de monoamina oxidase adequados incluem moclobemide. Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina adequados para uso na presente invenção incluem venlafaxina, nefazodona, milnacipran, e duloxetina. CRF antagonistas adequados incluem os compostos descritos na Publicação de Patente Internacional Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 e WO 94/13677. Antidepressivos atípicos adequados incluem bupropiona, lítio, nefazodona, trazodona e viloxazina. Antagonistas de NK-1 receptores adequados incluem os referidos na Publicação de Patente Internacional No. WO 01/77100.

Agentes anti-ansiedade que podem ser usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem sem limitação benzodiazepinas e serotonina 1A (5-HT_{1A}) agonistas ou antagonistas, especialmente 5-HT_{1A} agonistas parciais, e antagonistas de fator de liberação de corticotropina (CRF). Benzodiazepinas adequadas típicas incluem alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, e prazepam. 5-HT_{1A} receptor agonistas ou antagonistas adequados típicos incluem buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona.

Agentes antipsicóticos que podem ser usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem sem limitação fetiazina alifática, uma piperazina fenotiazina, uma butirofenona, uma benzamida substituída, e uma tioxantina. Exemplos adicionais de similares fármacos incluem sem limitação haloperidol, olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, e ziprasidona. Em alguns casos, o fármaco é um anticonvulsivante, por exemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona, ou carbamazepi-

na.

Reforçadores cognitivos que podem ser usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem, sem limitação, fármacos que modulam os níveis de neurotransmissores (por exemplo, acetilcolinesterase ou inibidores da colinesterase, agonistas de receptores colinérgicos ou antagonistas de receptores de serotonina), fármacos que modulam o nível de A β solúvel, a formação de fibrilas amilóides, ou a sobrecarga de placas amilóides (por exemplo, inibidores da γ -secretase, inibidores da β -secretase, terapias de anticorpos, e enzimas degradativas), e fármacos que protegem a integridade neuronal (por exemplo, antioxidantes, inibidores da quinase, inibidores da caspase, e hormônios). Outros fármacos candidatos típicos que são co-administrados com os compostos da invenção incluem inibidores da colinesterase, (por exemplo, tacrine (COGNEX[®]), donepezil (ARICEPT[®]), rivastigmine (EXELON[®]) galantamine (REMINYL[®]), metrifonato, fisostigmine, e Huperzine A), antagonistas e agonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) (por exemplo, dextrometorfan, memantine, maleato de dizocilpina (MK-801), xenônio, remacemida, eliprodil, amantadine, D-ciclosserina, felbamato, ifenprodil, CP-101606 (Pfizer), Delucemine, e compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 6.821.985 e 6.635.270), ampaquinas (por exemplo, ciclótiazida, aniracetam, CX-516 (Ampalex[®]), CX-717, CX-516, CX-614, e CX-691 (Cortex Pharmaceuticals, Inc. Irvine, CA), S,S-dióxido de 7-cloro-3-metil-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina (vide Zivkovic *et al.*, 1995, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 272:300-309; Thompson *et al.*, 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:7667-7671), 3-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il-6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido (Yamada, *et al.*, 1993, *J. Neurosci.* 13:3904-3915); 7-flúor-3-metil-5-etil-1,2,4-benzotiadiazina-S,S-dióxido; e compostos descritos na Patente dos Estados Unidos No. 6.620.808 e no Requerimento de Patente Internacional Nos. WO 94/02475, WO 96/38414, WO 97/36907, WO 99/51240, e WO 99/42456), moduladores de complexo de benzodiazepina (BZD) / GABA receptores (por exemplo, progabide, gengabine, zaleplon, e compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 5.538.956, 5.260.331, e 5.422.355); antagonistas de

serotonina (por exemplo, moduladores de 5HT receptores, 5HT_{1A} antagonistas ou agonistas (incluindo sem limitação lecozotan e compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 6.465.482, 6.127.357, 6.469.007, e 6.586.436, e na Publicação de Patente Internacional PCT No. WO 97/03982) e 5-HT₆ antagonistas (incluindo sem limitação compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 6.727.236, 6.825.212, 6.995.176, e 7.041.695)); nicotínicos (por exemplo, niacina); muscarínicos (por exemplo, xanomelina, CDD-0102, cevimelina, talsaclidina, oxibutin, tolterodina, propiverina, cloreto de trópsio e darifenacin); inibidores de monoamina oxidase tipo B (MAO B) (por exemplo, rasagiline, selegiline, deprenil, lazabemida, safinamida, clorgiline, pargiline, cloridrato de N-(2-aminoetil)-4-clorobenzamida, e cloridrato de N-(2-aminoetil)-5(3-fluorofenil)-4-tiazolcarboxamida); inibidores da fosfodiesterase (PDE) IV (por exemplo, roflumilast, arofilina, cilomilast, rolipram, RO-20-1724, teofilina, denbufilina, ARIFLO, ROFLUMILAST, CDP-840 (um triaril etano) CP80633 (uma pirimidona), RP 73401 (Rhone-Poulenc Rorer), dembufilina (SmithKline Beecham), arofilina (Almirall), CP-77,059 (Pfizer), pirid[2,3d]piridazin-5-onas (Syntex), EP-685479 (Bayer), T-440 (Tanabe Seiyaku), e SDZ-LSQ-844 (Novartis)); proteínas G; moduladores de canais; imunoterápicos (por exemplo, compostos descritos na Publicação do Requerimento de Patente dos Estados Unidos No. US 2005/0197356 e No. US 2005/0197379); agentes anti-amilóides ou amilóides redutores (por exemplo, bapineuzumab e compostos descritos na Patente dos Estados Unidos No. 6.878.742 ou na Publicação do Requerimento de Patente dos Estados Unidos Nos. US 2005/0282825 ou US 2005/0282826); estatinas e moduladores de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (PPARS) (por exemplo, genfibrozil (LOPID[®]), fenofibrato (TRICOR[®]), maleato de rosiglitazone (AVANDIA[®]), pioglitazone (Actos[™]), rosiglitazone (Avandia[™]), clofibrato e bezafibrato); inibidores da cisteinil protease; um inibidor de receptor para produto final de glicação avançada (RAGE) (por exemplo, aminoguanidina, piridoxaminem carnosina, fenazinediamina, OPB-9195, e tenilsetam); agentes neurotrópicos diretos ou indiretos (por exemplo, Cerebrolysin[®], piracetam, oxiracetam, AIT-082 (Emi-

lieu, 2000, *Arch. Neurol.* 57:454)); beta-secretase (BACE) inibidores, α -secretase, imunofilinas, caspase-3 inibidores, Src quinase inibidores, tissue plasminogen activator (TPA) ativadores, AMPA (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) moduladores, M4 agonistas, JNK3 inibidores, LXR agonistas, H3 antagonistas, e antagonistas da angiotensina IV. Outros reforçadores de cognição incluem, sem limitação, acetil-1-carnitina, citicolina, huperzine, DMAE (dimetilaminoetanol), extrato de Bacopa monneiri, extrato de salva, L-alfa gliceril fosforil colina, Ginko biloba e extrato de Ginko biloba, Vinpocetine, DHA, nootrópicos incluindo Phenyltropin, Pikatropin (da Creative Compounds, LLC, Scott City, MO), besipirdine, linopirdine, sibopirdine, estrogênio e compostos estrogênicos, idebenona, T-588 (Toyama Chemical, Japan), e FK960 (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.). Compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 5.219.857, 4.904.658, 4.624.954 e 4.665.183 também são úteis como reforçadores cognitivos conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Reforçadores cognitivos que agem através de um ou mais dos mecanismos acima também estão dentro do âmbito desta invenção.

Em uma modalidade, o sal ou forma cristalina da invenção e reforçador cognitivo agem aditivamente ou, em uma modalidade, sinergicamente. Em uma modalidade, onde um reforçador cognitivo e um sal ou forma cristalina da invenção são co-administrados a um animal, a quantidade eficaz do sal ou forma cristalina da invenção é menor do que seria sua quantidade eficaz onde o agente reforçador cognitivo não é administrado. Em uma modalidade, onde um reforçador cognitivo e um sal ou forma cristalina da invenção são co-administrados a um animal, a quantidade eficaz do reforçador cognitivo é menor do que seria sua quantidade eficaz onde o sal ou forma cristalina da invenção não é administrado. Em uma modalidade, um reforçador cognitivo e um sal ou forma cristalina da invenção são co-administrados a um animal em doses que são menores do que seriam suas quantidades eficazes onde não foram co-administrados. Nestes casos, sem ser limitado pela teoria, acredita-se que o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto e o reforçador cognitivo agem sinergicamente.

te.

Em uma modalidade, o outro agente terapêutico é um agente útil para tratar doença de Alzheimer ou condições associadas com doença de Alzheimer, tais como demência. Agentes exemplares úteis para tratar doença de Alzheimer incluem, sem limitação, donepezil, rivastigmine, galantamina, memantina, e tacrina.

Em uma modalidade, o sal ou forma cristalina é administrado simultaneamente com no mínimo um agente terapêutico adicional.

Em uma modalidade, uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do sal ou forma cristalina e uma quantidade eficaz de no mínimo um agente terapêutico adicional dentro da mesma composição pode ser administrada.

Em outra modalidade, uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do sal ou forma cristalina e uma composição separada compreendendo uma quantidade eficaz de um agente terapêutico adicional pode ser simultaneamente administrada. Em outra modalidade, uma quantidade eficaz do sal ou forma cristalina é administrada antes de ou subsequente a administração de uma quantidade eficaz de um agente terapêutico adicional. Nesta modalidade, o sal ou forma cristalina é administrado enquanto o outro agente terapêutico exerce seu efeito terapêutico, ou o outro agente terapêutico é administrado enquanto o sal ou forma cristalina exerce seu efeito preventivo ou terapêutico para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}.

De modo a que a invenção descrita aqui, neste requerimento de patente, possa ser mais eficientemente entendida, exemplos são proporcionados abaixo. Deve ser entendido que estes exemplos são para fins ilustrativos somente e não devem ser considerados como limitantes da invenção de qualquer maneira.

EXEMPLOS

30 Exemplo 1

Preparação de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-quinolina (base livre)

Etapa 1: 6-Metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina

Uma mistura de 8-amino-6-metoxiquinolina (150,0 g, 0,862 mol) e bis(2-cloroetil)amina (219 g, 1,23 mol) em 6 partes (volume de hexanol versus peso de 8-amino-6-metoxiquinolina) de 1-hexanol (900 mL) foi aquecido a 145 °C e agitado por 21 horas. No completamento, a mistura da reação foi esfriada até 50 a 60 °C e 507 g de solução aquosa de NaOH foi adicionada lentamente. A mistura da reação foi esfriada até 25 a 30 °C e acetato de isopropila (750 mL) foi adicionado. A mistura foi clarificada através de um bloco de Celite. A fase aquosa foi em seguida dividida. A solução orgânica foi tratada com uma pasta semifluida de ácido adípico (126 g, 0,862 mol) em acetato de isopropila (250 mL). A mistura resultante foi agitada por 16 horas para formar sal de adipato de 6-metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina. O sal de adipato foi filtrado e lavado com acetato de isopropila (2 x 150 mL) e secado por fluxo de nitrogênio para dar adipato de 6-metóxi-8-piperazin-1-il-quinolina (186 g, 55% de rendimento) com área de HPLC de ~97%, pureza de potência de 88% em 51% de rendimento.

Para purificação do sal, 580 g do sal de adipato bruto e 2,8 L de metanol foram misturados e aquecidos até 65°C e foi obtida uma solução escura. A esta solução foi carregado lentamente 1,1 litro de acetato de isopropila durante 40 min a cerca de 63°C. A mistura foi agitada a cerca de 63°C por cerca de 1 h e esfriada até 0 a 5°C. Depois de agitar a 0 a 5°C por 2 horas, a mistura foi filtrada e lavada com 300 mL de acetato de isopropila e secada com fluxo de ar. Rendimento, 395 g, Rendimento de recuperação de 68,1%.

Para liberar 6-metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina from its adipate salt, 100 g (0,257 mol) do sal de adipato foi adicionado dentro de um reator de 2 L seguido pela adição de 500 mL de diclorometano. A esta mistura foi adicionado 100 g de água seguido pela lenta (em cerca de 15 min) adição de 41 g de solução a 50% de hidróxido de sódio para manter o pH na faixa de 13 a 14, adicionando solução de hidróxido de sódio conforme necessário se o pH for abaixo de 10. A camada de fundo orgânica foi separada e filtrada através de bloco de óxido de alumínio básico ativado (100 g, 6,5 cm de diâ-

metro x 3 cm de profundidade). O bloco foi lavado com 100 mL de acetato de isopropila duas vezes. O diclorometano foi substituído por tolueno por destilação sob vácuo (450 a 500 mm Hg) enquanto 3 x 150 mL de tolueno foi adicionado dentro do reator até o volume final ser cerca de 135 mL. Algum sólido branco precipitou depois de destilação, o sólido foi removido por filtração, a torta do filtrado foi lavada com 50 mL de tolueno. Volume final, 185 mL, pureza de 97,56%, potência da solução de 27,4%).

Etapa 2: 8-Bromo-5-fluoroquinolina

Um reator de 2 L equipado com um agitador mecânico, um condensador, um par térmico, um deflector "baffle", e entrada de nitrogênio foi carregado com 228 g de água, 200 g de 2-bromo-5-fluoroanilina e 80 g de 4-nitrofenol. A esta mistura foi carregado 96% de ácido sulfúrico em 10 a 30 min a 20 a 120°C. A mistura foi aquecida até 135 a 140°C e 194 g de glicerol foi carregado para dentro do reator durante duas horas a 135 a 145°C. A mistura foi mantida a 135 a 145°C por 1 hora depois da adição. A mistura da reação foi esfriada até abaixo de 20 a 50°C e lentamente transferida para um reator de 5 L contendo 1100 g de água e 1210 g de tolueno. O reator de 2 L foi lavado com 300 g de água e a lavagem foi combinada para dentro do reator de 5 L. O pH do conteúdo dentro do reator de 5 L foi ajustado para pH 8 a 10 adicionando aproximadamente 1233 g (1370 mL) de hidróxido de amônio (28 a 30 % de NH_3) em 20 a 40°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 min e o subproduto sólido foi filtrado enquanto o filtrado foi retido. A torta do filtrado foi lavada com 400 mL de tolueno e todo o filtrado foi combinado e carregado para um reator de 3 L. Cerca de 500 ml de solução a 8,5% de KOH foi carregado para dentro do reator de 3 L e agitado por 10 min e a camada aquosa do fundo foi dividida. Uma segunda porção de 500 ml de solução a 8,5% de KOH foi adicionada e a mistura foi agitada por 15 min e a camada aquosa do fundo foi dividida. 500 mL de água foi adicionado e agitado por 15 min antes da camada aquosa do fundo ser dividida. A camada orgânica foi aquecida para destilar cerca de 100 a 200 mL de tolueno para remover azeotropicamente água. Foi obtida uma solução clara. Rendimento: cerca de 178 g de 8-bromo-5-fluoroquinolina, ~75%.

Alternativamente, 8-bromo-5-fluoroquinolina foi preparada adicionando uma mistura quente contendo 2-bromo-5-fluoroanilina (100 g, 1,0 eq), 4-nitrofenol (40 g, 0,54 eq), e glicerol (97 g, 2,0 eq) durante 1,5 horas a ácido sulfúrico (267 mL) e água (114 mL) a 140 a 150°C. A mistura inicial mostrou 37,8% de 4-nitrofenol por % de área de HPLC relativa. As amostras apresentaram 4,7% de 4-nitrofenol imediatamente depois de adicionar 50% de matérias-primas mistas e 5,0% imediatamente depois de adicionar todos os materiais. O rendimento na elaboração foi de 87,5%, com 0,29% de impurezas totais. A adição de menos (0,46 eq, 34 g) 4-nitrofenol também produziu com sucesso o intermediário de interesse em rendimento aceitável.

Etapa 3: 1-(5-Fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona

Um reator cilíndrico encamisado de 5 L equipado com um agitador do estilo de impulsor, condensador, par térmico, e entrada de vácuo / nitrogênio foi carregado 2 L, solução a 15% de tolueno de 8-bromo-5-fluoroquinolina, 209 g de 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano. Enquanto isso em um frasco Erlenmeyer de 500 mL, foi preparada uma suspensão de 16,5 g de (26,5 mmols) $\pm$ -[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenil-fosfina], e 6,08 g de (6,64 mmols) tris[$\square$ -(1,2- $\square$:4,5- $\square$)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaládio em 260 g de tolueno. Esta suspensão recém preparada foi carregada para dentro do reator de 5 L seguida por um enxágue de 170 g de tolueno. 166 g de terc-butoxido de sódio foi em seguida carregada para dentro do reator seguida por um enxágue com 430 g de tolueno. O reator foi degaseificado por vácuo para menos de 125 mmHg e em seguida enchido com nitrogênio até atmosfera de três vezes. A mistura foi em seguida aquecida até 50 a 60 °C e agitada por 1 h e em seguida aquecida até 65 a 75 ° e agitada nesta temperatura por cerca de 10 horas. A mistura foi esfriada até 40 a 50°C e em seguida extinta com 800 g de água. A camada aquosa inferior foi dividida e o volume da camada orgânica foi reduzida a cerca de 1,5 L por destilação a vácuo. A este resíduo foi carregado 2,28 kg de ácido sulfúrico a 20% a 25 a 30 °C. A mistura foi agitada por uma hora e foi clarificada por filtração e foi obtido um filtrado bifásico. A fase aquosa foi dividida e retida. 870 g de tolueno foi adicionado à solução aquosa e a mistura foi neutraliza-

da adicionando lentamente 770 g de solução a 50% de hidróxido de sódio. A camada aquosa inferior foi dividida e extraída com 600 g de tolueno. As camadas orgânicas foram combinadas e o volume da reação foi reduzido a cerca de 1 L por destilação a vácuo. O resíduo foi esfriado até a temperatura ambiente e 480 g de tolueno foi carregado. A mistura foi aquecida até 45 a 55 °C para formar uma solução clara, a qual foi filtrada através de um bloco de celite / carvão para remover paládio. O filtrado foi concentrado por destilação a vácuo a cerca de 0,7 L e diluído com 620 g de heptano, esfriado até -15 a -5 °C para formar uma pasta semifluida. O sólido foi coletado por filtração. O produto foi secado por fluxo de ar em temperatura ambiente. O rendimento típico é de cerca de 70%.

Etapa 4: 6-Metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-quinolina

Tolueno (118 g), triacetoxiboridreto de sódio (44,5 g) foram misturados a 0°C até a temperatura ambiente. A esta mistura foi carregada uma solução de tolueno premisturada de 6-metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina (*Etapa 1*, 160 g, 27,4 % em peso em tolueno) e 1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona (*Etapa 3*, 41 g). A mistura resultante foi agitada por 2 a 3 horas a cerca de 30°C. Solução de KOH (443 g 9% em água) foi carregada para extinguir o triacetoxiboridreto de sódio residual. Heptano (118 g) foi adicionado para precipitar adicionalmente o produto. O produto foi em seguida filtrado e lavado com etanol (2 x 100 ml). Rendimento de 68 g, 86%. Este produto bruto (67 g) foi dissolvido em 586 g de diclorometano e passado através de um bloco de carvão / celite para remover paládio. O diclorometano foi destilado enquanto 400 g de etanol foi lentamente adicionado ao mesmo tempo. A pasta semifluida resultante foi filtrada e lavada com etanol duas vezes (65 g + 100 g). O produto foi secado em forno a 55°C de um dia para o outro. Rendimento da recuperação por purificação de 59,9 g, 89,4%.

Exemplo 2

Preparação de monoidrocloreto de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-quinolina

6-Metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-

il]-quinolina (base livre) (25 g, 53 mmols) foi suspendida em metanol anídrico (150 mL) em um frasco de 3 gargalos equipado com um agitador mecânico em uma atmosfera inerte. À suspensão foi adicionado em uma porção 1 N de ácido clorídrico etéreo (53 mL, 53 mmols), a qual resultou em uma solução clara. Não foi observado exotérmico. A solução foi tratada com uma porção de éter dietílico anídrico (300 mL) o qual iniciou uma lenta cristalização. Os cristais foram agitados em temperatura ambiente por 16 horas. Os cristais de maior tamanho mudaram de um dia para o outro para uma suspensão cristalina fina. Os cristais foram filtradas com a exclusão de umidade (sob N₂) e secados em um forno a vácuo a 60°C sob um fluxo minuto de nitrogênio por 48 h. Os sólidos cristalinos (25 g, Y = 93%) continham 0,6 em peso % de éter dietílico conforme estimado por NMR. (Ponto de fusão. >265°C)

Exemplo 3

15 Preparação de cristais de hexaiidrato de monoidrocloreto de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina para análise por raios X

Monoidrocloreto de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina (200 mg; vide o Exemplo 2) foi dissolvido em uma mistura quente de etanol (15 mL) e água (5 mL). A solução clara resultante foi deixada em repouso em temperatura ambiente por 6 dias. Os cristais resultantes foram coletados por decantação da solução de sobrenadante e secados em um forno a vácuo a 45°C por 15 horas.

Exemplo 4

25 Compilação de Dados de Raios X e Refinamento Estrutural

Um único cristal de monoidrocloreto de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina (prisma bege) preparado conforme descrito no Exemplo 3 foi montado sobre uma fibra de vidro com graxa de silicone. Dados de raios X foram compilados em um difractômetro Nonius KappaCCD (fonte de radiação: radiação Mo K α a λ = 0,71073 Å; 900 frames, 1,0 grau/frame, 40 seg/grau). Alguns parâmetros de compilação de dados e de refinamento estrutural são proporcionados na Tabela

1. A estrutura foi dissolvida por métodos diretos. Durante o refinamento de quadrados mínimos de matriz inteira, XYZs para o hidrogênio de piperazin-1-
io H(16) e para os hidrogênios de água H(1wa), H(2wa), H(2wb), H(2wa), e
H(3wb) foram livres para variar. Os hidrogênios de água sobre O(4w), O(5w),
5 e O(6w) não foram observados e não foram incluídos no refinamento. XYZs
para todos os outros hidrogênios montam sobre seus respectivos carbonos.
Vide a Figura 1 para elipsóides de probabilidade e etiquetas de átomos.

Tabela 1

	Fórmula	$C_{28}H_{43}ClFN_5O_7$
10	Peso da fórmula	616,12
	Temperatura	200(2) K
	Comprimento de onda	0,71073 Å
	Sistema de cristal, grupamento de espaço	Monoclínico, P2(1)/c (No. 14)
15	Dimensões da unidade celular (Å, °)	a = 14,3790(3) b = 7,6300(2) c = 28,6350(7) alfa = 90 beta = 107,105(2) gama = 90
20	Volume	3002,63(12) Å ³
	Z, Densidade calculada	4, 1,363 Mg/m ³
	Coeficiente de absorção	0,187 mm ⁻¹
	F(000)	1312
25	Tamanho do cristal	0,22 x 0,18 x 0,18 mm
	Ordem teta para compilação de dados	1,48 a 27,50 graus
	Índices limitantes	18 ≤ h ≤ 18, -9 ≤ k ≤ 9, -37 ≤ l ≤ 37
	Reflexões coletadas / únicas	50350 / 6885 [R(int) = 0,0877]
30	Completeness até teta = 27,50	100,0 %
	Correção da absorção	Gaussian
	Transmissão max. e min.	0,97640 e 0,94840

Método de refinamento	Quadrados mínimos de matriz inteira sobre F^2
Dados / restrições / parâmetros	6884 / 8 / 420
Excelência de ajuste sobre F^2	1,050
5 Índices R Finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0511$, $wR2 = 0,1176$
Índices R (todos os dados)	$R1 = 0,0758$, $wR2 = 0,1339$
Maior dif. pico e abertura	0,463 e -0,369 e. $\text{\AA}^{-3}$

Exemplo 5

Coordenadas Atômicas

- 10 Coordenadas Atômicas para átomos não hidrogênio da estrutura proporcionada aqui, neste requerimento de patente, são determinadas na Tabela 2. Vide a Figura 1 para etiquetas de átomos.

Tabela 2

- 15 Coordenadas Atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para $[\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}^{1+}][\text{Cl}^{1-}] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. $U(\text{eq})$ é definido como um terço do traço do tensor U_{ij} orthogonalizado.

		x	y	z	U(eq)
20	N(1)	3883(1)	-216(2)	3628(1)	31(1)
	C(2)	3001(2)	-877(3)	3448(1)	35(1)
	C(3)	2269(2)	-774(3)	3679(1)	36(1)
	C(4)	2467(1)	91(3)	4113(1)	34(1)
	C(5)	3387(1)	864(2)	4320(1)	28(1)
	C(6)	3608(1)	1779(3)	4770(1)	31(1)
25	C(7)	4521(1)	2433(3)	4963(1)	30(1)
	C(8)	5232(1)	2251(3)	4714(1)	30(1)
	C(9)	5042(1)	1398(2)	4275(1)	27(1)
	C(10)	4091(1)	662(2)	4064(1)	28(1)
	O(11)	4849(1)	3304(2)	5396(1)	37(1)
30	C(12)	4202(2)	3422(3)	5691(1)	40(1)
	N(13)	5787(1)	1120(2)	4046(1)	28(1)
	C(14)	5632(1)	1974(3)	3568(1)	29(1)
	C(15)	6364(1)	1330(3)	3318(1)	30(1)

	N(16)	7383(1)	1710(2)	3632(1)	26(1)
	C(17)	7520(1)	860(3)	4120(1)	30(1)
	C(18)	6768(1)	1521(3)	4352(1)	30(1)
	C(19)	8163(1)	1189(3)	3398(1)	27(1)
5	C(20)	8049(1)	2254(3)	2932(1)	30(1)
	C(21)	8912(1)	2038(3)	2731(1)	30(1)
	N(22)	9818(1)	2495(2)	3104(1)	27(1)
	C(23)	9962(1)	1285(3)	3520(1)	32(1)
	C(24)	9163(1)	1499(3)	3763(1)	32(1)
10	C(25)	10659(1)	2621(2)	2942(1)	28(1)
	C(26)	11496(1)	3490(2)	3257(1)	28(1)
	N(27)	11430(1)	4236(2)	3681(1)	32(1)
	C(28)	12222(2)	4962(3)	3975(1)	37(1)
	C(29)	13120(2)	5061(3)	3876(1)	38(1)
15	C(30)	13191(2)	4398(3)	3448(1)	35(1)
	C(31)	12372(1)	3586(3)	3124(1)	30(1)
	C(32)	12367(1)	2863(3)	2671(1)	34(1)
	C(33)	11577(2)	2100(3)	2362(1)	35(1)
	C(34)	10719(2)	1970(3)	2504(1)	31(1)
20	F(35)	13207(1)	2995(2)	2544(1)	49(1)
	Cl(36)	7675(1)	5852(1)	3752(1)	40(1)
	O(1W)	4457(1)	-1359(3)	2802(1)	49(1)
	O(2W)	5529(1)	5690(2)	2974(1)	50(1)
	O(3W)	9951(1)	6541(3)	3825(1)	52(1)
25	O(4W)	10746(3)	7653(4)	4771(1)	113(1)
	O(5W)	8412(3)	5623(5)	4900(1)	129(1)
	O(6W)	9237(4)	8726(6)	5079(1)	127(2)

Exemplo 6

Extensões de Ligação e e Ângulos de Ligação

30 Extensões e ângulos de ligação para a estrutura proporcionados aqui, neste requerimento de patente, são determinados nas Tabelas 3 e 4. Vide a Figura 1 para etiquetas de átomos.

Tabela 3

Extensões [Å] e ângulos [graus] de ligações selecionadas para $[\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}^{1+}][\text{Cl}^{1-}] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

	N(1)-C(2)	1,320(3)
5	N(1)-C(10)	1,369(2)
	C(2)-C(3)	1,401(3)
	C(3)-C(4)	1,362(3)
	C(4)-C(5)	1,410(3)
	C(5)-C(6)	1,417(3)
10	C(5)-C(10)	1,423(3)
	C(6)-C(7)	1,360(3)
	C(7)-O(11)	1,363(2)
	C(7)-C(8)	1,415(3)
	C(8)-C(9)	1,370(3)
15	C(9)-N(13)	1,426(2)
	C(9)-C(10)	1,438(3)
	O(11)-C(12)	1,431(2)
	N(13)-C(18)	1,458(2)
	N(13)-C(14)	1,473(2)
20	C(14)-C(15)	1,518(3)
	C(15)-N(16)	1,505(2)
	N(16)-C(17)	1,499(2)
	N(16)-C(19)	1,519(2)
	C(17)-C(18)	1,513(3)
25	C(19)-C(24)	1,527(3)
	C(19)-C(20)	1,530(3)
	C(20)-C(21)	1,523(3)
	C(21)-N(22)	1,463(2)
	N(22)-C(25)	1,419(2)
30	N(22)-C(23)	1,474(2)
	C(23)-C(24)	1,516(3)
	C(25)-C(34)	1,377(3)

	C(25)-C(26)	1,437(3)
	C(26)-N(27)	1,369(2)
	C(26)-C(31)	1,420(3)
	N(27)-C(28)	1,322(3)
5	C(28)-C(29)	1,403(3)
	C(29)-C(30)	1,357(3)
	C(30)-C(31)	1,411(3)
	C(31)-C(32)	1,409(3)
	C(32)-C(33)	1,349(3)
10	C(32)-F(35)	1,363(2)
	C(33)-C(34)	1,411(3)
	C(2)-N(1)-C(10)	118,1(2)
	N(1)-C(2)-C(3)	124,3(2)
	C(4)-C(3)-C(2)	118,3(2)
15	C(3)-C(4)-C(5)	120,3(2)
	C(4)-C(5)-C(6)	121,3(2)
	C(4)-C(5)-C(10)	117,4(2)
	C(6)-C(5)-C(10)	121,3(2)
	C(7)-C(6)-C(5)	118,8(2)
20	C(6)-C(7)-O(11)	125,7(2)
	C(6)-C(7)-C(8)	120,8(2)
	O(11)-C(7)-C(8)	113,5(2)
	C(9)-C(8)-C(7)	122,1(2)
	C(8)-C(9)-N(13)	121,3(2)
25	C(8)-C(9)-C(10)	118,6(2)
	N(13)-C(9)-C(10)	119,9(2)
	N(1)-C(10)-C(5)	121,7(2)
	N(1)-C(10)-C(9)	120,0(2)
	C(5)-C(10)-C(9)	118,3(2)
30	C(7)-O(11)-C(12)	117,1(2)
	C(9)-N(13)-C(18)	114,7(2)
	C(9)-N(13)-C(14)	115,6(2)

	C(18)-N(13)-C(14)	108,71(14)
	N(13)-C(14)-C(15)	111,0(2)
	N(16)-C(15)-C(14)	110,1(2)
	C(17)-N(16)-C(15)	108,15(14)
5	C(17)-N(16)-C(19)	112,71(14)
	C(15)-N(16)-C(19)	113,66(14)
	N(16)-C(17)-C(18)	110,5(2)
	N(13)-C(18)-C(17)	110,9(2)
	N(16)-C(19)-C(24)	109,1(2)
10	N(16)-C(19)-C(20)	110,0(2)
	C(24)-C(19)-C(20)	110,6(2)
	C(21)-C(20)-C(19)	112,5(2)
	N(22)-C(21)-C(20)	110,3(2)
	C(25)-N(22)-C(21)	116,0(2)
15	C(25)-N(22)-C(23)	112,02(14)
	C(21)-N(22)-C(23)	109,0(2)
	N(22)-C(23)-C(24)	110,9(2)
	C(23)-C(24)-C(19)	111,0(2)
	C(34)-C(25)-N(22)	124,1(2)
20	C(34)-C(25)-C(26)	118,2(2)
	N(22)-C(25)-C(26)	117,7(2)
	N(27)-C(26)-C(31)	120,9(2)
	N(27)-C(26)-C(25)	118,9(2)
	C(31)-C(26)-C(25)	120,1(2)
25	C(28)-N(27)-C(26)	117,9(2)
	N(27)-C(28)-C(29)	124,4(2)
	C(30)-C(29)-C(28)	118,7(2)
	C(29)-C(30)-C(31)	119,2(2)
	C(32)-C(31)-C(30)	123,7(2)
30	C(32)-C(31)-C(26)	117,5(2)
	C(30)-C(31)-C(26)	118,7(2)
	C(33)-C(32)-F(35)	119,9(2)

C(33)-C(32)-C(31)	123,3(2)
F(35)-C(32)-C(31)	116,8(2)
C(32)-C(33)-C(34)	118,7(2)
C(25)-C(34)-C(33)	122,2(2)

5 Tabela 4

Extensões [Å] e ângulos [graus] de ligações p/ [C ₂₈ H ₃₁ FN ₅ O ¹⁺][Cl ¹⁻].6H ₂ O.		
	N(1)-C(2)	1,320(3)
	N(1)-C(10)	1,369(2)
	C(2)-C(3)	1,401(3)
10	C(2)-H(2)	0,95
	C(3)-C(4)	1,362(3)
	C(3)-H(3)	0,95
	C(4)-C(5)	1,410(3)
	C(4)-H(4)	0,95
15	C(5)-C(6)	1,417(3)
	C(5)-C(10)	1,423(3)
	C(6)-C(7)	1,360(3)
	C(6)-H(6)	0,95
	C(7)-O(11)	1,363(2)
20	C(7)-C(8)	1,415(3)
	C(8)-C(9)	1,370(3)
	C(8)-H(8)	0,95
	C(9)-N(13)	1,426(2)
	C(9)-C(10)	1,438(3)
25	O(11)-C(12)	1,431(2)
	C(12)-H(12A)	0,98
	C(12)-H(12B)	0,98
	C(12)-H(12C)	0,98
	N(13)-C(18)	1,458(2)
30	N(13)-C(14)	1,473(2)
	C(14)-C(15)	1,518(3)

	C(14)-H(14A)	0,99
	C(14)-H(14B)	0,99
	C(15)-N(16)	1,505(2)
	C(15)-H(15A)	0,99
5	C(15)-H(15B)	0,99
	N(16)-C(17)	1,499(2)
	N(16)-C(19)	1,519(2)
	N(16)-H(16)	0,94(2)
	C(17)-C(18)	1,513(3)
10	C(17)-H(17A)	0,99
	C(17)-H(17B)	0,99
	C(18)-H(18A)	0,99
	C(18)-H(18B)	0,99
	C(19)-C(24)	1,527(3)
15	C(19)-C(20)	1,530(3)
	C(19)-H(19)	1,00
	C(20)-C(21)	1,523(3)
	C(20)-H(20A)	0,99
	C(20)-H(20B)	0,99
20	C(21)-N(22)	1,463(2)
	C(21)-H(21A)	0,99
	C(21)-H(21B)	0,99
	N(22)-C(25)	1,419(2)
	N(22)-C(23)	1,474(2)
25	C(23)-C(24)	1,516(3)
	C(23)-H(23A)	0,99
	C(23)-H(23B)	0,99
	C(24)-H(24A)	0,99
	C(24)-H(24B)	0,99
30	C(25)-C(34)	1,377(3)
	C(25)-C(26)	1,437(3)
	C(26)-N(27)	1,369(2)

	C(26)-C(31)	1,420(3)
	N(27)-C(28)	1,322(3)
	C(28)-C(29)	1,403(3)
	C(28)-H(28)	0,95
5	C(29)-C(30)	1,357(3)
	C(29)-H(29)	0,95
	C(30)-C(31)	1,411(3)
	C(30)-H(30)	0,95
	C(31)-C(32)	1,409(3)
10	C(32)-C(33)	1,349(3)
	C(32)-F(35)	1,363(2)
	C(33)-C(34)	1,411(3)
	C(33)-H(33)	0,95
	C(34)-H(34)	0,95
15	O(1W)-H(1WA)	0,82(3)
	O(1W)-H(1WB)	0,93(3)
	O(2W)-H(2WA)	0,89(3)
	O(2W)-H(2WB)	0,95(3)
	O(3W)-H(3WA)	0,85(3)
20	O(3W)-H(3WB)	0,87(3)
	O(4W)-H(4WA)	0,89(6)
	O(4W)-H(4WB)	0,93(5)
	O(5W)-H(5WA)	0,91(2)
	O(5W)-H(5WB)	0,91(2)
25	O(6W)-H(6WA)	0,90(4)
	O(6W)-H(6WB)	0,90(3)
	C(2)-N(1)-C(10)	118,1(2)
	N(1)-C(2)-C(3)	124,3(2)
	N(1)-C(2)-H(2)	117,9
30	C(3)-C(2)-H(2)	117,9
	C(4)-C(3)-C(2)	118,3(2)
	C(4)-C(3)-H(3)	120,9

	C(2)-C(3)-H(3)	120,9
	C(3)-C(4)-C(5)	120,3(2)
	C(3)-C(4)-H(4)	119,8
	C(5)-C(4)-H(4)	119,8
5	C(4)-C(5)-C(6)	121,3(2)
	C(4)-C(5)-C(10)	117,4(2)
	C(6)-C(5)-C(10)	121,3(2)
	C(7)-C(6)-C(5)	118,8(2)
	C(7)-C(6)-H(6)	120,6
10	C(5)-C(6)-H(6)	120,6
	C(6)-C(7)-O(11)	125,7(2)
	C(6)-C(7)-C(8)	120,8(2)
	O(11)-C(7)-C(8)	113,5(2)
	C(9)-C(8)-C(7)	122,1(2)
15	C(9)-C(8)-H(8)	119,0
	C(7)-C(8)-H(8)	119,0
	C(8)-C(9)-N(13)	121,3(2)
	C(8)-C(9)-C(10)	118,6(2)
	N(13)-C(9)-C(10)	119,9(2)
20	N(1)-C(10)-C(5)	121,7(2)
	N(1)-C(10)-C(9)	120,0(2)
	C(5)-C(10)-C(9)	118,3(2)
	C(7)-O(11)-C(12)	117,1(2)
	O(11)-C(12)-H(12A)	109,5
25	O(11)-C(12)-H(12B)	109,5
	H(12A)-C(12)-H(12B)	109,5
	O(11)-C(12)-H(12C)	109,5
	H(12A)-C(12)-H(12C)	109,5
	H(12B)-C(12)-H(12C)	109,5
30	C(9)-N(13)-C(18)	114,7(2)
	C(9)-N(13)-C(14)	115,6(2)
	C(18)-N(13)-C(14)	108,71(14)

	N(13)-C(14)-C(15)	111,0(2)
	N(13)-C(14)-H(14A)	109,4
	C(15)-C(14)-H(14A)	109,4
	N(13)-C(14)-H(14B)	109,4
5	C(15)-C(14)-H(14B)	109,4
	H(14A)-C(14)-H(14B)	108,0
	N(16)-C(15)-C(14)	110,1(2)
	N(16)-C(15)-H(15A)	109,6
	C(14)-C(15)-H(15A)	109,6
10	N(16)-C(15)-H(15B)	109,6
	C(14)-C(15)-H(15B)	109,6
	H(15A)-C(15)-H(15B)	108,1
	C(17)-N(16)-C(15)	108,15(14)
	C(17)-N(16)-C(19)	112,71(14)
15	C(15)-N(16)-C(19)	113,66(14)
	C(17)-N(16)-H(16)	107,6(13)
	C(15)-N(16)-H(16)	107,8(13)
	C(19)-N(16)-H(16)	106,7(13)
	N(16)-C(17)-C(18)	110,5(2)
20	N(16)-C(17)-H(17A)	109,6
	C(18)-C(17)-H(17A)	109,6
	N(16)-C(17)-H(17B)	109,6
	C(18)-C(17)-H(17B)	109,6
	H(17A)-C(17)-H(17B)	108,1
25	N(13)-C(18)-C(17)	110,9(2)
	N(13)-C(18)-H(18A)	109,5
	C(17)-C(18)-H(18A)	109,5
	N(13)-C(18)-H(18B)	109,5
	C(17)-C(18)-H(18B)	109,5
30	H(18A)-C(18)-H(18B)	108,0
	N(16)-C(19)-C(24)	109,1(2)
	N(16)-C(19)-C(20)	110,0(2)

	C(24)-C(19)-C(20)	110,6(2)
	N(16)-C(19)-H(19)	109,0
	C(24)-C(19)-H(19)	109,0
	C(20)-C(19)-H(19)	109,0
5	C(21)-C(20)-C(19)	112,5(2)
	C(21)-C(20)-H(20A)	109,1
	C(19)-C(20)-H(20A)	109,1
	C(21)-C(20)-H(20B)	109,1
	C(19)-C(20)-H(20B)	109,1
10	H(20A)-C(20)-H(20B)	107,8
	N(22)-C(21)-C(20)	110,3(2)
	N(22)-C(21)-H(21A)	109,6
	C(20)-C(21)-H(21A)	109,6
	N(22)-C(21)-H(21B)	109,6
15	C(20)-C(21)-H(21B)	109,6
	H(21A)-C(21)-H(21B)	108,1
	C(25)-N(22)-C(21)	116,0(2)
	C(25)-N(22)-C(23)	112,02(14)
	C(21)-N(22)-C(23)	109,0(2)
20	N(22)-C(23)-C(24)	110,9(2)
	N(22)-C(23)-H(23A)	109,4
	C(24)-C(23)-H(23A)	109,4
	N(22)-C(23)-H(23B)	109,4
	C(24)-C(23)-H(23B)	109,4
25	H(23A)-C(23)-H(23B)	108,0
	C(23)-C(24)-C(19)	111,0(2)
	C(23)-C(24)-H(24A)	109,4
	C(19)-C(24)-H(24A)	109,4
	C(23)-C(24)-H(24B)	109,4
30	C(19)-C(24)-H(24B)	109,4
	H(24A)-C(24)-H(24B)	108,0
	C(34)-C(25)-N(22)	124,1(2)

	C(34)-C(25)-C(26)	118,2(2)
	N(22)-C(25)-C(26)	117,7(2)
	N(27)-C(26)-C(31)	120,9(2)
	N(27)-C(26)-C(25)	118,9(2)
5	C(31)-C(26)-C(25)	120,1(2)
	C(28)-N(27)-C(26)	117,9(2)
	N(27)-C(28)-C(29)	124,4(2)
	N(27)-C(28)-H(28)	117,8
	C(29)-C(28)-H(28)	117,8
10	C(30)-C(29)-C(28)	118,7(2)
	C(30)-C(29)-H(29)	120,7
	C(28)-C(29)-H(29)	120,7
	C(29)-C(30)-C(31)	119,2(2)
	C(29)-C(30)-H(30)	120,4
15	C(31)-C(30)-H(30)	120,4
	C(32)-C(31)-C(30)	123,7(2)
	C(32)-C(31)-C(26)	117,5(2)
	C(30)-C(31)-C(26)	118,7(2)
	C(33)-C(32)-F(35)	119,9(2)
20	C(33)-C(32)-C(31)	123,3(2)
	F(35)-C(32)-C(31)	116,8(2)
	C(32)-C(33)-C(34)	118,7(2)
	C(32)-C(33)-H(33)	120,7
	C(34)-C(33)-H(33)	120,7
25	C(25)-C(34)-C(33)	122,2(2)
	C(25)-C(34)-H(34)	118,9
	C(33)-C(34)-H(34)	118,9
	H(1WA)-O(1W)-H(1WB)	109(3)
	H(2WA)-O(2W)-H(2WB)	108(3)
30	H(3WA)-O(3W)-H(3WB)	100(3)
	H(4WA)-O(4W)-H(4WB)	101(5)
	H(5WA)-O(5W)-H(5WB)	103(2)

H(6WA)-O(6W)-H(6WB)

109(3)

Exemplo 7Parâmetros de Deslocamento Anisotrópico

5 Parâmetros de deslocamento anisotrópico para átomos não hidrogênio da estrutura proporcionada aqui, neste requerimento de patente, são determinados na Tabela 5. Vide a Figura 1 para etiquetas de átomos.

Tabela 5

10 Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para $[\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}^{1+}][\text{Cl}^{1-}]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$. O expoente do fator de deslocamento anisotrópico toma a forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

		U11	U22	U33	U23	U13	U12
	N(1)	30(1)	28(1)	34(1)	0(1)	9(1)	0(1)
	C(2)	33(1)	32(1)	39(1)	-3(1)	9(1)	-1(1)
	C(3)	27(1)	35(1)	45(1)	2(1)	6(1)	-1(1)
15	C(4)	27(1)	36(1)	40(1)	5(1)	13(1)	1(1)
	C(5)	26(1)	28(1)	31(1)	6(1)	8(1)	3(1)
	C(6)	30(1)	33(1)	34(1)	5(1)	15(1)	4(1)
	C(7)	35(1)	28(1)	28(1)	1(1)	13(1)	2(1)
	C(8)	26(1)	30(1)	36(1)	1(1)	12(1)	-2(1)
20	C(9)	27(1)	25(1)	31(1)	4(1)	12(1)	3(1)
	C(10)	27(1)	25(1)	32(1)	3(1)	10(1)	2(1)
	O(11)	37(1)	43(1)	36(1)	-10(1)	18(1)	-6(1)
	C(12)	48(1)	40(1)	40(1)	-6(1)	25(1)	-3(1)
	N(13)	26(1)	31(1)	28(1)	2(1)	10(1)	1(1)
25	C(14)	27(1)	31(1)	29(1)	2(1)	9(1)	0(1)
	C(15)	24(1)	36(1)	28(1)	-1(1)	9(1)	-1(1)
	N(16)	24(1)	29(1)	27(1)	1(1)	9(1)	0(1)
	C(17)	27(1)	37(1)	28(1)	6(1)	9(1)	1(1)
	C(18)	26(1)	35(1)	28(1)	3(1)	10(1)	0(1)
30	C(19)	26(1)	30(1)	29(1)	-1(1)	12(1)	2(1)
	C(20)	25(1)	38(1)	26(1)	1(1)	8(1)	1(1)
	C(21)	28(1)	36(1)	29(1)	-2(1)	10(1)	-2(1)

	N(22)	23(1)	33(1)	27(1)	1(1)	10(1)	-2(1)
	C(23)	27(1)	38(1)	32(1)	6(1)	11(1)	3(1)
	C(24)	27(1)	40(1)	29(1)	6(1)	10(1)	2(1)
	C(25)	27(1)	26(1)	31(1)	2(1)	11(1)	1(1)
5	C(26)	28(1)	26(1)	31(1)	3(1)	10(1)	2(1)
	N(27)	32(1)	32(1)	32(1)	-1(1)	12(1)	-2(1)
	C(28)	39(1)	35(1)	36(1)	-3(1)	9(1)	-2(1)
	C(29)	32(1)	33(1)	44(1)	1(1)	5(1)	-4(1)
	C(30)	27(1)	32(1)	45(1)	6(1)	9(1)	2(1)
10	C(31)	29(1)	27(1)	36(1)	7(1)	12(1)	4(1)
	C(32)	29(1)	36(1)	42(1)	6(1)	20(1)	6(1)
	C(33)	40(1)	35(1)	36(1)	-1(1)	20(1)	2(1)
	C(34)	32(1)	31(1)	33(1)	-1(1)	12(1)	-1(1)
	F(35)	36(1)	63(1)	56(1)	-3(1)	28(1)	-1(1)
15	Cl(36)	44(1)	38(1)	41(1)	-3(1)	17(1)	1(1)
	O(1W)	55(1)	52(1)	41(1)	-4(1)	17(1)	8(1)
	O(2W)	56(1)	49(1)	47(1)	5(1)	16(1)	4(1)
	O(3W)	44(1)	51(1)	60(1)	-8(1)	15(1)	4(1)
	O(4W)	154(3)	97(2)	65(2)	-22(2)	-3(2)	7(2)
20	O(5W)	144(3)	187(3)	47(1)	8(2)	14(2)	72(3)
	O(6W)	164(4)	103(3)	79(3)	-35(2)	-20(3)	57(3)

Exemplo 8

Coordenadas de hidrogênio

Coordenadas de hidrogênio são proporcionadas na Tabela 6.

Tabela 6

Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para $[\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}^{1+}][\text{Cl}^{1-}] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

		x	y	z	U(eq)
5	H(2)	2854	-1460	3142	42
	H(3)	1650	-1293	3536	44
	H(4)	1983	174	4278	40
	H(6)	3128	1932	4934	37
	H(8)	5860	2735	4856	36
10	H(12A)	4521	4061	5992	60
	H(12B)	4032	2240	5772	60
	H(12C)	3609	4044	5510	60
	H(14A)	5696	3260	3614	35
	H(14B)	4964	1721	3358	35
15	H(15A)	6283	52	3260	35
	H(15B)	6246	1920	2998	35
	H(16)	7439(16)	2933(33)	3683(8)	39
	H(17A)	8180	1124	4336	36
	H(17B)	7460	-427	4079	36
20	H(18A)	6878	968	4676	35
	H(18B)	6839	2805	4400	35
	H(19)	8091	-85	3313	33
	H(20A)	7448	1878	2680	36
	H(20B)	7976	3508	3002	36
25	H(21A)	8945	810	2625	36
	H(21B)	8825	2806	2442	36
	H(23A)	10601	1520	3762	38
	H(23B)	9965	63	3405	38
	H(24A)	9190	2697	3899	38
30	H(24B)	9268	656	4036	38
	H(28)	12180	5449	4274	44
	H(29)	13668	5581	4105	45

	H(30)	13785	4480	3368	42
	H(33)	11598	1659	2055	42
	H(34)	10165	1416	2290	38
	H(1WA)	4414(22)	-1011(42)	3066(12)	73
5	H(1WB)	4837(22)	-2365(44)	2853(11)	73
	H(2WA)	5538(22)	5121(43)	2705(12)	76
	H(2WB)	6186(24)	5836(41)	3171(11)	76
	H(3WA)	10241(24)	5607(45)	3787(11)	78
	H(3WB)	9379(25)	6127(43)	3808(11)	78
10	H(4WA)	11119(42)	6708(79)	4867(21)	169
	H(4WB)	10444(38)	7374(74)	4445(20)	169
	H(5WA)	8159(34)	5712(80)	4571(5)	194
	H(5WB)	9064(9)	5622(93)	4945(19)	194
	H(6WA)	9655(28)	8050(70)	4978(2)	190
15	H(6WB)	9437(37)	9848(27)	5092(7)	190

Exemplo 9

Preparação de diidrato de tris(cloridrato) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina

Etapa 1: 5-Flúor-8 cloroquinolina

- 20 A uma mistura de (5,0 g) 2-cloro-5-fluoroanilina (disponível comercialmente, 6,0 g), glicerol (6,0 g) e sal de sódio de ácido *m*-nitrobenzeno sulfônico (11,0 g), foi adicionado 20 mL de ácido sulfúrico a 70 % gota a gota. A temperatura da reação foi aumentada para 140 °C por 2 h. A mistura foi em seguida resfriada, vertida sobre água gelada e filtrada através de Celite.
- 25 O filtrado foi neutralizado com NaOH e extraído com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ anídrico e concentradas sobre um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia por cintilação sobre sílica-gel usando 100% de CH₂Cl₂ para dar 3,7 g do produto desejado de um sólido amarelo; ponto de fusão = 74-76°C; MS
- 30 (ES) m/z (intensidade relativa): 182 (M+H)⁺ (100).

Etapa 2: 8-(1,4-Dioxa -8-azaspiro[4,5]dec-5-il)-5-fluoroquinolina

A uma solução de 5-flúor-8-chloroquinolina (*Etapa 1*, 1,12 g) em

20 mL de tetraidrofurano anídrico, foi adicionado 0,085 g de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,085 g), sódio tert-butóxido (0,83 g), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil (CYMAP, 0,036 g), e 1,4-dioxo-8-azaspiro-4,5-decano (1,05 g). A mistura foi refluxada por 6 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura da reação foi em seguida resfriada até a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada através de celite e concentrada sobre um evaporador giratório. O material bruto foi em seguida purificado por cromatografia de cintilação sobre sílica-gel usando hexano / acetato de etila para dar 0,700 g do produto desejado como um óleo marrom; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 289 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100).

Etapa 3: 1-(5-Fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona

Uma solução de 8-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dec-5-il)-5-fluoroquinolina (Etapa 2, 2,1 g) em 10 mL de 1:1 de tetraidrofurano / 2 N de HCl aquoso foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura da reação foi diluída com água, tornada básica com 1 N de NaOH aquoso e extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 anídrico, filtradas e concentradas sobre um evaporador giratório para dar 1,68 g do produto desejado como um sólido amarelo o qual foi suficientemente puro para usar nas reações subsequentes; MS m/z = 245 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Etapa 4: 8-Cloro-6-hidroxiquinolina

Em um frasco de 500 mL de 3 gargalos equipado com um agitador mecânico, um condensador de refluxo, foram adicionados em ordem sulfato ferroso (2,0 g), cloridrato de 4-amino-3-clorofenol (6,4 g, disponível comercialmente), nitrobenzeno (2,9 mL) e uma solução de ácido bórico (3,0 g) em glicerol (16 g). Em seguida ácido sulfúrico concentrado (9 mL) foi adicionado gota a gota com resfriamento. O banho de gelo foi removido e substituído por um banho de óleo e a mistura foi aquecida cuidadosamente até 120°C por 2 horas, em seguida a 150°C e mantida em agitação sob esta temperatura por 20 horas. Depois do resfriamento, a reação foi vertida sobre gelo triturado e a solução resultante foi neutralizada com K_2CO_3 . O produto separou como um sólido marrom claro que foi filtrado, lavado com água e

hexanos e secado em um forno a vácuo (35°C) de um dia para o outro dando 7 g (77 %) do produto desejado. MS (ES) m/z (intensidade relativa): 180 (M⁺⁺-H, 100).

Etapa 5: 8-Cloro-6-metoxiquinolina

5 A uma solução de 3,3 g de 8-cloro-6-hidroxiquinolina (*Etapa 4*, 3,3 g) em dimetilformamida foi adicionado K₂CO₃ (3,8 g), seguido por iodoetano (5,2 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água foi em seguida adicionada e a mistura aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Mg-
10 SO₄ anídrico, filtradas e concentradas sobre um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia por cintilação sobre sílica-gel usando 100% de CH₂Cl₂, para dar 2,2 g do produto desejado como um sólido bege; ponto de fusão = 74-75°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 194 (M+H)⁺ (100).

15 Etapa 6: 6-Metóxi-8-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperazino]quinolina

 A uma mistura de 8-cloro-6-metoxiquinolina (*Etapa 5*, 2,7 g) em tetraidrofurano anídrico, foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (Pd₂(dba)₃, 0,064 g), terc-butóxido de sódio (1,9 g), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil (CYMAP, 0,08 g) e terc-butoxicarbonilpiperazina
20 (3,4 g). A mistura foi refluxada por 5 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi em seguida resfriada até a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada através de Celite e concentrada sobre um evaporador giratório. O material bruto foi purificado por cromatografia por cintilação usando 100% de CH₂Cl₂ para dar 4,0 g do produto desejado como um sólido bege; ponto
25 de fusão = 92-93°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 344 (M⁺+H) (100).

Etapa 7: 6-Metóxi-8-piperazinoquinolina

 A uma solução de 6-metóxi-8-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperazino]quinolina (*Etapa 6*, 4,0 g) em 20 mL de dDioxane foi adicionado 10 mL de 4 N de HCl/dioxana. A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo, dissolvido em água, neutralizado com hidróxido de sódio aquoso e extraído com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas
30

sobre Na₂SO₄ anídrico, filtradas e concentradas sobre um evaporador giratório para dar 2,8 g do produto desejado como um sólido bege; ponto de fusão = 105-107°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 244 (M+H)⁺ (100).

Etapa 8: 5-Flúor-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina

1 1-(5-Flúor-quinolin-8-il)-piperidin-4-ona (*Etapa 3*, 0,25 g, 0,001 mol) e 6-metóxi-8-piperazinoquinolina (*Etapa 7*, 0,25 g, 0,001 mol) foram agitadas em 20 mL de metanol anídrico. 1,1 eq, (0,07 gm) de cianoboridreto de sódio foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por de-
10 zoito horas. A mistura da reação foi concentrada sobre um evaporador giratório e o resíduo foi absorvido em acetato de etila e lavado com água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anídrico, filtrada e concentrada sob um evaporador giratório. O produto desejado foi obtido por cromatografia por cintilação sobre coluna de sílica-gel usando acetato de etila.

15 Etapa 9: Diidrato de triidrocloreto de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-quinolina

O produto de base livre da Etapa 8 foi convertido para o sal de triidrocloreto usando HCl metanólico para produzir 0,15 gm (24%) do composto do título como um sólido amarelo. Ponto de fusão: 200-202°C; MS
20 (ES) m/z (intensidade relativa): 472 (M+H)⁺ (100).

Várias modificações da invenção, além daquelas descritas aqui, neste requerimento de patente, serão evidentes para os versados na técnica a partir da descrição precedente. Também se pretende que as modificações referidas estejam dentro do âmbito das reivindicações anexadas. Cada refe-
25 rência, incluindo todas as patentes, requerimentos de patente, e literatura de revista, citados no presente requerimento, é incorporada a este requerimento de patente, por meio de referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal de ácido clorídrico de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina.

5 2. Sal de acordo com a reivindicação 1 o qual é um sal de ácido monoidroclórico ou sal de ácido trisclorídrico.

3. Sal de acordo com a reivindicação 1 ou 2 o qual é cristalino.

4. Sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 o qual é hidratado.

10 5. Sal de acordo com a reivindicação 4 o qual é um hexaidrato ou um diidrato.

6. Forma cristalina de um sal de ácido monoidroclórico de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um grupo espaçador monoclinico.

15 7. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 6 tendo um grupamento de espaço P2(1)/c (No. 14).

8. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 7 tendo parâmetros de unidade celular:

a = 14,4 Å;

b = 7,6 Å;

20 c = 28,6 Å; e

beta = 107,1°.

9. Processo para preparar a forma cristalina como definido em qualquer uma das reivindicações 6 a 8 compreendendo precipitar a referida forma cristalina a partir de uma solução aquosa de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina monoidrocloreto.

25 10. Processo de acordo com a reivindicação 9 em que a referida solução aquosa compreende um álcool.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10 em que o referido álcool é etanol.

30 12. Processo de acordo com a reivindicação 9 ou da reivindicação 10 em que a proporção em volume de água para álcool é cerca de 1:1 a cerca de 1:10.

13. Processo de acordo com a reivindicação 9 ou da reivindicação 10 em que a proporção em volume de água para álcool é cerca de 1:3.

14. Forma cristalina preparada pelo processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 13.

5 15. Método para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal ou forma cristalina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou 14.

10 16. Método de acordo com a reivindicação 15 em que o distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} é um distúrbio relacionado com cognição ou um distúrbio relacionado com ansiedade.

15 17. Método de acordo com a reivindicação 16 em que o distúrbio relacionado com cognição é demência, mal de Parkinson, doença de Huntington, doença de Alzheimer, déficits cognitivos associados com doença de Alzheimer, disfunção cognitiva branda, ou esquizofrenia.

20 18. Método de acordo com a reivindicação 16, em que o distúrbio relacionado com ansiedade é distúrbio de déficit de atenção, distúrbio obsessivo compulsivo, adição de substância, retirada de adição de substância, distúrbio prédisfórico pré-menstrual, distúrbio de ansiedade social, anorexia nervosa, ou bulimia nervosa.

25 19. Método para tratar doença de Alzheimer em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal ou forma cristalina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou 14.

30 20. Método para tratar disfunção cognitiva branda (MCI) em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou forma cristalina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou 14.

21. Método para tratar depressão em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao referido paciente uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um sal ou forma cristalina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou 14.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21 compreendendo adicionalmente administrar um segundo agente terapêutico.

23. Método de acordo com a reivindicação 22 em que o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente anti-ansiedade, agente antipsicótico, ou um reforçador cognitivo.

24. Método de acordo com a reivindicação 22 ou 23 em que o segundo agente terapêutico é um inibidor da recaptação de serotonina seletivo.

25. Método de acordo com a reivindicação 24 em que o segundo agente terapêutico é fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertaline, clonazepam, diazepam, buspirone, haloperidol, olanzapine, ou clozapine.

26. Método de acordo com a reivindicação 22 ou 23 em que o segundo agente terapêutico é um inibidor da colinesterase.

27. Método de acordo com a reivindicação 26 em que o segundo agente terapêutico é tacrine, donepezil, rivastigmine, ou galantamine.

28. Método para tratar disfunção sexual associada com tratamento com fármaco em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal ou forma cristalina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou 14.

29. Método de acordo com a reivindicação 28 em que o tratamento com fármaco é tratamento com fármaco antidepressivo, tratamento com fármaco antipsicótico, ou tratamento com fármaco anticonvulsivante.

30. Método para melhorar a função sexual em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um sal ou forma cristalina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou 14.

31. Composição compreendendo um sal ou 2 ou forma cristalina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou 14 e no mínimo um

veículo farmaceuticamente aceitável.

32. Composição de acordo com a reivindicação 31 compreendendo adicionalmente um segundo agente terapêutico.

5 33. Composição de acordo com a reivindicação 32 em que o segundo agente terapêutico referido é um agente antidepressivo, um agente anti-ansiedade, agente antipsicótico, ou um reforçador cognitivo.

34. Composição de acordo com a reivindicação 32 ou 33 em que o segundo agente terapêutico referido é um inibidor da recaptação de serotonina seletivo.

10 35. Composição de acordo com a reivindicação 34 em que o segundo agente terapêutico referido é fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, clonazepam, diazepam, buspirone, haloperidol, olanzapine, ou clozapine.

15 36. Composição de acordo com a reivindicação 32 ou 33 em que o segundo agente terapêutico referido é um inibidor da colinesterase.

37. Composição de acordo com a reivindicação 36 em que o segundo agente terapêutico referido é tacrine, donepezil, rivastigmine, ou galantamine.

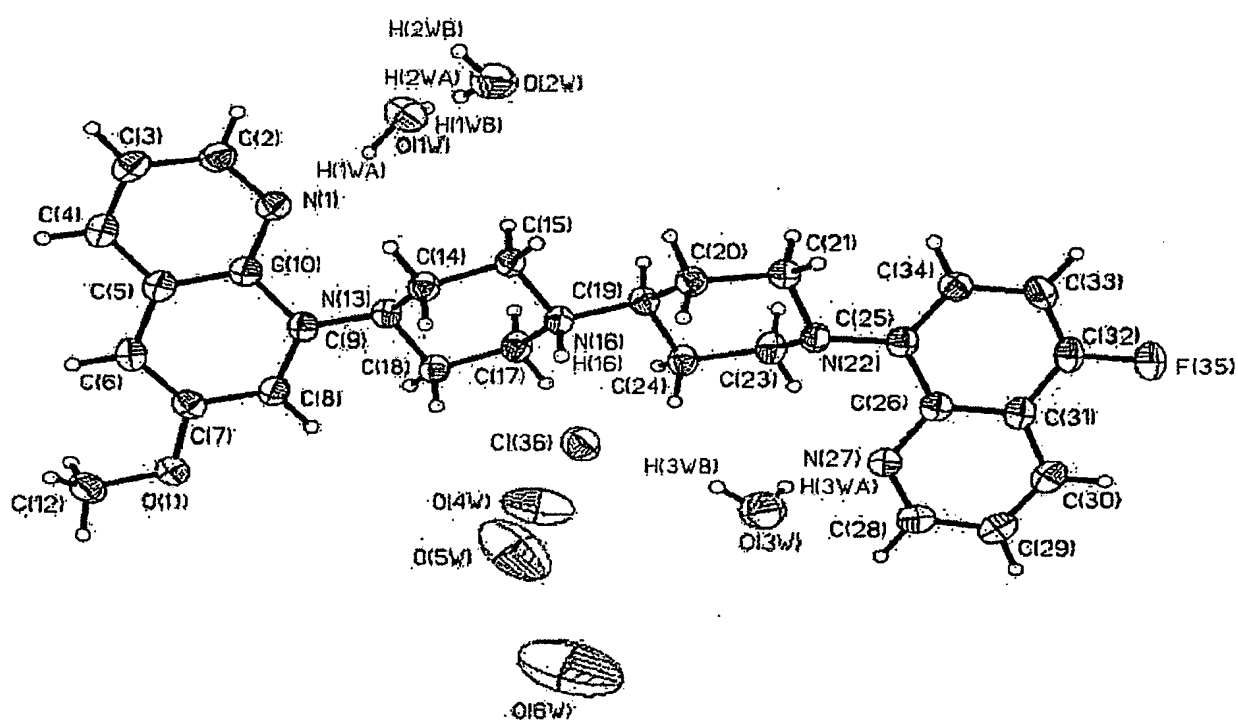


FIG. 1

RESUMO

Patente de Invenção: "SAIS DE ÁCIDO CLORÍDRICO DE 6-METÓXI-8-[4-(1-(5-FLÚOR)-QUINOLIN-8-IL)-PIPERIDIN-4-IL]-PIPERAZIN-1-IL]-QUINOLINA".

5

A presente invenção refere-se a sal de ácido clorídrico e formas cristalinas do agente de ligação de 5-HT_{1A} 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-quinolina, bem como composições farmacêuticas do mesmo, e métodos de uso do mesmo.

