(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 360 014**

(51) Int. Cl.:
***C07D 401/14*** (2006.01)
***A61K 31/415*** (2006.01)
***A61P 25/00*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07858987 .6**
(96) Fecha de presentación : **03.12.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2125786**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

(54) Título: **Sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-fenoxi)metil)quinolina.**

(30) Prioridad: **21.12.2006 US 871260 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
**31.05.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
**31.05.2011**

(73) Titular/es: **Pfizer Products Inc.**
**Eastern Point Road**
**Groton, Connecticut 06340, US**

(72) Inventor/es: **Vorhoest, Patrick, Robert y**
**Proulx, Caroline**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).



Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

## DESCRIPCIÓN

Sal succinato de 2-((4-(1-metil-4)piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-fenoxi)metil)quinolina

**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a una sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il))-1H-pirazol-3-il))fenoxi)metil)quinolina, y a un procedimiento para tratar trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC) y otros trastornos en un mamífero, incluyendo un ser humano, administrando al mamífero la sal succinato. También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable y la sal succinato.

**Antecedentes de la Invención**

Las fosfodiesterasas (PDE) son una clase de enzimas intracelulares implicadas en la hidrólisis de los nucleótidos adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y guanosina monofosfato cíclico (GMPc) en sus nucleótidos monofosfatos respectivos. Los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc se sintetizan mediante adenilil y guanilil ciclasas, respectivamente y actúan como mensajeros secundarios en diversas rutas celulares.

El AMPc y GMPc funcionan como mensajeros secundarios intracelulares regulando una amplia diversidad de procesos intracelulares, particularmente en neuronas del sistema nervioso central. En neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de AMPc y GMPc y posterior fosforilación de proteínas implicadas en la regulación intensa de la transmisión sináptica así como en la diferenciación y supervivencia neuronal. La complejidad de la señalización de nucleótidos cíclicos se indica mediante la diversidad molecular de las enzimas implicadas en la síntesis y degradación del AMPc y GMPc. Al menos existen diez familias de adenilil ciclasas, dos de guanilil ciclasas y once de fosfodiesterasas. Además, se conocen diferentes tipos de neuronas que expresan isoenzimas múltiples de cada una de estas clases, y existe una buena confirmación para la compartimentación y especificidad de función para diferentes isoenzimas dentro de una neurona determinada.

Un mecanismo principal para la regulación de la señalización de nucleótidos cíclicos es por catabolismo de nucleótidos cíclicos catalizados por fosfodiesterasa. Se conocen 11 familias de fosfodiesterasas (PDE) codificadas por 21 genes diferentes. Cada gen produce típicamente variantes de empalme múltiples que contribuyen adicionalmente a la diversidad isoenzimática. Las familias de PDE se diferencian funcionalmente en base a la especificidad del sustrato nucleotídico cíclico, mecanismo (o mecanismos) de regulación y sensibilidad hacia inhibidores. Adicionalmente, las PDE se expresan diferencialmente por todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Como resultado de estas actividades enzimáticas y localización diferentes, diferentes isoenzimas de PDE pueden realizar distintas funciones fisiológicas. Además, compuestos que pueden inhibir selectivamente distintas familias o isoenzimas de PDE pueden ofrecer efectos terapéuticos particulares, pocos efectos secundarios o ambas cosas.

La PDE10 se identifica como una única familia en base a secuencias primarias de aminoácidos y distintas actividades enzimáticas. La exploración por homología de bases de datos de EST reveló la PDE10A de ratón como el primer miembro de la familia PDE10 de las PDE (Fujishige y col., J. Biol. Chem. 274: 18438-18445, 1999; Loughney, K. y col., Gene 234: 109-117, 1999). También se ha clonado el homólogo murino (Soderling, S. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 7071-7076, 1999) y se han identificado las variantes de empalme N-terminal de los genes de rata y de ser humano (Kotera, J. y col., Biochem. Biophys. Res. Comm. 261: 551-557, 1999; Fujishige, K. y col., Eur. J. Biochem. 266: 1118-1127, 1999). Existe un alto grado de homología entre especies. La PDE10A1 de ratón es una proteína de 779 aminoácidos que hidroliza tanto el AMPc como el GMPc a AMP y GMP, respectivamente. La afinidad de la PDE10 por el AMPc (Km = 0,05 μM) es más elevada que por el GMPc (Km = 3 μM). Sin embargo, la Vmáx aproximadamente 5 veces mayor para el GMPc sobre el AMPc ha llevado a sugerir que la PDE10 es una GMPasac única inhibida por AMPc (Fujishige y col., J. Biol. Chem. 274: 18438-18445, 1999).

La familia de polipéptidos de la PDE 10 muestra un menor grado de homología de secuencia en comparación con las familias de PDE previamente identificadas y se ha demostrado que es insensible a determinados inhibidores que se sabe que son específicos para otras familias de PDE. La patente de Estados Unidos Nº 6.350.603, se incorpora en este documento por referencia.

Además la PDE10 se localiza únicamente en mamíferos en relación con otras familias de PDE. El ARNm para la PDE10 se expresa altamente sólo en los testículos y en el cerebro (Fujishige, K. y col., Eur J Biochem. 266:1118-1127, 1999; Soderling, S. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 7071-7076, 1999; Loughney, K. y col., Gene 234: 109-117, 1999). Estos estudios iniciales indicaron que dentro del cerebro la expresión de PDE10 es mayor en el cuerpo estriado (caudado y putamen), n. accumbens y tubérculo olfativo. Más recientemente, se ha realizado un análisis detallado del modelo de expresión del ARNm de la PDE10 (Seeger, T. F. y col., Abst. Soc. Neurosci. 26: 345.10, 2000) y de la proteína PDE10 (Menniti, F. S., Stick, C. A., Seeger, T. F., y Ryan, A. M., Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, 5-7 dic, 2001) en el cerebro de roedores

Se ha descrito una diversidad de usos terapéuticos para los inhibidores de la PDE, que incluye enfermedad pulmonar obstructiva, alergias, hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardiaca congestiva, depresión y

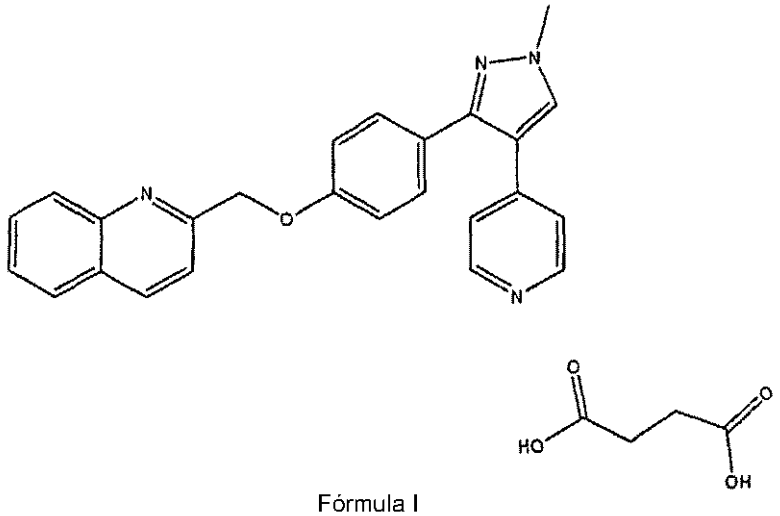
disfunción eréctil (documento WO 01/41807 A2, incorporado en este documento por referencia).

**Breve Descripción de los Dibujos**

La FIG. 1 es el modelo de difracción de rayos X en polvo de la sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina.

**Sumario de la Invención**

La presente invención proporciona una sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina ("sal succinato"), que se representa por la Fórmula I:




Fórmula I

Otro nombre para el compuesto de quinolina en la fórmula I es 2-[4-(1-Metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-quinolina. En general, las sales succinato pueden conocerse también como sales del ácido succínico.

La sal succinato de la presente invención es un inhibidor de PDE10 útil en el tratamiento de esquizofrenia y otras enfermedades del SNC.

**Descripción Detallada de la Invención**

En la presente invención, el término "sal" o la expresión "sal succinato" pretende incluir todas las formas en estado sólido que contienen ácido succínico y el compuesto de quinolina (fórmula 1) asociado en el estado sólido que incluye enlaces iónicos y/o enlaces de hidrógeno.

Durante el desarrollo del fármaco, generalmente se supone que es importante descubrir la forma cristalina más estable del fármaco. Esta forma cristalina más estable es la forma que probablemente tiene la mejor estabilidad química, y por lo tanto la semivida más larga en una formulación. La búsqueda de la forma más estable es ardua y el resultado es impredecible.

Como se usa en el presente documento, "cristalino" significa un material que tiene una estructura molecular de largo alcance, ordenada. El grado de cristalinidad de una forma cristalina puede determinarse por muchas técnicas que incluyen, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo, absorción de humedad, calorimetría de escaneo diferencial, calorimetría en solución, microscopía de luz polarizada y propiedades de disolución.

Los compuestos orgánicos cristalinos consisten en un gran número de átomos que están dispuestos en una matriz periódica en el espacio tridimensional. La periodicidad estructural normalmente pone de manifiesto distintas propiedades físicas, tales como forma, características espectrales explícitas por la mayoría de sondas espectroscópicas (por ejemplo, difracción de rayos X, RMN infrarroja y en estado sólido). La difracción de rayos X (DRX) se reconoce como uno de los procedimientos más sensibles para determinar la cristalinidad de los sólidos. Los cristales producen máxima difracción explícita que se produce en ángulos específicos de acuerdo con las separaciones interplanares de la red cristalina, como predice la ley de Bragg. Por el contrario, los materiales amorfos no poseen orden de largo alcance. Estos, a menudo, conservan volumen adicional entre moléculas, como en el estado líquido. Los sólidos amorfos normalmente revelan un patrón de DRX sin rasgos distintivos con halos amplios, difusos debido a la ausencia de orden de largo alcance de la red cristalina de repetición.

Supuestamente la difracción de rayos X en polvo (DRXP) se ha usado para caracterizar diferentes formas cristalinas

de compuestos orgánicos (por ejemplo, compuestos útiles en composiciones farmacéuticas). Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N$^{os}$ 5.504.216 (Holohan y col), 5.721.359 (Dunn y col.), 5.910.588 (Wangnick y col.), 6.066.647 (Douglas y col.), 6.225.474 (Matsumoto y col.), 6.239.141 (Allen y col.), 6.251.355 (Murata y col.), 6.288.057 (Harkness), 6.316.672 (Stowell y col.) y 6.329.364 (Groleau).

En muchas aplicaciones farmacéuticas se prefieren materiales cristalinos. En general, las formas cristalinas son termodinámicamente más estables que las formas amorfas de la misma sustancia. Esta estabilidad termodinámica se refleja preferentemente en una menor solubilidad y estabilidad física mejorada de la forma cristalina. Preferentemente, la compactación regular de las moléculas en el sólido cristalino rechaza la incorporación de impurezas químicas. Por lo tanto los materiales cristalinos generalmente poseen mayor pureza química que la de sus homólogos amorfos. La compactación en el sólido cristalino generalmente limita las moléculas a posiciones bien definidas en la red cristalina y reduce la movilidad molecular que es el requisito previo para las reacciones químicas. Por lo tanto, los sólidos cristalinos, con escasísimas excepciones notables, son químicamente más estables que los sólidos amorfos de la misma composición molecular.

La forma cristalina del polimorfo cristalino de la sal succinato de la presente invención tiene el perfil de difracción de rayos X en polvo proporcionado en la FIG. 1. Los picos de difracción característicos, como se usa en el presente documento, son picos únicos para identificar la forma. Preferentemente, los picos característicos se seleccionan aproximadamente de 20 de los picos más intensos, más preferentemente de aproximadamente 10 de los picos más intensos y más preferentemente de aproximadamente 3 a 5 de los picos más intensos en el patrón de difracción.

Para que una forma farmacológica sea prácticamente útil para terapia en un ser humano o un animal, también es deseable que la forma farmacológica no sea delicuescente, y más particularmente, que presente higroscopicidad mínima. Las formas farmacéuticas que contienen fármacos altamente higroscópicos requieren compactación protectora y pueden presentar disolución modificada si se conservan en un ambiente húmedo. Por lo tanto es deseable identificar sales cristalinas no higroscópicas de un fármaco.

Un fármaco, cristalino o no cristalino, puede existir en una forma anhidra, o como un hidrato o solvato o hidrato/solvato. El estado de hidratación y el estado de solvatación de un fármaco afecta a su comportamiento en cuanto a solubilidad y disolución. El término 'solvato', como se usa en el presente documento, se usa para describir la asociación en el estado sólido de una molécula de principio farmacéutico activo (PFA) y una molécula disolvente. Típicamente, la molécula disolvente incorporada en la red cristalina del cristal en estado sólido se usa para cristalizar el PFA de la solución pero no se limita a este procedimiento de preparación. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

El punto de fusión también es un aspecto físico importante en la fabricación de un fármaco. Para permitir la fabricación de comprimidos en prensas de compresión comerciales, es deseable que el punto de fusión del fármaco sea superior a aproximadamente 60 ºC, preferentemente superior a 100 ºC, más preferentemente superior a 120 ºC para evitar la fusión del fármaco durante la fabricación del comprimido. Una forma farmacológica preferida en este caso es una que tiene el punto de fusión más elevado. Además, es deseable tener un elevado punto de fusión para garantizar la estabilidad química del fármaco sólido en una forma de dosificación sólida a temperaturas de conservación ambientales elevadas que se producen a la luz del sol directa y en áreas geográficas tales como las cercanas al ecuador.

Se ha descubierto que la sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina tiene la ventaja de poseer las propiedades necesarias para permitir formularse como un compuesto farmacéutico. En otras palabras, no es delicuescente, tiene un elevado punto de fusión, no es higroscópica y está en forma cristalina.

La sal succinato de Fórmula I puede existir en diferentes formas polimórficas, todas ellas se incluyen en la presente invención.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la sal de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina, en la que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o masa.

La sal de succinato de Fórmula I de la presente invención incluye la forma anhidra y solvatos e hidratos o hidratos de la misma. La sal puede formar solvatos o hidratos con disolventes tales como, pero sin limitación, agua, acetona y alcohol tal como etanol, propanol, butanol, propilenglicol, etc.

Preferentemente, la sal succinato de Fórmula I es anhidra.

En una realización de la presente invención, la sal succinato tiene picos de difracción de de rayos X en polvo característicos medidos con radiación de cobre de 2-Theta ± 0,1º de 12,2, 15,8, 16,7, 21,0, 24,2 y/o 26,6.

En otra realización, la sal succinato tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos medidos con radiación de cobre de 2-Theta ± 0,1º de 15,8, 21,0 y 26,6.

En otra realización, la sal succinato tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos medidos por radiación con cobre de 2-Theta ± 0,1º de 15,8, 16,7, 21,0, 24,2 y 26,6.

En otra realización, la sal succinato de Fórmula I tiene el modelo de difracción de rayos X en polvo característico de la FIGURA 1.

En una realización adicional, la sal succinato de Fórmula I tiene una temperatura de aparición del punto de fusión de 184 ± 3ºC.

En otra realización, la sal succinato aumenta en peso menos del 0,5% a una humedad relativa de 90 ± 2% en un ensayo de absorción de humedad isotérmico (25,1 ± 0,1ºC) realizado con una humedad de aproximadamente el 1% al 90% (±2%).

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal succinato de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la sal succinato de la composición farmacéutica es cristalina.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de determinados trastornos psicóticos y afecciones, tales como, esquizofrenia, trastornos delirantes y psicosis inducida por fármacos; trastornos relacionados con ansiedad tales como pánico y trastorno obsesivo compulsivo; y discinesias, incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, que comprende una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz inhibiendo PDE 10.

La expresión “inhibición de PDE 10”, como se usa en el presente documento, significa la prevención o reducción terapéuticamente significativa de la actividad de PDE10. Un experto habitual en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto inhibe la actividad PDE10. Por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos Nº 2006/0154931 (USSN 11/326.221) publicada el 13 de julio del 2006, incorporada por la presente en el presente documento por referencia en su totalidad, pueden encontrarse ensayos que pueden usarse convenientemente para evaluar la inhibición de PDE10.

El término “tratamiento”, como se usa en el presente documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección, para el que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha afección o trastorno. El término “tratamiento”, como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar, de la manera en que “tratar” se acaba de definir anteriormente.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos y afecciones psicóticos, tales como, esquizofrenia, trastornos delirantes y psicosis inducida por fármacos; trastornos relacionados con ansiedad tales como pánico y trastorno obsesivo compulsivo; y discinesias, incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, que comprende una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz en el tratamiento de dichos trastornos o afecciones.

Son ejemplos de enfermedades psicóticas, que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención, los que incluyen, pero sin limitación, esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual; trastorno esquizofreniforme; trastornos esquizoafectivos, por ejemplo de tipo delirante o depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por estupefacientes, por ejemplo psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, marihuana, cocaína, alucinógenos, estupefacientes para inhalar, opioides o fenciclidina; trastorno de personalidad de tipo paranoide y trastorno de personalidad de tipo esquizoide.

Son ejemplos de discinesias, que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención, los que incluyen, pero sin limitación, los seleccionados de enfermedad de Huntington y discinesia asociada con la terapia de agonistas de dopamina, enfermedad de Parkinson, síndrome de la pierna inquieta y temblor esencial.

Otros trastornos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención son trastornos obsesivos/compulsivos, síndrome de Tourette y otros tics nerviosos.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar a un mamífero de un trastorno o afección relacionados con ansiedad cuyo procedimiento comprende, administrar a dicho mamífero, una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz inhibiendo PDE 10.

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar a un mamífero de un trastorno o afección relacionados con ansiedad cuyo procedimiento comprende, administrar a dicho mamífero, una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz para tratar dicho trastorno o afección.

Son ejemplos de trastornos relacionados con ansiedad, que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención, los que incluyen, pero sin limitación, trastornos de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastornos de estrés post-traumático; trastorno de estrés agudo y trastorno relacionado con ansiedad generalizada.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para tratar a un mamífero, que incluye a un ser humano, de una drogodependencia, por ejemplo una dependencia al alcohol, anfetamina, cocaína, opio, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz para tratar dicha drogodependencia.

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar a un mamífero, que incluye a un ser humano, de una drogodependencia, por ejemplo una dependencia al alcohol, anfetamina, cocaína, opio, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz para inhibir la PDE10.

Una "drogodependencia", como se usa en el presente documento, significa un deseo anómalo hacia un fármaco y se caracteriza generalmente por perturbaciones motivacionales tales como compulsión para tomar el fármaco deseado y episodios de ansias intensas hacia el fármaco.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para tratar un trastorno que comprende, como un síntoma, un déficit de atención y/o conocimiento en un mamífero, que incluye a un ser humano, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicho trastorno.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección que comprende, como un síntoma, un déficit de atención y/o conocimiento en un mamífero, que incluye a un ser humano, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz inhibiendo la PDE10.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección que comprende, como un síntoma, un déficit de atención y/o conocimiento en un mamífero, que incluye a un ser humano, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

La expresión "déficit de atención y/o conocimiento" como se usa en el presente documento en "trastorno que comprende, como un síntoma, un déficit de atención y/o conocimiento" se refiere a un funcionamiento anómalo en uno o más aspectos cognitivos tales como memoria, intelecto o capacidad de aprendizaje y lógica, en un individuo particular en relación con otros individuos de la misma población de edad general. "Déficit de atención y/o conocimiento" también se refiere a una reducción en el funcionamiento de un individuo particular en uno o más aspectos cognitivos, por ejemplo como ocurre en el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Son ejemplos de trastornos que comprenden, como un síntoma un déficit de atención y/o conocimiento, que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención la demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia alcohólica u demencia relacionada con otros fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o con la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno relacionado con el aprendizaje, por ejemplo, dislexia, discalculia o un trastorno relacionado con la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno anímico o episodio anímico en un mamífero, que incluyen a un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o episodio.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno anímico o episodio anímico en un mamífero, que incluye a un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz inhibiendo la PDE10.

Son ejemplos de trastornos anímicos y episodios anímicos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención los que incluyen, pero sin limitación, episodio depresivo principal de tipo leve, moderado o severo; un episodio anímico maniaco o mixto, un episodio anímico hipomaniaco, un episodio depresivo con características atípicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio anímico postparto; depresión post-ictus; trastorno depresivo principal; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo principal superpuesto a un trastorno psicótico que comprende un trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar que comprende trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección neurodegenerativo en un mamífero, que incluye a un ser humano, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección neurodegenerativo en un mamífero, que incluye a un ser humano, cuyo procedimiento comprende administrar a

dicho mamífero una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz inhibiendo la PDE10.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, un “trastorno o afección neurodegenerativo” se refiere a un trastorno o afección que se produce por la disfunción y/o muerte de neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones puede facilitarse administrando un agente que impida la disfunción o la muerte de las neuronas en riesgo en estos trastornos o afecciones y/o que mejore la función de las neuronas dañadas o sanas de tal manera que se compense la pérdida de función causada por la disfunción o muerte de neuronas en riesgo. La expresión “agente neurotrópico” como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia o agente que tiene alguna o todas estas propiedades.

Son ejemplos de trastornos y afecciones neurodegenerativos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención los que incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia relacionada con el SIDA y demencia temporo-frontal; neurodegeneración asociada con traumatismo cerebral; neurodegeneración asociada con ictus, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con ataque epiléptico; neurodegeneración asociada con envenenamiento neurotóxico y atrofia multi-sistémica.

En una realización de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativo comprende neurodegeneración de neuronas espinosas del estriado medio en un mamífero, que incluye a un ser humano.

En una realización adicional de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativo es enfermedad de Huntington.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos delirantes y psicosis inducida por fármacos; trastornos relacionados con ansiedad, discinesias, trastornos anímicos, trastornos neurodegenerativos y drogodependencia, que comprende una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz en el tratamiento de dichos trastornos o afecciones.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos psicóticos, trastornos delirantes y psicosis inducida por fármacos; trastornos relacionados con ansiedad, discinesias, trastornos anímicos y trastornos neurodegenerativos, cuyo procedimiento comprende administrar una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz en el tratamiento de dichos trastornos.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia alcohólica o demencia relacionada con otros fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o con la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; trastornos relacionados con el aprendizaje, por ejemplo dislexia, discalculia, o un trastorno relacionado con la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad, deterioro cognitivo relacionado con la edad, episodio depresivo principal de tipo leve, moderado o severo; un episodio anímico maniaco o mixto, un episodio anímico hipomaniaco, un episodio depresivo con características atípicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio anímico postparto; depresión post-ictus; trastorno depresivo principal; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo principal superpuesto a un trastorno psicótico que comprende un trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar que comprende trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia relacionada con el SIDA, demencia fronto-temporal; neurodegeneración asociada con traumatismo cerebral; neurodegeneración asociada con ictus, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con ataque epiléptico; neurodegeneración asociada con envenenamiento neurotóxico; atrofia multi-sistémica, paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o de tipo residual; trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por estupefacientes; psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, marihuana, cocaína, alucinógenos, estupefacientes para inhalar, opioídes o fenciclidina; trastorno de personalidad de tipo paranoide y trastorno de personalidad de tipo esquizoide.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos delirantes y psicosis inducida por fármacos; trastornos relacionados con ansiedad, discinesias, trastornos anímicos, trastornos neurodegenerativos y drogodependencia cuyo método comprende administrar una cantidad de una sal succinato de fórmula I eficaz inhibiendo la PDE 10.

La sal de succinato de Fórmula I de la presente invención (en lo sucesivo en adelante en este documento “los compuestos activos”) puede administrarse por vía oral, transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche), intranasal, sublingual, rectal, parenteral o tópica. Se prefiere la administración transdérmica y oral. Los compuestos activos se administran, más deseablemente, en dosificaciones que varían de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 1500 mg al día, preferentemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 300 mg al día en

una sola dosis o en dosis divididas, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo del peso y afección del sujeto a tratar y de la vía de administración particular seleccionada. Sin embargo, es más deseable emplear un nivel de dosificación que este en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal al día. No obstante pueden producirse variaciones dependiendo del peso y afección de las personas que van a tratarse y de sus respuestas individuales a dicho medicamento, así como el tipo de formulación farmacéutica seleccionada y el periodo de tiempo e intervalo durante el cual se realiza dicha administración. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente puede ser más que adecuado, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrar a lo largo del día.

Los compuestos activos pueden administrarse en solitario o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables mediante cualquiera de las diversas vías previamente indicadas. Más particularmente, los compuestos activos pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, por ejemplo, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, parches transdérmicos, pastillas para chupar, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, ungüentos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios estériles acuosos y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o condimentarse adecuadamente. En general, los compuestos activos se presentan en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente el 5,0% a aproximadamente el 70% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como, celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina junto con diversos disgregantes tales como almidón (preferentemente almidón de patata o tapioca), ácido algínico y determinados silicatos en complejos junto con aglutinantes de granulación de tipo polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, pueden usarse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco con fines de preparación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos en este aspecto también incluyen lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para la administración oral el principio activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saporíferos, materias colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con dichos diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral, puede emplearse una solución de un compuesto activo en un vehículo oleaginoso o acuoso farmacéuticamente aceptable tal como, pero sin limitación, aceite de sésamo, aceite de cacahuete o polietilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas, si fuera necesario, y el diluyente líquido se hace en primer lugar isotónico. La preparación de las soluciones se realiza en condiciones estériles y se consigue fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La administración parenteral puede ser por inyección, que incluye formas intravenosa, intraarticular, intramuscular y subcutánea. Las soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleaginosas son adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea.

También es posible administrar los compuestos activos por vía tópica y esto puede realizarse por medio de cremas, un parche, gelatinas, geles, pastas, pomadas y similares, de acuerdo con la realización práctica farmacéutica convencional.

En la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2006/0154931 (USSN 11/326,221) publicada el 13 de julio del 2006, incorporada por la presente en este documento por referencia en su totalidad, se encuentran procesos para preparar este compuesto sin bases.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la presente invención, como se describe completamente en el presente documento y se describe en las reivindicaciones, no pretende limitarse por los detalles de los siguientes Ejemplos.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1. Preparación de sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil) quinolina.**

A una solución del compuesto de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)quinolina (3,0g, 7,6 mmol) de base libre en etil acetato (75 ml) a 25ºC se añadieron 900 mg (7,6 mmol) de ácido succínico en 75 ml de acetato de etilo a 25ºC. La mezcla se agitó durante 12 horas a 25ºC. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar 3,13 g del compuesto principal como cristales blancos en forma de primas.

RMN $^{1}$H: (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,54 (s, 4H);

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

Análisis elemental calculado para la sal succinato anhidra C, 68,22; H, 5,13; N, 10,97. Observado: C, 68,05; H, 4,99; N, 10,87. Punto de Fusión: 184 ± 3ºC.

Procedimiento para recoger la difracción de rayos X en polvo para la sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il) fenoxi)metil)quinolina.

Modelo de Difracción de Rayos X en Polvo (DRXP)

Se recogió un modelo de difracción de rayos x en polvo de la sal del Ejemplo 1 usando un difractrómetro Bruker D5000 (Madison Wisconsin) equipado con una fuente de radiación de cobre, ranuras fijas (divergencia 1.0 mm, antidispersión 1.0 mm y recepción 0,6 mm) y un detector de estado sólido Kevex. Los datos se recogieron en la configuración de goniómetro theta-dos theta de un porta-muestras de placa plana a la longitud de onda del Cobre $K\alpha_1$ =1,54056 y $K\alpha_2$ = 1,54439 (intensidad relativa 0,5) de 3,0 a 40,0 grados dos-theta usando un tamaño de etapa de 0,040 grados y un tiempo de etapa de un segundo. La tensión del tubo de rayos X y el amperaje se establecieron a 40 kV y 30 mA respectivamente. Los datos se recogieron y se analizaron usando el programa informático Bruker DIFFRAC Plus. Las muestras se prepararon colocándolas en un soporte de cuarzo. (Se observa que un difractrómetro Bruker D5000 es similar en cuanto al funcionamiento al modelo Siemans D5000). En la Tabla 1 se resumen los resultados que proporciona los valores dos-theta e intensidades relativas de todas las reflexiones (líneas) que tienen una intensidad relativa mayor o igual al 6% usando una anchura de reflexión de 0,30 y un umbral de 1,0.

Tabla 1: Reflexiones de difracción de rayos x en polvo para la sal succinato de 2-((4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il) fenoxil)metil)quinolina (Ejemplo 1).

| Ángulo | Intensidad Relativa* |
|---|---|
| 2-Theta ± 0,2° | % |
| 10,5 | 20,6 |
| 11,3 | 11,6 |
| 11,8 | 13,0 |
| 12,2 | 40,6 |
| 13,5 | 8,7 |
| 14,3 | 9,8 |
| 15,8 | 71,6 |
| 16,7 | 54,6 |
| 17,6 | 6,5 |
| 18,4 | 11,8 |
| 18,8 | 33,7 |
| 19,2 | 24,2 |
| 19,9 | 14,2 |
| 20,3 | 44,8 |
| 21,0 | 100 |
| 21,3 | 51,2 |
| 21,6 | 61,2 |
| 21,9 | 29,5 |
| 22,3 | 16,1 |

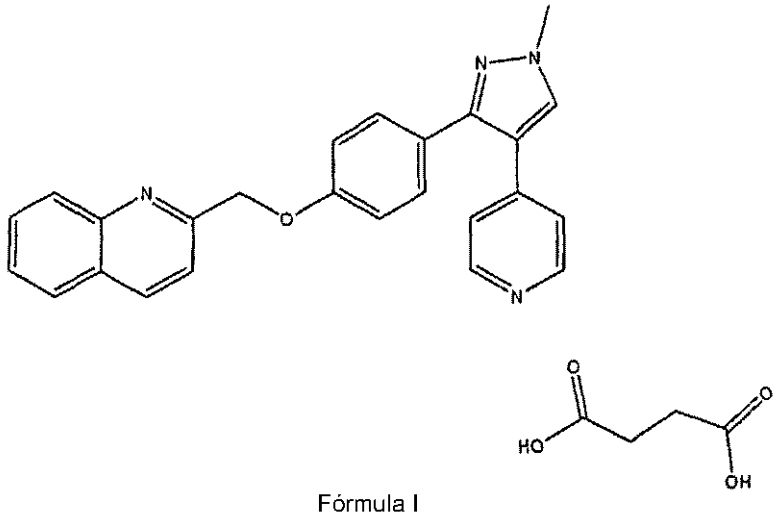
(continuación)

| Ángulo | Intensidad Relativa* |
|---|---|
| 2-Theta ± 0,2° | % |
| 22,6 | 13,9 |
| 23,2 | 25,5 |
| 24,2 | 59,7 |
| 25,4 | 20,2 |
| 25,6 | 22,0 |
| 26,6 | 76,9 |
| 27,4 | 19,4 |
| 27,2 | 24,7 |
| 27,4 | 51,1 |
| 28,3 | 11,0 |
| 28,8 | 10,2 |
| 29,4 | 13,6 |
| 30,1 | 9,8 |
| 31,1 | 9,8 |
| 31,4 | 10,3 |
| 32,1 | 7,1 |
| 32,9 | 8,1 |
| 33,3 | 8,1 |
| 35,4 | 9,8 |
| 37,0 | 7,7 |
| * La intensidad relativa puede variar dependiendo del tamaño y forma de partícula. | |

La presente invención descrita y reivindicada en el presente documento no se limita al ámbito en cuanto a las realizaciones específicas descritas en el presente documento, ya estas realizaciones pretenden ilustrar diversos aspectos de la presente invención. Se pretende incluir cualquiera de las realizaciones equivalentes dentro del ámbito de la presente invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, serán obvias para los expertos en la materia a partir de la anterior descripción. Se pretende también incluir dichas modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Una sal succinato de Fórmula I:



Fórmula I

2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos, medidos con una radiación de cobre de 2-Theta ± 0,1º de 15,8, 21,0 y 26,6.

3. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos, medidos con una radiación de cobre de 2-Theta ± 0,1º de 15,8, 16,7, 21,0, 24,2 y 26,6.

4. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal tiene el modelo de difracción de rayos X en polvo característico de la FIGURA 1.

5. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal tiene una temperatura de aparición de fusión de 184 ± 3ºC.

6. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal aumenta en peso menos del 0,5% a una humedad relativa de 90 ± 2% en un ensayo de absorción de humedad isotérmico (25,1 ± 0,1ºC) realizado a una humedad de aproximadamente el 1% al 90% (±2%).

7. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal es anhidra.

8. Una composición farmacéutica que comprende una sal succinato de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en el que la sal succinato es cristalina.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de una sal succinato de fórmula I, como se describe en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos delirantes y psicosis inducida por fármacos; trastornos relacionados con ansiedad, discinesias, trastornos anímicos, trastornos neurodegenerativos y drogodependencia, eficaz en el tratamiento de dichos trastornos o afecciones.

11. Una sal succinato de Fórmula I como se describe en la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.

12. Una sal succinato de Fórmula I como se describe en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos psicóticos, trastornos delirantes y psicosis inducida por fármacos; trastornos relacionados con ansiedad, discinesias, trastornos anímicos, trastornos neurodegenerativos.

13. Una sal succinato de Fórmula I como se describe en la reivindicación 12, en la que dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en: demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia alcohólica o demencia relacionada con otros fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o con traumatismo cerebral, demencia asociada a la enfermedad de Huntington o a la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; trastorno relacionado con el aprendizaje, por ejemplo dislexia, discalculia, o un trastorno relacionado con la expresión escrita; trastorno de déficit de atención con hiperactividad, deterioro cognitivo relacionado con la edad, episodio depresivo principal de tipo leve, moderado o severo; un episodio anímico maniaco o mixto, un episodio anímico hipomaniaco,

un episodio depresivo con características atípicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio anímico postparto; depresión post-ictus; trastorno depresivo principal; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo principal superpuesto a un trastorno psicótico que comprende un trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar que comprende trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia relacionada con el SIDA, demencia fronto-temporal; neurodegeneración asociada con traumatismo cerebral; neurodegeneración asociada con ictus, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con ataque epiléptico; neurodegeneración asociada a un envenenamiento neurotóxico; atrofia multi-sistémica de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual; trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por estupefacientes; psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, marihuana, cocaína, alucinógenos, estupefacientes para inhalar, opioídes o fenciclidina; trastorno de personalidad de tipo paranoide y trastorno de personalidad de tipo esquizoide.

14. Una sal succinato de fórmula como se describe en la reivindicación 1, eficaz para inhibir la PDE10, para su uso en el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos delirantes y psicosis inducida por fármacos; trastornos relacionados con ansiedad, discinesias, trastornos anímicos, trastornos neurodegenerativos y drogodependencia.

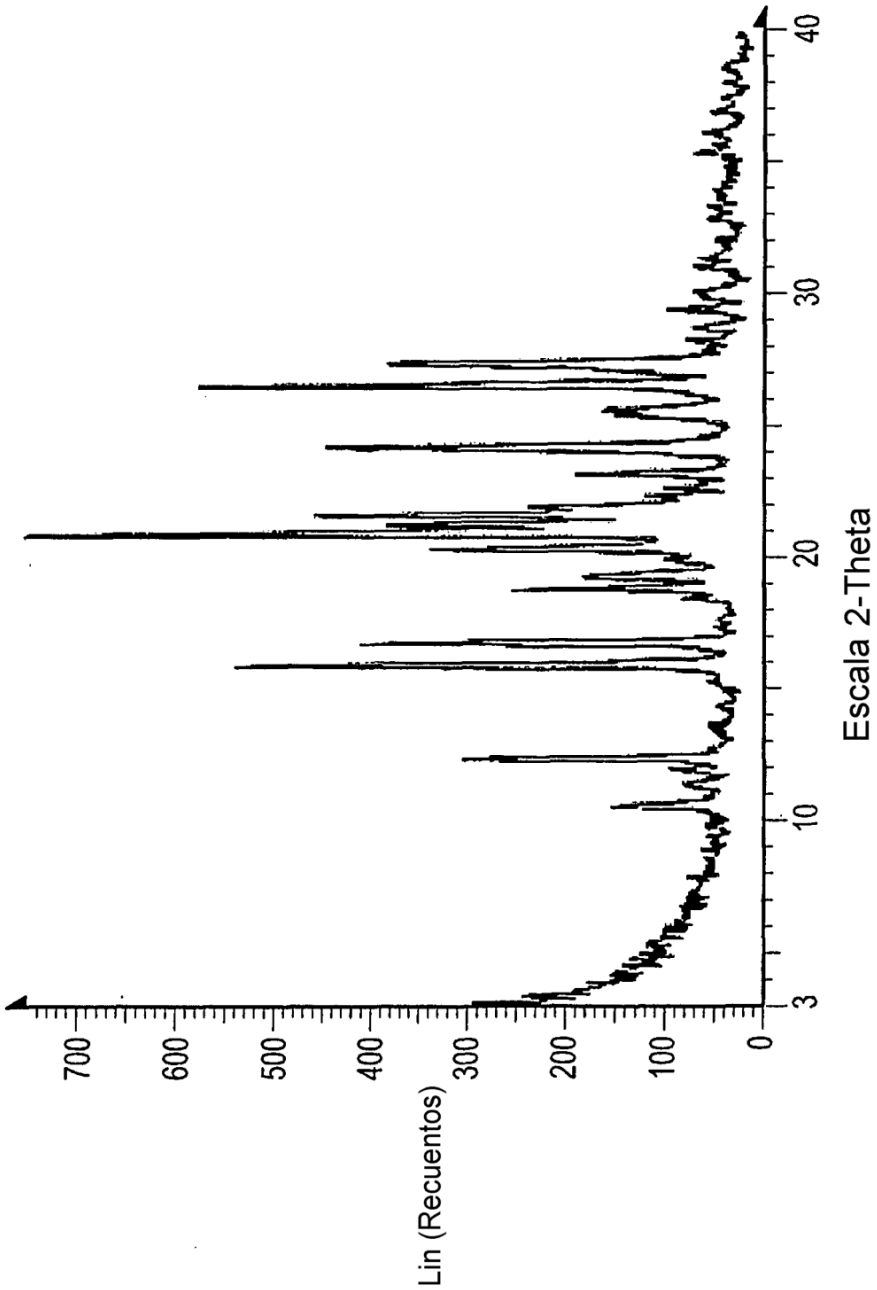

Lin (Recuentos)
0
100
200
300
400
500
600
700
3
10
20
30
40
Escala 2-Theta

FIG. 1