

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

(21) **PI 0713101-1 A2**

(22) Data de Depósito: 08/06/2007
(43) Data da Publicação: 16/10/2012
(RPI 2180)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/14
A61K 31/496
A61P 25/00

(54) **Título:** FORMAS CRISTALINAS DE 6-METOXI-8-[4-(1(5-FLUORO)-QUINOLIN-8-IL-PIPERIDIN-4-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-QUINOLINA

(30) **Prioridade Unionista:** 09/06/2006 US 60/812,167

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

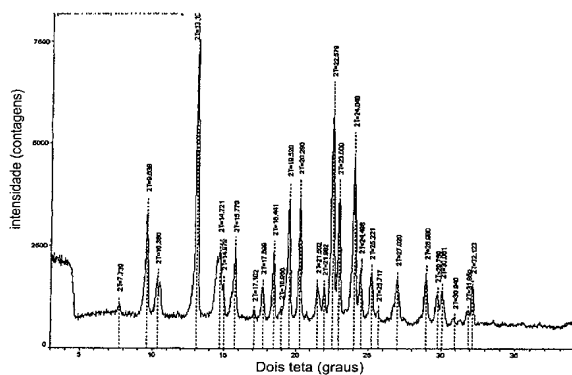
(72) **Inventor(es):** James J. Bicksler, Jessica K. Liang

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007013498 de 08/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/146116 de 21/12/2007

(57) **Resumo:** FORMAS CRISTALINAS DE 6-METOXI-8-[4-(1(5-FLUORO)-QUINOLIN-8-IL-PIPERIDIN-4-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-QUINOLINA. A presente invenção refere-se a formas cristalinas do agente de ligação de 5-HT_{1a} 6-metoxi-8-[4-(1(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina, bem como composições farmacêuticas das mesmas, e métodos de uso das mesmas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMAS CRISTALINAS DE 6-METOXI-8-[4-(1-(5-FLUORO)-QUINOLIN-8-IL-PIPERIDIN-4-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-QUINOLINA"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

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

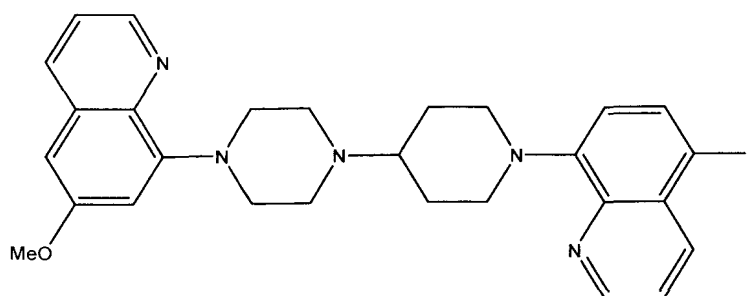
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Derivados de N-aril-piperazina são conhecidos por ligarem a 5-HT_{1A} receptores e são úteis como agentes farmacêuticos para o tratamento de vários distúrbios do sistema nervoso central (SNC) tais como distúrbios cognitivos, distúrbios de ansiedade, e depressão. Vide, por exemplo, Childers, et al., *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 3467; e as Patentes dos Estados Unidos Nos. 6.465.482; 6.127.357; 6.469.007; e 6.586.436, bem como a Patente Internacional N° WO 97/03982. Entre estes, foi visto que alguns compostos de N-aril-piperazina-piperidina, incluindo 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina (vide a Fórmula I), a qual é descrita na Patente Internacional N° WO 2006/135839 modulam a atividade do 5-HT_{1A} receptor e são úteis, por exemplo, para reforçar a cognição, tratar ansiedade, e tratar depressão, entre outros distúrbios do SNC.

15
20

Compostos de fármacos são tipicamente combinados com outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis para formar composições adequadas para um modo de administração desejado. Formulações sólidas frequentemente requerem que o composto do fármaco tenha características de estado sólido elaborável tais como estabilidade ao calor e umidade, facilidade de manuseio, e outras características que facilitam a preparação de formas de dosagens sólidas. Por conseguinte, há uma necessidade existente de formas mais estáveis de moléculas de fármacos existentes bem como intermediários e métodos para preparar as formas referidas. As formas cristalinas de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina descritas aqui, são dirigidas para este propósito.

25
30



SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona formas cristalinas de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina.

5 A presente invenção proporciona adicionalmente uma forma cristalina de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina designada como Forma A.

A presente invenção proporciona adicionalmente uma forma cristalina de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina designada como Forma B.

10 A presente invenção proporciona adicionalmente uma forma cristalina de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina designada como Forma C.

A presente invenção proporciona adicionalmente uma forma cristalina de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina designada como Forma D.

15 A presente invenção proporciona adicionalmente uma forma cristalina de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina designada como Forma E.

20 A presente invenção proporciona adicionalmente composições compreendendo as formas cristalinas descritas aqui.

A presente invenção proporciona adicionalmente processos para a preparação das formas cristalinas descritas aqui.

A presente invenção proporciona adicionalmente formas cristalinas preparadas pelos processos de preparação descritos aqui.

25 A presente invenção proporciona adicionalmente as formas cristalinas descritas aqui para uso em terapia.

A presente invenção proporciona adicionalmente as formas cris-

talinas descritas aqui para a preparação de um medicamento para uso em terapia.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

5 A Figura 1 representa um padrão de XRPD consistente com a Forma A.

A Figura 2 representa um padrão de XRPD consistente com a Forma B.

A Figura 3 representa um padrão de XRPD consistente com a Forma C.

10 A Figura 4 representa um padrão de XRPD consistente com a Forma D.

A Figura 5 representa um padrão de XRPD consistente com a Forma E.

15 A Figura 6 representa traços de DSC consistentes com as Formas A, B, C, D, e E.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Formas Cristalinas

A presente invenção proporciona formas cristalinas do composto 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina
20 (vide a Fórmula I acima) o qual pode modular o 5-HT_{1A} receptor e é útil no tratamento de distúrbios do SNC.

Conforme usado aqui, "forma cristalina" pretende se referir a uma configuração de grade determinada de uma substância cristalina. Diferentes formas cristalinas da mesma substância (por exemplo, 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina)
25 têm diferentes grades cristalinas (por exemplo, unidades celulares), tipicamente têm diferentes propriedades físicas atribuídas a suas diferentes grades cristalinas, e em alguns casos, têm diferente teor de água ou solvente. As diferentes grades cristalinas podem ser identificadas por métodos de caracterização de estado sólido tais como por difração de pó de raios X
30 (XRPD). Outros métodos de caracterização tais como calorimetria de varredura diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA), sorpção de vapor

dinâmico (DVS), e semelhantes adicionalmente ajudam a identificar a forma cristalina bem como ajudam a determinar a estabilidade e o teor de solvente/água.

5 Diferentes formas cristalinas de uma substância particular podem incluir tanto formas anídricas desta substância quanto formas solvatas/hidratadas desta substância, onde cada uma das formas anídricas e formas solvadas/hidratadas são diferenciadas umas das outras por diferentes padrões de XRPD (ou diferentes unidades celulares no caso de cristalografia de raios X de cristal único), deste modo significando diferentes grades
10 cristalinas. Em alguns casos, uma única forma cristalina (por exemplo, identificada por um único padrão de XRPD) pode ter teor de água ou solvente variável, onde a grade permanece substancialmente inalterada (assim como o padrão de XRPD) apesar da variação composicional com respeito a água e/ou solvente.

15 Um padrão de XRPD de reflexões (picos) é tipicamente considerado uma impressão digital de uma forma cristalina particular. É de conhecimento geral que as intensidades relativas dos picos de XRPD podem variar amplamente dependendo, entre outros, da técnica de preparação da amostra, da distribuição de tamanho do cristal, de vários filtros usados, do procedimento de montagem da amostra, e do instrumento particular empregado.
20 Em alguns casos, novos picos podem ser observados ou picos existentes podem desaparecer, dependendo do tipo da máquina ou das situações (por exemplo, se for usado ou não um filtro de Ni). Conforme usado aqui, o termo "pico" se refere a uma reflexão tendo uma altura/intensidade relativa de no
25 mínimo cerca de 4% da altura/intensidade de pico máxima. Além disso, variação de instrumento e outros fatores podem afetar os valores de 2-teta. Portanto, especificações de pico, tais como as reportadas aqui, podem variar por mais ou menos cerca de 0,2° (2-teta), e o termo "substancialmente" conforme usado no contexto de XRPD aqui, pretende englobar as variações
30 mencionadas acima.

Do mesmo modo, leituras de temperatura em combinação com DSC, TGA, ou outros experimentos térmicos podem variar cerca de $\pm 3^{\circ}\text{C}$

dependendo do instrumento, de situações particulares, da preparação da amostra, e etc. Por conseguinte, é entendido que uma forma cristalina reportada aqui, tendo um termograma de DSC "substancialmente" conforme mostrado em qualquer uma das Figuras atende semelhante variação.

5 A presente invenção proporciona cinco formas cristalinas de base livre 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina. Acredita-se que uma primeira forma cristalina, designada Forma A, seja substancialmente anidra e não solvatada com um ponto de fusão de cerca de 196°C. A Forma A é caracterizada de acordo com o padrão de
10 XRPD da Figura 1 (vide a Tabela 1 para dados de pico) bem como os dados de DSC proporcionados na Figura 6. O traço de DSC apresentou um único endotérmico centrado a cerca de 196°C o qual é atribuído a um evento de fusão.

 Uma segunda forma cristalina, designada Forma B, acredita-se
15 que seja um hidrato. A Forma B é caracterizada de acordo com o padrão de XRPD da Figura 2 (vide a Tabela 1 para dados de pico) bem como os dados de DSC proporcionados na Figura 6. O traço de DSC apresentou um amplo endotérmico a cerca de 97°C; um endotérmico a cerca de 122°C; e um endotérmico agudo a cerca de 196°C.

20 Uma terceira forma cristalina, designada Forma C, acredita-se que seja substancialmente anidra e não solvatada. A Forma C é caracterizada de acordo com o padrão de XRPD da Figura 3 (vide a Tabela 1 para dados de pico) bem como os dados de DSC proporcionados na Figura 6. O traço de DSC apresentou um endotérmico agudo centrado a cerca de 192°C.

25 Uma quarta forma cristalina, designada Forma D, acredita-se que seja um solvato. Forma D é caracterizada de acordo com o padrão de XRPD da Figura 4 (vide a Tabela 1 para dados de pico) bem como os dados de DSC proporcionados na Figura 6. O traço de DSC apresentou um primeiro endotérmico amplo centrado a cerca de 188°C o qual se acredita que correspon
30 da a um evento de dessolvatização e outro endotérmico amplo a cerca de 192°C.

 Uma quinta forma cristalina, designada Forma E, acredita-se que

seja um solvato. A Forma E é caracterizada de acordo com o padrão de XRPD da Figura 5 (vide a Tabela 1 para dados de pico) bem como os dados de DSC proporcionados na Figura 6. O traço de DSC apresentou uma projeção ampla a 185°C e endotérmicos amplos a 189°C e 196°C.

- 5 Dados de intensidade e pico de XRPD adquiridos para cada uma das cinco formas cristalinas são proporcionados abaixo na Tabela 1. Parâmetros de instrumento e de coleta são proporcionados abaixo nos Exemplos. As intensidades são proporcionadas como intensidades relativas de tal modo que +++ representa uma intensidade que é igual a ou maior do que 50% da intensidade máxima; ++ representa uma intensidade que é igual a ou maior do que 25% da intensidade máxima mas menos de 50% da intensidade máxima; e + representa uma intensidade que é menor do que 25% da intensidade máxima.
- 10

Tabela 1

Forma A		Forma B		Forma C		Forma D		Forma E	
2 θ	Inten.	2 θ	Inten.	2 θ	Inten.	2 θ	Inten.	2 θ	Inten.
7,7	+	9,0	+++	9,6	++	9,5	+	7,3	+
9,6	++	12,6	++	10,4	+	10,5	+	7,5	+
10,4	+	13,4	++	13,1	+++	12,2	+++	9,8	+
13,1	+++	15,9	+++	14,3	+	12,8	++	12,3	+++
14,7	+	17,9	+	14,7	+	13,0	+	12,9	++
15,0	+	20,3	+	15,7	++	14,3	+	14,6	+
15,8	+	20,9	+	17,6	+	14,9	+	15,0	+
17,1	+	22,4	+++	18,5	+	15,6	+	16,8	+
17,7	+	25,2	+++	19,4	+++	16,7	+	17,2	+
18,4	+	30,3	+	20,2	++	17,1	+	18,9	++
19,0	+			21,5	+	17,6	+	19,7	+++
19,5	++			22,4	+++	18,8	+	20,4	+
20,3	++			22,8	+++	19,6	+	20,7	+
21,5	+			23,8	+++	20,2	+	21,3	+
22,0	+			24,4	+	20,7	+	21,8	++
22,6	+++			25,1	+	21,6	+	22,1	++
23,0	++			26,9	+	21,9	+	22,8	+
24,0	+++			28,7	+	22,4	+	23,4	+
24,5	+			29,5	+	22,9	+	24,0	+

Forma A		Forma B		Forma C		Forma D		Forma E	
2 θ	Inten.	2 θ	Inten.	2 θ	Inten.	2 θ	Inten.	2 θ	Inten.
25,2	+			29,8	+	23,9	+	24,7	+
25,7	+			31,6	+	24,3	+	25,5	+
27,2	+					24,6	+	25,9	+
29,0	+					25,1	+	26,3	+
29,8	+					26,6	+	26,8	+
30,1	+					26,9	+	27,4	+
30,9	+					28,8	+	27,7	+
31,9	+					29,6	+	29,5	+
32,1	+					31,2	+	30,8	+
								31,4	+
								31,6	+
								32,3	+
								33,1	+
								33,9	+
								35,7	+
								36,3	+
								36,7	+
								37,4	+
								38,2	+
								39,1	+

Vantagens de cada uma das formas cristalinas são prontamente evidentes. Por exemplo, o elevado ponto de fusão de Forma A implica estabilidade superior deste modo conferindo uma meia-vida relativamente longa a formulações farmacêuticas sólidas preparadas com esta forma cristalina.

- 5 Se esperaria que a Forma C tendo um ponto de fusão menor teria melhor solubilidade e portanto apresentam melhor biodisponibilidade. Formas B como um hidrato teriam a vantagem de ser capazes de ser preparadas sob condições que não foram rigorosamente livres de água, e possibilitam o uso de solventes aquosos menos perigosos durante a preparação. As Formas D
- 10 e E podem ser intermediários úteis na preparação de Forma A ou formas anídricas, não solvatadas adicionais.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma Forma cristalina A de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-

piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 9,6 e cerca de 13,1, e tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 196 $^{\circ}$ C. Em algumas modalidades, o padrão adicionalmente compreende um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 22,6. In modalidade adicional, o padrão adicionalmente compreende um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 24,0.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona forma cristalina (Forma A) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo no mínimo três picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), selecionados entre cerca de 9,6, cerca de 13,1, cerca de 22,6, cerca de 24,0, cerca de 19,5, e cerca de 20,3, e tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 196 $^{\circ}$ C.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma A) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 1.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma A) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 196 $^{\circ}$ C.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina da reivindicação 6 tendo um termograma de DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma B) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 9,0 e cerca de 15,9. Em algumas modalidades, o padrão adicionalmente compreende um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 22,4. Em modalidades adicionais, o padrão adicionalmente compreende um pico caracterís-

tico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 25,2.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma B) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), de cerca de 9,0 e no mínimo três picos característicos, em termos de 2θ , selecionados entre cerca de 12,6, cerca de 13,4, cerca de 15,9, cerca de 22,4, e cerca de 25,2.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma B) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 2.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma B) tendo um termograma de DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma C) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 9,6 e cerca de 13,1, e tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 192°C. Em algumas modalidades, o padrão adicionalmente compreende um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 22,4. Em algumas modalidades, o padrão adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 23,8.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma C) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo no mínimo três picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), selecionados entre cerca de 9,6, cerca de 13,1, cerca de 15,7, cerca de 19,4, cerca de 22,4, cerca de 22,8, cerca de 23,8, e tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 192°C.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma C) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-

4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 3.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma C) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 192°C.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma C) tendo um termograma de DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma D) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos, em termos de 2θ (°), a cerca de 12,2 e cerca de 12,8. Em algumas modalidades, o padrão adicionalmente compreende um pico característico, em termos de 2θ (°), a cerca de 13,0. Em algumas modalidades, o padrão adicionalmente compreende um pico característico, em termos de 2θ (°), a cerca de 19,6.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma D) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo um pico característico, em termos de 2θ (°), de cerca de 12,2 e no mínimo três picos característicos, em termos de 2θ , selecionados entre cerca de 12,8, cerca de 13,0, cerca de 18,8, cerca de 19,6, cerca de 22,4.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma D) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 4.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma D) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um termograma de DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma E) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 12,3 e
 5 a cerca de 19,7. Em algumas modalidades, o padrão adicionalmente compreende um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 18,9. Em algumas modalidades, o padrão adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 21,8.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma
 10 forma cristalina (Forma E) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), de cerca de 12,3 e no mínimo três picos característicos, em termos de 2θ , selecionados entre cerca de 12,9, cerca de 18,9, cerca de 19,7, cerca de 21,8, cerca de
 15 22,1.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma forma cristalina (Forma E) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 5.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma
 20 forma cristalina (Forma E) de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um termograma de DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

Preparação de Formas Cristalinas

25 As formas cristalinas da invenção podem ser preparadas por métodos de rotina tais como precipitando a forma cristalina a partir de uma solução contendo 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina ou transformando em mistura semifluida 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina sólida em
 30 um solvente orgânico, água, ou mistura dos mesmos. Precipitação pode ser realizada por quaisquer meios adequados tais como por esfriamento, reduzindo o volume de solvente (por exemplo, evaporação), ou adição de anti-

solvente (por exemplo, difusão de vapor, difusão de camada, mistura direta, e etc.). Sólidos podem ser coletados por filtração, secados, e analisados de acordo com métodos de rotina.

5 A Forma Cristalina A pode ser preparada por precipitação de uma solução de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina em vários solventes orgânicos. Solventes orgânicos adequados incluem, por exemplo, alifáticos (por exemplo, pentano, hexanos, heptano, e etc.), alifáticos halogenados (por exemplo, diclorometano), aromáticos (por exemplo, benzeno, tolueno, piridina, clorobenzeno, e etc.), cetonas (por exemplo, acetona, 2-butanona, metil etil cetona e etc.), éteres (éter dietílico, tetraidrofurano, e etc.), álcoois (por exemplo, metanol, etanol, butanol, 2-propanol, e etc.), acetatos (por exemplo, acetato de metila), e semelhantes e misturas dos mesmos. Pode ser induzida precipitação por qualquer um de muitos métodos de rotina inclusive redução da temperatura da
10 solução, concentração da solução por evaporação (por exemplo, sob ar, sob fluxo gasoso, ou sob vácuo), semeadura, adição de antissolvente, ou combinação de qualquer uma destas técnicas. Em algumas modalidades, é induzida precipitação por evaporação.

20 A Forma Cristalina B pode ser preparada por precipitação de uma solução de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina em DMSO ou solvente similar. Pode ser induzida precipitação por adição de água a qual age como um antissolvente.

25 A Forma Cristalina C pode ser preparada por precipitação de uma solução de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina em uma mistura de cetona (tal como metil etil cetona) e dioxana. Pode ser induzida precipitação por evaporação de solvente.

30 A Forma Cristalina D pode ser preparada por precipitação de uma solução de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina em um acetato tal como acetato de etila. Pode ser induzida precipitação, por exemplo, por evaporação.

A Forma Cristalina E pode ser preparada por transformação em mistura semifluida da Forma A em um solvente orgânico tal como tetraidrofu-

rano em temperatura elevada (por exemplo, cerca de 40 a cerca de 60°C tal como cerca de 50°C).

A presente invenção proporciona adicionalmente as Formas cristalinas A, B, C, D e E preparadas por quaisquer dos métodos descritos aqui.

5 Composições

A presente invenção proporciona adicionalmente composições contendo forma cristalina da invenção e um ou mais ingredientes diferentes. Em algumas modalidades, a composição contém no mínimo cerca de 50%, no mínimo cerca de 70%, no mínimo cerca de 80%, no mínimo cerca de 10 90%, no mínimo cerca de 95%, no mínimo cerca de 97%, no mínimo cerca de 98,0%, no mínimo cerca de 98,1%, no mínimo cerca de 98,2%, no mínimo cerca de 98,3%, no mínimo cerca de 98,4%, no mínimo cerca de 98,5%, no mínimo cerca de 98,6%, no mínimo cerca de 98,7%, no mínimo cerca de 98,8%, no mínimo cerca de 98,9%, no mínimo cerca de 99,0%, no mínimo 15 cerca de 99,1%, no mínimo cerca de 99,2%, no mínimo cerca de 99,3%, no mínimo cerca de 99,4%, no mínimo cerca de 99,5%, no mínimo cerca de 99,6%, no mínimo cerca de 99,7%, no mínimo cerca de 99,8%, ou no mínimo cerca de 99,9% em peso de uma forma cristalina da invenção ou mistura das mesmas.

20 Em algumas modalidades, a composição contém no mínimo cerca de 50%, no mínimo cerca de 70%, no mínimo cerca de 80%, no mínimo cerca de 90%, no mínimo cerca de 95%, no mínimo cerca de 97%, no mínimo cerca de 98,0%, no mínimo cerca de 98,1%, no mínimo cerca de 98,2%, no mínimo cerca de 98,3%, no mínimo cerca de 98,4%, no mínimo cerca de 25 98,5%, no mínimo cerca de 98,6%, no mínimo cerca de 98,7%, no mínimo cerca de 98,8%, no mínimo cerca de 98,9%, no mínimo cerca de 99,0%, no mínimo cerca de 99,1%, no mínimo cerca de 99,2%, no mínimo cerca de 99,3%, no mínimo cerca de 99,4%, no mínimo cerca de 99,5%, no mínimo cerca de 99,6%, no mínimo cerca de 99,7%, no mínimo cerca de 99,8%, ou 30 no mínimo cerca de 99,9% em peso de 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina como Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, ou Forma E, ou mistura das mesmas.

Em algumas modalidades, a composição é uma composição farmacêutica a qual contém no mínimo uma forma cristalina da invenção e no mínimo um veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é adequada para administração oral. Em
5 algumas modalidades, a composição é proporcionada sob a forma de uma forma de dosagem de liberação gradual.

Excipientes (veículos) farmaceuticamente aceitáveis podem ser líquidos, tais como água e óleos, incluindo os de origem de petróleo, animal, vegetal, ou sintética, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mine-
10 ral, óleo de gergelim e semelhantes. Os excipientes podem ser solução salina, goma acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, uréia e semelhantes. Além disso, podem ser usados agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes, e colorantes. Em uma modalidade os excipientes são estéreis quando administrados a um animal. O excipiente
15 deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenagem e deve ser preservado contra a ação contaminantes de microorganismos. Água é um excipiente particularmente útil quando o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é administrado por via intravenosa. Soluções salinas e soluções aquosas de dextrose e glicerol também podem ser em-
20 pregadas como excipientes líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Excipientes também incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, polvilho, giz, sílica-gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite em pó desnatado, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e semelhantes. As presente composições, caso deseja-
25 do, também podem conter quantidades menores de agentes umectantes ou emulsificantes, ou agentes de tamponamento de pH.

Veículos líquidos podem ser usados para preparar soluções, suspensões, emulsões, xaropes, e elixires. Os sais e formas cristalinas desta invenção podem ser dissolvidos ou suspensos em um veículo líquido
30 farmaceuticamente aceitável tal como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos, ou óleos ou gordura farmaceuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados incluindo solu-

bilizantes, emulsificantes, tampões, conservantes, adoçantes, agentes flavorizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, corantes, reguladores da viscosidade, estabilizantes, ou osmo-reguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água
5 (particularmente contendo aditivos como acima, por exemplo, derivados celulósicos, incluindo solução de carboximetil celulose de sódio), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, óleo de araquis e óleo de coco fracionados). Para administração parenteral o veículo também pode ser um éster
10 oleoso tal como oleato de etila e miristato de isopropila. Veículos líquidos estéreis são usados em composições em forma líquida estéril para administração parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outro propelente farmacologicamente aceitável.

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

Em uma modalidade, as formas cristalinas da invenção são formuladas de acordo com procedimentos de rotina como uma composição
25 adaptada para administração oral a seres humanos. Composições para liberação oral podem estar sob a forma de comprimidos, pastilhas, formas bucais, trociscos, suspensões ou soluções aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xapores, ou elixires, por exemplo. Composições administradas por via oral podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes
30 adoçantes tais como frutose, aspartame ou sacarina; agentes flavorizantes tais como hortelã-pimenta, óleo de gualtéria, ou cereja; agentes colorantes; e agentes conservantes, para proporcionar uma preparação farmacéuti-

camente palatável. Em pós, o veículo pode ser um sólido finamente dividido, o qual é uma mistura com o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto finamente dividido. Em comprimidos, o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto é misturado com um veículo tendo as

5 propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados. Os pós e comprimidos podem conter até cerca de 99% do sal ou forma cristalina.

Cápsulas podem conter misturas dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos com enchimentos inertes e/ou dilu-

10 entes tais como amidos farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, de batata, ou de tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas pulverizadas (tais como celulosas cristalinas e microcristalinas), polvilhos, gelatinas, gomas, e etc.

Formulações de comprimidos também podem ser preparadas

15 por métodos de compressão, granulação a úmido, ou granulação a seco convencionais e utilizam diluentes, agentes de ligação, lubrificantes, desintegrantes, agentes modificadores da superfície (incluindo tensoativos), agentes de suspensão ou estabilizantes (incluindo, mas não limitados a, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lac-

20 tose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carboximetil celulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma acácia, goma de xantano, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras

25 de baixo ponto de fusão, e resinas de permuta iônica) farmaceuticamente aceitáveis. Agentes modificadores da superfície incluem agentes modificadores da superfície não iônicos e aniônicos. Exemplos típicos de agentes modificadores da superfície incluem, mas não estão limitado a, poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetoestearílico, cera e-

30 mulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de magnésio alumínio, e trietanolamina.

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

Em outra modalidade, as formas cristalinas podem ser formuladas para administração intravenosa. Tipicamente, composições para administração intravenosa compreendem tampão aquoso isotônico estéril. Quando necessário, as composições também podem incluir um agente solubilizante. Composições para administração intravenosa podem incluir opcionalmente um anestésico local tal como lignocaína para reduzir a dor no local da injeção. Geralmente, os ingredientes são supridos ou separadamente ou misturados juntos em forma de unidade de dosagem, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado livre de água em um recipiente hermeticamente selado tal como uma ampola ou sachet indicando a quantidade de agente ativo. Onde as formas cristalinas devem ser administradas por infusão, podem ser dispensadas, por exemplo, com um frasco para infusão contendo água ou solução salina de grau farmacêutico estéril. Onde os sais e as formas cristalinas são administrados por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou solução salina pode ser proporcionada de modo que os in-

gredientes possam ser misturados antes da administração.

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

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

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

- As formas cristalinas podem ser administradas por meios de liberação controlada ou de liberação sustentada ou por dispositivos de liberação que são conhecidos por aqueles de conhecimento regular da técnica. Semelhantes formas de dosagem podem ser usadas para proporcionar liberação controlada ou sustentada de um ou mais ingredientes ativos usando, por exemplo, hidropropilmetil celulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos multicamada, micropartículas, lipossomas, microsferas, ou uma combinação dos mesmos para proporcionar o perfil de liberação desejado em proporções variáveis.
- 5 10 15 20 25 30
- Formulações de liberação controlada ou de liberação sustentada adequadas de conhecimento daqueles versados na técnica, incluindo aquelas descritas aqui, podem ser prontamente selecionadas para uso com os ingredientes ativos da invenção. A invenção portanto engloba formas de dosagem de unidade única adequadas para administração oral tais como, mas não limitadas a, comprimidos, cápsulas, gelcaps, e cápsulas que são adaptadas para liberação controlada ou liberação sustentada.

Em uma modalidade uma composição de liberação controlada ou sustentada compreende uma quantidade mínima do sal ou da forma cristalina para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} em uma quantidade mínima de tempo. As vantagens de composições de liberação controlada ou sustentada incluem prolongada atividade do fármaco, reduzida frequência de dosagem, e aumentada aderência ao tratamento pelo animal sendo tratado. Além disso, composições de liberação controlada ou sustentada pode afetar de modo favorável o tempo de início da ação ou outras características, tais como níveis sanguíneos do composto ou de um sal farmacologicamente aceitável sal do composto, e portanto podem reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

As composições de liberação controlada ou sustentada podem liberar inicialmente uma quantidade do composto que produz prontamente o efeito terapêutico ou profilático desejado, e liberam gradualmente e continuamente outras quantidades do composto este nível de efeito terapêutico ou profilático durante um período de tempo prolongado. Para manter um nível

constante do composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável do composto no corpo, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser liberado da forma de dosagem em um índice que reporá a quantidade do composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável do composto sendo metabolizado e excretado do corpo. A liberação controlada ou sustentada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por várias condições, incluindo mas não limitadas a, alterações no pH, alterações na temperatura, concentração ou disponibilidade de enzimas, concentração ou disponibilidade de água, ou outras condições fisiológicas ou compostos.

10 A quantidade da forma cristalina liberada é uma quantidade que é eficaz para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}. Além disso, provas in vitro ou in vivo podem ser opcionalmente empregadas para ajudar a identificar faixas de dosagem ótimas. A dose precisa a ser empregada também pode depender da via de administração, da condição, da gravidade da condição sendo tratada, bem como de vários fatores físicos relacionados com o indivíduo sendo tratado, e pode ser decidida de acordo com o critério de um profissional de tratamento de saúde. Dosagens equivalentes podem ser administradas durante vários períodos de tempo incluindo, mas não limitadas a, cerca de a cada 2 horas, cerca de a cada 6 horas, cerca de a cada 8 horas, cerca de a cada 12 horas, cerca de a cada 24 horas, cerca de a cada 36 horas, cerca de a cada 48 horas, cerca de a cada 72 horas, cerca de a cada semana, cerca de a cada duas semanas, cerca de a cada três semanas, cerca de a cada mês, e cerca de cerca de a cada dois meses. O número e a frequência de dosagens correspondentes a um curso completo de terapia serão determinados de acordo com o critério de um profissional de tratamento de saúde. As quantidades de dosagens eficazes descritas aqui se referem a quantidades totais administradas; isto é, se mais de um composto for administrado, as quantidades de dosagens eficazes correspondem à quantidade total administrada.

30 A quantidade da forma cristalina que é eficaz para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} tipicamente variará a partir de cerca de 0,001 mg/kg até cerca de 600 mg/kg de peso corporal por dia, em

uma modalidade, a partir de cerca de 1 mg/kg até cerca de 600 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 10 mg/kg até cerca de 400 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 10 mg/kg até cerca de 200 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 10 mg/kg até cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 1 mg/kg até cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 0,001 mg/kg até cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, em outra modalidade, a partir de cerca de 0,001 mg/kg até cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia, e em outra modalidade, a partir de cerca de 0,001 mg/kg até cerca de 1 mg/kg de peso corporal por dia.

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

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

cerca de 0,01 a cerca de 50 mg; em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 25 mg; em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg; em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 5 mg; e em outra modalidade, a forma de unidade de dosagem é de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg.

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

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

Composições farmacêuticas podem ser preparadas de acordo com procedimetos farmacêuticos aceitáveis, tais como, por exemplo, os descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), a qual é incorporada aqui, a este Pedido de Patente, por meio de referência em sua totalidade. Veículos farmaceuticamente aceitáveis são os veículos que são compatíveis com os ingredientes diferentes na formulação e são biologicamente aceitáveis.

Métodos Farmacêuticos

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

O termo "distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}" conforme usado aqui, se refere a uma condição a qual é mediada através do 5-HT_{1A} receptor. Em algumas modalidades, um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} é uma condição para a qual seria benéfico prevenir a ativação do 5-HT_{1A} receptor. Em outras modalidades, um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} é uma condição para a qual seria benéfico ativar o 5-HT_{1A} receptor. Em uma modalidade, um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} afeta o sistema nervoso central (isto é, um

distúrbio relacionado com o sistema nervoso central). Distúrbios relacionados com 5-HT_{1A} típicos incluem, sem limitação, depressão, distúrbios depressivos maiores episódicos únicos ou recorrentes, distúrbios distímicos, neurose depressiva e depressão neurótica, depressão melancólica incluindo

5 anorexia, perda de peso, insônia, despertar matutino precoce ou retardo psicomotor; depressão atípica (ou depressão reativa) incluindo aumento do apetite, hipersonia, agitação psicomotora ou irritabilidade, distúrbio afetivo sazonal, depressão pediátrica, depressão induzida por abuso infantil e depressão pós-parto; distúrbios bipolares ou depressão maníaca, por exemplo,

10 distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II e distúrbio ciclotímico; distúrbio de conduta; distúrbio de comportamento disruptivo; distúrbios de atenção e de aprendizado tais como distúrbio de hiperatividade por déficit de atenção (ADHD) e dislexia; distúrbios comportamentais associados com retardo mental, distúrbio autístico, distúrbio de desenvolvimento pervasivo e distúrbio de

15 conduta; distúrbios de ansiedade tais como distúrbio de pânico com ou sem agorafobia, agorafobia sem histórico de distúrbio de pânico, fobias específicas, por exemplo, fobias animais específicas, ansiedade social, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbios de estresse incluindo distúrbio de estresse pós-traumático e distúrbio de estresse agudo, e distúrbios de ansiedade

20 generalizados; distúrbio de personalidade borderline; esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, por exemplo, distúrbios esquizofreniformes, distúrbios esquizoafetivos, distúrbios de delírio, distúrbios psicóticos breves, distúrbios psicóticos compartilhados, distúrbios psicóticos com delírios ou alucinações, episódios psicóticos de ansiedade, ansiedade associada com

25 psicose, distúrbios de humor psicóticos tais como distúrbio depressivo maior distúrbio grave; distúrbios de humor associados com distúrbios psicóticos tais como mania aguda e depressão associadas com distúrbio bipolar; distúrbios de humor associados com esquizofrenia, distúrbio psicótico induzido por substância, distúrbio psicótico compartilhado, e distúrbio psicótico devido

30 a uma condição médica geral; delírio, demência, e distúrbios amnésicos e outros cognitivos ou neurodegenerativos, tais como doença de Parkinson (PD), doença de Huntington (HD), doença de Alzheimer, demência senil,

demência do tipo de Alzheimer, disfunção cognitiva branda (DCB), distúrbios da memória, perda de função executiva, demência vascular, e outras demências, por exemplo, devido a doença por HIV, trauma de cabeça, doença de Parkinson, doença de Huntington, doença de Pick, doença de Creutzfeldt Jakob, ou devido a múltiplas etiologias; déficits cognitivos associados com condições neurológicas incluindo, por exemplo, doença de Parkinson (PD), doença de Huntington (HD), doença de Alzheimer; distúrbios de movimento tais como acinesias, discinesias, incluindo discinesias paroxísmicas familiares, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, paralisias e síndrome acinética-rígida; distúrbios de movimento extra-piramidais tais como distúrbios de movimento induzidos por medicação, por exemplo, Parkinsonismo induzido por neurolépticos, síndrome maligna neuroléptica, distonia aguda induzida por neurolépticos, acatisia aguda induzida por neurolépticos, discinesia tardia induzida por neurolépticos e tremor postural induzido por medicação; dependências e adições químicas (por exemplo, dependências de, ou vícios de, álcool, heroína, cocaína, benzodiazepinas, nicotina, ou fenobarbitol); vícios comportamentais tais como um vício de jogo; e distúrbios oculares tais como glaucoma e retinopatia isquêmica; disfunção sexual associada a tratamento com fármaco (por exemplo, disfunção sexual associada com SSRI's).

Um exemplo não-limitante de um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} é um distúrbio relacionado com cognição (por exemplo, disfunção cognitiva). Distúrbios relacionados com cognição típicos incluem, sem limitação, disfunção cognitiva branda (DCB), demência, delírio, distúrbio amnésico, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, distúrbios da memória incluindo déficits da memória associados com depressão, demência senil, demência da doença de Alzheimer, déficits cognitivos ou disfunção cognitiva associada com condições neurológicas incluindo, por exemplo, doença de Parkinson (PD), doença de Huntington (HD), doença de Alzheimer, depressão e esquizofrenia (e outros distúrbios psicóticos tais como paranóia e doença maniaco-depressiva); disfunção cognitiva na esquizofrenia, distúrbios de atenção e aprendizado tais como distúrbios de déficit de

atenção (por exemplo, distúrbio de hiperatividade por déficit de atenção (A-DHD)) e dislexia, disfunção cognitiva associada com distúrbios relativos ao desenvolvimento tais como síndrome de Down e síndrome do X Frágil, perda de função executiva, perda de informação aprendida, demência vascular, 5 esquizofrenia, declínio cognitivo, distúrbio neurodegenerativo, e outras demências, por exemplo, devido a doença por HIV, trauma de cabeça, doença de Parkinson, doença de Huntington, doença de Pick, doença de Creutzfeldt-Jakob, ou devido a múltiplas etiologias. Distúrbios relacionados com cognição também incluem, sem limitação, disfunção cognitiva associada com 10 função cognitiva branda e demências tais como demências de Lewy Body, vascular, e pós derrame. Disfunção cognitiva associada com procedimentos cirúrgicos, lesão cerebral traumática ou derrame também podem ser tratados de acordo com a presente invenção.

Outro exemplo não-limitante de um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} é um distúrbio relacionado com ansiedade. Distúrbios relacionados com ansiedade típicos incluem, sem limitação, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio do déficit de atenção, distúrbio hiperactividade por déficit de atenção, distúrbio obsessivo compulsivo, adição de substância, retirada de adição de fármaco, álcool ou nicotina, distúrbio do pânico, ataques de 20 pânico, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de ansiedade social, distúrbios alimentares tais como anorexia nervosa e bulimia nervosa, flushing vasomotor, e fobias, incluindo fobia social, agorafobia, e fobias específicas. Adição de substância inclui, sem limitação, adição de droga, álcool ou nicotina.

25 Em algumas modalidades, distúrbios cognitivo-relacionados podem incluir melhorar a função cognitiva ou inibir déficits cognitivos. Exemplos de melhoras na função cognitiva incluem, sem limitação, melhora da memória e retenção de informação aprendida. Por conseguinte, os compostos são úteis para retardar a perda da memória e a cognição e para manter função 30 independente para pacientes afetados com um distúrbio relacionado com cognição. Por conseguinte, os sais e formas cristalinas da presente invenção são úteis para melhorar a função cognitiva. Exemplos adicionais de distúr-

bios relacionados com cognição incluem demência, doença de Parkinson, doença de Huntington, doença de Alzheimer, déficits cognitivos associados com doença de Alzheimer, disfunção cognitiva branda, e esquizofrenia.

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

10 As formas cristalinas da invenção são adicionalmente úteis para tratar doença de Alzheimer. Em algumas modalidades, o método para tratar doença de Alzheimer inclui administrar um segundo agente terapêutico. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente antiansiedade, um agente antipsicótico, ou um reforçador cognitivo.

15 As formas cristalinas da invenção são adicionalmente úteis para tratar disfunção cognitiva branda (DCB). Em algumas modalidades, o método para tratar disfunção cognitiva branda inclui administrar um segundo agente terapêutico. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente antiansiedade, um agente antipsicótico, ou um reforçador cognitivo.

20 As formas cristalinas da invenção são adicionalmente úteis para tratar depressão. Em algumas modalidades, o método para tratar depressão inclui administrar um segundo agente terapêutico. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente antiansiedade, um agente antipsicótico, ou um reforçador cognitivo.

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

30 Em algumas modalidades, o tratamento com fármaco associado com disfunção sexual envolve um inibidor da recaptação de serotonina seletivo (SSRI) (por exemplo, fluoxetina, citalopram, oxalato de escitalopram,

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

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

Em algumas modalidades, as formas cristalinas são eficazes para melhorar a disfunção sexual em um modelo animal de disfunção sexual associada com tratamento com fármaco, por exemplo, em um modelo animal de disfunção sexual que é um modelo de disfunção sexual induzido por fármaco antidepressivo.

As formas cristalinas da invenção são adicionalmente úteis para melhorar a função sexual em um paciente.

Conforme usado aqui, o termo "paciente" se refere a qualquer animal, incluindo mamíferos, preferencialmente camundongos, ratos, outros

roedores, coelhos, cães, gatos, suíno, gado vacum, carneiro, cavalos, ou primatas, e mais preferencialmente seres humanos. Em algumas modalidades, o paciente está precisando de tratamento.

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

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

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

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

Administração, Composições, e Formas de Dosagem

As formas cristalinas da invenção podem ser administradas puras ou como um componente de uma composição que compreende um veículo fisiologicamente aceitável. Uma composição farmacêutica da invenção pode ser preparada usando um método compreendendo misturar o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e um veículo, excipiente, ou diluente fisiologicamente aceitável. A misturação pode ser realizada usando métodos de conhecimento geral para misturar um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e um veículo, excipiente, ou diluente fisiologicamente aceitável.

As presentes composições farmacêuticas podem ser administradas por via oral. As formas cristalinas da invenção também podem ser admi-

nistradas por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bólus, por absorção através dos revestimentos epitelial ou mucocutâneo (por exemplo, mucosa oral, retal, vaginal, e intestinal, e etc.) e podem ser administradas junto com outro agente terapêutico. A administração
 5 pode ser sistêmica ou local. Podem ser usados vários sistemas de liberação conhecidos, incluindo encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, e cápsulas.

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

15 Em uma modalidade, as formas cristalinas da invenção são administradas por via oral.

Em outra modalidade, as formas cristalinas da invenção são administradas por via intravenosa.

Em outra modalidade, pode ser desejável administrar as formas
 20 cristalinas da invenção localmente. Isto pode ser obtido, por exemplo, por infusão local durante cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, em combinação com um curativo de ferimento depois de cirurgia, por injeção, por meio de um cateter, por meio de um supositório ou edema, ou por meio de um implante, o referido implante sendo de um material poroso, não-poroso, ou
 25 gelatinoso, incluindo membranas, tais como membranas sialásticas, ou fibras.

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

um reservatório Ommaya.

Também pode ser empregada administração pulmonar, por exemplo, por uso de um inalante ou nebulizador, e formulação com um agente aerossolizante, ou através de perfusão em um tensoativo sintético pulmonar ou de fluorocarboneto. Em algumas modalidades, as formas cristalinas podem ser formuladas como um supositório, com aglutinantes e excipientes tradicionais tais como triglicerídeos.

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

Em ainda outra modalidade, as formas cristalinas da invenção podem ser liberadas em um sistema de liberação controlada ou sistema de liberação sustentada (vide, por exemplo, Goodson, em Aplicações Médicas de Liberação Controlada (Medical Applications of Controlled Release), vol. 2, pp. 115 138 (1984)). Podem ser usados outros sistemas de liberação controlada ou sustentada discutidos na revisão de Langer, Science 249:1527 1533 (1990). Em uma modalidade, pode ser usada uma bomba (Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); and Saudek et al., N. Engl. J Med. 321:574 (1989)). Em outra modalidade, podem ser usados materiais poliméricos (vide Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 2:61 (1983); Levy et al., Science 228:190 (1935); During et al., Ann. Neural. 25:351 (1989); e Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989)).

Terapia de Combinação

As formas cristalinas da invenção podem ser administradas a um paciente em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais adicionalmente agentes terapêuticos. Quantidades eficazes de

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

Em uma modalidade, o outro agente terapêutico é selecionado
15 entre um ou mais dos seguintes: agentes antidepressivos, agentes antiansiedade, agentes antipsicóticos, ou reforçadores cognitivos. Exemplos de classes de antidepressivos que podem ser usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem inibidores da recaptação de norepinefrina, inibidores da recaptação de serotonina seletivos (SSRIs), antagonistas de NK-1 receptores, inibidores de monoamina oxidase (MAOs), inibi-
20 dores reversíveis de monoamina oxidase (RIMAs), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRIs), antagonistas de fator de liberação de corticotropina (CRF), antagonistas de α -adrenorreceptores, e antidepressivos atípicos. Inibidores da recaptação de norepinefrina adequados incluem
25 tricíclicos de amina terciária e tricíclicos de amina secundária. Tricíclicos de amina terciária e tricíclicos de amina secundária adequados incluem amitriptilina, clomipramina, doxepin, imipramina, trimipramina, dotiepin, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina e maprotilina. Inibidores da recaptação de serotonina seletivos adequados in-
30 cluem fluoxetina, citolopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Exemplos de inibidores de monoamina oxidase incluem isocarboxazid, fenelzina, e tranilcipromina. Inibidores reversíveis de monoamina oxidase

adequados incluem moclobemid. Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina adequados para uso na presente invenção incluem venlafaxina, nefazodona, milnacipran, e duloxetina. CRF antagonistas adequados incluem os compostos descritos na Publicação de Patente Internacional Nos. 5 WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 e WO 94/13677. Antidepressivos atípicos adequados incluem bupropiona, lítio, nefazodona, trazodona e viloxazina. Antagonistas de NK-1 receptores adequados incluem os referidos na Publicação de Patente Internacional N° WO 01/77100.

10 Agentes antiansiedade que podem ser usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem sem limitação benzodiazepinas e serotonina 1A (5-HT_{1A}) agonistas ou antagonistas, especialmente 5-HT_{1A} agonistas parciais, e antagonistas de fator de liberação de corticotropina (CRF). Benzodiazepinas adequadas típicas incluem alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, o- 15 xazepam, e prazepam. 5-HT_{1A} receptor agonistas ou antagonistas adequados típicos incluem buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona.

Agentes antipsicóticos que podem ser usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem sem limitação fetiazina alifática, uma piperazina fenotiazina, uma butirofenona, uma benzamida 20 substituída, e uma tioxantina. Exemplos adicionais de semelhantes fármacos incluem sem limitação haloperidol, olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, e ziprasidona. Em alguns casos, o fármaco é um anticonvulsivante, por exemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona, ou carbamazepina.

25 Reforçadores cognitivos que podem ser usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem, sem limitação, fármacos que modulam os níveis de neurotransmissores (por exemplo, acetilcolinesterase ou inibidores da colinesterase, agonistas de receptores colinérgicos ou antagonistas de receptores de serotonina), fármacos que modulam o nível 30 de A β solúvel, a formação de fibrilas amilóides, ou a sobrecarga de placas amilóides (por exemplo, inibidores da γ -secretase, inibidores da β -secretase, terapias de anticorpos, e enzimas degradativas), e fármacos que protegem a

integridade neuronal (por exemplo, antioxidantes, inibidores da quinase, inibidores da caspase, e hormônios). Outros fármacos candidatos típicos que são co-administrados com os compostos da invenção incluem inibidores da colinesterase, (por exemplo, tacrina (COGNEX[®]), donepezil (ARICEPT[®]),

5 rivastigmina (EXELON[®]) galantamina (REMINYL[®]), metrifonato, fisostigmine, e Huperzine A), antagonistas e agonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) (por exemplo, dextrometorfan, memantina, maleato de dizocilpina (MK-801), xenônio, remacemida, eliprodil, amantadine, D-ciclosserina, felbamato, ifenprodil, CP-101606 (Pfizer), Delucemine, e compostos descritos nas Patentes

10 dos Estados Unidos Nos. 6.821.985 e 6.635.270), ampaquinas (por exemplo, ciclotiazida, aniracetam, CX-516 (Ampalex[®]), CX-717, CX-516, CX-614, e CX-691 (Cortex Pharmaceuticals, Inc. Irvine, CA), S,S-dióxido de 7-cloro-3-metil-3-4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina (vide Zivkovic et al., 1995, J. Pharmacol. Exp. Therap., 272:300-309; Thompson et al., 1995, Proc. Natl. Acad.

15 Sci. USA, 92:7667-7671), 3-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il-6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido (Yamada, et al., 1993, J. Neurosc. 13:3904-3915); 7-flúor-3-metil-5-etil-1,2,4-benzotiadiazina-S,S-dióxido; e compostos descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 6.620.808 e no Pedido de Patente Internacional Nos. WO 94/02475, WO 96/38414, WO

20 97/36907, WO 99/51240, e WO 99/42456), moduladores de complexo de benzodiazepina (BZD)/GABA receptores (por exemplo, progabide, gengabine, zaleplon, e compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nº 5.538.956, 5.260.331, e 5.422.355); antagonistas de serotonina (por exemplo, moduladores de 5HT receptores, 5HT_{1A} antagonistas ou agonistas (incluindo sem limitação lecozotan e compostos descritos nas Patentes dos

25 Estados Unidos Nos. 6.465.482, 6.127.357, 6.469.007, e 6.586.436, e na Publicação de Patente Internacional PCT Nº WO 97/03982) e 5-HT₆ antagonistas (incluindo sem limitação compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 6.727.236, 6.825.212, 6.995.176, e 7.041.695)); nicotínicos

30 (por exemplo, niacina); muscarínicos (por exemplo, xanomelina, CDD-0102, cevimelina, talsaclidina, oxibutin, tolterodina, propiverina, cloreto de trópsio e darifenacin); inibidores de monoamina oxidase tipo B (MAO B) (por exemplo,

rasagiline, selegilina, deprenil, lazabemida, safinamida, clorgiline, pargilina, cloridrato de N-(2-aminoetil)-4-clorobenzamida, e cloridrato de N-(2-aminoetil)-5(3-fluorofenil)-4-tiazolecarboxamida); inibidores da fosfodiesterase (PDE) IV (por exemplo, roflumilast, arofilina, cilomilast, rolipram, RO-20-
 5 1724, teofilina, denbufilina, ARIFLO, ROFLUMILAST, CDP-840 (um tri-aril etano) CP80633 (uma pirimidona), RP 73401 (Rhone-Poulenc Rorer), dembufilina (SmithKline Beecham), arofilina (Almirall), CP-77,059 (Pfizer), pirid[2,3d]piridazin-5-onas (Syntex), EP-685479 (Bayer), T-440 (Tanabe Seiyaku), e SDZ-ISQ-844 (Novartis)); proteínas G; moduladores de canais; imunoterápicos (por exemplo, compostos descritos na Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº US 2005/0197356 e Nº US 2005/0197379); agentes antiamilóides ou amilóides redutores (por exemplo, bapineuzumab e compostos descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 6.878.742 ou na Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos Nos. US
 15 2005/0282825 ou US 2005/0282826); estatinas e moduladores de receptores ativados de proliferadores do peroxissoma (PPARS) (por exemplo, genfibrozil (LOPID®), fenofibrato (TRICOR®), maleato de rosiglitazone (AVANDIA-A®), pioglitazone (Actos®), rosiglitazona (Avandia™), clofibrato e bezafibrato); inibidores da cisteinil protease; um inibidor de receptor para produto final de
 20 glicação avançada (RAGE) (por exemplo, aminoguanidina, piridoxaminem carnosina, fenazinediamina, OPB-9195, e tenilsetam); agentes neurotrópicos diretos ou indiretos (por exemplo, Cerebrolysin®, piracetam, oxiracetam, AIT-082 (Emilieu, 2000, Arch. Neurol. 57:454)); beta-secretase (BACE) inibidores, α -secretase, imunofilinas, caspase-3 inibidores, Src quinase inibidores, ativador de tecido plasminogênio (TPA) ativadores, AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) moduladores, agonistas M4, inibidores JNK3, agonistas LXR, antagonistas H3, e antagonistas da angiotensina IV. Outros reforçadores de cognição incluem, sem limitação, acetil-1-carnitina, citicolina, huperzine, DMAE (dimetilaminoetanol), extrato de Baco-
 25 pa monneiri, extrato de salva, L-alfa gliceril fosforil colina, Ginko biloba e extrato de Ginko biloba, Vinpocetine, DHA, nootrópicos incluindo Phenyltropolin, Pikatropolin (da Creative Compounds, LLC, Scott City, MO), besipirdina, lino-

piridina, sibopirdina, estrogênio e compostos estrogênicos, idebenona, T-588 (Toyama Chemical, Japan), e FK960 (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.). Compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 5.219.857, 4.904.658, 4.624.954 e 4.665.183 também são úteis como reforçadores cognitivos conforme descrito aqui. Reforçadores cognitivos que agem através de um ou mais dos mecanismos acima também estão dentro do âmbito desta invenção.

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

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

Em uma modalidade, a forma cristalina é administrada simultaneamente com no mínimo um agente terapêutico adicional.

Em uma modalidade, uma composição compreendendo uma quantidade eficaz da forma cristalina e uma quantidade eficaz de no mínimo um agente terapêutico adicional dentro da mesma composição pode ser ad-

ministrada.

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

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

EXEMPLOS

Exemplo 1

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

Etapa 1: 5-Flúor-8 cloroquinolina

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

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

A uma solução de 5-flúor-8-cloroquinolina (Etapa 1, 1,12 g) em 20 mL de tetraidrofurano anidro, foi adicionado 0,085 g de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,085 g), terc-butóxido de sódio (0,83 g), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil (CYMAP, 0,036 g), e 1,4-dioxo-8-azaspiro-4,5-decano (1,05 g). A mistura foi refluxada por 6 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura da reação foi em seguida esfriada até a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada através de celite e concentrada sobre um evaporador giratório. O material bruto foi em seguida purificado por cromatografia por cintilação sobre sílica-gel usando hexano/acetato de etila para dar 0,700 g do produto desejado como um óleo marrom; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 289 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100).

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

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

Etapa 4: 8-Cloro-6-hidroxiquinolina

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

rou como um sólido marrom claro que foi filtrado, lavado com água e hexanos e secado em um forno a vácuo (35°C) de um dia para o outro dando 7 g (77 %) do produto desejado. MS (ES) m/z (intensidade relativa): 180 ($M^{++}-H$, 100).

5 Etapa 5: 8-Cloro-6-metoxiquinolina

A uma solução de 3,3 g de 8-cloro-6-hidroxiquinolina (Etapa 4, 3,3 g) em dimetilformamida foi adicionado K_2CO_3 (3,8 g), seguido por iodoetano (5,2 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida foi adicionada água e a mistura aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sobre um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia por cintilação sobre sílica-gel usando 100% de CH_2Cl_2 , para dar 2,2 g do produto desejado como um sólido bege; ponto de fusão = 74 a 75°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 194 ($M+H$)⁺ (100).

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

A uma mistura de 8-cloro-6-metoxiquinolina (Etapa 5, 2,7 g) em tetraidrofurano anidro, foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0,064 g), terc-butóxido de sódio (1,9 g), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil (CYMAP, 0,08 g) e terc-butoxicarbonilpiperazina (3,4 g). A mistura foi refluxada por 5 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi em seguida resfriada até a temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada através de Celite e concentrada sobre um evaporador giratório. O material bruto foi purificado por cromatografia por cintilação usando 100% de CH_2Cl_2 para dar 4,0 g do produto desejado como um sólido bege; ponto de fusão = 92 a 93°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 344 (M^++H) (100).

25 Etapa 7: 6-Metóxi-8-piperazinoquinolina

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

extraído com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sobre um evaporador giratório para dar 2,8 g do produto desejado como um sólido bege; ponto de fusão = 105 a 107°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 244 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100).

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

11 1-(5-Flúor-quinolin-8-il)-piperidin-4-ona (Etapa 3, 4,1 g) e 6-metóxi-8-piperazinoquinolina (Etapa 7, 4,3 g) foram agitadas em 20 mL de metanol anidro. Em seguida 1,1 eq (1,2 gm) de cianoboridreto de sódio foi
10 adicionado e a reação foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. O solvente foi retirado e o resíduo foi absorvido em acetato de etila e lavado com água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e retirada a um sólido amarelo sólido proporcionando 7,4 g. O produto bruto foi purificado por HPLC do preparativo (4% de etanol em
15 hexano). A solução resultante foi filtrada e o solvente foi retirado (por evaporação giratória) do filtrado para produzir 1,27 g de sólido amarelo o qual foi caracterizado como Forma A por XRPD. MS [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 472,2. ponto de fusão 198°C. Pureza 94 a 98%.

Exemplo 2

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

6-Metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-quinolina Forma A foi dissolvida em DMSO. Um pó esbranquiçado precipitou na adição de água-antissolvente. O sólido foi coletado por filtração a vácuo e secado ao ar. O sólido seco foi caracterizado por XRPD como Forma B.
25

Exemplo 3

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

30 6-Metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-quinolina Forma A foi dissolvida em uma mistura a 1:1 de metil etil cetona e dioxana. Na evaporação do solvente em um frasco aberto sob condições

ambiente, foram obtidos cristais semelhantes a placa que foram caracterizados como Forma C por XRPD.

Exemplo 4

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

6-Metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina Forma A foi dissolvida em acetato de etila. Na evaporação do solvente em um frasco aberto sob condições ambiente, foram obtidos cristais prismáticos amarelos que foram caracterizados como Forma D por XRPD.

Exemplo 5

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

6-Metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina Forma A foi transformada em pasta semifluida em tetraidrofurano a 50°C por cerca de 48 horas. O sólido resultante foi caracterizado como Forma E por XRPD.

Exemplo 6

Difração de Pó de raios X

Padrões de difração de pó de raios X foram obtidos em um Sistema de Difração Miniflex Rigaku (Rigaku Miniflex Diffraction System, Rigaku MSC inc.). As amostras de pó foram depositadas sobre um suporte de amostras de silício polido de fundo-zero. Um tubo raios X de cobre de foco normal a 0,45 kW equipado com um filtro de Ni K β escaneando a 1 graus/minuto a partir de 3,00 até 40,00 graus 2-teta foi usado como a fonte de raios X. Em algum caso, foi aplicado uma taxa de varredura mais rápida de 2 graus/minuto. O processamento de dados foi feito usando o programa Jade 6.0.

Exemplo 7

Calorimetria de Varredura Diferencial

Dados de DSC foram coletados usando um Q1000 DSC (TA instruments). Tipicamente 3 a 5 mg de amostra foram usados em uma panela de alumínio selada hermeticamente (sem furo). A amostra foi aquecida de

40°C a 300°C em uma taxa ascendente de 10°C/min. Os dados de transmissão de calor foram analisados usando o programa Universal Analysis (TA instruments).

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

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina (Forma A) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 9,6 e cerca de 13,1, e tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 196°C.

2. Forma cristalina da reivindicação 1 adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 22,6.

3. Forma cristalina da reivindicação 2 adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 24,0.

4. Forma cristalina (Forma A) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo no mínimo três picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), selecionados entre cerca de 9,6, cerca de 13,1, cerca de 22,6, cerca de 24,0, cerca de 19,5, e cerca de 20,3, e tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 196°C.

5. Forma cristalina (Forma A) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 1.

6. Forma cristalina (Forma A) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 196°C.

7. Forma cristalina da reivindicação 6 tendo um termograma de DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

8. Forma cristalina (Forma B) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 9,0 e cerca de 15,9.

9. Forma cristalina da reivindicação 8, adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 22,4.

10. Forma cristalina da reivindicação 9 adicionalmente compre

endendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 25,2.

11. Forma cristalina (Forma B) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), de cerca de 9,0 e no mínimo três picos característicos, em termos de 2θ , selecionados entre cerca de 12,6, cerca de 13,4, cerca de 15,9, cerca de 22,4, e cerca de 25,2.

12. Forma cristalina (Forma B) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 2.

13. Forma cristalina da reivindicação 12 tendo um termograma de DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

14. Forma cristalina (Forma C) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 9,6 e cerca de 13,1, e tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 192°C.

15. Forma cristalina da reivindicação 14 adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 22,4.

16. Forma cristalina da reivindicação 15 adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 23,8.

17. Forma cristalina (Forma C) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo no mínimo três picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), selecionados entre cerca de 9,6, cerca de 13,1, cerca de 15,7, cerca de 19,4, cerca de 22,4, cerca de 22,8, cerca de 23,8, e tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 192°C.

18. Forma cristalina (Forma C) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 3.

19. Forma cristalina (Forma C) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-

quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um termograma de DSC o qual é caracterizado por um pico endotérmico a cerca de 192°C.

20. Forma cristalina da reivindicação 19 tendo um termograma de DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

5 21. Forma cristalina (Forma D) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 12,2 e cerca de 12,8.

10 22. Forma cristalina da reivindicação 21 adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 13,0.

23. Forma cristalina da reivindicação 22 adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 19,6.

15 24. Forma cristalina (Forma D) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), de cerca de 12,2 e no mínimo três picos característicos, em termos de 2θ , selecionados entre cerca de 12,8, cerca de 13,0, cerca de 18,8, cerca de 19,6, cerca de 22,4.

20 25. Forma cristalina (Forma D) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 4.

26. Forma cristalina (Forma D) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um termograma de DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

25 27. Forma cristalina (Forma E) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 12,3 e cerca de 19,7.

30 28. Forma cristalina da reivindicação 27 adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 18,9.

29. Forma cristalina da reivindicação 28 adicionalmente compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), a cerca de 21,8.

30. Forma cristalina (Forma E) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X compreendendo um pico característico, em termos de 2θ ($^{\circ}$), de cerca de 12,3 e no mínimo três picos característicos, em termos de 2θ , selecionados entre cerca de 12,9, cerca de 18,9, cerca de 19,7, cerca de 21,8, cerca de 22,1.

31. Forma cristalina (Forma E) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um padrão de difração de pó de raios X substancialmente conforme mostrado na Figura 5.

32. Forma cristalina (Forma E) de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina tendo um termograma de DSC substancialmente conforme mostrado na Figura 6.

33. Método para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

34. Método da reivindicação 33, em que o distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} é um distúrbio relacionado com cognição ou um distúrbio relacionado com ansiedade.

35. Método da reivindicação 34, em que o distúrbio relacionado com cognição é demência, doença de Parkinson, doença de Huntington, doença de Alzheimer, déficits cognitivos associados com doença de Alzheimer, disfunção cognitiva branda, ou esquizofrenia.

36. Método da reivindicação 34, em que o distúrbio relacionado com ansiedade é distúrbio do déficit de atenção, distúrbio obsessivo compulsivo, adição de substância, retirada de adição de substância, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio de ansiedade social, anorexia nervosa, ou bulimia nervosa.

37. Método da reivindicação 34, adicionalmente compreendendo administrar um segundo agente terapêutico.

38. Método da reivindicação 37, em que o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente anti-ansiedade, agente anti-

psicótico, ou um reforçador cognitivo.

39. Método da reivindicação 37, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor da recaptação de serotonina seletivo.

5 40. Método da reivindicação 37, em que o segundo agente terapêutico é fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertalina, clonazepam, diazepam, buspirona, haloperidol, olanzapina, ou clozapina.

41. Método da reivindicação 37, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor da colinesterase.

10 42. Método da reivindicação 37, em que o segundo agente terapêutico é tacrina, donepezil, rivastigmina, ou galantamina.

43. Um método para tratar doença de Alzheimer em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

15 44. Método da reivindicação 43, adicionalmente compreendendo administrar um segundo agente terapêutico.

45. Método da reivindicação 44, em que o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente anti-ansiedade, agente antipsicótico, ou um reforçador cognitivo.

20 46. Método da reivindicação 44, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor da recaptação de serotonina seletivo.

47. Método da reivindicação 44, em que o segundo agente terapêutico é fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertalina, clonazepam, diazepam, buspirona, haloperidol, olanzapina, ou clozapina.

25 48. Método da reivindicação 44, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor da colinesterase.

49. Método da reivindicação 44, em que o segundo agente terapêutico é tacrina, donepezil, rivastigmina, ou galantamina.

30 50. Método para tratar disfunção cognitiva branda (DCB) em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

51. Método da reivindicação 50, adicionalmente compreendendo administrar um segundo agente terapêutico.

52. Método da reivindicação 51, em que o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente anti-ansiedade, agente anti-psicótico, ou um reforçador cognitivo.

53. Método da reivindicação 51, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor da recaptação de serotonina seletivo.

54. Método da reivindicação 51, em que o segundo agente terapêutico é fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertalina, clonazepam, diazepam, buspirona, haloperidol, olanzapina, ou clozapina.

55. Método da reivindicação 51, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor da colinesterase.

56. Método da reivindicação 51, em que o segundo agente terapêutico é tacrina, donepezil, rivastigmina, ou galantamina.

57. Método para tratar depressão em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma cristalina de reivindicação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

58. Método da reivindicação 57, adicionalmente compreendendo administrar um segundo agente terapêutico.

59. Método da reivindicação 58, em que o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente anti-ansiedade, agente anti-psicótico, ou um reforçador cognitivo.

60. Método da reivindicação 58, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor da recaptação de serotonina seletivo.

61. Método da reivindicação 58, em que o segundo agente terapêutico é fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertalina, clonazepam, diazepam, buspirona, haloperidol, olanzapina, ou clozapina.

62. Método da reivindicação 58, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor da colinesterase.

63. Método da reivindicação 58, em que o segundo agente terapêutico é tacrina, donepezil, rivastigmina, ou galantamina.

64. Método para tratar disfunção sexual associada com tratamento com fármaco em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

65. Método da reivindicação 64, em que o tratamento com fármaco é tratamento com fármaco antidepressivo, tratamento com fármaco antipsicótico, ou tratamento com fármaco anticonvulsivante.

66. Método para melhorar a função sexual em um paciente que necessite do mesmo, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

67. Composição compreendendo uma forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 32 e no mínimo um veículo farmaceuticamente aceitável.

68. Composição da reivindicação 67, adicionalmente compreendendo um segundo agente terapêutico.

69. Composição da reivindicação 68, em que o referido segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente anti-ansiedade, agente anti-psicótico, ou um reforçador cognitivo.

70. Composição da reivindicação 68, em que o referido segundo agente terapêutico é um inibidor da recaptação de serotonina seletivo.

71. Composição da reivindicação 68, em que o referido segundo agente terapêutico é fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertalina, clonazepam, diazepam, buspirona, haloperidol, olanzapina, ou clozapina.

72. Composição da reivindicação 68, em que o referido segundo agente terapêutico é um inibidor da colinesterase.

73. Composição da reivindicação 68, em que o referido segundo agente terapêutico é tacrina, donepezil, rivastigmina, ou galantamina.

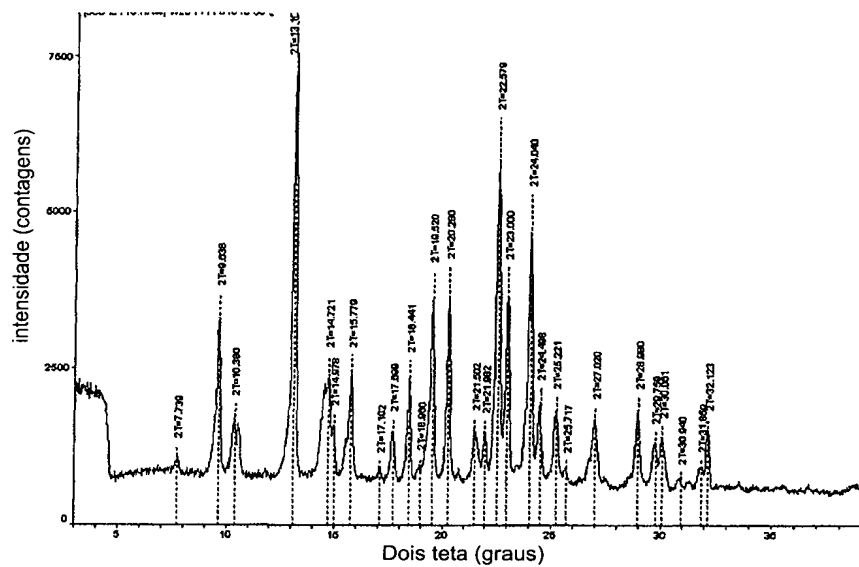
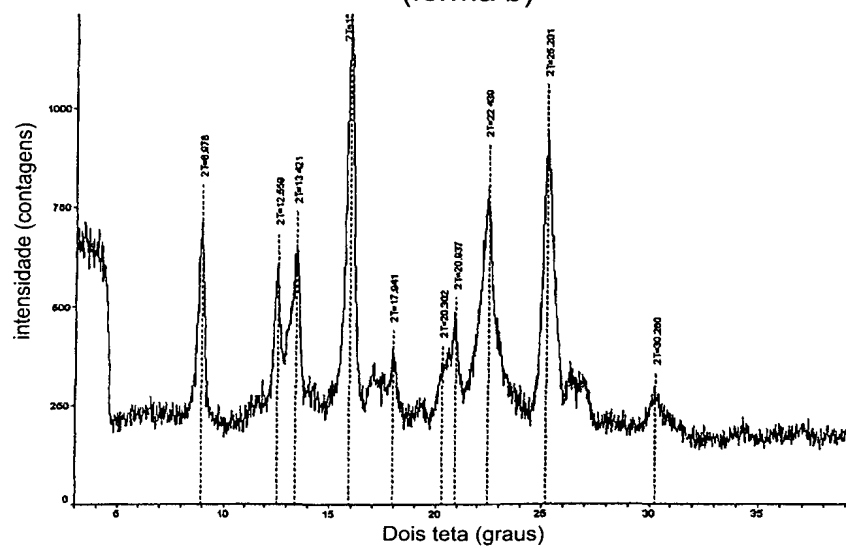
FIG. 1
(forma a)FIG. 1
(forma b)

FIG. 2
(forma b)

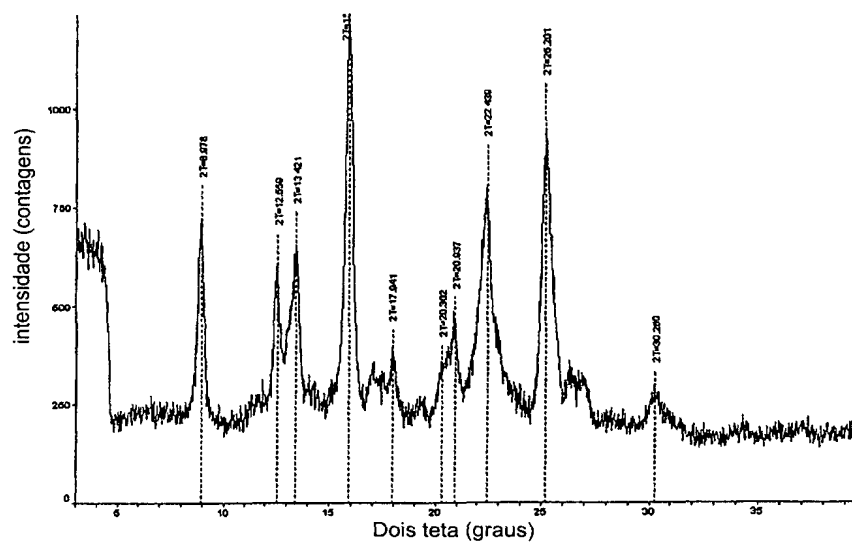
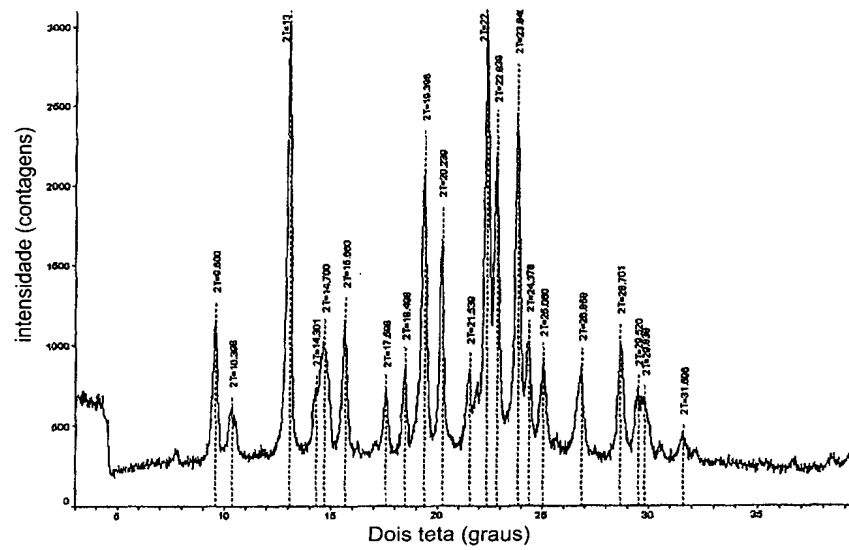
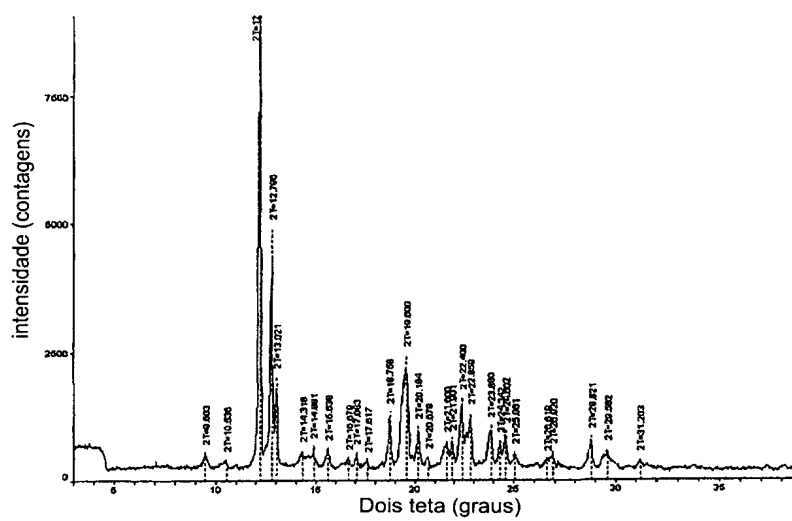


FIG. 3
(forma c)



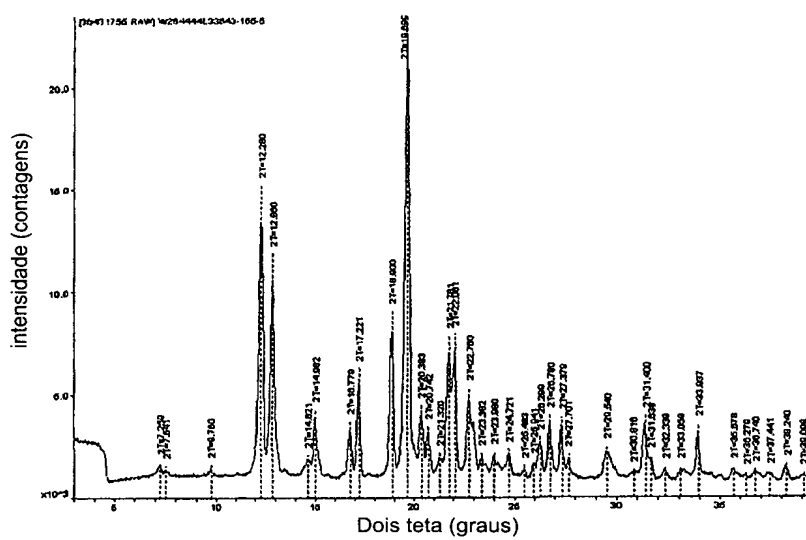
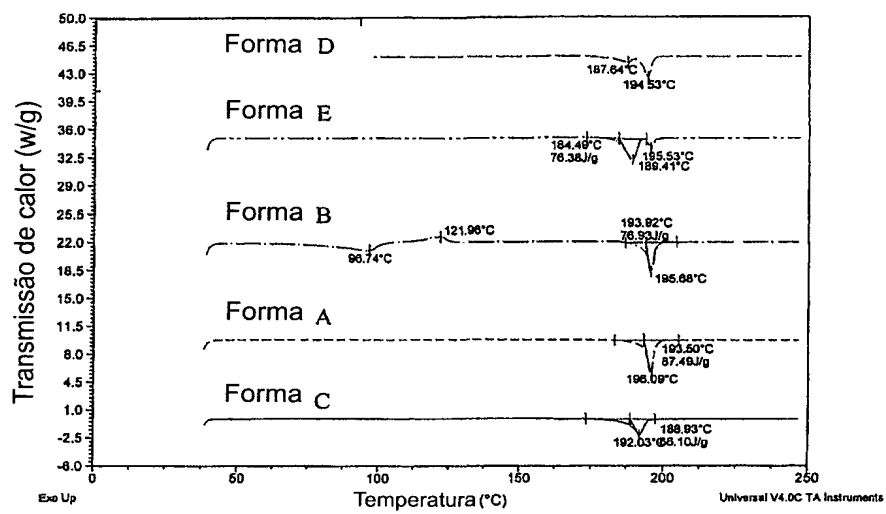


FIG. 6
DSC



RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMAS CRISTALINAS DE 6-METOXI-8-[4-(1-(5-FLUORO)-QUINOLIN-8-IL-PIPERIDIN-4-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-QUINOLINA"**.

5 A presente invenção refere-se a formas cristalinas do agente de ligação de 5-HT_{1A} 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina, bem como composições farmacêuticas das mesmas, e métodos de uso das mesmas.