

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.12.03	(73) Titular(es): PFIZER PRODUCTS INC. EASTERN POINT ROAD GROTON, CT 06340 US
(30) Prioridade(s): 2006.12.21 US 871260 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.12.02	(72) Inventor(es): PATRICK ROBERT VORHOEST US CAROLINE PROULX US
(45) Data e BPI da concessão: 2011.03.16 078/2011	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA PT AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA

(54) Epígrafe: **SAL SUCCINATO DE 2-((4-(1-METIL-4-(PIRIDIN-4-IL)-1HPIRAZOL-3-IL)FENOXI)METIL)QUINOLINA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM SAL SUCCINATO DE 2- ((4-(1-METIL-4-(PIRIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-3- IL)FENOXI)METIL)QUINOLINA E A UM MÉTODO PARA TRATAR DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) E OUTROS DISTÚRBIOS NUM MAMÍFERO, INCLUINDO UM SER HUMANO, PELA ADMINISTRAÇÃO AO MAMÍFERO DO SAL SUCCINATO. TAMBÉM SE REFERE A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM UM VEÍCULO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E O SAL SUCCINATO.

RESUMO**"SAL SUCCINATO DE 2-((4-(1-METIL-4-(PIRIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-3-IL)FENOXI)METIL)QUINOLINA"**

A presente invenção refere-se a um sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina e a um método para tratar distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC) e outros distúrbios num mamífero, incluindo um ser humano, pela administração ao mamífero do sal succinato. Também se refere a composições farmacêuticas que contêm um veículo farmaceuticamente aceitável e o sal succinato.

DESCRIÇÃO

"SAL SUCCINATO DE 2-((4-(1-METIL-4-(PIRIDIN-4-IL))-1H-PIRAZOL-3-IL) FENOXI) METIL)QUINOLINA"

Descrição

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a um sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il))-1H-pirazol-3-il))fenoxi) metil)quinolina, e a um método para tratar distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC) e outros distúrbios num mamífero, incluindo um ser humano, pela administração ao mamífero do sal succinato. Também se refere a composições farmacêuticas que contêm um veículo farmacêuticamente aceitável e o sal succinato.

Antecedentes da invenção

As fosfodiesterases (PDEs) são uma classe de enzimas intracelulares envolvidas na hidrólise dos nucleótidos adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e guanosina monofosfato cíclica (cGMP) em seus respectivos nucleótidos monofosfatos. Os nucleótidos cíclicos cAMP e cGMP são sintetizados pelas adenilil e guanilil ciclases, respectivamente, e servem como mensageiros secundários em diversas vias celulares.

A cAMP e a cGMP funcionam como mensageiros secundários intracelulares regulando um vasto conjunto de processos intracelulares particularmente em neurónios do sistema nervoso central. Em neurónios, isto inclui a activação de quinases dependentes de cAMP e cGMP e a subsequente fosforilação de proteínas envolvidas na regulação aguda de transmissão sináptica, bem como na diferenciação e sobrevivência neuronal. A complexidade de sinalização do nucleótido cíclico é indicada pela diversidade molecular das enzimas envolvidas na síntese e degradação de cAMP e cGMP. Existem pelo menos dez famílias de adenilil ciclases,

duas de guanilil ciclases, e onze de fosfodiesterases. Além disso, diferentes tipos de neurónios são conhecidos por expressar múltiplas isozimas de cada uma destas classes, e existe boa evidência para compartimentalização e especificidade de função para diferentes isozimas dentro de um dado neurónio.

Um mecanismo principal para a regulação de sinalização de nucleótido cíclico é por catabolismo de nucleótido cíclico catalisado por fosfodiesterase. Existem 11 famílias conhecidas de PDEs codificadas por 21 genes diferentes. Cada gene tipicamente resulta em múltiplos variantes de *splice* que contribuem adicionalmente para a diversidade de isozimas. As famílias de PDE são distinguidas funcionalmente com base na especificidade de substrato de nucleótido cíclico, mecanismo(s) de regulação, e sensibilidade a inibidores. Além disso, as PDEs são expressas diferencialmente por todo o organismo, incluindo o sistema nervoso central. Como um resultado destas actividades enzimáticas distintas e localização, diferentes isozimas de PDEs podem servir a distintas funções fisiológicas. Além disso, os compostos que podem inibir selectivamente as distintas famílias de PDE ou isozimas podem oferecer efeitos terapêuticos particulares, menos efeitos secundários, ou ambos.

A PDE10 é identificada como uma família única com base na sequência de aminoácidos primária e actividade enzimática distinta. O rastreio de homologia de bases de dados EST revelou PDE10A de ratinho como o primeiro membro da família PDE10 de PDEs (Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney, K. et al., Gene 234:109-117, 1999). O homólogo murino também foi clonado (Soderling, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999) e variantes de *splice* N-terminal de tanto os genes de rato como de seres humanos foram identificados (Kotera, J. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 261:551-

557, 1999; Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 266:1118-1127, 1999). Existe um alto grau de homologia entre espécies. O PDE10A1 de ratinho é uma proteína de 779 aminoácidos que hidrolisa tanto cAMP como cGMP a AMP e GMP, respectivamente. A afinidade de PDE10 para cAMP ($K_m = 0,05 \mu M$) é maior que para cGMP ($K_m = 3 \mu M$). No entanto, a V_{max} aproximadamente 5 vezes superior para cGMP com relação a cAMP tem levado à sugestão de que PDE10 é uma cGMPase inibida por cAMP única (Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999).

A família de polipéptidos PDE 10 mostra um menor grau de homologia de sequência em comparação com as famílias PDE previamente identificadas e tem mostrado ser insensível a certos inibidores que são conhecidos por serem específicos para outras famílias PDE. A patente dos Estados Unidos N° 6.350.603 é incorporada no presente documento por referência.

A PDE10 também é unicamente localizada em mamíferos com relação a outras famílias de PDE. O ARNm para PDE10 é altamente expresso somente em testículos e cérebro (Fujishige, K. et al., Eur J Biochem. 266:1118-1127, 1999; Soderling, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 96:7071-7076, 1999; Loughney, K. et al., Gene 234:109-117, 1999). Estes estudos indicaram que dentro do cérebro a expressão de PDE10 é superior no estriado (caudado e putamen), n. accumbens, e tubérculo olfatório. Mais recentemente, foi feita uma análise detalhada do padrão de expressão de ARNm de PDE10 em cérebro de roedor (Seeger, T.F. et al., Abst. Soc. Neurosci. 26:345,10, 2000) e proteína de PDE10 (Menniti, F.S., Stick, C.A., Seeger, T.F., e Ryan, A.M., Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain. William Harvey Research Conference 'Fosfodiesterase in Health and disease', Porto, Portugal, 5-7 de Dez. de 2001).

Uma variedade de utilizações terapêuticas para inibidores de PDE tem sido notificada incluindo doença

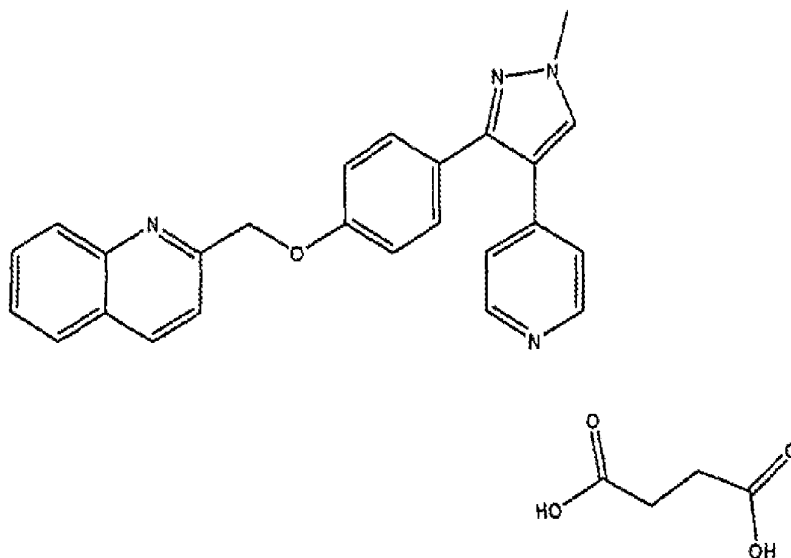
pulmonar obstrutiva, alergias, hipertensão, angina, insuficiência cardíaca congestiva, depressão e disfunção erétil (documento WO 01/41807 A2 incorporado no presente documento por referência).

Breve descrição dos Desenhos

A FIG. 1 é o padrão de difracção de raio X em pó do sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina.

Sumário da invenção

A presente invenção proporciona um sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina, ("sal succinato"), que é representado pela Fórmula I:



Fórmula I

Outro nome para o composto de quinolina na fórmula I é 2-[4-(1-Metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-quinolina. Os sais succinato, em geral, também podem ser conhecidos como sais de ácido succínico.

O sal succinato da presente invenção é um inibidor de PDE10 útil no tratamento de esquizofrenia e outras doenças do SNC.

Descrição detalhada da invenção

Na presente invenção, o termo “sal” ou “sal succinato” significa que abrange todas as formas em estado sólido que contêm ácido succínico e o composto de quinolina (fórmula 1) associado no estado sólido incluindo por ligações iónicas e/ou ligações de hidrogénio.

No curso de desenvolvimento de fármaco, é geralmente assumido que é importante descobrir a forma cristalina mais estável do fármaco. Esta forma cristalina mais estável é a forma que é provável de ter a melhor estabilidade química, e assim o prazo de validade mais longo numa formulação. A procura da forma mais estável é árdua e o resultado é imprevisível.

Como foi utilizado no presente documento, “cristalino” significa um material que tem uma estrutura molecular de longa extensão e ordenada. O grau de cristalinidade de uma forma cristalina pode ser determinado por meio de muitas técnicas incluindo, por exemplo, difracção de raio X de pó, sorção de humidade, calorimetria diferencial de varrimento, calorimetria de solução, microscopia de luz polarizada e propriedades de dissolução.

Compostos orgânicos cristalinos consistem num grande número de átomos que são dispostos num arranjo periódico em espaço tridimensional. A periodicidade estrutural normalmente manifesta distintas propriedades físicas, tais como características espectrais explícitas e agudas pela maioria das sondas espectroscópicas (por exemplo, difracção de raio X, infravermelho e RMN em estado sólido). A difracção de raio X (XRD) é reconhecida por ser um dos métodos mais sensíveis para determinar a cristalinidade de sólidos. Os cristais proporcionam difracção explícita máxima que surge em ângulos específicos consistentes com os

espaçamentos interplanares de rede, como predito pela lei de Bragg. Ao contrário, materiais amorfos não possuem ordem de longa extensão. Com frequência retêm volume adicional entre moléculas, como no estado líquido. Os sólidos amorfos normalmente revelam um padrão de XRD sem traços característicos com halos amplos, difusos devido a ausência da ordem de longa extensão de rede cristalina que se repete.

A difracção de raio X em pó, (PXRD) tem conforme notificações sido utilizada para caracterizar diferentes formas cristalinas de compostos orgânicos (por exemplo, compostos úteis em composições farmacêuticas). Veja-se, por exemplo, Pat. U.S. N° 5.504.216 (Holohan et al), 5.721.359 (Dunn et al.), 5.910.588 (Wangnick et al.), 6.066.647 (Douglas et al.), 6.225.474 (Matsumoto et al.), 6.239.141 (Allen et al.), 6.251.355 (Murata et al.), 6.288.057 (Harkness), 6.316.672 (Stowell et al.), e 6.329.364 (Groleau).

Os materiais cristalinos são preferidos em muitas aplicações farmacêuticas. As formas cristalinas são geralmente termodinamicamente mais estáveis que as formas amorfas da mesma substância. Esta estabilidade termodinâmica é preferentemente reflectida na menor solubilidade e melhorada estabilidade física da forma cristalina. O empacotamento regular das moléculas no sólido cristalino preferentemente impede a incorporação de impurezas químicas. Portanto, os materiais cristalinos geralmente possuem maior pureza química que seus equivalentes amorfos. O empacotamento no sólido cristalino geralmente confina as moléculas a posições de rede bem definidas e reduz a mobilidade molecular que é o pré-requisito para reacções químicas. Portanto, sólidos cristalinos, com muito poucas notáveis excepções, são quimicamente mais estáveis que os sólidos amorfos da mesma composição molecular.

A forma cristalina do polimorfo cristalino do sal succinato da presente invenção tem o perfil de difracção de raio X de pó proporcionado na FIG 1. Os picos de difracção característicos como utilizado no presente documento são picos únicos para identificar a forma. Preferentemente, os picos característicos são seleccionados de aproximadamente 20 dos picos mais intensos, mais preferentemente desde aproximadamente 10 dos picos mais intensos, e o mais preferentemente desde aproximadamente 3 até 5 dos picos mais intensos no padrão de difracção.

Para uma forma do fármaco ser útil na prática para terapêutica em ser humano ou animal, é também desejável que a forma do fármaco seja não deliquescente, e mais particularmente, exiba higroscopicidade mínima. As formas farmacêuticas que contêm fármacos altamente higroscópicos requerem empacotamento protector, e podem exhibir dissolução alterada se armazenadas num ambiente húmido. Assim é desejável identificar sais cristalinos não higroscópicos de um fármaco.

Um fármaco, cristalino ou não cristalino, pode existir num forma anidra, ou como um hidrato ou solvato ou hidrato/solvato. O estado de hidratação e o estado de solvatação de um fármaco afecta sua solubilidade e comportamento de dissolução. O termo 'solvato' é utilizado no presente documento para descrever a associação no estado sólido de uma molécula de ingrediente farmacêutico activo (API) e uma molécula de solvente. Tipicamente, a molécula de solvente incorporada na rede cristalina em estado sólido é utilizada para cristalizar o API da solução, mas não é limitado a este método de preparação. O termo "hidrato" é empregado quando o dito solvente é água.

O ponto de fusão é também um aspecto físico importante no fabrico de um fármaco. A fim de permitir o fabrico de comprimidos em prensas de comprimidos comerciais, é desejável que o ponto de fusão do fármaco seja superior a

cerca de 60°C, preferentemente superior a 100°C, mais preferentemente superior a 120°C para prevenir a fusão do fármaco durante o fabrico do comprimido. Uma forma de fármaco preferida neste caso é uma que tenha o maior ponto de fusão. Além disso, é desejável ter um alto ponto de fusão para assegurar a estabilidade química de fármaco sólido numa forma farmacêutica sólida em altas temperaturas ambientais de armazenamento que ocorrem em luz solar directa e em áreas geográficas tais como próximas ao equador

Descobriu-se que o sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil) quinolina tem a vantagem de possuir as propriedades requeridas para permitir que seja formulada como um agente farmacêutico. Em particular, não é deliquescente, tem um alto ponto de fusão, não é higroscópico, e é de forma cristalina.

O sal succinato de Fórmula I pode existir em diferentes formas polimórficas, todas das quais são abrangidas pela presente invenção.

A presente invenção inclui todos os compostos marcados isotopicamente farmacêuticamente aceitáveis do sal de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina, em que um ou mais átomos são substituídos por átomos que têm o mesmo número atómico, mas uma massa atómica ou número de massa diferentes da massa atómica ou massa.

O sal succinato de Fórmula I da presente invenção abrange a forma anidra e solvatos ou hidratos do mesmo. O sal pode formar solvatos ou hidratos com solventes tais como, mas não limitados a, água, acetona, e álcool tal como etanol, propanol, butanol, propilenoglicol, etc.

Preferentemente, o sal succinato de Fórmula I é anidro.

Numa forma de realização da presente invenção, o sal succinato tem picos de difracção de raio X de pó

característicos como é medido com radiação de cobre de 2-Teta $\pm 0,1^\circ$ de 12,2, 15,8, 16,7, 21,0, 24,2 e/ou 26,6.

Em outra forma de realização, o sal succinato tem picos de difracção de raio X de pó característicos como é medido com radiação de cobre de 2-Teta $\pm 0,1^\circ$ de 15,8, 21,0 e 26,6.

Em outra forma de realização, o sal succinato tem picos de difracção de raio X de pó característicos como é medido com radiação de cobre de 2-Teta $\pm 0,1^\circ$ de 15,8, 16,7, 21,0, 24,2 e 26,6.

Em outra forma de realização, o sal succinato de Fórmula I tem o padrão de difracção de raio X de pó característico da FIG. 1.

Numa forma de realização adicional, o sal succinato de Fórmula I tem uma temperatura de surgimento de fusão de $184 \pm 3^\circ\text{C}$.

Em outra forma de realização, o sal succinato aumenta em peso por menos de 0,5% a $90 \pm 2\%$ de humidade relativa num teste de sorção de humidade isotérmica ($25,1 \pm 0,1^\circ\text{C}$) conduzido desde aproximadamente 1% até 90% ($\pm 2\%$) de humidade.

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende o sal succinato de Fórmula I, e um veículo farmacêuticamente aceitável. Preferentemente, o sal succinato da composição farmacêutica é cristalino.

Esta invenção também se refere a uma composição farmacêutica para o tratamento de certos distúrbios psicóticos e condições tais como esquizofrenia, distúrbios delirantes e psicose induzida por drogas; aos distúrbios de ansiedade tais como pânico e distúrbio obsessivo compulsivo; e aos distúrbios de movimento incluindo doença de Parkinson e doença de Huntington, que compreende uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz na inibição de PDE 10.

O termo "inibição de PDE 10", como utilizado no presente documento, significa a prevenção ou redução terapeuticamente significativa em actividade de PDE10. Um perito comum na especialidade é facilmente capaz de determinar se um composto inibe a actividade de PDE10. Por exemplo, ensaios que podem ser utilizados de maneira conveniente a fim de avaliar a inibição de PDE10 pode ser encontrado na Publicação de Pedido de Patente U.S. N° 2006/0154931 (documento USSN 11/326,221) publicado em 13 de Julho de 2006, incorporado no presente documento por referência em sua totalidade.

O termo "tratamento", como é utilizado no presente documento, refere-se a reversão, alívio, inibição do progresso de, ou prevenção do distúrbio ou patologia a que tal termo se aplica, ou um ou mais sintomas de tal patologia ou distúrbio. O termo "tratamento", como é utilizado no presente documento, refere-se ao acto de tratar, conforme "tratar" é definido imediatamente acima.

Em outra forma de realização, esta invenção refere-se a uma composição farmacêutica para tratar distúrbios psicóticos e patologia tal como esquizofrenia, distúrbios delirantes e psicose induzida por drogas; distúrbios de ansiedade tal como pânico e distúrbio obsessivo compulsivo; e distúrbios de movimento incluindo a doença de Parkinson e a doença de Huntington, que compreende uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz no tratamento do dito distúrbio ou patologia.

Exemplos de distúrbios psicóticos que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, esquizofrenia, por exemplo, do tipo paranóide, desorganizado, catatónico indiferenciado ou residual; distúrbio esquizofreniforme; distúrbio esquizoaffectivo, por exemplo, do tipo delirante ou do tipo depressivo; distúrbio delirante; distúrbio psicótico induzido por substância, por exemplo, psicose induzida por

álcool, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, ou fenciclidina; distúrbio de personalidade do tipo paranóide; e distúrbio de personalidade do tipo esquizóide.

Exemplos de distúrbios de movimento que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitados aos seleccionados de doença de Huntington e discinesia associadas a terapêutica com agonista de dopamina, doença de Parkinson, síndrome das pernas inquietas, e tremor essencial.

Outros distúrbios que podem ser tratados de acordo com a presente invenção são distúrbios obsessivos/compulsivos, síndrome de Tourette e outros distúrbios de tique.

Em outra forma de realização, esta invenção refere-se a um método para tratar uma patologia ou distúrbio de ansiedade num mamífero, cujo método compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz na inibição de PDE 10.

Esta invenção também proporciona um método para tratar uma patologia ou distúrbio de ansiedade num mamífero, cujo método compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz no tratamento do dito distúrbio ou patologia.

Exemplos de distúrbios de ansiedade que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, distúrbio de pânico; agorafobia; uma fobia específica; fobia social; distúrbio obsessivo compulsivo; distúrbio por stress pós-traumático; distúrbio por stress agudo; e distúrbio de ansiedade generalizada.

Esta invenção proporciona ainda um método de tratamento de uma dependência de drogas, por exemplo, um álcool, anfetamina, cocaína, ou adição a opiato, num mamífero, incluindo um ser humano, cujo método compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal

succinato de fórmula I eficaz no tratamento de dependência de drogas.

Esta invenção também proporciona um método de tratamento de uma dependência de drogas, por exemplo, um álcool, anfetamina, cocaína, ou adição a opiato, num mamífero, incluindo um ser humano, cujo método compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz na inibição de PDE10.

Uma "dependência de drogas", como é utilizado no presente documento, significa um desejo anormal por uma droga e é geralmente caracterizado por distúrbios motivacionais tais como compulsão para tomar a droga desejada e episódios de ânsia intensa pela droga.

Esta invenção proporciona ainda um método de tratamento de um distúrbio que compreende como um sintoma uma deficiência em atenção e/ou cognição num mamífero, incluindo um ser humano, cujo método compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz no tratamento do dito distúrbio.

Esta invenção também proporciona um método de tratamento de um distúrbio ou patologia que compreende como um sintoma uma deficiência em atenção e/ou cognição num mamífero, incluindo um ser humano, cujo método compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz na inibição de PDE10.

Esta invenção também proporciona um método de tratamento de um distúrbio ou patologia que compreende como um sintoma uma deficiência em atenção e/ou cognição num mamífero, incluindo um ser humano, cujo método compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz no tratamento do dito distúrbio ou patologia.

A frase "deficiência em atenção e/ou cognição" como utilizado no presente documento em "distúrbio que compreende como um sintoma uma deficiência em atenção e/ou

cognição" refere-se a um funcionamento subnormal em um ou mais aspectos cognitivos tais como memória, intelecto, ou aprendizagem e capacidade lógica, num indivíduo particular com relação a outros indivíduos dentro da mesma faixa etária geral. "Deficiência em atenção e/ou cognição" também refere-se a uma redução em qualquer funcionamento particular do indivíduo em um ou mais aspectos cognitivos, por exemplo, como ocorre em declínio cognitivo relacionado com a idade.

Exemplos de distúrbios que compreendem como um sintoma uma deficiência em atenção e/ou cognição que podem ser tratados de acordo com a presente invenção são demência, por exemplo, doença de Alzheimer, demência multi-enfarte, demência alcoólica ou outra demência relacionada a drogas, demência associada a tumores intracranianos ou traumatismo cerebral, demência associada a doença de Huntington ou doença de Parkinson, ou demência relacionada a SIDA; delírio; distúrbio amnésico; distúrbio por stress pós-traumático; retardo mental; um distúrbio de aprendizagem, por exemplo, distúrbio de leitura, distúrbio de matemática, ou um distúrbio de expressão escrita; distúrbio de hiperactividade/deficit de atenção; e declínio cognitivo relacionado com a idade.

Esta invenção também proporciona um método de tratamento de um distúrbio de humor ou episódio de humor num mamífero, incluindo um ser humano, que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz no tratamento do dito distúrbio ou episódio.

Esta invenção também proporciona um método de tratamento de um distúrbio de humor ou episódio de humor num mamífero, incluindo um ser humano, que compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz na inibição de PDE10.

Exemplos de distúrbios de humor e episódios de humor que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, episódio depressivo major do tipo leve, moderado ou grave, um episódio de humor misto ou maníaco, um episódio de humor hipomaníaco; um episódio depressivo com características atípicas; um episódio depressivo com características melancólicas; um episódio depressivo com características catatónicas; um episódio de humor com surgimento no pós-parto; depressão pós-acidente vascular cerebral; distúrbio depressivo major; distúrbio distímico; distúrbio depressivo menor; distúrbio disfórico pré-menstrual; distúrbio depressivo pós-psicótico de esquizofrenia; um distúrbio depressivo major sobreposto com um distúrbio psicótico tal como distúrbio delirante ou esquizofrenia; um distúrbio bipolar, por exemplo, distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, e distúrbio ciclotímico.

Esta invenção proporciona ainda um método de tratamento de um distúrbio neurodegenerativo ou patologia num mamífero, incluindo um ser humano, cujo método compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz no tratamento do dito distúrbio ou patologia.

Esta invenção proporciona ainda um método de tratamento de um distúrbio neurodegenerativo ou patologia num mamífero, incluindo um ser humano, cujo método compreende administrar ao dito mamífero uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz na inibição de PDE10.

Como é utilizado no presente documento, e a menos que seja indicado de outra forma, um "distúrbio neurodegenerativo ou patologia" refere-se a um distúrbio ou patologia é que causada pela disfunção e/ou morte de neurónios no Sistema Nervoso Central. O tratamento destes distúrbios e patologias pode ser facilitado pela administração de um agente que previne a disfunção ou morte de neurónios em risco nestes distúrbios ou patologias e/ou

melhora a função de neurónios danificados ou saudáveis de tal maneira como para compensar pela perda de função causada pela disfunção ou morte de neurónios em risco. O termo "agente neurotrófico" como é utilizado no presente documento refere-se a um substância ou agente que tem algumas ou todas essas propriedades.

Exemplos de distúrbios neurodegenerativos e patologias que podem ser tratados de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitados a, doença de Parkinson; doença de Huntington; demência, por exemplo, doença de Alzheimer, demência multi-enfarte, demência relacionada a SIDA, e Demência fronto-temporal; neurodegeneração associada a traumatismo cerebral; neurodegeneração associada a acidente vascular cerebral, neurodegeneração associada a enfarte cerebral; neurodegeneração induzida por hipoglicemia; neurodegeneração associada a ataque epiléptico; neurodegeneração associada a intoxicação por neurotoxina; e atrofia multi-sistémica.

Numa forma de realização da presente invenção, a patologia ou distúrbio neurodegenerativo compreende a neurodegeneração de neurónios estriatais espinhosos de tamanho médio num mamífero, incluindo um ser humano.

Numa forma de realização adicional da presente invenção, a patologia ou distúrbio neurodegenerativo é doença de Huntington.

Esta invenção também proporciona uma composição farmacêutica para tratar distúrbios psicóticos, distúrbios delirantes e psicose induzida por drogas; distúrbios de ansiedade, distúrbios de movimento, distúrbios de humor, distúrbios neurodegenerativos e dependência de drogas, que compreende uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz no tratamento do dito distúrbio ou patologia.

Esta invenção também proporciona um método de tratamento de um distúrbio seleccionado de distúrbios psicóticos, distúrbios delirantes e psicose induzida por

drogas; distúrbios de ansiedade, distúrbios de movimento, distúrbios de humor, e distúrbios neurodegenerativos, cujo método compreende a administração de uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz no tratamento do dito distúrbio.

Esta invenção também proporciona um método de tratamento de distúrbios seleccionado do grupo que consiste em: demência, doença de Alzheimer, demência multi-enfarte, demência alcoólica ou outra demência relacionada a drogas, demência associada a tumores intracranianos ou traumatismo cerebral, demência associada a doença de Huntington ou doença de Parkinson, ou demência relacionada a SIDA; delírio; distúrbio amnésico; distúrbio por stress pós-traumático; retardo mental; um distúrbio de aprendizagem, por exemplo, distúrbio de leitura, distúrbio de matemática, ou um distúrbio de expressão escrita; distúrbio de hiperactividade/deficit de atenção; declínio cognitivo relacionado com a idade, episódio depressivo major do tipo leve, moderado ou grave; um episódio de humor misto ou maníaco; um episódio de humor hipomaníaco; um episódio depressivo com características atípicas; um episódio depressivo com características melancólicas; um episódio depressivo com características catatónicas; um episódio de humor com surgimento no pós-parto; depressão pós-acidente vascular cerebral; distúrbio depressivo major; distúrbio distímico; distúrbio depressivo menor; distúrbio disfórico pré-menstrual; distúrbio depressivo pós-psicótico de esquizofrenia; um distúrbio depressivo major sobreposto com um distúrbio psicótico que compreende um distúrbio delirante ou esquizofrenia; um distúrbio bipolar que compreende distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, doença de Parkinson; doença de Huntington; demência, doença de Alzheimer, demência multi-enfarte, demência relacionada a SIDA, Demência fronto-temporal; neurodegeneração associada a traumatismo

cerebral; neurodegeneração associada a acidente vascular cerebral; neurodegeneração associada a enfarte cerebral; neurodegeneração induzida por hipoglicemia; neurodegeneração associada a ataque epiléptico; neurodegeneração associada a intoxicação por neurotoxina; atrofia multi-sistêmica, tipo paranóide, desorganizado, catatônico, indiferenciado ou residual; distúrbio esquizofreniforme; distúrbio esquizoafectivo do tipo delirante ou o tipo depressivo; distúrbio delirante; distúrbio psicótico induzido por substância, psicose induzida por álcool, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinogénios, inalantes, opióides, ou fenciclidina; distúrbio de personalidade do tipo paranóide; e distúrbio de personalidade do tipo esquizóide.

Esta invenção também proporciona um método de tratamento de distúrbios psicóticos, distúrbios delirantes e psicose induzida por drogas; distúrbios de ansiedade, distúrbios de movimento, distúrbios de humor, distúrbios neurodegenerativos e dependência de drogas cujo método compreende a administração de uma quantidade de um sal succinato de fórmula I eficaz na inibição de PDE10.

O sal succinato de Fórmula I da presente invenção (a seguir no presente documento "os compostos activos") pode ser administrado via as rotas oral, transdérmica (por exemplo, através da utilização de um penso), intranasal, sublingual, rectal, parentérica ou tópica. A administração transdérmica e oral são preferidas. Os compostos activos são, mais desejavelmente, administrado em dosagens variando desde aproximadamente 0,25 mg até aproximadamente 1500 mg por dia, preferentemente desde aproximadamente 0,25 até aproximadamente 300 mg por dia em doses únicas ou divididas, embora variações necessariamente ocorrerão dependendo do peso e a condição do indivíduo a ser tratado e a rota particular de administração escolhida. No entanto, um nível de dosagem é que em o intervalo de aproximadamente

0,01 mg até aproximadamente 10 mg por kg de corpo peso por dia é mais desejavelmente empregado. Variações, não obstante podem ocorrer dependendo do peso e da patologia das pessoas a serem tratadas e suas respostas individuais ao dito medicamento, bem como do tipo de formulação farmacêutica escolhida e o período de tempo e o intervalo durante o qual tal administração é levada a cabo. Em alguns casos, níveis de dosagem abaixo do limite inferior do intervalo mencionado anteriormente pode ser mais do que adequado, enquanto em outros casos doses ainda maiores podem ser empregados sem causar quaisquer efeitos secundários prejudiciais, com a condição de que tais doses maiores sejam em primeiro lugar divididas em várias doses pequenas para administração ao longo do dia.

Os compostos activos podem ser administrados sozinhos ou em combinação com veículos farmacêuticamente aceitáveis ou diluentes por qualquer das várias rotas previamente indicadas. Mais particularmente, os compostos activos podem ser administrados numa ampla variedade de diferentes formas farmacêuticas, por exemplo, podem ser combinados com diversos veículos inertes farmacêuticamente aceitáveis na forma de comprimidos, cápsulas, pensos transdérmicos, pastilhas, trociscos, caramelos duros, pós, sprays, cremes, bálsamos, supositórios, geleias, géis, pastas, loções, pomadas, soluções aquosas, suspensões aquosas, soluções injectáveis, elixires, xaropes, e similares. Tal veículos incluem diluentes sólidos ou cargas, meios aquosos estéreis e diversos solventes orgânicos não tóxicos. Além disso, composições farmacêuticas orais pode ser adoçadas e/ou aromatizadas de maneira adequada. Em geral, os compostos activos estão presentes em tais formas farmacêuticas em níveis de concentração variando desde aproximadamente 5,0% até aproximadamente 70% em peso.

Para a administração oral, os comprimidos contendo vários excipientes tais como celulose microcristalina,

citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de dicálcio e glicina podem ser empregados juntamente com vários desintegrantes tais como amido (preferentemente amido de milho, batata ou tapioca), ácido algínico e certos silicatos complexos, juntamente com aglutinantes de granulação como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e goma-arábica. Adicionalmente, os agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco podem ser utilizados para propósitos de fabrico de comprimidos. As composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina; materiais preferidos neste sentido também incluem lactose ou açúcar de leite, bem como polietilenoglicóis de alto peso molecular. Quando suspensões aquosas e/ou elixires são desejados para administração oral o ingrediente activo pode ser combinado com diversos agentes adoçantes ou aromatizantes, material corante e, se assim for desejado, agentes emulsificantes e/ou de suspensão, juntamente com tais diluentes como água, etanol, propilenoglicol, glicerina e várias combinações dos mesmos.

Para a administração parentérica, uma solução de um composto activo num veículo oleoso ou aquoso farmacêuticamente aceitável tal como, mas não é limitado a óleo de gergelim, óleo de amendoim ou propilenoglicol aquoso, pode ser empregada. As soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas, se for necessário, e o diluente líquido em primeiro lugar é tornado isotónico. A preparação das soluções é sob condições estéreis e é facilmente cumprido por meio de técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas por aqueles peritos na especialidade.

A administração parentérica pode ser por injeção, incluindo as formas intravenosa, intra-articular, intramuscular, e subcutânea. As soluções aquosas são adequadas para propósitos de injeção intravenosa. As

soluções oleosas são adequadas para propósitos de injeção intra-articular, intramuscular e subcutânea.

É também possível administrar os compostos activos topicamente e isto pode ser feito por meio de cremes, um penso, geleias, géis, pastas, pomadas e similares, de acordo com a prática farmacêutica padrão.

Os processos para preparar o composto de base livre podem ser encontrados na Publicação de Pedido de Patente U.S. N° 2006/0154931 (documento USSN 11/326.221) publicado em 13 de Julho de 2006, incorporado no presente documento por referência em sua totalidade.

Os seguintes Exemplos ilustram a presente invenção. É para ser entendido, no entanto, que a invenção, conforme completamente descrita no presente documento e como foi mencionada nas reivindicações, não tem a intenção de ser limitada pelos detalhes dos seguintes Exemplos.

Exemplos

Exemplo 1. Preparação de sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina.

A uma solução de livre base composto de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina (3,0 g, 7,6 mmol) em acetato de etilo (75 ml) a 25°C foi adicionado 900 mg (7,6 mmol) de ácido succínico em 75 ml de acetato de etilo a 25°C. A mistura foi agitada durante 12 h a 25°C. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com dietil éter e seco sob vácuo para proporcionar 3,13 g do composto do título como cristais brancos em forma de prisma.

RMN ¹H: (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,54 (s, 4H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 175,0 158,9 157,9 149,5 148,6
147,2 142,8 137,9 132,0 130,2 130,0 128,0 127,9
127,8 126,9 125,9 122,7 119,6 117,2 114,9 70,7
37,9 28,7;

Análise elementar calculada para sal succinato anidro C, 68,22; H, 5,13; N, 10,97. Encontrado: C, 68,05; H, 4,99; N, 10,87. Ponto de fusão: $184 \pm 3^\circ\text{C}$

Método para colher a difracção de raio X de pó para sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il) fenoxi)metil)quinolina.

Padrão de difracção de raio X de pó (PXRD)

O padrão de difracção de raio X de pó foi colhido para o sal do Exemplo 1 utilizando um difractómetro Bruker D5000 (Madison Wisconsin) equipado com uma fonte de radiação de cobre, fendas fixas (divergência de 1,0 mm, antidifusor de 1,0 mm, e receptor de 0,6 mm) e um detector em estado sólido Kevex. Os dados foi colhidos na configuração de goniómetro Teta-dois Teta desde um suporte de amostra de placa plana no comprimento de onda do cobre $\text{K}\alpha_1 = 1,54056$ e $\text{K}\alpha_2 = 1,54439$ (intensidade relativa 0,5) desde 3,0 até 40,0 graus dois-Teta utilizando um tamanho de etapa de 0,040 graus e um tempo de etapa de um segundo. A voltagem e a amperagem do tubo de raio X foram ajustadas a 40 kV e 30 mA respectivamente. Os dados foram colhidos e analisados utilizando o software Bruker DIFFRAC Plus. As amostras foram preparadas colocando-as num suporte de quartzo. (Note-se que um difractómetro Bruker D5000 é similar em operação ao Siemens modelo D5000.) Os resultados são resumidos no Quadro 1 que proporciona os valores de dois-Teta e intensidades relativas para todas as reflexões (linhas) que têm uma intensidade relativa superior a ou igual a 6% utilizando uma largura de reflexão de 0,30 e um limite de 1,0.

Quadro 1: Reflexões de difracção de raio X em pó para sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il) fenoxil)metil)quinolina (Exemplo 1).

Ângulo	Intensidade Relativa *
2-Teta $\pm$ 0,2°	%
10,5	20,6
11,3	11,6
11,8	13,0
12,2	40,6

(Continuação)

Ângulo	Intensidade Relativa *
2-Teta $\pm$ 0,2°	%
13,5	8,7
14,3	9,8
15,8	71,6
16,7	54,6
17,6	6,5
18,4	11,8
18,8	33,7
19,2	24,2
19,9	14,2
20,3	44,8
21,0	100
21,3	51,2
21,6	61,2
21,9	29,5
22,3	16,1
22,6	13,9
23,2	25,5
24,2	59,7
25,4	20,2
25,6	22,0
26,6	76,9
27,4	19,4
27,2	24,7
27,4	51,1
28,3	11,0
28,8	10,2
29,4	13,6
30,1	9,8
31,1	9,8
31,4	10,3
32,1	7,1
32,9	8,1

(Continuação)

Ângulo	Intensidade Relativa *
2-Teta $\pm$ 0,2°	%
33,3	8,1
35,4	9,8
37,0	7,7
* A intensidade relativa pode variar dependendo do tamanho e forma da partícula.	

A invenção descrita e reivindicada no presente documento não é para ser limitada em âmbito pelas formas de realização específicas divulgadas no presente documento, uma vez que estas formas de realização são pretendidas como ilustrações de vários aspectos da invenção. Quaisquer formas de realização equivalentes são pretendidas que estejam dentro do âmbito desta invenção. De facto, diversas modificações da invenção além daquelas mostradas e descritas no presente documento se tornarão aparentes a aqueles peritos na especialidade a partir da descrição anterior. Tais modificações são também pretendidas que estejam dentro do âmbito das reivindicações adjuntas.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- US 6350603 B [0006]
- WO 0141807 A2 [0008]
- US 5504216 A, Holohan [0017]
- US 5721359 A, Dunn [0017]
- US 5910588 A, Wangnick [0017]
- US 6066647 A, Douglas [0017]
- US 6225474 A, Matsumoto [0017]
- US 6239141 A, Allen [0017]
- US 6251355 A, Murata [0017]
- US 6288057 A, Harkness [0017]
- US 6316672 A, Stowell [0017]
- US 6329364 A, Groleau [0017]
- US 20060154931 A [0036] [0072]
- US SN11326221 A [0036] [0072]

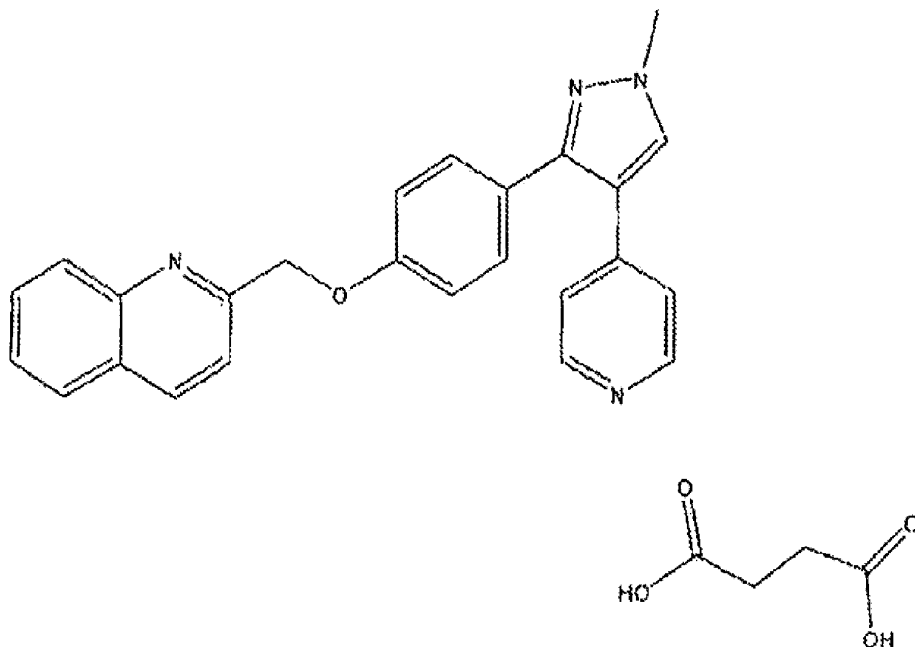
Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- **Fujishige et al.** *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 18438-18445 [0005]
- **Loughney, K. et al.** *Gene*, 1999, vol. 234, 109-117 [0005] [0007]
- **Soderling, S. et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, 7071-7076 [0005]
- **Kotera, J. et al.** *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1999, vol. 261, 551-557 [0005]

- **Fujishige, K. et al.** *Eur. J. Biochem.*, 1999, vol. 266, 1118-1127 [0005]
- **Fujishige, K. et al.** *Eur J Biochem.*, 1999, vol. 266, 1118-1127 [0007]
- **Soderling, S. et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, vol. 96, 7071-7076 [0007]
- **Seeger, T.F. et al.** *Abst. Soc. Neurosci.*, 2000, vol. 26, 345.10 [0007]
- Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain. **Menniti, F.S.; Stick, C.A.; Seeger, T.F.; Ryan, A.M.** Phosphodiesterase in Health and Disease. William Harvey Research Conference, 05 de Dezembro 2001 [0007]

REIVINDICAÇÕES

1. Um sal succinato de Fórmula I:



Fórmula I

2. O sal de acordo com a reivindicação 1, em que o sal tem picos de difracção de raios X em pó característicos conforme medido com radiação de cobre de 2-Teta $\pm 0,1^\circ$ de 15,8, 21,0 e 26,6.
3. O sal de acordo com a reivindicação 1, em que o sal tem picos de difracção de raios X em pó característicos conforme medido com radiação de cobre de 2-Teta $\pm 0,1^\circ$ de 15,8, 16,7, 21,0, 24,2 e 26,6.
4. O sal de acordo com a reivindicação 1, em que o sal tem o padrão de difracção de raios X em pó característico da FIG. 1.

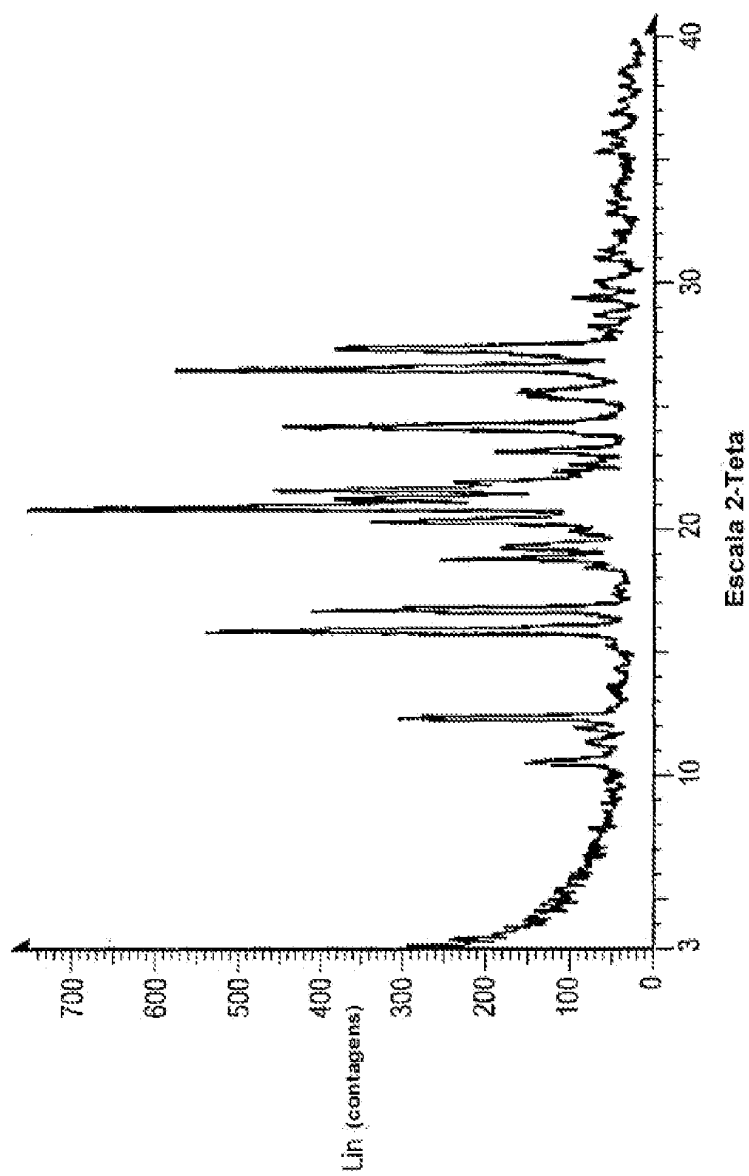
5. O sal de acordo com a reivindicação 1, em que o sal tem uma temperatura de início ("onset") de fusão de $184 \pm 3^{\circ}\text{C}$.
6. O sal de acordo com a reivindicação 1, em que o sal aumenta em peso por um valor inferior a 0,5% a $90 \pm 2\%$ de humidade relativa num teste de sorção de humidade isotérmico ($25,1 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$) realizado desde aproximadamente a 1% até 90% ($\pm 2\%$) de humidade.
7. O sal de acordo com a reivindicação 1, em que o sal é anidro.
8. Uma composição farmacêutica que compreende um sal succinato de acordo com a reivindicação 1, e um veículo farmacêuticamente aceitável.
9. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, em que o sal succinato é cristalino.
10. Uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade de um sal succinato de Fórmula I como descrito na reivindicação 1, para utilização no tratamento de distúrbios psicóticos, distúrbios delirantes e psicose induzida por drogas; distúrbios de ansiedade, distúrbios de movimento, distúrbios de humor, distúrbios neurodegenerativos e dependência de drogas, eficaz no tratamento do dito distúrbio ou patologia.
11. Um sal succinato de Fórmula I de acordo com o descrito na reivindicação 1 para utilização como um medicamento.
12. Um sal succinato de Fórmula I como foi descrito na reivindicação 1, para utilização no tratamento de um distúrbio seleccionado de distúrbios psicóticos, distúrbios

delirantes e psicose induzida por drogas; distúrbios de ansiedade, distúrbios de movimento, distúrbios de humor, e distúrbios neurodegenerativos.

13. Um sal succinato de Fórmula I como foi descrito na reivindicação 12, em que o dito distúrbio é seleccionado do grupo que consiste em: demência, doença de Alzheimer, demência multi-enfarte, demência alcoólica ou outra demência relacionada com drogas, demência associada a tumores intracranianos ou traumatismo cerebral, demência associada a doença de Huntington ou doença de Parkinson, ou demência relacionada com a SIDA; delírio; distúrbio amnésico; distúrbio por stress pós-traumático; atraso mental; um distúrbio de aprendizagem, por exemplo, distúrbio de leitura, distúrbio de matemática, ou um distúrbio de expressão escrita; distúrbio de hiperactividade/deficit de atenção; declínio cognitivo relacionado com a idade, episódio depressivo major do tipo leve, moderado ou grave; um episódio de humor misto ou maníaco; um episódio de humor hipomaníaco; um episódio depressivo com características atípicas: um episódio depressivo com características melancólicas; um episódio depressivo com características catatónicas; um episódio de humor com início no pós-parto; depressão pós-acidente vascular cerebral; distúrbio depressivo major; distúrbio distímico; distúrbio depressivo minor; distúrbio disfórico pré-menstrual; distúrbio depressivo pós-psicótico de esquizofrenia; um distúrbio depressivo major sobreposto a um distúrbio psicótico que compreende um distúrbio delirante ou esquizofrenia; um distúrbio bipolar que compreende distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, doença de Parkinson; doença de Huntington; demência, doença de Alzheimer, demência multi-enfarte, demência relacionada a SIDA, demência fronto-temporal; neurodegeneração associada a traumatismo

cerebral; neurodegeneração associada a acidente vascular cerebral; neurodegeneração associada a enfarte cerebral; neurodegeneração induzida por hipoglicemia; neurodegeneração associada a ataque epiléptico; neurodegeneração associada a intoxicação por neurotoxina; atrofia multi-sistêmica, tipo paranóide, desorganizado, catatônico, indiferenciado ou residual; distúrbio esquizofreniforme; distúrbio esquizoaffectivo do tipo delirante ou o tipo depressivo; distúrbio delirante; distúrbio psicótico induzido por substâncias, psicose induzida por álcool, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinogénios, inalantes, opióides, ou fenciclidina; distúrbio de personalidade do tipo paranóide; e distúrbio de personalidade do tipo esquizóide.

14. Um sal succinato de Fórmula de acordo com o descrito na reivindicação 1, eficaz na inibição de PDE 10, para utilização no tratamento de distúrbios psicóticos, distúrbios delirantes e psicose induzida por drogas; distúrbios de ansiedade, distúrbios de movimento, distúrbios de humor, distúrbios neurodegenerativos e dependência de drogas.

**FIG. 1**