



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

(21) **PI0608560-1 A2**



* B R P I 0 6 0 8 5 6 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 24/02/2006

(43) **Data da Publicação: 12/01/2010**
(RPI 2036)

(51) **Int.Cl.:**

C07D 471/04 (2010.01)

A61K 31/519 (2010.01)

(54) Título: **SAIS DA OCAPERIDONA E
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS
MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 24/02/2005 EP 05 290428.1

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) Inventor(es): Arnold Demailly, Cesare Mondadori, Jean-Laurent Paporin, Stefano Biondi

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006000688 de 24/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/090285de 31/08/2006

(57) Resumo: SAIS DA OCAPERIDONA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS. A presente invenção refere-se aos novos sais da ocaperidona e à utilização dos mesmos, particularmente na indústria farmacêutica. A presente invenção divulga os sais específicos da ocaperidona possuindo solubilidade aumentada em água, bem como a métodos terapêuticos para administração dos ditos sais, particularmente para o tratamento de várias doenças do sistema nervoso central ou periférico, especialmente do sistema nervoso central. Ela também se relaciona com composições farmacêuticas compreendendo os ditos sais e os métodos para preparar os mesmos.



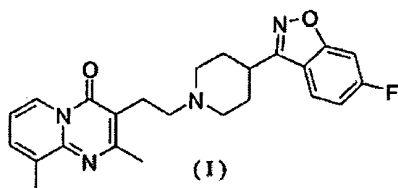
PI0608560-1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SAIS DA OCAPERIDONA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS".

A presente invenção refere-se aos novos sais da ocaperidona e à utilização dos mesmos, particularmente na indústria farmacêutica. A presente invenção divulga sais específicos da ocaperidona possuindo solubilidade aumentada em água, bem como a métodos terapêuticos surgidos da administração dos ditos sais, particularmente para o tratamento de várias doenças do sistema nervoso central ou periférico, especial do sistema nervoso central. Ela também se relaciona as composições farmacêuticas compreendendo os ditos sais e métodos para preparar os mesmos.

A Patente Européia nº 0453042 descreve a 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-2,9-dimetil-pirido-[1,2-a]piridin-4-ona, conhecida também como ocaperidona, um potente composto dopaminérgico possuindo propriedades antipsicóticas particularmente interessantes. Ela foi descrita como um antagonista dos neurotransmissores e particularmente da dopamina e da seratonina. As indicações terapêuticas para o uso da ocaperidona estão assim principalmente na área do SNC (Sistema Nervoso Central), particularmente como um potente agente antipsicótico e mais especificamente para o tratamento das psicoses agudas incluindo a esquizofrenia, o distúrbio obsessivo compulsivo (DOC), a depressão bipolar, e a síndrome de Tourette. Certamente, suas propriedades combinadas de antagonismo da dopamina-seratonina são especialmente interessantes porque oferecem o relevo dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia.

A ocaperidona apresenta a seguinte Fórmula (I):



Devido as suas propriedades farmacológicas úteis, o referido composto é um candidato como um componente farmacologicamente ativo.

A solubilidade em água é um parâmetro essencial para a absorção das drogas e geralmente os compostos rapidamente solubilizados são mais bem absorvidos por difusão passiva no trato gastrointestinal. Infelizmente, a ocaperidona na forma de uma base livre é muito pouco solúvel em água (0,0007 g/100 ml) e também em solução ácida (0,25 g/100 ml em pH = 1,3), o que pode resultar em variabilidade na biodisponibilidade. Os sais de adição ácida da ocaperidona devido a sua solubilidade aumentada em água podem ser vantajosos sobre a forma básica correspondente na preparação de composições farmacêuticas.

10 O depositante descobriu agora que determinados sais da ocaperidona podem ser obtidos nas formas amorfa e/ou cristalina de modo bem definido e reprodutível e que exibem especialmente características valiosas para a formulação. A presente invenção trata de sais específicos da ocaperidona que mostram solubilidades muito interessantes em água, particularmente de pelo menos 2,5 mg/ml. O uso de tal forma salina na formulação da ocaperidona pode causar uma redução na variabilidade da biodisponibilidade a partir de uma melhoria na absorção e em menos variabilidade em níveis do plasma.

20 A presente invenção refere-se aos inesperados sais solúveis (1:1) da ocaperidona em formas amorfas e/ou cristalinas, incluindo todas as formas polifórmicas dos sais. O sal de acordo com a presente invenção apresenta uma porção de ácido orgânico. Mais especificamente, o sal da ocaperidona de acordo com a presente invenção apresenta uma porção ácida que é selecionada do ácido piroglutâmico, do ácido N-(2-carboxifenil)-glicina, do ácido diglicólico, do ácido orótico, do ácido galactárico, do ácido nicotínico e do ácido hipúrico. Em uma modalidade preferida, a porção ácida é selecionada do ácido piroglutâmico, do ácido nicotínico e do ácido hipúrico.

30 De acordo com a presente invenção, a porção ácida, em particular ácido piroglutâmico, está na forma D ou L, se existente, ou mistura dos mesmos; mais particularmente a forma L, mais preferivelmente a forma do ácido L-piroglutâmico.

Os sais da ocaperidona apresentam uma porção ácida selecio-

nada do ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido piroglutâmico, ácido N-(2-carboxifenil)-glicina, ácido diglicólico, ácido orótico, ácido galactárico, ácido nicotínico e o ácido hipúrico que foram feitos para comparação. Como mostrado mais detalhadamente abaixo, o estudo de solubilidade do sal da ocaperidona mostra que o sal de adição do ácido L-piroglutâmico é respectivamente 31,2 vezes mais solúvel do que o sal de adição do ácido succínico que é novamente umas 357 vezes mais solúvel do que a forma de base livre da ocaperidona.

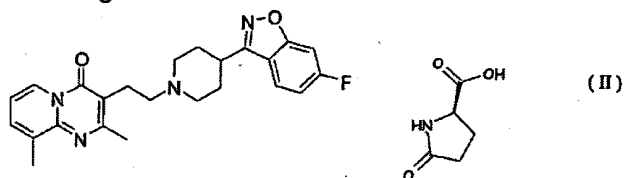
O composto de acordo com a presente invenção pode ser preparado pelos vários métodos conhecidos daqueles versados na técnica. Entretanto, o sal da ocaperidona de acordo com a presente invenção é geralmente preparado pela dissolução da ocaperidona e do ácido orgânico tal como definido acima, preferivelmente na proporção estequiométrica, e vantajosamente em um solvente orgânico, por exemplo, o diclorometano, o metanol, o etanol, o tetraidrofurano, o acetato de etila, os éteres ou misturas dos mesmos. A temperatura do processo pode variar dentro de uma ampla faixa, preferivelmente entre 0°C e a temperatura de ebulição dos solventes usados. Quando o sal é preparado, após um intervalo de tempo compreendido entre alguns segundos e diversos dias, um produto cristalino precipitado que podem ser isolado ou coletado por filtração, pode então ser lavado com um solvente orgânico (preferivelmente os mesmos usado para a etapa de cristalização) frio (isto é de 0°C a 25°C) e finalmente ser seco, preferivelmente sob vácuo.

No processo de cristalização de acordo com a presente invenção, é possível usar o composto de acordo com a Fórmula (I), particularmente na forma de base livre, obtido por qualquer processo. Vantajosamente, o composto de acordo com a Fórmula (I) na forma de uma base livre é obtido pelo processo de preparação descrito na especificação da patente EP 0453042.

Em uma modalidade particular do processo de acordo com a presente invenção, a concentração da ocaperidona no solvente é preferivelmente de 10 g/litro a 200 g/litro. A concentração da ocaperidona está preferivelmente perto da saturação.

Deve ser compreendido que outros métodos para a produção do composto de acordo com a presente invenção podem ser projetados pela pessoa versada, baseado no conhecimento geral comum e seguindo a orientação contida nesse pedido.

- 5 De acordo com uma modalidade particular, a presente invenção refere-se ao sal de adição do ácido L-piroglutâmico de acordo com a Fórmula (II). O sal de acordo com a Fórmula (II) pode estar em formas amorfas e/ou cristalinas incluindo todas as formas polimorfas desse composto. A Fórmula (II) é como segue:



10

- Mais especificamente, a presente invenção refere-se à forma cristalina do composto de acordo com a Fórmula (II), caracterizada pelo diagrama de difração de raios X do pó (veja a Tabela (1) abaixo), medido utilizando-se um difratômetro de raios X (DRX) Rigaku Miniflex (com anticatodo de cobre) e expressado em termos da distância interplanar d (Å), o ângulo 2θ de Bragg ($^\circ$), da intensidade (I) e da intensidade relativa (expressa como uma porcentagem do raio mais intenso = I_0):

15

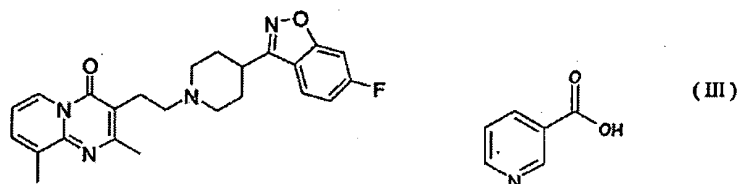
Tabela (1):

Pico N°	2 teta ($^\circ$)	d (Å)	Intensidade I	I/I_0
1	5,260	16,7863	845	8
2	11,040	8,0074	546	5
3	12,000	7,3689	990	9
4	13,380	6,6118	3917	34
5	15,000	5,9012	1196	11
6	16,140	5,4868	3023	26
7	17,960	4,9347	1637	14
8	19,040	4,6572	2551	22
9	20,160	4,4009	2768	24
10	21,440	4,1409	11687	100

11	22,360	3,9726	4965	43
12	23,280	3,8176	4877	42
13	23,980	3,7078	2645	23
14	25,000	3,5588	1761	16
15	26,600	3,3482	3955	34
16	28,160	3,1662	2479	22
17	28,480	3,1313	2197	19
18	29,980	2,9780	1951	17
19	31,640	2,8254	1843	16
20	32,620	2,7427	1685	15
21	33,560	2,6680	1044	9
22	34,180	2,6210	1034	9
23	35,420	2,5321	1312	12
24	36,160	2,4819	1260	11
25	36,960	2,4300	939	9
26	37,800	2,3779	1095	10
27	38,980	2,3086	1130	10
28	39,440	2,2828	1028	9
29	40,440	2,2286	1006	9
30	41,589	2,1701	1162	10
31	43,080	2,0979	1073	10
32	44,120	2,0509	1462	13
33	44,660	2,0273	1292	12
34	45,640	1,9860	1115	10
35	46,860	1,9371	1488	13
36	47,940	1,8960	1014	9
37	48,300	1,8827	1016	9
38	49,140	1,8524	1273	11
39	49,700	1,8329	1160	10
40	51,020	1,7885	1042	9
41	52,960	1,7275	1056	10

De um modo similar, também foi preparado o sal de adição do ácido nicotínico da ocaperidona (Fórmula (III)). O sal de acordo com a Fórmula (III) pode estar em formas amorfas e/ou cristalinas incluindo todas as formas polimórfas desse composto.

5 A Fórmula (III) é como segue:



Mais especificamente, a forma cristalina do composto de acordo com a Fórmula (III) é caracterizada pelo diagrama de difração de raios X do pó (veja a Tabela (2), abaixo), medido usando um difratômetro de raios X (DRX) Rigaku Miniflex (anticatodo de cobre) e expressado em termos de distância interplanar d (Å), do ângulo 2θ (°) de Bragg, da intensidade e da intensidade relativa (expressadas como uma porcentagem do raio mais intenso):

Tabela (2):

15

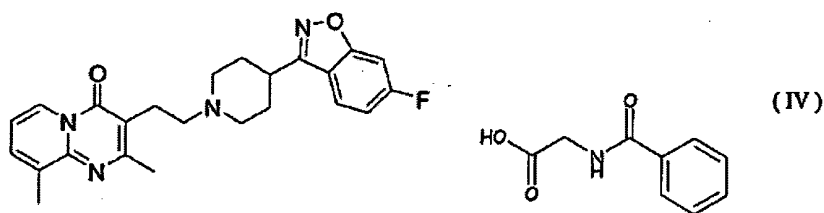
Pico N°	2 teta (°)	d (Å)	Intensidade I	I/Io
1	11,060	7,9929	998	12
2	11,880	7,4430	927	11
3	12,520	7,0639	2480	29
4	13,300	6,6514	4841	57
5	14,720	6,0128	1226	15
6	16,420	5,3939	3993	47
7	17,360	5,1039	1209	15
8	18,900	4,6913	1911	23
9	20,120	4,4095	2031	24
10	21,240	4,1795	6837	80
11	22,180	4,0044	8591	100
12	23,100	3,8470	2534	30
13	23,940	3,7139	3596	42

14	25,020	3,5560	1512	18
15	25,660	3,4687	1318	16
16	26,420	3,3706	2100	25
17	27,600	3,2291	1737	21
18	28,480	3,1313	1285	15
19	29,600	3,0153	1288	15
20	30,040	2,9722	1236	15
21	31,360	2,8500	984	12
22	32,340	2,7658	959	12
23	33,980	2,6360	754	9
24	35,240	2,5446	1097	13
25	36,060	2,4886	736	9
26	37,860	2,3743	792	10
27	38,660	2,3270	744	9
28	39,460	2,2816	907	11
29	40,460	2,2275	941	11
30	41,560	2,1711	852	10
31	43,000	2,1016	1416	17
32	44,360	2,0403	967	12
33	45,500	1,9918	998	12
34	46,660	1,9450	1343	16
35	48,400	1,8790	859	10
36	49,340	1,8454	1029	12
37	54,940	1,6698	1401	17

De um modo similar, também foi preparado o sal de adição do ácido hipúrico da ocaperidona (Fórmula (IV)). O sal de acordo com a Fórmula (IV) pode estar em formas amorfas e/ou cristalinas incluindo todas as formas polimórfas desse composto.

5

A fórmula (IV) é como segue:



Desse modo, também foram preparados o ácido N-(2-carboxifenil)-glicina, o ácido diglicólico, o ácido orótico, ou os sais galactárico de adição ácida da ocaperidona. Os ditos sais podem estar em formas amorfas e/ou cristalinas incluindo todas as formas polimorfas desse composto.

A presente invenção refere-se também às composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um sal da ocaperidona tal como definido acima em um veículo ou em um suporte farmacologicamente aceitável, opcionalmente em associação com outro agente ativo.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é mais particularmente destinada a tratar doenças do sistema nervoso central ou periférico, especialmente doenças nervosas centrais, incluindo a psicose. O presente sal é particularmente eficaz no tratamento das psicoses agudas incluindo a esquizofrenia, o distúrbio obsessivo compulsivo (DOC), a depressão bipolar, a ansiedade, a mania, e a síndrome de Tourette. O presente sal é mais particularmente eficaz no tratamento da esquizofrenia, incluindo os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, por exemplo, a anergia, a apatia, o isolamento social e o temperamento depressivo, e parece também reduzir a incidência de efeitos colaterais extrapiramidais durante a terapia de manutenção com neurolépticos clássicos, isto é, os antagonistas da dopamina.

A presente invenção refere-se também ao uso de um sal da ocaperidona tal como definido acima, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento das doenças do sistema nervoso central ou periférico, particularmente para o tratamento das doenças tal como especificado acima.

A presente invenção inclui também métodos de tratar doenças do sistema nervoso central ou periférico, particularmente para o tratamento das doenças tal como especificado acima, compreendendo a administração

a um paciente que esteja necessitando do referido tratamento de uma quantidade eficaz de um sal da ocaperidona tal como definido acima.

Tal como indicado acima, um objetivo adicional da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um sal da ocaperidona tal como definido acima, e um veículo ou um suporte farmacêuticamente aceitável.

O composto pode estar formulado em diversas formas, incluindo formas sólidas e líquidas, tais como comprimido, géis, xaropes, pós, aerosóis, etc. O sal da ocaperidona pode ser formulado ou em formas cristalinas e/ou amorfas.

As composições de acordo com a presente invenção podem conter diluentes, enchimentos, lubrificantes, excipientes, solventes, ligantes, estabilizadores, fisiologicamente aceitáveis e similares. Os diluentes que podem ser usados nas composições de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, lactose, celulose, caulim, manitol, cloreto de sódio, amido seco, açúcar pulverizado e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) para pílulas de liberação prolongada. Os ligantes que podem ser usados nas composições de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, amido, gelatina e aos enchimentos tais como a sacarose, a glicose, a dextrose e a lactose. As gomas naturais e sintéticas que podem ser usadas nas composições de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitadas a, alginato de sódio, goma gatti, carboximetilcelulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona e veegum. Os excipientes que podem ser usados nas composições de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, celulose microcristalina, sulfato de cálcio, fosfato dicálcico, amido, estearato de magnésio, lactose e sacarose. Os estabilizadores que podem ser usados incluem, mas não são limitados a, polissacarídeos tais como a acácia, o ágar, o ácido algínico, o tragacanto e a goma de guar, anfóteros tal como a gelatina e polímeros sintéticos e semi-sintéticos tais como resinas do carbômero, éteres da celulose e carboximetil quitina.

Os solventes que podem ser usados incluem, mas não são limi-

tados à, soluções Ringers, água, água destilada, dimetil sulfóxido 50% em água, propileno glicol (puro ou em água), solução salina tamponada de fosfato, solução salina equilibrada, glicol e outros fluidos convencionais.

5 As dosagens e o regime de dosagem em que os sais de acordo com a presente invenção são administrados variarão de acordo com a forma de dosagem, modo de administração, as condições que estão sendo tratadas e particularidades do paciente que está sendo tratado. Desse modo, as concentrações terapêuticas ótimas serão mais bem determinadas no tempo e no lugar através da experimentação.

10 O sal da ocaperidona de acordo com a presente invenção pode também ser usado enteralmente. A dose requerida pode ser administrada em uma ou mais porções. Para a administração oral, as formas adequadas são, por exemplo, comprimidos, géis, aerossóis, pílulas, drágeas, xaropes, suspensões, emulsões, soluções, pós e grânulos; um método preferido de
15 administração consiste em usar uma forma adequada que contenha aproximadamente de 0,01 mg a aproximadamente 1 mg da substância ativa por paciente e por dia.

O composto de acordo com a presente invenção pode também ser administrado parenteralmente na forma de soluções ou de suspensões
20 para infusões intradérmicas e intravenosas ou injeções intramusculares. no caso, em infusões intravenosas, o composto de acordo com a presente invenção é administrado geralmente na taxa de aproximadamente 80 ng a 1000 ng por dia (e para ser infundida dentro de aproximadamente uma hora) por quilograma de peso corporal; um método preferido de administração
25 consiste usar as soluções i.v. contendo de aproximadamente de 0,25 µg a 3 µg da substância ativa por ml. no caso de injeção intramuscular, o composto de acordo com a presente invenção é administrado geralmente em uma dose de aproximadamente 0,6 µg a 5 µg por dia, por quilograma de peso corporal, um método preferido de administração deveria injetar um volume de 1
30 ml contendo aproximadamente 30 µg a 300 µg.

Para o composto de acordo com a presente invenção, a dose a ser administrada, quer seja como dose única, como dose múltipla, ou como

dose diária, naturalmente variará de acordo com a via de administração escolhida, o tamanho do receptor, do tipo de doença e da natureza da condição do paciente. A dosagem a ser administrada não está sujeita aos limites definidos, mas será geralmente uma quantidade eficaz, ou seu equivalente em uma base molar da forma livre farmacologicamente ativa, produzida a partir de uma formulação da dosagem baseada na liberação metabólica do fármaco ativo para se conseguirem seus efeitos farmacológicos e psicológicos desejados. Um médico versado na técnica de tratamento de doenças poderá verificar, sem experimentação indevida, os protocolos adequados para a administração eficaz do composto de acordo com a presente invenção, tal como por consulta a estudos anteriormente publicados sobre os compostos encontrados para conseguir o desejado efeito sobre a doença a ser tratada. Em geral, contempla-se que uma quantidade antipsicótica eficaz do composto ativo seria de aproximadamente de 0,00002 mg/kg a aproximadamente 0,009 mg/kg de peso corporal, particularmente de aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 0,009 mg/kg de peso corporal, preferivelmente de aproximadamente 0,0003 mg/kg a aproximadamente 0,004 mg/kg peso corporal, mais preferivelmente de aproximadamente 0,0004 mg/kg a aproximadamente 0,002 mg/kg peso corporal. A dose necessária pode vantajosamente ser administrada em intervalos adequados de uma, duas, três ou mais vezes durante todo o dia.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para o tratamento das doenças do sistema nervoso central ou periférico, compreendendo a administração a animais de sangue quente, particularmente a seres humanos, que estejam necessitando de tal tratamento, de uma quantidade eficaz do sal da ocaperidona tal como descrito acima.

De acordo com a presente invenção, o termo tratamento tem o significado de tratamento curativo, tratamento sintomático e preventivo. Tais sais da ocaperidona, as composições compreendendo os mesmos, ou o tratamento podem ser implementados sozinhos ou em combinação com outros componentes ativos, composições ou tratamentos. Além disso, essa combi-

nação pode corresponder ao tratamento de distúrbios crônicos ou agudos.

As formulações de acordo com a presente invenção adequadas para a administração oral podem ser apresentadas em unidades discretas tais como cápsulas, drágeas ou pílulas cada uma contendo uma quantidade
5 predeterminada do componente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou em um líquido não aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou uma emulsão líquida de água-em-óleo. O composto ativo pode também ser apresentado na forma de um *bolo* ou uma massa.

10 Um comprimido pode ser feito por compressão ou por moldagem, opcionalmente com um ou mais composto acessórios. Os comprimidos prensados podem ser preparados prensando em uma máquina adequada o composto ativo em uma forma com fluxo livre tal como um pó ou grânulos, misturado opcionalmente com um ligante, um lubrificante, alguns diluentes
15 inertes, lubrificantes, um agente ativador de superfície ou um agente dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitos moldando em uma máquina adequada uma mistura do composto pulverizado umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou marcados e podem ser formulados para fornecer uma liberação lenta ou
20 controlada do composto ativo contido nos mesmos.

As formulações para a administração parental incluem soluções estéreis aquosas ou não aquosas para injeção que podem conter os anti-oxidantes, os tamponadores, os bacteriostáticos e os solutos que produzem a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões
25 estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em reservatórios de dosagem única ou de múltipla dosagem, por exemplo, em ampolas e frascos selados, e podem ser armazenados na forma liofilizada que requer somente a adição do transportador líquido estéril, por exemplo, solução salina ou água para injeção, imediatamente antes do uso.
30

Em uma modalidade particular, a composição de acordo com a presente invenção é formulada adequadamente para uma administração

tópica na boca, por exemplo, por via oral ou por via sublingual. Nesta modalidade particular, o sal da ocaperidona de acordo com a presente invenção pode estar em uma forma cristalina e/ou amorfa, e está mais particularmente em um estado amorfo. As ditas formulações orais ou sublinguais incluem os losangos compreendendo o composto ativo em uma base aromatizada tal como a sacarose e a acácia ou o tragacanto, pastilhas compreendendo o composto ativo em uma base tal como a gelatina e a glicerina ou a sacarose e a acácia ou qualquer outra forma adaptada para a liberação imediata do composto ativo na boca.

10 As soluções e as suspensões extemporâneas de injeção podem ser preparadas dos pós, dos grânulos e dos comprimidos estéreis dos tipos descritos anteriormente.

15 As formulações para a administração retal podem ser apresentadas como um supositório com os veículos usuais, tais como a manteiga de cacau ou o polietileno glicol.

A natureza relativamente não higroscópica e a elevada solubilidade dos sais da ocaperidona de acordo com a presente invenção os torna particularmente adequados para a administração na forma líquida e sólida. As formulações preferidas da dosagem unitária são aquelas contendo uma dose eficaz, tal como anteriormente citado, ou uma fração adequada da mesma, do composto ativo. Deve ser compreendido que além dos componentes particularmente mencionados acima, as formulações de acordo com a presente invenção podem incluir outros agentes convencionais na técnica levando em consideração o tipo de formulação em questão, por exemplo, aquelas que são adequadas para a administração oral que podem incluir agentes flavorizantes.

FIGURAS

Figura 1: o estudo da solubilidade da base livre da ocaperidona e dos sais em água a 25°C (24 horas) em g/100ml.

30 A presente invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos. Entretanto, eles são somente representativos e não devem ser interpretados como limitantes sob nenhum aspecto.

EXEMPLOS

O espectro de difração de raios X do pó foi medido sob as seguintes condições experimentais:

	<u>Difratômetro:</u>	Rigaku MiniFlex.
5	<u>Detector SC-M:</u>	Cintilador: NaI (T1). Material da Janela: Be.
	<u>Gerador de Raios X:</u>	Anticatodo de cobre ($\lambda = 1,5405$). Voltagem de saída do tubo: 30 kV. Corrente de saída do tubo: 15 mA.
10		Filtro de supressão $K\beta$: Filtro de Ni.
	<u>Goniômetro:</u>	Eixo de varredura: $\theta/2\theta$ intertravado. Faixa de leitura 2θ : -3° a $+150^\circ$ Faixa de medição: $+3^\circ$ a $+60^\circ$ Ângulo de dado: $2\theta = 10^\circ$
15		Espalhamento: 4,2 graus. Recepção: 0,3 mm Velocidade de varredura: 2,00 s Incremento entre medições: 0,02 graus.

Os dados experimentais foram processados usando o Gerenciador de Programa MiniFlex versão 3.1.

Os espectros de RMN foram obtidos em 300 megahertz em um instrumento Bruker AV 300 usando solventes deuterados. Os deslocamentos químicos são dados em ppm em relação a um padrão interno do solvente (ex: 4,79 para o D_2O).

25 EXEMPLO 1:Preparação do sal do ácido succínico da ocaperidona

100 mg (0,237 mmol) da ocaperidona e 28 mg de ácido succínico foram dissolvidos em 15 ml de uma solução de etanol/THF (9/1). O produto cristalino precipitado foi filtrado, lavado com etanol frio e seco. O sal de succinato da ocaperidona (1/1) assim obtido funde a $184^\circ C - 185^\circ C$. 1H RMN (300 MHz, $CD_3OD + D_2O$): 8,83 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 3,82 (brd, 2H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,37-

3,29 (m, 3H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (s, 4H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 2H), Análise calculada para a fórmula: $C_{28}H_{31}FN_4O_6$: C, 62,44; H, 5,54; N, 11,09. Encontrado: C, 62,24; H, 5,80; N, 11,40.

5 EXEMPLO 2:

Preparação do sal do ácido piroglutâmico da ocaperidona.

1 g (2,37 mmols) da ocaperidona e 357 mg do ácido L-piroglutâmico foram dissolvidos em 10 ml de THF em ebulição. O produto cristalino precipitado foi filtrado, lavado com THF frio e seco. O piroglutamato da ocaperidona (1/1) assim obtido se funde a $173^{\circ}C - 175^{\circ}C$.

1H RMN (300 MHz, $CD_3OD + D_2O$): 8,79 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,18 (dt, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,82 (brd, 2H), 3,56 (brt, 1H), 3,40-3,25 (m, 4H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,47-2,36 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,08-1,95 (m, 1H), Análise calculada para a fórmula: $C_{29}H_{32}FN_5O_5$: C, 63,37; H, 5,67; N, 12,74. Encontrado: C, 62,98; H, 5,91; N, 12,84.

EXEMPLO 3

Preparação do sal do ácido fumárico da ocaperidona.

20 Seguindo o exemplo 1, usando ácido fumárico em vez de ácido succínico, o sal do ácido fumárico da ocaperidona foi isolado. Ponto de fusão = $204^{\circ}C - 206^{\circ}C$. 1H RMN (300 MHz, $CD_3OD + D_2O$): 8,81 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 6,56 (s, 2H), 3,80 (brs, 2H), 3,54 (brs, 1H), 3,35-3,25 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,29-2,12 (m, 2H), Análise calculada para a fórmula: $C_{28}H_{29}FN_4O_6$: C, 62,68; H, 5,45; N, 10,44, Encontrado: C, 62,21; H, 5,77; N, 11,25.

EXEMPLO 4

Preparação do sal do ácido tartárico da ocaperidona

30 Seguindo o exemplo 1, usando ácido tartárico em vez de ácido succínico, o sal do ácido tartárico da ocaperidona foi isolado. Ponto de fusão = $200^{\circ}C - 202^{\circ}C$. 1H RMN (300 MHz, $CD_3OD + D_2O$): 8,79 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,85 (brs,

2H), 3,52 (brs, 2H), 3,35–3,25 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,29-2,12 (m, 2H).

EXEMPLO 5:

Preparação do sal do ácido N - (2 - carboxifenil) -glicina da ocaperidona.

- 5 Seguindo o Exemplo 2, usando ácido N-(2-carboxifenil)-glicina em vez de ácido L-piroglutâmico, o sal do ácido N-(2-carboxifenil)-glicina da ocaperidona foi isolado. Ponto de fusão = 184°C - 186°C. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + D₂O): 8,80 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,26-7,10 (m, 3H), 6,54-6,43 (m, 2H), 3,74 (brs, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,50 (brs, 1H),
10 3,17–3,07 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), Análise calculada para a fórmula: C₃₃H₃₄FN₅O₆: C, 64,38; H, 5,57; N, 11,38, Encontrado: C, 64,10; H, 5,38; N, 12,13.

EXEMPLO 6

Preparação do sal do ácido diglicólico.

- 15 Seguindo o Exemplo 2, usando ácido diglicólico em vez de ácido L-piroglutâmico, o sal do ácido diglicólico da ocaperidona foi isolado. Ponto de fusão = 158°C - 160°C. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + D₂O): 8,91 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,35-7,23 (m, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,96 (brs, 2H), 3,63 (brs, 1H), 3,43-3,36 (m, 4H), 3,29–3,22 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,61 (s,
20 3H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 2H), Análise calculada para a fórmula: C₂₈H₃₁FN₄O₇: C, 60,64; H, 5,63; N, 10,10, Encontrado: C, 61,26; H, 5,22; N, 10,46.

EXEMPLO 7

Preparação do sal do ácido galactárico da ocaperidona.

- 25 Seguindo o Exemplo 2, usando ácido galactárico em vez de ácido L-piroglutâmico, o sal do ácido galactárico da ocaperidona foi isolado. Ponto de fusão = 180°C - 182°C. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + D₂O): 8,81 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,18 (dt, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,84 (brs, 2H), 3,55 (brs, 1H), 3,33–3,26 (m, 2H),
30 3,18–3,10 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,27-2,09 (m, 2H).

EXEMPLO 8**Preparação do sal do ácido orótico da ocaperidona.**

Seguindo o Exemplo 2, usando ácido orótico em vez de ácido L-piroglutâmico, o sal do ácido orótico da ocaperidona foi isolado. Ponto de fusão = 245°C - 246°C. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + D₂O): 8,80 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,18 (brt, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,75 (brs, 2H), 3,53 (brs, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,26-2,10 (m, 2H).

EXEMPLO 9**10 Preparação do sal do ácido hipúrico da ocaperidona.**

Seguindo o Exemplo 2, usando ácido hipúrico em vez de ácido L-piroglutâmico, o sal do ácido hipúrico da ocaperidona foi isolado. Ponto de fusão = 163°C - 165°C. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + D₂O): 8,77 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,13-7,06 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,59 (brd, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,26 (dd, 2H), 2,20-2,06 (m, 2H).

EXEMPLO 10**Preparação do sal do ácido nicotínico da ocaperidona.**

Seguindo o Exemplo 2, usando ácido nicotínico em vez de ácido L-piroglutâmico, o sal do ácido nicotínico da ocaperidona foi isolado. Ponto de fusão = 160°C - 161°C. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + D₂O): 8,93 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,22 (brd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,40 (dt, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,17 (dt, 1H), 3,89 (brs, 2H), 3,61 (brs, 1H), 3,45-3,33 (m, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 2H).

EXEMPLO 11**Procedimento geral para a preparação do sal amorfo.**

Uma mistura 1:1 da ocaperidona (0,5 mmol) e do ácido desejado (0,5 mmol) foi adicionado em 8 ml da água e 2 ml de THF para formar uma solução homogênea. A mistura obtida foi congelada em um banho frio (a - 78°C) e liofilizada durante a noite para obter um sólido branco.

EXEMPLO 12

Solubilidade de sais da ocaperidona em água.

O sal do ácido piroglutâmico da ocaperidona do Exemplo 2 apresenta uma solubilidade mais elevada em água do que os outros sais descritos nos exemplos 1, e de 3 a 10 e do que a ocaperidona em base livre.

Particularmente, as solubilidades dos sais da ocaperidona foram medidas como segue:

Espectrofotômetro UV/visível: Agilent 8453E.

Balanço: Mettler Toledo AX205.

10 Frasco volumétrico (5 ml, 10 ml, 20 ml, 100 ml).

Pipetas mecânicas: Biohit (m1000, m200).

Termostato: Lauda E112T.

Agitador magnético: Heidolph MR3001K.

Foi preparada uma suspensão de 100 mg do sal cristalino da ocaperidona ou da base livre da ocaperidona em 1 ml de água pura grau HPLC (pH = 6). A suspensão foi mantida em temperatura fixa e controlada (ex: 25°C) sob agitação magnética por 24 horas. Uma amostra foi tomada, filtrada e a solubilidade dos sais de ocaperidona ou da base livre foi medida após 1 hora e após 24 horas. Os resultados são dados em g/100 ml.

20 Os resultados obtidos são apresentados na Figura 1. Esses resultados mostram uma solubilidade inesperadamente elevada do sal piroglutâmico da ocaperidona.

ridona e de um ácido orgânico selecionado do ácido piroglutâmico, do ácido N-(2-carboxifenil) glicina, do ácido diglicólico, do ácido orótico, do ácido galactárico, do ácido nicotínico e do ácido hipúrico, preferivelmente na proporção estequiométrica, e vantajosamente em um solvente orgânico, e o isolamento do sal obtido.

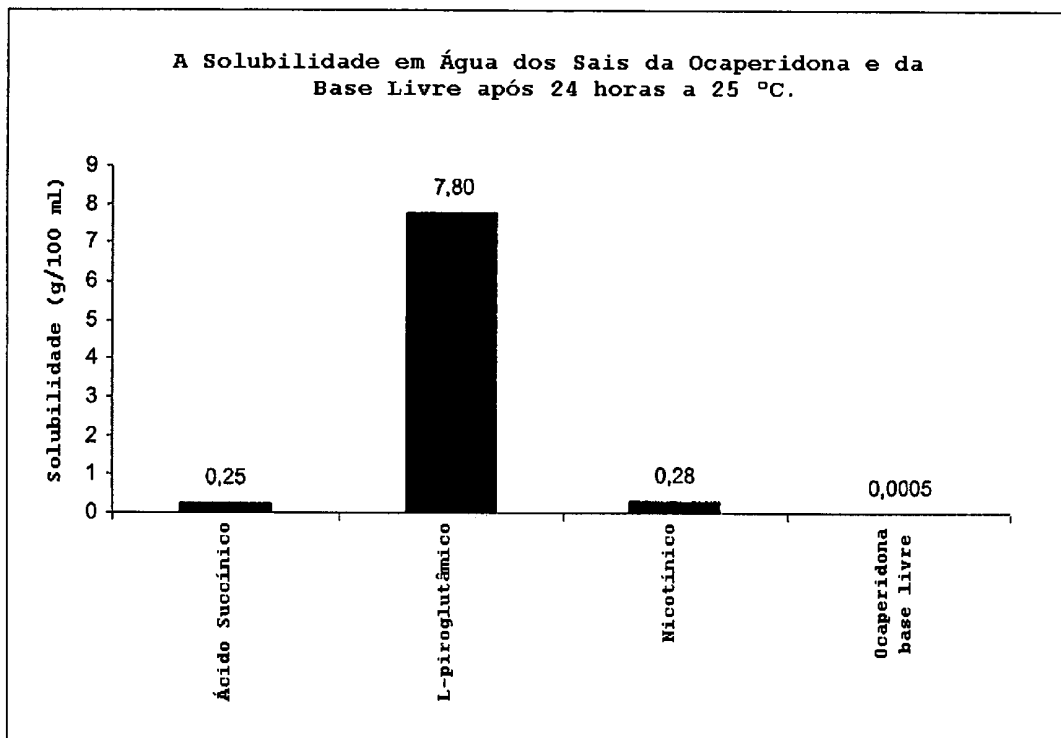


Fig.1

RESUMO

Patente de Invenção: **"SAIS DA OCAPERIDONA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS"**.

5 A presente invenção refere-se aos novos sais da ocaperidona e à utilização dos mesmos, particularmente na indústria farmacêutica. A presente invenção divulga os sais específicos da ocaperidona possuindo solubilidade aumentada em água, bem como a métodos terapêuticos para administração dos ditos sais, particularmente para o tratamento de várias doenças do sistema nervoso central ou periférico, especialmente do sistema nervoso central. Ela também se relaciona com composições farmacêuticas
10 compreendendo os ditos sais e os métodos para preparar os mesmos.