



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

(21) **PI0611479-2 A2**

(22) Data de Depósito: 22/05/2006
(43) Data da Publicação: 14/09/2010
(RPI 2071)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 223/16
A61K 31/55
A61P 25/18

(54) Título: **FORMA CRISTALINA DE DERIVADO DE MALEATO DE BENZAZEPÍNIO**

(30) Prioridade Unionista: 24/05/2005 GB 0510599.4

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED

(72) Inventor(es): CELINE BRET, IAN JAMES KING, SARAH JANE BURGESS, SIMON JOHN HOLLAS

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006004954 de 22/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/125622 de 30/11/2006

(57) Resumo: FORMA CRISTALINA DE DERIVADO DE MALEATO DE BENZAZEPÍNIO. A presente invenção refere-se a uma forma polimórfica inusitada de maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, e um seu solvato farmacêuticamente aceitável, uma formulação farmacêutica, um processo para sua preparação e seu uso em medicina, particularmente seu uso como um agente antipsicótico.

"FORMA CRISTALINA DE DERIVADO DE MALEATO DE BENZAZEPÍNIO"

A presente invenção refere-se a uma forma cristalina do sal maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e sua produção e isolamento.

A 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, como descrita e reivindicada no pedido de patente internacional nº WO 03/099786, que é aqui incorporado como referência, é descrita como sendo útil como agente antipsicótico, por exemplo, no tratamento de esquizofrenia, distúrbios esquizoafetivos e doenças esquizofreniformes e outros distúrbios tais como depressão psicótica (termo este que inclui depressão bipolar, depressão unipolar, episódios depressivos maiores únicos ou recorrentes com ou sem características psicóticas, características catatônicas, características melancólicas, características atípicas ou de início no pós-parto, distúrbio e distímia afetiva sazonal distúrbios depressivos resultantes de uma condição médica genérica, incluindo, porém sem limitações, infarto do miocárdio, diabetes, abortamento espontâneo ou aborto), distúrbios de ansiedade (que incluem ansiedade generalizada e distúrbio de ansiedade social), mania, mania aguda, distúrbios paranóides e delirantes.

O sal maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina é de particular importância pois ele permite que a 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-

metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina seja formulada convenientemente, por exemplo, em comprimidos para administração oral. Existe, portanto, a necessidade de se produzir maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio em uma forma tanto quanto possível pura e altamente cristalina, para preencher exatamente os requisitos e especificações farmacêuticas.

O processo pelo qual o maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio é produzido precisa ser também conveniente de operar e em uma escala industrial.

O maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio pode ser preparado, por exemplo, como descrito no pedido de patente internacional nº WO 05/051916, colocando as quantidades apropriadas da base livre de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina em contato com ácido maléico em uma solvente apropriado. A base livre de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina pode estar, por exemplo, em solução, sendo o ácido apropriado adicionado como um sólido, ou a base livre de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina e também o ácido apropriado podem estar independentemente em solução. A forma cristalina do maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-

benzazepínio, relatada no Exemplo 1 do pedido de patente nº WO 05/051916, incluindo seus dados caracterizadores, é uma forma polimórfica específica aqui doravante designada como Forma Anidrato 1.

5 Descobriu-se agora que o maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio pode ser preparado em uma nova forma cristalina, aqui doravante designada como Forma 2, cujo processo de fabricação preenche as características dese-
10 jáveis descritas acima.

Os solventes apropriados para solubilizar a base livre de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina incluem, por exemplo, álcoois tais como etanol e metanol cetonas tais
15 como acetona, hidrocarbonetos halogenados tais como dicloro- metano, e éteres tais como tetraidrofurano. Caso o ácido maléico vá ser adicionado como na solução em um solvente, o solvente usado pode incluir acetona, etanol, metanol, 2-propanol ou água.

20 Para a preparação do sal maleato na Forma 2, a concentração da base livre de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina pode ficar, por exemplo, na faixa entre 3 e 25% (peso/volume). A concentração do ácido maléico, quando usa-
25 do em solução, pode ficar, por exemplo, na faixa entre 0,5 e 5 molar. Temperaturas elevadas (por exemplo, até o ponto de ebulição do solvente usado) podem ser usadas para aumentar a solubilidade da base livre e/ou do ácido.

O sal maleato cristalino na Forma 2 pode ser preparado cristalizando diretamente em um solvente no qual o sal tem solubilidade limitada, ou triturando ou cristalizando de outra forma um sal não-cristalino. Por exemplo, o maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio pode ser recristalizado em uma série de solventes orgânicos, tais como acetona, acetonitrila, butanona, 1-butanol, etanol, metanol, 1-propanol ou tetraidrofurano, ou misturas de tais solventes. As misturas desses solventes podem incluir adicionalmente água, de tal modo que as misturas aquosas dos solventes supramencionados possam ser usadas para a recristalização.

Um rendimento maior dos sais pode ser obtido pela evaporação de parte ou da totalidade do solvente, ou por cristalização em temperatura elevada, e em seguida, um resfriamento controlado, por exemplo, em estágios. O controle cuidadoso da temperatura de precipitação e da sementeira pode ser usado para melhorar a reprodutibilidade do processo de produção e da distribuição do tamanho de partícula, e da forma do produto. Polimorfos individuais podem ser, por exemplo, cristalizados diretamente em uma solução do sal, embora a recristalização de uma solução de um polimorfo específico usando sementes desse polimorfo também possa ser conduzida.

O sal maleato na Forma 2 da 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina pode existir como um solvato, por

exemplo, um hidrato, ou em uma forma não-solvatada, por exemplo, um anidrato.

A presente invenção fornece, assim, o maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio em uma nova forma cristalina, designada Forma 2. Portanto, em um primeiro aspecto da invenção, fornece-se uma ou mais entidades químicas selecionadas entre uma forma cristalina de maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, a Forma 2, e um seu solvato farmaceuticamente aceitável.

Dependendo do solvente a partir do qual o maleato da Forma 2 é recuperado, o maleato na Forma 2 pode ser obtido como um solvato, e este solvato também representa um aspecto da presente invenção. O solvato pode ser um solvato farmaceuticamente aceitável. Os solvatos apropriados incluem, acetona, acetonitrila, 2-butanona, ciclo-hexanona, dioxano, N,N-dimetil-formamida, acetato de etila, tetraidrofurano, tolueno e água; ou misturas deles.

Alternativamente, o maleato da Forma 2 pode ser obtido como um anidrato. O anidrato pode conter menos do que 2% de água, por exemplo, menos do que 1% de água. O anidrato do maleato da Forma 2 demonstra particular estabilidade com relação ao caráter higroscópico e perda de água. Além disso, o anidrato do maleato da Forma 2 demonstra mudanças reversíveis quando exposto a uma umidade muito alta.

Portanto, em um outro aspecto, fornece-se uma ou mais entidades químicas selecionadas entre o maleato da For-

ma 2 e um seu solvato farmacêuticamente aceitável, na forma isolada. Em ainda outro aspecto, fornece-se uma ou mais entidades químicas selecionadas entre o maleato da Forma 2 e um seu solvato farmacêuticamente aceitável, que é substancialmente isento de sais alternativos, solvatos alternativos, ou da base livre do maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, ou de outra impureza.

A expressão "substancialmente isento de sais alternativos, solvatos alternativos, ou da base livre do maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, ou de outra impureza" significa conter menos do que 10%, por exemplo, menos do que 5%, tal como menos do que 2% de substancialmente isento de sais alternativos, solvatos alternativos, ou da base livre do maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, ou de outra impureza. O termo "outra impureza" inclui qualquer composto diferente de maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio.

Um outro aspecto da invenção fornece o, distinguido por seu padrão de difração de raios X de pó, como ilustrado na Figura 1, e/ou por seu espectro de Raman, como ilustrado na Figura 2.

Conseqüentemente, um outro aspecto da invenção fornece-se o maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-

benzazepínio, na Forma 2 de Anidrato, distinguido por seu padrão de difração de raios X de pó (XRPD) com sinais substancialmente como listados na Tabela 1.

Um outro aspecto da presente invenção fornece o maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2 de solvato com tetraidrofurano, distinguido por seu padrão de difração de raios X de pó (XRPD), como ilustrado na Figura 4, e/ou por seu espectro de Raman, como ilustrado na Figura 5.

Um outro aspecto da presente invenção fornece o maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2 de solvato com tetraidrofurano, distinguido por seu padrão de difração de raios X de pó (XRPD), com sinais substancialmente como listados na Tabela 2.

Os solvatos do sal maleato da Forma 2 podem ser preparados por meios convencionais a partir de uma solução do sal maleato da Forma 2, ou alternativamente, a partir de uma solução d sal maleato preparado de acordo com a reivindicação 1 da presente invenção. Por exemplo, o solvato com tetraidrofurano do sal maleato da forma 2 pode ser preparado por recristalização em tetraidrofurano depois de semear com o maleato da Forma 2 em temperatura elevada, por exemplo, cerca de 50 °C, e subsequente, resfriando a mistura resultante até a temperatura ambiente até que a cristalização ocorra.

Como aqui utilizada, a expressão "sal maleato da

Forma 2 e um seu solvato farmaceuticamente aceitável" pretende incluir o sal maleato da Forma 2, um solvato farmaceuticamente aceitável do sal maleato de Forma 2, ou misturas do sal maleato da Forma 2 e um ou mais solvatos farmaceuticamente aceitáveis. Os versados essas técnicas devem entender que a quantidade de solvente em qualquer solvato específico pode variar e que o termo "solvato farmaceuticamente aceitável" pretende cobrir solvatos com quantidades variadas de solvente presente.

10 BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 ilustra os dados da difração de raios X de pó (XRPD) obtidos para o maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2 de Anidrato, preparada como descrito no Exemplo 2.

O maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2 de Anidrato, como descrito no Exemplo 2, distingue-se por ter um padrão de XRPD com sinais substancialmente como listados na Tabela 1.

A Figura 2 ilustra o espectro de Raman do maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2 de Anidrato, preparado como descrito no Exemplo 2.

25 A Figura 3 ilustra um termograma de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) do maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2 de Anidrato, prepa-

rado como descrito no Exemplo 2.

A Figura 4 ilustra os dados da difração de raios X de pó (XRPD) obtidos para o maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-

5 tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2, de solvato com tetraidrofurano, preparado como descrito no Exemplo 3.

O maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2, de solvato com tetraidrofurano, 10 como descrito no Exemplo 3, distingue-se por ter um padrão de XRPD com sinais substancialmente como listados na Tabela 2.

A Figura 5 ilustra o espectro de Raman do maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3- 15 metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2, de solvato com tetraidrofurano, preparado como descrito no Exemplo 3.

A Figura 6 ilustra um termograma de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) do maleato de 7-[4-(4-cloro- 20 benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2 de solvato com tetraidrofurano, preparado como descrito no Exemplo 3.

Deve-se avaliar que os espectros e os dados de difração variarão ligeiramente de acordo com vários fatores 25 tais como temperatura, concentração e instrumentação usadas. Os versados nessas técnicas devem avaliar que as posições dos picos de XRPD são afetadas por diferenças na altura da amostra. As posições dos picos aqui citadas estão, assim, su-

jeitas a uma variação de $\pm 0,15$ grau em 2-teta.

O maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2, e seus solvatos farmaceuticamente
 5 aceitáveis, demonstraram apresentar afinidade por receptores de dopamina, particularmente os receptores D_3 e D_2 , e são úteis no tratamento de estados doentios que requerem a modulação desses receptores, tais como as condições psicóticas. Esses sais demonstraram também ter maior afinidade pelos re-
 10 ceptores de dopamina D_3 do que pelos receptores D_2 . Acredita-se que efeito terapêutico dos agentes antipsicóticos (neurolépticos) atualmente disponíveis seja exercido, genericamente, por intermédio do bloqueio de receptores D_2 ; entretanto, acredita-se que este mecanismo seja responsável
 15 por efeitos colaterais extrapiramidais indesejáveis associados a muitos agentes neurolépticos. Sem desejar se ater à teoria, sugeriu-se que o bloqueio do receptor D_3 de dopamina pode gerar atividade antipsicótica benéfica sem efeitos colaterais extrapiramidais significativos (vide, por exemplo,
 20 Sokoloff et AL., *Nature* 347:146-151 (1990); e Schwartz et al., *Clinical Neuropharmacology* 16(4):295-314 (1993)).

O maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, o sal da Forma 2, e seus solvatos farmaceuti-
 25 camente aceitáveis, demonstraram também ter atividade antagonista pelos receptores de serotonina 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} e 5-HT₆. Estas propriedades podem gerar atividade antipsicótica (por exemplo, melhores efeitos sobre a disfunção cognitiva)

com menos efeitos colaterais extrapiramidais, e/ou atividade ansiolítica/antidepressiva. Essas atividades poderiam incluir, põem sem limitações, atenuação de sintomas cognitivos por intermédio do bloqueio do receptor 5-HT₆ (vide Reavill, 5 C. e Rogers, D.C., *Investigational Drugs* 2:104-109 (2001), e ansiedade reduzida (vide, por exemplo, Kennett et al., *Neuropharmacology* 36(4-5):69-20 (abril/maio de 1997)), proteção contra efeitos colaterais extrapiramidais (Reavill et al., *Brit. J. Pharmacol.* 126:572-574 (1999)), e atividade antide- 10 pressiva (Bristow et al., *Neuropharmacology* 39:1222-1236 (2000)), por intermédio do bloqueio do receptor 5-HT_{2C}.

O maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, o sal da Forma 2, e seus solvatos farmaceuti- 15 camente aceitáveis, podem apresentar também afinidade por outros receptores não mencionados acima, resultando em atividade antipsicótica benéfica.

O sal maleato da Forma 2 da 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5- 20 tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, são úteis no tratamento de distúrbios psicóticos.

Em um outro aspecto, portanto, a invenção fornece uma ou mais entidades químicas selecionadas entre o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)- 25 benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, para uso em terapia.

Em outro aspecto, a invenção fornece uma ou mais entidades químicas selecionadas entre o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, para uso no tratamento de uma condição que requer a modulação de um receptor de dopamina.

Em outro aspecto, a invenção fornece uma ou mais entidades químicas selecionadas entre o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, para uso no tratamento de distúrbios psicóticos.

Em outro aspecto, a invenção fornece o uso de uma ou mais entidades químicas selecionadas entre o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição que requer a modulação de um receptor de dopamina.

Em outro aspecto, a invenção fornece o uso de uma ou mais entidades químicas selecionadas entre o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios psicóticos.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar uma condição que requer a modulação de um receptor de dopamina, que compreende administrar a um mamífero, que

dela necessita, uma quantidade eficaz de uma ou mais entidades químicas selecionadas entre o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacologicamente aceitáveis.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar distúrbios psicóticos, que compreende administrar a um mamífero, que dela necessita, uma quantidade eficaz de uma ou mais entidades químicas selecionadas entre o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacologicamente aceitáveis.

Dentro do contexto da presente invenção, os termos que descrevem as indicações, aqui utilizados, estão classificados em "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4ª Edição, publicado pela American Psychiatric Association (DSM-IV) e/ou em "International Classification of Diseases", 10ª Edição (CD-10). Os vários subtipos dos distúrbios aqui mencionados são contemplados como parte da presente invenção. Os números entre parênteses depois das doenças listadas abaixo referem-se ao código de classificação no DSM-IV.

Dentro do contexto da presente invenção, o termo "distúrbio psicótico" inclui:

Esquizofrenia, incluindo os subtipos Tipo Paranóide (295.30), Tipo Desorganizado (295.10), Tipo Catatônico (295.20), Tipo Indiferenciado (295.90) e tipo Residual (295.60); Distúrbio Esquizofreniforme (295.40); Distúrbio

Esquizoafetivo (295.70), incluindo os subtipos Tipo Bipolar e Tipo Depressivo; Distúrbio Delirante (297.1), incluindo os subtipos Tipo Erotomaniaco, Tipo Delírio de Grandeza, Tipo Ciumento, Tipo Persecutório, Tipo Somático, Tipo Misto e Tipo Inespecífico; Distúrbio Psicótico Breve (298.8); Distúrbio Psicótico Compartilhado (297.3); Distúrbio Psicótico Devido a uma Condição Médica Geral, incluindo os subtipos Com Delírios e Com Alucinações; Distúrbio Psicótico Induzido por Substância, incluindo os subtipos Com Delírios (293.81) e Com Alucinações (293.82); e Distúrbio Psicótico Não Especificado de Outra Forma (298.9).

O sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis, podem ser úteis no tratamento dos seguintes distúrbios:

Distúrbios de depressão e humor, incluindo Episódio Depressivo Maior, Episódio Maníaco, Episódio Misto e Episódio Hipomaniaco; Distúrbios Depressivos, incluindo Distúrbio Depressivo Maior, Distúrbio Distímico (300.4), Distúrbio Não Especificado de Outra Forma (311); Distúrbios Bipolares, incluindo Distúrbio Bipolar I, Distúrbio Bipolar II (Episódios Depressivos Maiores Recorrentes com Episódios Hipomaniacos) (296.89); Distúrbio Ciclotímico (301.13) e Distúrbio Bipolar Não Especificado de Outra Forma (296.80); outros Distúrbios de Humor, incluindo Distúrbio de Humor Devido a uma Condição Médica Geral (293.83), que inclui os subtipos Com Características Depressivas, Com Episódio Seme-

lhante a Depressivo Maior, Com Características Maníacas e Com Características Mistas, Distúrbio de Humor Induzido por Substância (incluindo os subtipos Com Características Depressivas, Com Características Maníacas e Com Características Mistas), e Distúrbio de Humor Não Especificado de Outra Forma (296.90);

Distúrbios de Ansiedade, incluindo Distúrbio de Ansiedade Social, Ataque de Pânico, Agorafobia, Distúrbio do Pânico, Agorafobia Sem História de Distúrbio do Pânico (300.22), Fobia Específica (300.29), incluindo os subtipos Tipo Animal, Tipo Ambiente Natural, Tipo Lesão por Injeção Sangüínea, Tipo Situacional, e Outro Tipo, Fobia Social (300.23), Distúrbio Obsessivo-Compulsivo (300.3), Distúrbio de Tensão Pós-traumática ((309.81), Distúrbio de Tensão Aguda (308.3), Distúrbio de Ansiedade Generalizada (300.02), Distúrbio de Ansiedade Devido a uma Condição Médica Geral (293.84), Distúrbio de Ansiedade Induzida por Substância e Distúrbio de Ansiedade Não Especificado de Outra Forma (300.00);

Distúrbios relacionados a substâncias, incluindo Distúrbios por Uso de Substâncias tais como Dependência de Substância, Ânsia por Substância e Abuso de Substância; Distúrbios Induzidos por Substâncias tais como Intoxicação por Substância, Abandono de Substância, Delírio Induzido por Substância, Demência Persistente Induzida por Substância, Distúrbio Amnésico Persistente Induzido por Substância, Distúrbio Psicótico Induzido por Substância, Distúrbio de Humor Induzido por Substância, Distúrbio de Ansiedade Induzido por

Substância, Disfunção Sexual Induzida por Substância, Distúrbio do Sono Induzido por Substância, e Distúrbio de Percepção Persistente Alucinógeno (retrospectivas ou *flash-backs*); Distúrbios Relacionados ao Álcool tais como Dependência de Álcool (303.90), Abuso de Álcool (305.00), Intoxicação por Álcool (303.00), Abandono de Álcool (291.81), Delírio por Intoxicação com Álcool, Delírio por Abandono de Álcool, Demência Persistente Induzida por Álcool, Distúrbio Amnésico Persistente Induzido por Álcool, Distúrbio Psicótico Induzido por Álcool, Distúrbio de Humor Induzido por Álcool, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Álcool, Disfunção Sexual Induzida por Álcool, Distúrbio do Sono Induzido por Álcool e Distúrbio Relacionado ao Álcool Não-especificado de Outra Forma (291.9); Distúrbios Relacionados a Anfetaminas (ou produto semelhante a anfetaminas) tais como Dependência de Anfetaminas (304.40), Abuso de Anfetaminas (305.70), Intoxicação por Anfetaminas (292.89), Abandono de Anfetaminas (292.0), Delírio por Intoxicação com Anfetaminas, Distúrbio Psicótico Induzido por Anfetaminas, Distúrbio de Humor Induzido por Anfetaminas, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Anfetaminas, Disfunção Sexual Induzida por Anfetaminas, Distúrbio do Sono Induzido por Anfetaminas e Distúrbio Relacionado a Anfetaminas Não-especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados à Cafeína tais como Intoxicação por Cafeína (305.90), Distúrbio de Ansiedade Induzido por Cafeína, Distúrbio do Sono Induzido por Cafeína e Distúrbio Relacionado à Cafeína Não-especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados a Cannabis tais como Dependência de

Canabis (304.30), Abuso de Canabis (305.20), Intoxicação por Canabis (292.89), Delírio por Intoxicação com Canabis, Distúrbio Psicótico Induzido por Canabis, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Canabis, Distúrbio Relacionado a Canabis

5 Não-especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados à Cocaína tais como Dependência de Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicação por Cocaína (292.89), Abandono de Cocaína (292.0), Delírio por Intoxicação com Cocaína, Distúrbio Psicótico Induzido por Cocaína, Distúrbio

10 de Humor Induzido por Cocaína, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Cocaína, Disfunção Sexual Induzida por Cocaína, Distúrbio do Sono Induzido por Cocaína e Distúrbio Relacionado à Cocaína Não-especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados a Alucinógenos tais como Dependência de

15 Alucinógenos (304.50), Abuso de Alucinógenos (305.30), Intoxicação por Alucinógenos (292.89), Distúrbio de Percepção Persistente por Alucinógenos (retrospectivas ou *flashbacks*) (292.89), Delírio por Intoxicação com Alucinógenos, Distúrbio Psicótico Induzido por Alucinógenos, Distúrbio de Humor

20 Induzido por Alucinógenos, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Alucinógenos, e Distúrbio Relacionado a Alucinógenos Não-especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados a Inalantes tais como Dependência de Inalantes

25 lantes (304.60), Abuso de Inalantes (305.90), Intoxicação por Inalantes (292.89), Delírio por Intoxicação com Inalantes, Demência Persistente Induzida por Inalantes, Distúrbio Psicótico Induzido por Inalantes, Distúrbio de Humor Induzido por Inalantes, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Inalantes,

Distúrbio Relacionado a Inalantes Não-especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados à Nicotina tais como Dependência de Nicotina (305.1), Abandono de Nicotina (292.0), e Distúrbio Relacionado à Nicotina Não-especificado de Outra Forma (292.9); distúrbios Relacionados a Opiáceos tais como Dependência de Opiáceos (304.00), Abuso de Opiáceos (305.50), Intoxicação por Opiáceos (292.89), Abandono de Opiáceos (292.0), Delírio por Intoxicação com Opiáceos, Distúrbio Psicótico Induzido por Opiáceos, Distúrbio de Humor Induzido por Opiáceos, Disfunção Sexual Induzida por Opiáceos, Distúrbio do Sono Induzido por Opiáceos e Distúrbio Relacionado a Opiáceos Não-especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados à Fenciclidina (o substância semelhante à fenciclidina) tais como Dependência de Fenciclidina (304.60), Abuso de Fenciclidina (305.90), Intoxicação por Fenciclidina (292.89), Delírio por Intoxicação com Fenciclidina, Distúrbio Psicótico Induzido por Fenciclidina, Distúrbio de Humor Induzido por Fenciclidina, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Fenciclidina, e Distúrbio Relacionado à Fenciclidina Não-especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados a Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos tais como Dependência de Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos (304.10), Abuso de Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos (305.40), Intoxicação por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos (292.89), Abandono de Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos (292.0), Delírio por Intoxicação com Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Delírio por Abandono de Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Demência Persistente Induzida

por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Distúrbio Amnésico Persistente Induzido por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Distúrbio Psicótico Induzido por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Distúrbio de Humor Induzido por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Disfunção Sexual Induzida por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Distúrbio do Sono Induzido por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos e Distúrbio Relacionado a Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Não-especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbio Relacionado a Múltiplas Substâncias tais como Dependência de Múltiplas Substâncias (304.8); e Distúrbios Relacionados a Outras Substâncias (ou substâncias desconhecidas) tais como esteróides anabolizantes, inalantes de nitratos e óxido nitroso;

Distúrbios do sono, incluindo distúrbios do sono primários tais como dissonias, tais como insônia primária (307.42), hipersonia primária (307.44), narcolepsia (347), distúrbios do sono relacionados à respiração (780.59), distúrbio do ritmo circadiano do sono (307.45) e Dissonia Não-especificada de Outra Forma (307.47); distúrbios do sono primários tais como parassonias, tais como Distúrbio de Pesadelos (307.47), Distúrbio do Terror do Sono (307.46), Distúrbio de Sonambulismo (307.46), e Parassonia Não-especificada de Outra Forma (307.47); Distúrbios do Sono Relacionados a Outro Distúrbio Mental, tal como Insônia Relacionada a Outro Distúrbio Mental (307.42) e Hipersonia Relacionada a Outro Distúrbio Mental (307.44); Distúrbio Devido

a uma Condição Médica Geral; e Distúrbio do Sono Induzido por Substâncias, incluindo os subtipos do Tipo Insônia, Tipo Hipersonia, Tipo Parassonia e Tipo Misto;

Distúrbios alimentares, tais como Anorexia Nervosa (307.1), incluindo os subtipos do Tipo Restritivo e do Tipo Alimentar Binge/Purgação; Bulimia Nervosa (307.51), incluindo os subtipos do Tipo Purgação e Tipo Não-purgação; Obesidade; Distúrbio Alimentar Compulsivo; e Distúrbio Alimentar Não-especificado de Outra Forma (307.50);

Distúrbio Autístico (209.00); Distúrbio de Déficit de Atenção/Hiperatividade, incluindo os subtipos do Tipo de Distúrbio Combinado de Déficit de Atenção/Hiperatividade (314.01), Tipo de Déficit de Atenção/Hiperatividade Predominantemente Inatento (314.00), Tipo de Déficit de Atenção/Hiperatividade com Impulso Hiperativo (314.01), e Déficit de Atenção/Hiperatividade Não-especificado de Outra Forma (314.9); Distúrbio Hipercinético; Distúrbios Comportamentais Disruptivos tais como Distúrbios de Conduta, incluindo os subtipos do Tipo com Início na Infância (321.81), do Tipo com Início na Adolescência (312.82) e com Início Não-especificado (312.89), Transtorno Desafiador Opositivo (313.81) e Distúrbio Comportamental Disruptivo Não-especificado de Outra Forma; e Distúrbios de Tiques, tal como a Síndrome de Tourette (307.23);

Distúrbios de Personalidade, incluindo os subtipos de Distúrbio de Personalidade Paranóide (301.0), Distúrbio de Personalidade Esquizóide (301.20), Distúrbio de Personalidade Esquizotípico (301.22), (301.22), Distúrbio de Perso-

nalidade Anti-social (301.7), Distúrbio de Personalidade Limitrofe (301.83), Distúrbio de Personalidade Histriônica (301.50), Distúrbio de Personalidade Narcisista (301.81), Transtorno de Personalidade Esquiva (301.82), Distúrbio de
 5 Personalidade Dependente (301.6), Distúrbio de Personalidade Obsessivo-compulsiva (301.4) e Distúrbio de Personalidade Não-especificado de Outra Forma (301.9);

A intensificação da cognição, incluindo o tratamento do enfraquecimento da cognição em outras doenças tais
 10 como esquizofrenia, distúrbio bipolar, depressão, outros distúrbios psiquiátricos e condições psicóticas associadas com enfraquecimento cognitivo, como por exemplo, doença de Alzheimer, e

Disfunções sexuais, incluindo Distúrbios de Desejo
 15 Sexual, tais como Distúrbio de Desejo Sexual Hipoativo (302.71), e Distúrbio de Aversão Sexual (302.79); distúrbios de excitação sexual, tais como Transtorno da Excitação Sexual Feminina (302.72) e Distúrbio Erétil Masculino (302.72); distúrbios orgásticos, tais como Transtorno Orgástico Feminino
 20 nino (302.73), Transtorno Orgástico Masculino (302.74) e Ejaculação/Precoce (302.75); distúrbios de dor sexual, tais como Dispaurenia (302.76) e Vaginismo (306.51); Disfunção Sexual Não-especificado de Outra Forma (302.70); parafilias, tais como Exibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Froturismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual
 25 (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo Transvêstico (302.3), Voyeurismo (302.82) e Parafilia Não-especificada de Outra Forma (302.9); distúrbios da identidade de gênero,

tais como Transtorno da Identidade de Gênero em Crianças (302.6) e Transtorno da Identidade de Gênero em Adolescentes ou Adultos (302.85); e Distúrbio Sexual Não-especificado de Outra Forma (302.9).

5 Todas as várias formas e subformas dos distúrbios aqui mencionados estão contemplados como parte da presente invenção.

 O termo "tratamento" inclui profilaxia quando isto é apropriado para a condição ou condições relevantes.

10 Os versados nessas técnicas devem avaliar que um ou mais entidades químicas selecionadas entre o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com a invenção, podem ser usados vantajosamente em conjunto com um
15 ou mais outros agentes terapêuticos, como por exemplo, antagonistas de 5HT₃, agonistas de serotonina, antagonistas de NK-1, inibidores seletivos da reabsorção de serotonina (SSRI), inibidores da reabsorção de noradrenalina (SNRI),
20 inibidores não-seletivos da reabsorção de um ou mais entre serotonina, noradrenalina e norepinefrina, antagonistas de CRF-1, antidepressivos tricíclicos, antidepressivos dopamínicos, antagonistas de H₃, antagonistas de 5HT_{1A}, antagonistas de 5HT_{1B}, antagonistas de 5HT_{1D}, agonistas parciais de
25 5HT₄, agonistas de D₁, agonistas de M₁, agentes anticonvulsivantes, e/ou inibidores de ciclooxygenase-2 (COX-2).

 Deve-se avaliar que os compostos da combinação ou composição podem ser administrados simultaneamente (na mesma

formulação farmacêutica ou em formulações farmacêuticas diferentes), separadamente ou seqüencialmente.

Os antagonistas de 5HT₃ apropriados, que podem ser usados em combinação com o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis, incluem, por exemplo, uma ou mais entidades químicas selecionadas entre ondansetrona, granisetrona e metoclopramida.

Os agonistas de serotonina apropriados, que podem ser usados em combinação com o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis, incluem, por exemplo, uma ou mais entidades químicas selecionadas entre sumatriptano, rawolscina, yimbina e metoclopramida.

Os SSRIs apropriados, que podem ser usados em combinação com o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis, incluem, por exemplo, uma ou mais entidades químicas selecionadas entre fluoxetina, citalopramo, femoxitina, fluoxamina, paroxetina, indalпина, sertralina e zimeldina.

Os SNRIs apropriados, que podem ser usados em combinação com o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacêutica-

mente aceitáveis, incluem, por exemplo, uma ou mais entidades químicas selecionadas entre venlafaxina e reboxetina.

Os antidepressivos tricíclicos apropriados, que podem ser usados em combinação com o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacologicamente aceitáveis, incluem, por exemplo, uma ou mais entidades químicas selecionadas entre imipramina, amitriptilina, clomipramina e nortriptilina.

Os antidepressivos dopaminérgicos apropriados, que podem ser usados em combinação com o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacologicamente aceitáveis, incluem, por exemplo, uma ou mais entidades químicas selecionadas entre bupropiona e amineptina.

Os agentes anticonvulsivantes apropriados, que podem ser usados em combinação com o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacologicamente aceitáveis, incluem, por exemplo, uma ou mais entidades químicas selecionadas entre carbamazepina e diazepam.

Os agentes antiinflamatórios não-esteróides (NSAIDs) apropriados, que podem ser usados em combinação com o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacologicamente aceitáveis,

incluem, por exemplo, uma ou mais entidades químicas selecionadas entre ibuprofeno, aspirina e seu salicilato metabólito ativo.

Os inibidores de COX-2 apropriados, que podem ser
 5 usados em combinação com o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacologicamente aceitáveis, incluem, por exemplo, rofecoxib (disponível sob a marca registrada VIOXX[®], da Merck, patente
 10 n^o US 5.474.995); celecoxib (disponível sob a marca registrada CELEBREX[®], na Pfizer, patente n^o US 5.466.823); valdecoxib disponível sob a marca registrada BEXTRA[®] na Pfizer, patente n^o US 6.633.272; etoricoxib disponível sob a marca registrada ARCOXIA[®] na Merck, patente n^o US 5.861.419; lumiracoxib (disponível sob a marca registrada PREXIGE[®] na No-
 15 vartis); paracoxib (patente n^o US 5.932.598); COX-19 da Novartis; BMS347070 da Bristol Myers Squibb; tiracoxib (JTE522) da Japan Tobacco; ABT963 da Abbott; CS502 da Sankyo;
 20 2-(4-etóxi-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil-pirazolo[1,5]-piridazina (GlaxoSmithKline) e 2-butóxi-4-[4-(metil-sulfonil)-fenil]-6-(triflúor-metil)-pirimidina (GlaxoSmithKline).

O sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-
 25 tetraidro-1H-3-benzazepina, e seus solvatos farmacologicamente aceitáveis, são apropriados também para combinação com outros antipsicóticos típicos e atípicos, para proporcionar melhor tratamento de distúrbios psicóticos. As vantagens

específicas associadas com as combinações, usos e métodos de tratamento do sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis, incluem a eficácia equivalente ou melhor em doses de administração que são menores do que aquelas usadas comumente para os componentes individuais. Melhores tratamentos de sintomas positivos e/ou sintomas negativos e/ou sintomas cognitivos do distúrbio psicótico também podem ser observados. As combinações, usos e métodos de tratamento da invenção podem proporcionar também vantagens no tratamento de pacientes que deixam de responder adequadamente ou que são resistentes ao tratamento com certos agentes antipsicóticos (também conhecidos como agentes neurolépticos).

As terapias combinadas da invenção são, de preferência, administradas de forma adjuntiva. O termo "administração adjuntiva" significa a administração coincidente ou justaposta de cada um dos componentes na forma de composições farmacêuticas separadas ou dispositivos farmacêuticos separados. Este esquema de administração terapêutica de dois ou mais agentes terapêuticos é referido pelos versados nessas técnicas e nesta invenção como administração terapêutica adjuntiva; ele é conhecido também como administração terapêutica aditiva. Quaisquer e todos esquemas terapêuticos nos quais um paciente recebe administração terapêutica coincidente ou justaposta do sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farma-

ceuticamente aceitáveis, e pelo menos um agente antipsicótico, estão dentro do âmbito da presente invenção. Em uma modalidade da administração terapêutica adjuntiva, como aqui descrita, um paciente é tipicamente estabilizado em uma administração terapêutica de um ou mais dos componentes por um período de tempo e depois recebe a administração de outro componente. O sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, pode ser administrado como tratamento terapêutico adjuntivo a pacientes que estão recebendo administração de pelo menos um agente antipsicótico, mas o âmbito da invenção também inclui a administração terapêutica adjuntiva de pelo menos um agente antipsicótico a pacientes que estão recebendo administração do sal maleato de Forma 2 do composto da fórmula (I) ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

As terapias combinadas da invenção podem ser administradas também simultaneamente. O termo "administração simultânea" significa um esquema de tratamento no qual os componentes individuais são administrados conjuntamente, seja no forma de uma única composição farmacêutica ou um único dispositivo farmacêutico que compreende ou contém ambos componentes, ou como composições ou dispositivos separados, cada um compreendendo um dos componentes, administradas simultaneamente. Tais combinações dos componentes individuais separados para combinação simultânea podem ser disponibilizadas na forma de um *kit* de partes.

Em outro aspecto, portanto, a invenção fornece um método para o tratamento de um distúrbio psicótico pela administração terapêutica adjuntiva do sal maleato de Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmacologicamente aceitáveis, a um paciente que está recebendo administração terapêutica de pelo menos um agente antipsicótico. Em outro aspecto, a invenção fornece o uso do sal maleato do Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmacologicamente aceitáveis, na fabricação de um medicamento para administração terapêutica adjuntiva para o tratamento de um distúrbio psicótico em um paciente que está recebendo administração terapêutica de pelo menos um agente antipsicótico. A invenção fornece ainda o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmacologicamente aceitáveis, para uso na administração terapêutica adjuntiva para o tratamento de um distúrbio psicótico em um paciente que está recebendo administração terapêutica de pelo menos um agente antipsicótico.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método para o tratamento de um distúrbio psicótico pela administração terapêutica adjuntiva de pelo menos um agente antipsicótico a um paciente que está recebendo a administração terapêutica do sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-

benzazepina, ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis. Em outro aspecto, a invenção fornece o uso de pelo menos um agente antipsicótico na fabricação de um medicamento para administração terapêutica adjuntiva em um paciente que está
5 recebendo administração terapêutica do sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis. A invenção fornece ainda pelo menos um agente antipsicótico para administração terapêutica
10 adjuntiva para o tratamento de um distúrbio psicótico em um paciente que está recebendo administração terapêutica do sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

15 Em outro aspecto, a invenção fornece um método para o tratamento de um distúrbio psicótico pela administração terapêutica simultânea do sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmaceutica-
20 mente aceitáveis, em combinação com pelo menos um agente antipsicótico. A invenção fornece ainda o uso de uma combinação do sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis,
25 e pelo menos um agente antipsicótico, na fabricação de um medicamento para administração terapêutica simultânea no tratamento de um distúrbio psicótico. A invenção fornece ainda o uso do sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-

benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, na fabricação de um medicamento para administração terapêutica simultânea com pelo menos um agente antipsicótico no
5 tratamento de um distúrbio psicótico. A invenção fornece ainda o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, para uso na administração terapêutica simultânea com pelo
10 menos um agente antipsicótico no tratamento de um distúrbio psicótico. A invenção fornece ainda o uso de pelo menos um agente antipsicótico na fabricação de um medicamento para administração terapêutica simultânea com o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-
15 metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, no tratamento de um distúrbio psicótico.

Em outros aspectos, a invenção fornece um método para o tratamento de um distúrbio psicótico pela administra-
20 ção terapêutica simultânea de uma composição farmacêutica que compreende o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, e pelo menos um agente estabilizador do
25 humor ou antimaníaco, uma composição farmacêutica que compreende o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmaceutica-

mente aceitáveis, e pelo menos um agente estabilizador do humor ou antimaníaco, o uso de uma composição farmacêutica que compreende o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-

5 tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis, e pelo menos um agente estabilizador do humor ou antimaníaco, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio psicótico, e uma composição farmacêutica que compreende o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-
10 (4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, ou seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis, e pelo menos um agente estabilizador do humor ou antimaníaco, para uso no tratamento de um distúrbio psicótico.

15 Em outro aspecto, a invenção fornece um kit de partes para uso no tratamento de um distúrbio psicótico, compreendendo uma primeira forma de dosagem que compreende o sal maleato da Forma 2 de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-
20 benzazepina, ou seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis, e uma ou mais formas de dosagem que compreendem um agente antipsicótico, para administração terapêutica simultânea.

Os exemplos de fármacos antipsicóticos que são úteis na presente invenção incluem, porém sem limitações, butirofenonas tais como haloperidol, pimozida e droperidol;
25 fenotiazinas tais como clorpromazina, tioridazina, mesorridazina, trifluoperazina, ferfenazina, flufenazina, tiflupromazina, proclorperazina, e acetofenazina; tioxantenos tais

como tiotixeno e clorprotixeno; tienobenzodiazepinas; dibenzodiazepinas; benzisoxazóis; dibenzotiazepinas; imidazolidinonas; benzisotiazolil-piperazinas; triazinas tais como lamotrigina; dibenzoxazepinas tais como loxapina; diidroindolonas tais como molindona; aripiprazol; e derivados deles
5 que têm atividade antipsicótica.

Os exemplos das marcas registradas de fármacos antipsicóticos seletos, que são apropriados para uso na presente invenção, são os seguintes: clozapina (disponível sob
10 a marca registrada CLOZARIL[®], da Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponível sob a marca registrada ZYPREXA[®] da Lilly); ziprasidona (disponível sob a marca registrada GEODON[®] da Pfizer); risperidona (disponível sob a marca registrada RISPERDAL[®] da Janssen); fumarato de quetiapina (disponível sob a marca registrada SEROQUEL[®] da Astra-
15 Zeneca); serindol (disponível sob a marca registrada SERLECT[®]); amissulprida (disponível sob a marca registrada SOLION[®] da Sanofi-Synthelabo); haloperidol (disponível sob a marca registrada HALDOL[®] da Ortho-McNeil); decanoato de haloperidol (disponível sob a marca registrada HALDOL decanoate[®]); lactato de haloperidol (disponível sob a arca registrada HALDOL[®] e INTENSOL[®]); clorpromazina (disponível sob a
20 marca registrada THORAZINE[®] da SmithKline Beecham (GSK)); flufenazina (disponível sob a marca registrada PROLIXIN[®] na Apothecon, Copley, Schering, Teva e American Pharmaceutical Partners, Pasadena); decanoato de flufenazina (disponível sob a marca registrada PROLIXIN decanoate[®]); enantato de flufenazina (disponível sob a marca registrada PROLIXIN[®]);

cloridrato de flufenazina PROLIXIN[®]); tiotixeno (disponível sob a marca registrada NAVANE[®] na Pfizer; cloridrato de tiotixeno (disponível sob a marca registrada NAVANE[®]); trifluoperazina (dicloridrato de 10-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2-(trifluór-metil)-fenotiazina, disponível sob a marca registrada STELAZINE[®] da SmithKlein Beecham); ferfenazina (disponível sob a marca registrada TRILAFON[®] na Schering); ferfenazina e cloridrato de amitriptilina (disponível sob a marca registrada ETRAFON TRILAFON[®]); tiorridazina (disponível sob a marca registrada MELLARIL[®] da Novartis, Roxane, HiTech, Teva e Alparma); molindona (disponível sob a marca registrada MOBAN[®] da Endo); cloridrato de molindona (disponível sob a marca registrada MOBAN[®]); loxapina (disponível sob a marca registrada LOXITANE[®] da Watson); cloridrato de loxapina (disponível sob a marca registrada LOXITANE[®]); e succinato de loxapina (disponível sob a marca registrada LOXITANE[®]). Além disso, podem ser usados o benperidol (Glianimon[®]), perazina (Taxilan[®]) ou melperona (Eunerpan[®]).

Outros fármacos antipsicóticos apropriados incluem promazina (disponível sob a marca registrada SPARINE[®]), triflurpromazina (disponível sob a marca registrada VESPRIN[®]), clorprotixeno (disponível sob a marca registrada TARACTAN[®]), droperidol (disponível sob a marca registrada INAPSINE[®]), acetofenazina (disponível sob a marca registrada TINDAL[®]), proclorperazina (disponível sob a marca registrada COMPAZINE[®]), metotrimeprazina (disponível sob a marca registrada NOZINAN[®]), pipotiazina (disponível sob a marca regis-

trada PIPOTRIL[®]), iloperidona, pimozida e flupentixol.

Em outro aspecto da invenção, os agentes antipsicóticos apropriados incluem olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona e
5 osanetant.

Para uso em medicina, o maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, da Forma 2, ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, é administrado como uma composição farmacêutica usual. A composição farmacêutica pode
10 ser para uso no tratamento de qualquer uma das condições aqui descritas.

Portanto, em outro aspecto da presente invenção, fornece-se uma composição farmacêutica que compreende uma ou
15 mais entidades químicas selecionadas entre o sal maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, da Forma 2, ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, junto com um carreador farmacêuticamente aceitável.

20 O maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, da Forma 2, ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, pode ser administrado por qualquer método conveniente, por exemplo, por administração oral, parenteral
25 (por exemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, retal ou transdérmica, e as composições farmacêuticas podem ser adaptadas correspondentemente.

O maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-

benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, da Forma 2, ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, pode ser formulado como líquidos ou sólidos, por exemplo, xaropes, suspensões ou emulsões, comprimidos, 5 cápsulas e trociscos.

Uma formulação líquida deve consistir genericamente em uma suspensão ou solução de maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, da Forma 2, ou um seu solvato 10 farmacêuticamente aceitável, em um veículo ou veículos líquidos apropriados, como por exemplo, um solvente aquoso tal como água, etanol ou glicerina, ou um solvente não-aquoso tal como polietilenoglicol ou um óleo. A formulação pode conter também um agente de suspensão, um conservante, um sa- 15 bor ou um agente colorante.

Uma composição na forma de um comprimido pode ser preparada usando qualquer carreador ou carreadores farmacêuticos apropriados usados rotineiramente para preparar formulações sólidas. Os exemplos de tais carreadores incluem es- 20 tearato de magnésio, amido, lactose, sacarose e celulose.

Uma composição na forma de uma cápsula pode ser preparada usando procedimentos de encapsulação rotineiros, e depois encapsulada dentro de uma cápsula de gelatina dura; alternativamente, uma dispersão ou suspensão pode ser prepa- 25 rada usando qualquer veículo farmacêutico apropriado, como por exemplo, gomas aquosas, celulosas, silicatos ou óleos, e a dispersão ou suspensão pode ser então encapsulada dentro de uma cápsula de gelatina mole.

As composições parenterais típicas consistem em uma solução ou suspensão de maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, da Forma 2, ou um seu solvato farmacologicamente aceitável, em um veículo aquoso estéril, ou um óleo de uso parenteral, como por exemplo, polietilenglicol, poli(vinil-pirrolidona), lecitina, óleo de amendoim ou óleo de gergelim. Alternativamente, a solução pode ser liofilizada e depois reconstituída com um solvente apropriado antes da administração.

As composições para administração nasal podem ser formuladas convenientemente como aerossóis, gotas, géis e pós. As formulações de aerossóis compreendem tipicamente uma solução ou suspensão fina da substância ativa em um solvente aquoso ou não-aquoso farmacologicamente aceitável, e são apresentadas usualmente em quantidades de dose única ou múltiplas doses na forma estéril em um recipiente vedado, que pode tomar a forma de um cartucho ou refil para uso com um dispositivo atomizador. Alternativamente, o recipiente vedado pode ser um dispositivo distribuidor unitário, tal como um inalador nasal de dose única ou um distribuidor de aerossol equipado com uma válvula dosadora, que é intencionalmente descartado depois que o conteúdo do recipiente se esgotou. Quando a forma de dosagem compreende um distribuidor de aerossol, ela deve conter um propelente que pode ser um gás comprimido, tal como ar comprimido ou um propelente orgânico, tal como um flúor-cloro-hidrocarboneto. As formas de dosagem em aerossol podem tomar também a forma de

um atomizador com bomba.

As composições apropriadas para administração bucal ou sublingual incluem comprimidos, trociscos e pastilhas, onde o ingrediente ativo é formulado com um carreador tal cõo açúcar e acácia, tragacanto ou gelatina e glicerina.

As composições para administração retal estão convenientemente na forma de supositórios que contêm uma base de supositório convencional, tal como manteiga de cacau.

As composições apropriadas para administração transdérmica incluem pomadas, géis e emplastos. A composição está adequadamente na forma de dose unitária, tal como um comprimido, cápsula ou ampola.

O maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, da Forma 2, ou um seu solvato farmacêuticamente aceitável, deve ser normalmente administrado em um esquema de dosagem diária (para um paciente adulto) de, por exemplo, uma dose oral entre 1 mg e 250 mg, tal como entre 1 mg e 250 mg, tal como entre 2 mg e 120 mg, por exemplo, entre 2 e 50 mg, ou uma dose intravenosa, subcutânea ou intramuscular entre 0,1 mg e 120 mg, por exemplo, entre 0,1 mg e 50 mg, por exemplo, entre 1 e 25 mg de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, calculado como base livre, sendo o composto administrado 1 a 4 vezes ao dia. Adequadamente, os compostos devem ser administrados por um período de terapia contínua, por exemplo, por uma semana ou mais.

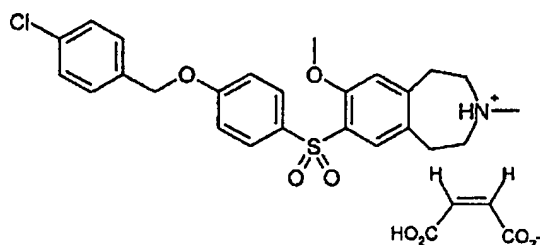
Nenhum efeito toxicológico foi observado para os

compostos da invenção nas doses que se espera sejam aprovadas para administração terapêutica.

A invenção será agora ilustrada ainda mais pelos seguintes exemplos não-limitativos:

5 Descrição 1

Preparação de maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato (D1)



Uma solução de ácido maléico (0,204 g, 1,76 mmol) em etanol (2 mL) foi adicionada a uma solução fervente 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina (0,75 g, 1,6 mmol) em etanol (5,5 mL), e a solução resultante foi aquecida sob refluxo por 30 min. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora, resultando em alguma oleificação do produto. A agitação foi interrompida e a mistura foi deixada descansando durante a noite inteira, resultando em uma mistura de duas fases. A mistura foi agitada e aquecida até o refluxo; uma solução homogênea foi rapidamente obtida quando o banho de aquecimento atingiu 55 °C, e então o produto cristalizou. O aquecimento foi continuado até o

refluxo, a lama foi aquecida por 30 min, e depois resfriada até a temperatura ambiente, agitada por 30 min, e então resfriada até 0-5 °C e agitada por mais 30 min. A lama resultante foi filtrada; a torta foi lavada com etanol gelado (3,5 mL) e secada sob vácuo a 50 °C, para produzir o produto do título (D1) como um sólido branco (0,86 g).

Descrição 2

Preparação de maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato (D2)

Uma solução de ácido maléico (27,1 g, 233,4 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionada em parcelas a uma solução fervente de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina (100,1 g, 212,0 mmol) em etanol (1,05 L), e a solução resultante foi agitada por 10 min e levada novamente ao refluxo. A solução foi resfriada até 75 °C, semeada com maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato (100,8 mg), e depois resfriada até a temperatura ambiente. A lama resultante foi agitada até a temperatura ambiente por 2 horas e filtrada; a torta foi lavada com etanol gelado (300 mL) e secada sob vácuo a 60 °C, para produzir o produto do título (D2) como um sólido branco (122,4 g). Início da fusão: 170-172 °C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2,81 (3H, s, NCH_3), 3,10 (4H, br s, CH_2CH_2), 3,34 (4H, br s, CH_2CH_2), 3,72 (3H, s, OCH_3), 5,18 (2H, s, Ar-CH₂), 6,02 (2H, s, $-CH=CH-$), 7,07 (1H, s, ArH), 7,17 (2H, d, J = 7, ArH), 7,46 (4H, m, ArH), 7,80 (2H, d, J = 7, ArH),

7,82 (1H, s, ArH), 9,0-10,0 (1H, br s); MS (ES+) m/z 474 (MH⁺), 472 (MH⁺, 100%) 192.

Exemplo 1

Maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-
5 benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato da Forma 2 (E1)

O maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-
benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato, preparado de acordo com a Descrição
10 2 acima (1 g), foi transformado em lama em 2-butanona e a lama foi aquecida da temperatura ambiente até 40 °C, e depois resfriada até 0 °C e reaquecida até 40 °C a 0,3 °C/min, usando uma Estação de Reação Metz Syn¹⁰, fornecida pela Radleys Discovery Technologies. O ciclo de temperatura foi o-
15 perado 10 vezes, e depois a lama foi resfriada até 20 °C e mantida por 10 horas. A lama foi filtrada e o sólido resultante foi secado sob vácuo, para dar o produto do título (E1).

Exemplo 2

20 Maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato da Forma 2 (E2)

O maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-
25 benzazepínio, Anidrato, preparado de acordo com a Descrição 2 acima (25 g), foi dissolvido em acetonitrila:água 9:1 a 60 °C, agitado por 1 hora, resfriado até 50 °C, e semeado usando uma semente de maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-

benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato da Forma 2 (0,25 g), preparado, por exemplo, usando o método do Exemplo 1 acima. A mistura resultante foi resfriada até 15 °C durante 12 horas e agitada a 15 °C por mais 8 horas. O sólido foi filtrado, lavado com acetonitrila:água 9:1 (10 mL) e secado sob vácuo a 40 °C, para dar o produto do título (E2) como um sólido branco (18,79 g). Uma amostra foi secada adicionalmente sob vácuo a 100 °C por 6 horas. Início da fusão: 171-172 °C; δ_H (400 MHz, DMSO) 2,81 (3H, s, NCH_3), 3,10 (4H, br s, CH_2CH_2), 3,31 (4H, br s, CH_2CH_2), 3,72 (3H, s, OCH_3), 5,18 (2H, s, $ArCH_2$), 6,02 (2H, s, $-CH=CH-$), 7,07 (1H, s, ArH), 7,17 (2H, d, $J = 7$, ArH), 7,45 (4H, m, ArH), 7,80 (2H, d, $J = 7$, ArH), 7,82 (1H, s, ArH), 9,5-10,0 (1H, br s); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%) 192.

Exemplo 3

Maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Forma 2, solvato com tetraidrofurano (E3)

O maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato da Forma 2, (2,5 g), foi dissolvido em tetraidrofurano (250 mL) no refluxo, agitado por 30 min, resfriado até 50 °C, e semeado usando uma semente de maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato da Forma 2 (0,025 g). A mistura resultante foi resfriada até a temperatura ambiente durante 1 hora e agitada à temperatura am-

biente por 141,75 horas. O sólido foi filtrado, lavado com tetraidrofurano (25 mL) e secado sob vácuo a 50 °C por 18 horas, para dar o produto do título (E3) como um sólido branco (1,16 g). Início da fusão: 171-172 °C; tetraidrofurano por análise por GC 2,4%: δ_H (400 MHz, DMSO) 1,78 (4H, m, CH_2CH_2), 2,83 (3H, s, NCH_3), 3,12 (4H, br s, CH_2CH_2), 3,33 (4H, br s, CH_2CH_2), 3,62 (4H, m, CH_2OCH_2), 3,74 (3H, s, OCH_3), 5,21 (2H, s, ArCH_2), 6,04 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 7,10 (1H, s, ArH), 7,19 (2H, d, $J = 9$, ArH), 7,48 (4H, m, ArH), 7,83 (2H, d, $J = 9$, ArH), 7,84 (1H, s, ArH), 9,5-10,0 (1H, br s); MS (ES+) m/z 474 (MH^+), 472 (MH^+ , 100%) 192.

Tabela 1: Ângulos da XRPD e espaçamentos "d" para maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato da Forma 2

Pos: [°2 teta]	Espaçamento d [Å]
5,6	15,8
11,1	7,9
13,3	6,7
14,0	6,3
14,5	6,1
16,5	5,4
16,7	5,3
17,4	5,1
18,6	4,8
19,5	4,5

20,5	4,3
20,6	4,3
20,9	4,2
21,1	4,2
22,3	4,0
22,7	3,9
23,4	3,8
23,6	3,8
23,8	3,7
25,4	3,5
26,7	3,3
27,5	3,2
27,9	3,2
29,2	3,1

Tabela 2: Ângulos da XRPD e espaçamentos "d" para maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, solvato com tetraidrofurano da Forma 2

Pos. [°2 teta]	Espaçamento d [Å]
5,6	15,8
13,2	6,7
14,3	6,2
14,8	6,0
16,1	5,5
16,5	5,4

16,7	5,3
18,6	4,8
19,4	4,6
20,2	4,4
20,4	4,4
20,7	4,3
21,3	4,2
22,4	4,0
23,4	3,8
23,5	3,8
23,8	3,7
25,1	3,5
26,6	3,4
27,6	3,2
28,0	3,2
29,2	3,1
32,2	2,8
33,0	2,7
34,8	2,6

A análise por difração de raios X de pó (XRPD) ilustrada nas Figuras 1 e 4 foi realizada em um difratômetro de pós Phillips X'pert Pro, Modelo PW3040/60, número de série DY1379, usando um detector X'Celerator. As condições de

5 obtenção dos dados foram: radiação: Cu K_{α} , tensão do gerador: 40 kV, corrente do gerador: 45 mA, ângulo inicial: 2,0 °2 θ , ângulo final: 40,0 °2 θ , tamanho da etapa: 0,0167 °2 θ ,

tempo por etapa: 31,75 segundos. A amostra foi preparada usando a técnica de bolacha de silício. Os picos com intensidades relativas maiores do que 5% estão incluídos nas Tabelas 1 e 2.

5 O espectro de Raman dos produtos (Figuras 2 e 5) foi registrado com a amostra em um tubo de RMN, usando um espectrômetro Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman, número de série 5880, em uma resolução de 4 cm^{-1} com uma excitação a partir de um laser de Nd:VO_4 (1.064 nm) com uma saída de potência
10 de 400 mW. Um limite absoluto de 0,5 e um sensibilidade de 65% foram aplicados com o propósito de seleção de picos.

O termograma da calorimetria de varredura diferencial (DSC) dos produtos (Figuras 3 e 6) foi registrado em um Analisador Térmico DSC Q1000, número de série 1000-0060. A
15 amostra foi aquecida a $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ em uma vasilha aberta.

Todas publicações, incluindo, porém sem limitações, patentes e pedidos de patente, citadas neste relatório descritivo, são aqui incorporadas como referência, como se cada publicação individual estivesse especificamente e indi-
20 vidualmente indicada para ser aqui incorporada como referência como se totalmente enunciada.

REIVINDICAÇÕES

1. Uma ou mais entidades químicas, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que são selecionadas entre uma forma cristalina de maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Forma 2,
5 e um seu solvato farmaceuticamente aceitável.

2. Maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Anidrato de Forma 2, **CARACTERIZADO** pelo fato
10 de que seu padrão da difração de raios X de pó (XRPD) tem os sinais substancialmente como listados na Tabela 1.

3. Maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, da Forma 2, como solvato com tetraidrofurano,
15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que seu padrão de raios X de pó (XRPD) tem os sinais substancialmente como listados na Tabela 2.

4. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma entidade química de acordo com
20 qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

5. Entidade química, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso em terapia.

25 6. Entidade química, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de um distúrbio psicótico.

7. Entidade química, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio psicótico.

5 8. Método de tratamento de um distúrbio psicótico em um mamífero, incluindo humanos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um mamífero, que dela necessita, uma quantidade eficaz de uma entidade química de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

Fig. 1: difratograma do maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma Anidra 2

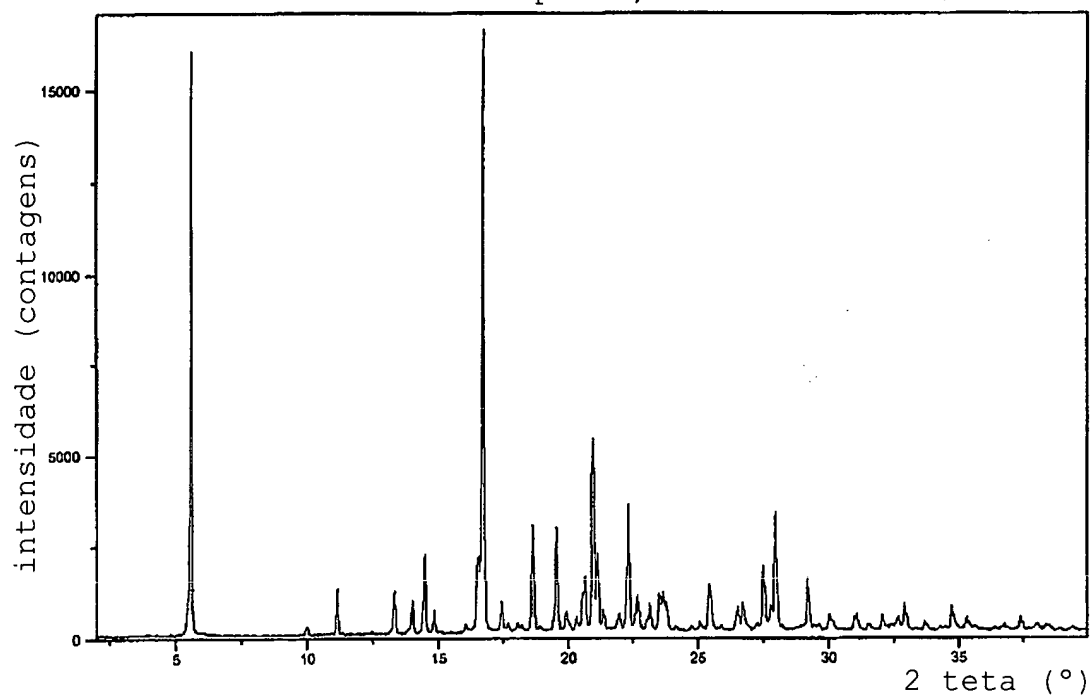
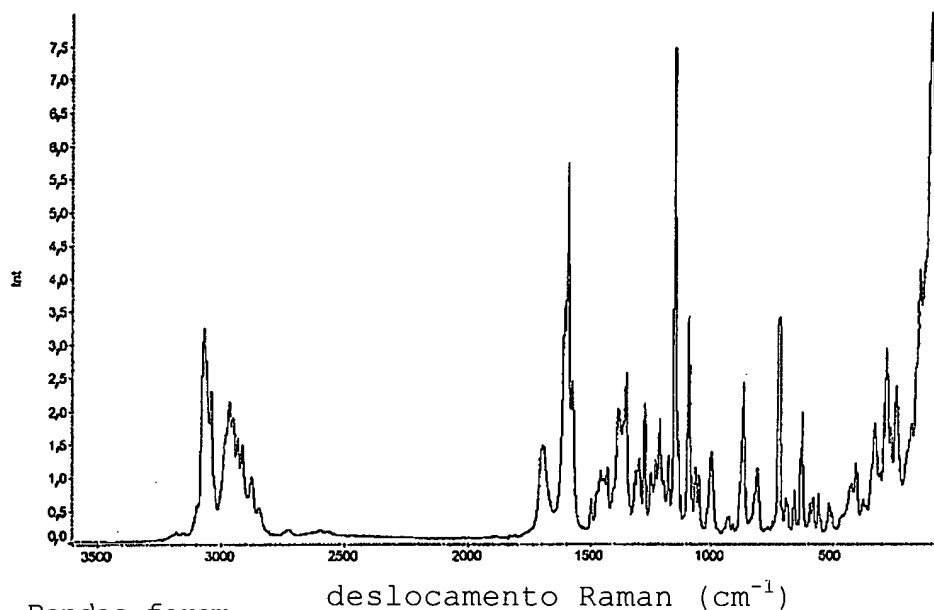


Fig. 2: Espectro Raman do maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma Anidra 2



Bandas foram
observadas a: 3071, 3041, 2967, 2952, 2933, 2914, 2878, 1696, 1609, 1593,
1575, 1495, 1458, 1430, 1385, 1353, 1314, 1298, 1277, 1250, 1230, 1214, 1176, 1151,
1135, 1092, 1063, 1049, 998, 867, 809, 718, 694, 660, 634, 628, 594, 581, 560, 516, 423,
404, 378, 329, 281, 265, 243, 181, 146 & 102cm⁻¹.

Fig. 3: Termograma de DSC do maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma Anidra 2

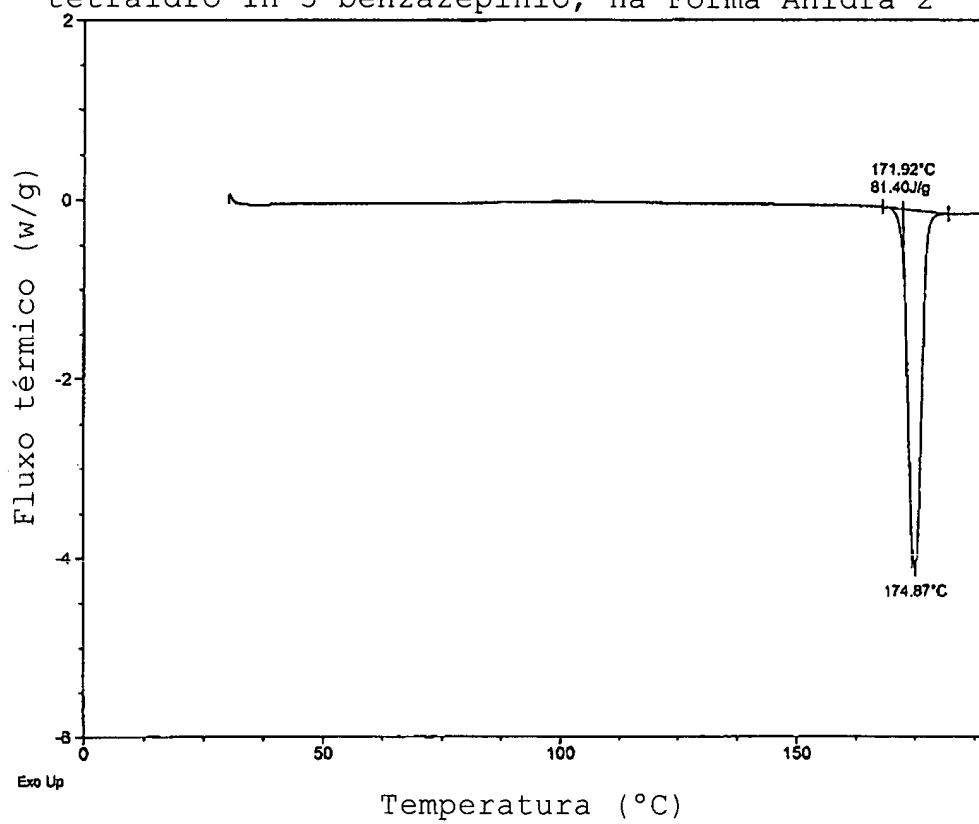


Fig. 4: difratograma do maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, na Forma 2, solvato tetraidrofurano

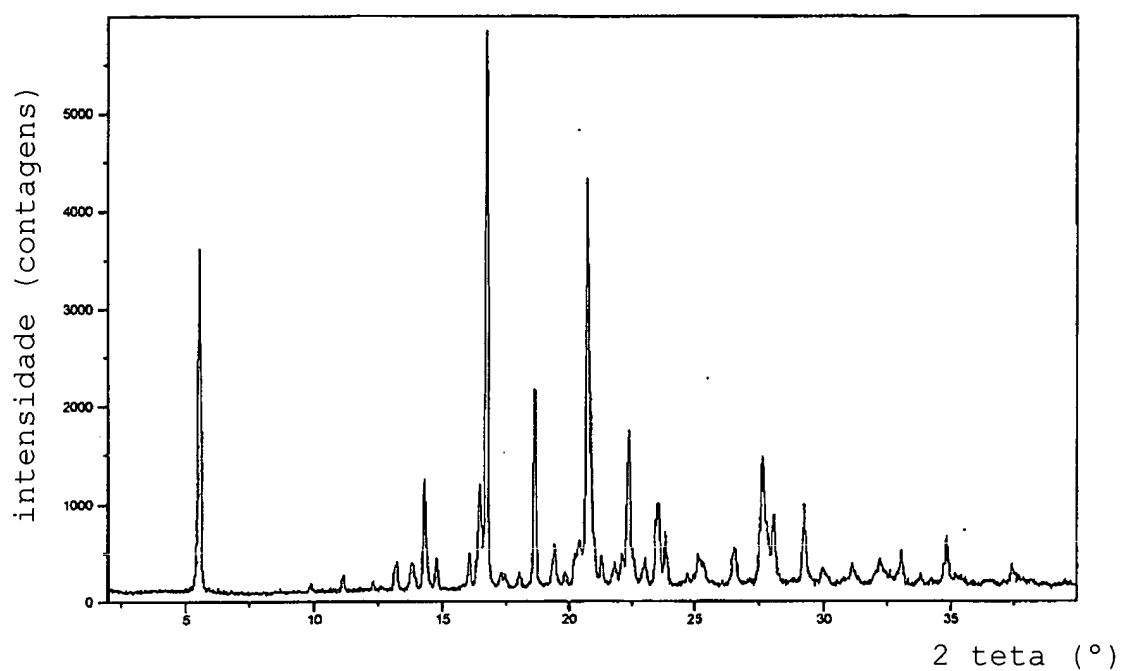
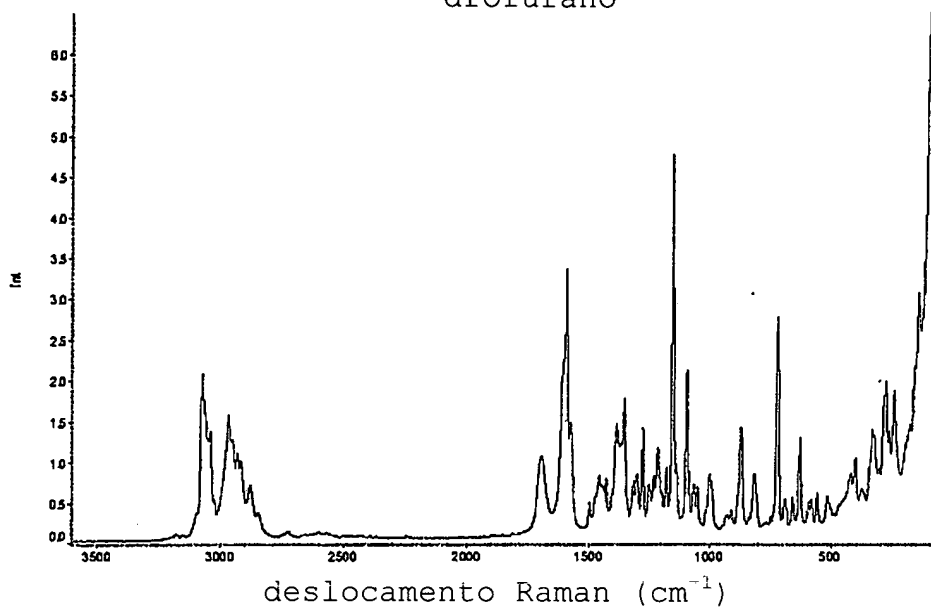
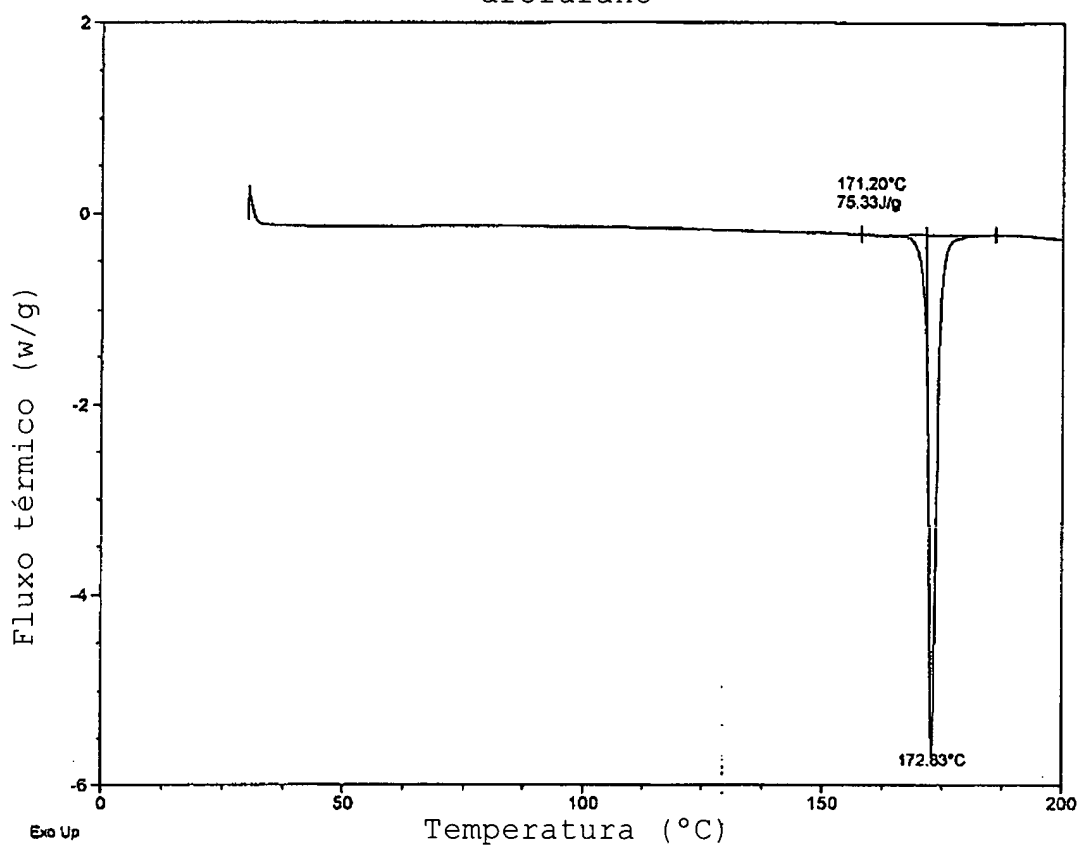


Fig. 5: Espectro Raman do maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, Forma 2, solvato tetraidrofurano



Bandas foram
observadas a: 3075, 3041, 2966, 2931, 2881, 1694, 1609, 1593, 1574, 1458, 1430,
1386, 1354, 1315, 1299, 1276, 1250, 1230, 1214, 1176, 1151, 1135, 1092, 1062, 1049, 997, 869,
814, 723, 687, 659, 634, 628, 582, 561, 516, 423, 403, 378, 335, 280, 265, 245, 146 & 101 cm⁻¹.

Fig. 6: Termograma de DSC do maleato de 7-[4-(4-clorobenzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, Forma 2, solvato tetraidrofurano



RESUMO

"FORMA CRISTALINA DE DERIVADO DE MALEATO DE BENZAZEPÍNIO"

A presente invenção refere-se a uma forma polimórfica inusitada de maleato de 7-[4-(4-cloro-benzilóxi)-benzenossulfonil]-8-metóxi-3-metil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepínio, e um seu solvato farmacêuticamente aceitável, uma formulação farmacêutica, um processo para sua preparação e seu uso em medicina, particularmente seu uso como um agente antipsicótico.