INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(11) Número de Publicação: **PT 1468686 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 47/48 (2006.01) ***A61P 25/00*** (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) ***A61P 25/18*** (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01) ***A61P 25/28*** (2006.01)

(22) Data de pedido: **2001.05.28**

(30) Prioridade(s): **2000.06.02 US 209136**
2000.06.16 US 212172

(43) Data de publicação do pedido: **2004.10.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.22**
001/2007

(73) Titular(es):
PFIZER PRODUCTS INC.
EASTERN POINT ROAD GROTON,
CONNECTICUT 06340 **US**

(72) Inventor(es):
CHANDRA PRAKASH **US**
SMOLAREK, TERESA ANNETTE **US**

(74) Mandatário:
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **S-METIL-DI-HIDRO-ZIPRASIDONA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS**

(57) Resumo:

RESUMO

"S-METIL-DI-HIDRO-ZIPRASIDONA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS"

Este invento está relacionado com composições farmacêuticas contendo S-metil-di-hidro-ziprasidona e com a utilização de tal composto, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para o tratamento de distúrbios psiquiátricos e oculares. Mais especificamente, ele está relacionado com a utilização de tal composto, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para o tratamento de um distúrbio ou estado seleccionado entre: esquizofrenia, distúrbios de ansiedade tais como distúrbio de ansiedade generalizada, dirtúrbio de pânico; distúrbio de stresse pós-traumático e fobias (*e.g.*, fobia social, agorafobia, etc.); episódios psicóticos de ansiedade: ansiedade, agitação, agressão excessiva, tensão ou afastamento social ou emocional associado a psicose; distúrbios de humor psicóticos tais como distúrbio depressivo psicótico major grave; distúrbios de humor associados a distúrbios psicóticos tais como mania e depressão agudas associadas a alteração bipolar e perturbações de comportamento associados a esquizofrenia; distúrbios do comportamento associados a atraso mental, distúrbio autístico e distúrbio de comportamento; demências tais como demências associadas a doença de Alzheimer; discinésias induzidas por drogas e baseadas em neurode-generação; distúrbio obsessivo compulsivo; síndroma de Tourette; glaucoma; e retinopatia isquémica.

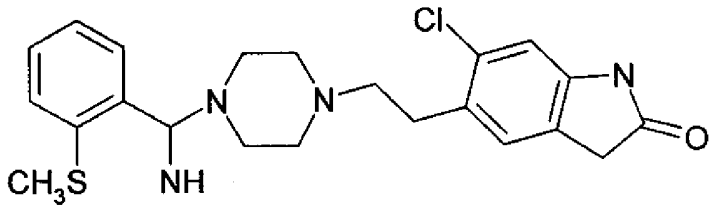
DESCRIÇÃO

"S-METIL-DI-HIDRO-ZIPRASIDONA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS"

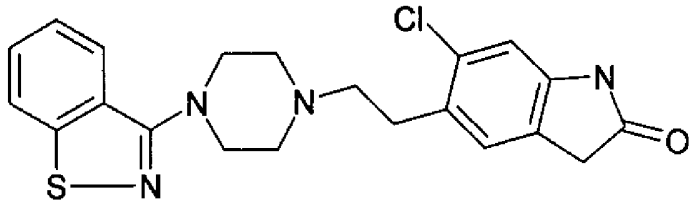
Fundamentos do Invento

Este invento está relacionado com a utilização de composições farmacêuticas contendo S-metil-di-hidro-ziprasidona, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em relação ao tratamento de distúrbios psiquiátricos. Mais especificamente, ele está relacionado com a utilização de tal composto, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, no tratamento de um distúrbio ou estado seleccionado entre: distúrbio de pânico; distúrbio de stresse pós-traumático e fobias (*e.g.*, fobia social, agorafobia, etc.); episódios psicóticos de ansiedade; ansiedade, agitação, agressão excessiva, tensão ou afastamento social ou emocional associado a psicose; perturbações do comportamento associados a atraso mental, distúrbio autístico e distúrbio de conduta; demências tais como demências associadas a doença de Alzheimer; discinésias induzidas por drogas e baseadas em neurodegeneração; distúrbio obsessivo compulsivo; e síndroma de Tourette.

S-metil-di-hidro-ziprasidona, que tem a estrutura que se segue,



e o nome químico 6-cloro-5-(2-{4-[imino-(2-metilsulfanil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-etil)-1,3-di-hidro-indol-2-ona, é um metabolito activo da droga anti-psicótica ziprasidona, a qual possui a seguinte estrutura



A ziprasidona e compostos relacionados arilpiperazinil-alquileno(C_2-C_4)-heterocíclicos, métodos para a sua síntese e sua utilização no tratamento de distúrbios psicóticos dos tipos esquizofrénicos e para a eliminação ou melhoramento de sintomas tais como ansiedade, agitação, agressão excessiva, tensão e afastamento social ou emocional em doentes psicóticos, estão referidos na Patente dos Estados Unidos 4 831 031, publicada em 16 de Maio, 1989; Patente dos Estados Unidos 5 206 366, publicada em 27 de Abril, 1993, Patente dos Estados Unidos 4 833 795, publicada em 28 de Novembro, 1989, Patente dos Estados Unidos 5 312 925, publicada em 17 de Maio, 1994 e Patente dos Estados Unidos 5 338 846, publicada em 16 de Agosto de 1994. A utilização de ziprasodona e compostos relacionados

para o tratamento de distúrbio compulsivo obsessivo e síndroma de Tourette está referida no Pedido de Patente dos Estados Unidos 09/146 289, que foi apresentado em 3 de Setembro, 1998. A utilização de ziprasidona e compostos relacionados para o tratamento de sintomas de comportamento associados a psicose está referida no Pedido de Patente dos Estados Unidos 09/216 344, que foi apresentado em 8 de Dezembro, 1998.

Sumário do Invento

Este invento está relacionado com uma composição farmacêutica para o tratamento de uma alteração ou estado seleccionado entre: distúrbio de pânico; distúrbio de stresse pós-traumático e fobias (*e.g.*, fobia social, agora-fobia, etc.); episódios psicóticos de ansiedade; ansiedade, agitação, agressão excessiva, tensão ou afastamento social ou emocional associado a psicose; perturbações do comportamento associados a atraso mental, distúrbio autístico e distúrbio de conduta; demências tais como demências associadas a doença de Alzheimer; discinésias induzidas por drogas e baseadas em neurodegeneração; distúrbio obsessivo compulsivo; e síndroma de Tourette num mamífero, incluindo o homem, compreendendo uma quantidade de S-metil-di-hidro-ziprasidona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que é eficaz no tratamento de tal distúrbio ou estado, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Este invento está relacionado com a utilização de

6-cloro-5-(2-{4-[imino-(2-metilsulfanilfenil)-etil]-piperazin-1-il}-etil)-1,3-di-hidro-indol-2-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou estado seleccionado entre: distúrbio de pânico; distúrbio de stresse pós-traumático e fobias (*e.g.*, fobia social, agorafobia, etc.); episódios psicóticos de ansiedade; ansiedade, agitação, agressão excessiva, tensão ou afastamento social ou emocional associado a psicose; perturbações do comportamento associados a atraso mental, distúrbio autístico e distúrbio de conduta; demências tais como demências associadas a doença de Alzheimer; discinésias induzidas por drogas e baseadas em neurodegeneração; distúrbio obsessivo compulsivo; e síndroma de Tourette num mamífero, incluindo o homem. Esta utilização é daqui em diante também referida como "a utilização da invenção".

O termo "tratamento", como aqui é usado, refere-se à reversão, alívio, inibição da progressão ou prevenção do distúrbio a que tal termo se aplica, ou de um ou mais sintomas de tais distúrbios ou estado. O termo "tratamento", como aqui é usado, refere-se ao acto de tratamento, tal como "tratamento" foi definido imediatamente atrás.

O presente invento também está relacionado com a utilização da invenção referida, em que uma forma marcada radioactivamente de S-metil-di-hidro-ziprasidona é usada em vez de S-metil-di-hidro-zipradisona. Os compostos S-metil-di-hidro-ziprasidona preferidos, marcados radioactivamente,

são aqueles em que as marcas radioactivas são seleccionadas entre ^{3}H, ^{11}C, ^{2}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{123}I e ^{125}I. Tais compostos marcados radioactivamente são úteis como instrumentos de pesquisa e diagnóstico em estudos de farmacocinética do metabolismo e em ensaios de ligação em animais e no homem.

Exemplos de sais de adição de ácido dos compostos da fórmula I farmaceuticamente aceitáveis, são os sais de ácido clorídrico, ácido p-toluenossulfónico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfónico, ácido maleico, ácido di-p-toluiltartárico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido iodídrico e ácido mandélico.

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida em que o distúrbio ou estado a ser tratado é seleccionado entre distúrbio de pânico, distúrbio de stresse pós-traumático e fobias.

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida em que o distúrbio ou estado a ser tratado é distúrbio obsessivo compulsivo.

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida em que o distúrbio ou estado a ser tratado é síndroma de Tourette.

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida em que o distúrbio ou estado a ser tratado é discinésia induzida por drogas.

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida em que o distúrbio ou estado a ser tratado é uma discinésia baseada em neurodegeneração.

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida em que o distúrbio ou estado a ser tratado é uma perturbação de comportamento associada a atraso mental, distúrbio autístico ou distúrbio de conduta.

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida em que o distúrbio ou estado a ser tratado é seleccionado entre demência vascular, demência devida à infecção pelo VIH, demência devida a trauma craniano, demência devida a doença de Parkinson, devida a doença de Huntington, demência devida a doença de Pick, demência devida a doença de Creutzfeldt-Jakob, demência persistente induzida por substâncias, demência devida a etiologias várias e demência não especificada (NOS).

Uma outra realização mais específica deste

invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida em que o distúrbio ou estado a ser tratado é uma demência do tipo Alzheimer e é seleccionada do grupo consistindo em demência do tipo Alzheimer com estabelecimento precoce não complicado, demência do tipo Alzheimer com estabelecimento precoce com delírios, demência do tipo Alzheimer com estabelecimento precoce com depressão, demência do tipo Alzheimer com estabelecimento tardio não complicado, demência do tipo Alzheimer com estabelecimento tardio com delírios e demência do tipo Alzheimer com estabelecimento tardio com depressão.

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida em que o distúrbio ou estado a ser tratado é seleccionado entre distúrbio de pânico sem agorafobia, distúrbio de pânico com agorafobia, agorafobia sem história de distúrbio de pânico, fobia social, distúrbio de stresse pós-traumático, distúrbio de stresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade induzida por substâncias e distúrbio de ansiedade não especificada (NOS).

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida, a utilização da invenção atrás referida, em que o distúrbio ou estado a ser tratado é uma manifestação do comportamento de atraso mental.

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida, em que o distúrbio ou estado a ser tratado é uma manifestação do comportamento de distúrbio de conduta.

Uma outra realização mais específica deste invento está relacionada com a utilização da invenção atrás referida, em que o distúrbio ou estado a ser tratado é uma manifestação de comportamento de distúrbio autístico.

Todas os distúrbios e estados psiquiátricos aqui referidos são conhecidos dos familiarizados com a matéria e como definidos em "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", Quarta Edição, American Psychiatric Association, 1994 (DMS IV).

Descrição Detalhada do Invento

S-metil-di-hidro-ziprasidona pode ser preparada através da reacção de di-hidro-zipradisona com um agente de metilação (*e.g.* iodometano ou diazometano), preferencialmente com iodometano. Esta reacção é preferencialmente realizada em atmosfera de azoto. É tipicamente realizada num solvente alcanol inferior como seja metanol, etanol ou propanol, preferencialmente metanol, a uma temperatura entre cerca de 0°C e aproximadamente a temperatura de refluxo do solvente, preferencialmente aproximadamente à temperatura ambiente, na presença de uma base forte como seja hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, t-butóxido de potássio ou sódio, ou carbonato de potássio ou sódio.

Di-hidro-ziprasidona pode ser preparada como descrito na Patente dos Estados Unidos 5 935 960, publicada em 10 de Agosto, 1999.

Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis de S-metil-di-hidro-ziprasidona são preparados de forma convencional por tratamento de uma solução ou suspensão da base livre (I) com cerca de um equivalente químico de um ácido farmaceuticamente aceitável. No isolamento dos sais são empregues técnicas de concentração e recristalização convencionais. São exemplos de ácidos adequados os ácidos acético, clorídrico, bromídrico, hidroiódico, nítrico, sulfónico, sulfúrico, isonicotínico, láctico, salicílico, cítrico, tartárico, pantoténico, bi-tartárico, ascórbico, succínico, maleico, fumárico, glucarónico, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfónico, etanossulfónico, benzenossulfónico, p-toluenossulfónico e glucónico.

S-metil-di-hidro-ziprasidona e seus sais farmaceuticamente aceitáveis (referidos colectivamente, daqui em diante, como "os compostos activos deste invento"), podem ser administrados sozinhos a um indivíduo ou, preferencialmente, em combinação com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, na prática farmacêutica. Tais compostos podem ser administrados oralmente ou parentericamente. A administração parentérica inclui, especialmente, administração intravenosa e intramuscular.

Ainda, numa composição farmacêutica compreendendo um composto activo deste invento, a proporção por peso do ingrediente activo relativamente ao veículo será normalmente na gama de 1:6 a 2:1, e preferencialmente 1:4 a 1:1. No entanto, em qualquer dos casos, a proporção escolhida dependerá de factores tais como solubilidade do componente activo, dosagem contemplada e via precisa de administração.

Os compostos deste invento podem ser administrados a mamíferos por via oral, parentérica (como seja subcutânea, intravenosa, intramuscular, intrasternal e técnicas de infusão), rectal, intranasal ou tópica. Em geral, estes compostos são preferencialmente administrados em doses que variam entre cerca de 0,5 e cerca de 500 mg por dia, numa só dose ou em doses repartidas (*i.e.*, entre 1 e 4 doses por dia), se bem que devam necessariamente ocorrer variações dependendo das espécies, peso e estado do indivíduo a ser tratado e da via particular de administração. No entanto, um nível de dosagem na gama de cerca de 10 mg a cerca de 80 mg por kg de peso de corpo por dia seja preferencialmente empregue. No entanto, poderão ocorrer variações dependendo das espécies animais a serem tratadas e da resposta individual ao referido medicamento, assim como do tipo de formulação farmacêutica escolhida e período de tempo e intervalo em que tal administração é realizada. Nalguns casos, níveis de dosagem abaixo do limite inferior da referida gama podem ser mais adequados, enquanto noutros casos poderão ser empregues doses ainda maiores sem causar efeitos secundários indesejáveis, desde que tais níveis de

dosagem mais elevados sejam primeiro divididos em várias doses pequenas para administração ao longo do dia.

Os compostos activos deste invento podem ser administrados sozinhos ou em combinação com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis através de qualquer uma das vias anteriormente indicadas e tal administração pode ser realizada em doses simples ou múltiplas. Mais particularmente, os novos agentes terapêuticos deste invento podem ser administrados numa grande variedade de formas de dosagem diferentes, *i.e.*, podem ser combinados com vários veículos inertes farmaceuticamente aceitáveis na forma de comprimidos, cápsulas, pastilhas, trociscos, drageias, pós, vaporizadores, cremes, bálsamos, supositórios, gelatinas, géis, pastas, loções, pomadas, suspensões aquosas, soluções injectáveis, elixires, xaropes e similares. Tais veículos incluem diluentes ou agentes de enchimento sólidos, meios aquosos estéreis e vários solventes orgânicos não tóxicos, etc. Ainda, as composições farmacêuticas orais podem ser adequadamente adoçadas e/ou aromatizadas. Em geral, os compostos terapeuticamente eficazes deste invento estão presentes em formas de dosagem tais que os níveis de concentração variam entre cerca de 5,0% e cerca de 70% por peso.

Para utilização oral no tratamento de vários distúrbios e estados referidos atrás, os compostos activos deste invento podem ser administrados, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou como uma suspensão ou

suspensão aquosa. Os comprimidos contendo vários excipientes tais como celulose microcristalina, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato di-cálcio e glicina podem ser empregues juntamente com vários agentes de desintegração, tais como amido (e preferencialmente amido de milho, batata ou tapioca), ácido algínico e certos silicatos complexos, juntamente com aglutinantes de granulação do tipo polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e acácia. Ainda, agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, lauril-sulfato de sódio e talco, são por vezes muito úteis para a produção de comprimidos. Composições sólidas de um tipo semelhante podem ser também empregues como agentes de enchimento em cápsulas de gelatina; os materiais preferidos relacionados também incluem lactose ou açúcar do leite, assim como polietilenoglicóis de alto peso molecular. Quando as suspensões aquosas e/ou elixires são pretendidos para administração oral, o ingrediente activo pode ser combinado com vários agentes edulcorantes ou aromatizantes, corantes e, caso se pretenda, igualmente agentes emulsionantes e/ou de suspensão, juntamente com diluentes tais como água, etanol, propilenoglicol, glicerina e várias combinações destes.

Para administração parentérica, podem ser empregues soluções de um composto do presente invento em óleo de sésamo ou de amendoim ou em propilenoglicol aquoso. As soluções aquosas deverão, se necessário, ser adequadamente tamponadas (preferencialmente a um pH superior a 8) e o diluente líquido primeiro tornado isotónico. Estas soluções

aquosas são adequadas para fins de injecção intravenosa. As soluções oleosas são adequadas para fins de injecção intra-articular, intramuscular e subcutânea. A preparação de todas estas soluções em condições de esterilidade é facilmente conseguida seguindo técnicas farmacêuticas convencionais bem conhecidas dos familiarizados com a matéria. Para utilização intramuscular, parentérica e intravenosa, podem ser preparadas soluções estéreis do ingrediente activo e o pH das soluções deverá ser adequadamente ajustado e tamponado. Para utilização intravenosa, a concentração total de solutos deverá ser controlada para tornar a preparação isotónica.

O exemplo que se segue ilustra a síntese de S-metil-di-hidro-ziprasidona.

EXEMPLO 1

6-CLORO-5-(2-{4-[IMINO-(2-METILSULFANILFENIL)-ETIL]-PIPERAZIN-1-IL}-ETIL)-1,3-DI-HIDRO-INDOL-2-ONA

Adicionou-se hidróxido de potássio (1,82 g) a metanol (1300 ml) sob atmosfera de azoto e agitou-se durante 15 minutos a 21°C. Adicionou-se di-hidro-ziprasidona (13,0 g, 31,3 mmol) e a mistura foi agitada a 21°C até a solução se formar. Adicionou-se iodometano (2,34 ml, 37,7 mmol, 1,2 equivalentes) e a solução foi deixada em agitação durante a noite a 21°C. O progresso da reacção foi seguido usando cromatografia em camada fina (gel de sílica, eluindo

com cloreto de metileno:isopropanol 4:1, visualizando com lâmpada de UV a 254 nm). A mistura de reacção foi concentrada sob vácuo e adicionou-se 2,0 litros de cloreto de metileno e 500 ml de água ao sólido resultante. A mistura nebulosa foi deixada a agitar durante 15 minutos, após o que a fase aquosa (pH = 9,8) foi rejeitada. A fase de cloreto de metileno, que era rosa claro, foi seca usando sulfato de magnésio e adicionou-se Darco G60 para descorar o sólido. A mistura foi deixada a agitar durante mais 15 minutos a 21°C e filtrada através de Celite. O filtro de Celite foi lavado com 50 ml de cloreto de metileno e os filtrados combinados foram concentrados para se obter um sólido (13,05 g) cor de rosa mais claro. Purificação subsequente usando cromatografia relâmpago com gel de sílica e cloreto de metileno como eluente deu 7,38 g do composto do título. P.f. 103-106°C (gaseificação). Espectro de mssa (m/e, % de intensidade): 429 (100, M+1), 236, 194. ^{13}C NMR (CDCl3) 177,70, 166,83, 142,36, 136,17, 133,10, 131,30, 129,51, 126,86, 125,27, 124,46, 111,06, 58,84, 53,11, 36,09, 30,95 e 15,87.

Lisboa, 9 de Janeiro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de 6-cloro-5-(2-{4-[imino-(2-metilsulfanilfenil)-etil]-piperazin-1-il}-etil)-1,3-di-hidro-indol-2-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, , no fabrico de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou estado seleccionado entre: distúrbio de pânico; distúrbio de stresse pós-traumático e fobias; episódios psicóticos de ansiedade; ansiedade, agitação, agressão excessiva, tensão ou afastamento social ou emocional associado a psicose; perturbações do comportamento associados a atraso mental, distúrbio autístico e distúrbio de conduta; demências tais como demências associadas a doença de Alzheimer; discinésias induzidas por drogas e baseadas em neurodegeneração; distúrbio obsessivo compulsivo; e síndroma de Tourette.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o distúrbio ou estado a ser tratado é uma fobia.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o distúrbio ou estado a ser tratado é distúrbio de stresse pós-traumático.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o distúrbio ou estado a ser tratado é demência.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 1,

em que o distúrbio ou estado a ser tratado é uma manifestação de comportamento de atraso mental.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o distúrbio ou estado a ser tratado é uma manifestação de comportamento de distúrbio de conduta.

7. Um método de acordo com a reivindicação 1, em que o distúrbio ou estado a ser tratado é uma manifestação de comportamento de distúrbio autístico.

Lisboa, 9 de Janeiro de 2007