

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 153**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2012 E 12717280 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2702062**

54 Título: **Sal de un inhibidor de enzima fosfodiesterasa 10**

30 Prioridad:

28.04.2011 US 201113096545

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.03.2016

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

SWINNEY, KELLY ANN y
WUYTS, STIJN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 563 153 T3

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).

DESCRIPCIÓN

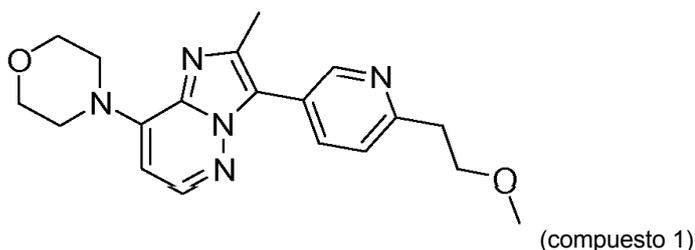
Sal de un inhibidor de enzima fosfodiesterasa 10

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a una sal de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina, un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE10), así como a composiciones farmacéuticas que comprenden la misma, la sal para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central o un trastorno metabólico y métodos de tratamiento usando la misma.

Antecedentes de la técnica

10 El compuesto 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina, referido en la presente memoria como compuesto 1, presenta la fórmula:



15 y se describe en la patente internacional WO 2011/051342, publicada el 5 de mayo de 2.011. También se describen la sal de hidrocloreto (referida en la presente memoria como compuesto 1a) y la sal de maleato (referida en la presente memoria como compuesto 1b) de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina así como el monohidrato (referido en la presente memoria como compuesto 1c) de la misma, en la patente internacional WO 2011/051342.

20 El compuesto es un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE10) y es un compuesto potente, centralmente activo que muestra eficacia en modelos de estimulación del comportamiento preclínicos en los que los antipsicóticos útiles clínicos, conocidos, muestran respuestas positivas similares, tales como en la anulación de estereotipia inducida por apomorfina e hiperlocomoción inducida por fenciclidina (PCP) en roedores. El tratamiento agudo con el compuesto también anula el efecto de PCP subcrónica en la memoria a corto plazo en el paradigma de reconocimiento de objetos novedosos (NOR, por sus siglas en inglés), un ensayo preclínico que modela un déficit selectivo en la memoria episódica visual que se conoce que está deteriorada en individuos con esquizofrenia. Adicionalmente, el compuesto anula los efectos de hipolocomoción ejercidos por SCH23390, un antagonista de los

25 receptores D1.

Un resumen de la actividad de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1), como se describe en la patente internacional WO 2011/051342 se muestra en la tabla 1 a continuación:

30 Tabla 1. Datos farmacológicos para el compuesto 1, como se indica en la patente internacional WO 2011/051342. DE₅₀ significa dosis eficaz; DU significa dosis única; RD significa respuesta a la dosis; sc significa administración subcutánea; po significa *per os*, administración oral; HPBCD (por sus siglas en inglés) significa disolución de hidroxipropil β-ciclodextrina.

pIC ₅₀ PDE10A2 <i>in vitro</i>	7,24
Anulación de estereotipia inducida por apomorfina en roedores	DE ₅₀ = 1,3 mg/kg
ocupación de PDE10 <i>in vivo</i>	DE ₅₀ = 0,48 mg/kg (sc) DE ₅₀ = 1,4 mg/kg (po) DU % ocupación a 10 mg/kg = 76% (sc)
Anulación de hiperlocomoción inducida por fenciclidina en roedores	DE ₅₀ = 2,0 mg/kg
Ensayo de respuesta a la eliminación condicionada	DE ₅₀ = 4,7 mg/kg

(continuación)	
Anulación de hipolocomoción inducida por SCH-23390 en ratones	DE ₅₀ = 7,1 mg/kg
Ensayo de reconocimiento de objetos novedosos; fase de retención.	deterioro anulado selectivamente inducido por PCP subcrónica de 0,3 y 1 mg/kg.

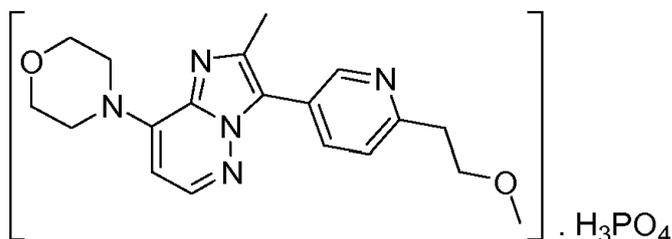
Así, el compuesto puede actuar como un agente modulador de la dopamina, inhibiendo estados de hiperactividad dopaminérgica (D₂) y estados de reversión de hipoactividad dopaminérgica (D₁).

- 5 Los inhibidores de PDE10 pueden poseer un perfil farmacológico similar al de los antipsicóticos atípicos, pero carecer de los efectos secundarios relacionados no fijados como objetivo que se observan con frecuencia con los antipsicóticos disponibles en la actualidad; pueden ser útiles además en afecciones que impliquen los ganglios basales, tales como las afecciones descritas en la presente memoria, por ejemplo, obesidad, diabetes no dependiente de insulina, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo y dolor.

Descripción de la invención

- 10 Ahora se ha encontrado que la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (referido en la presente memoria como compuesto 1d) constituye una forma sólida de fabricabilidad escalable robusta, que permite el control reproducible de la estequiometría en la formación de sal y muestra un equilibrio ventajoso de las propiedades físico-químicas, tales como alta solubilidad, alta velocidad de disolución intrínseca y alta resistencia a disociación de la sal.
- 15 Así, en un aspecto, la presente invención se refiere a la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d).

Dicho compuesto 1d se puede representar por la fórmula:



Compuesto 1d

- 20 En un aspecto más, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d) y al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente, farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la invención también se refiere a la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d) para uso como un medicamento o para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central o de un trastorno metabólico.

- 25 En un aspecto más, la invención se refiere a la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d) junto con un agente farmacéutico adicional para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central o de un trastorno metabólico.

La invención se refiere además a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d).

- 30 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un producto que comprende la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d) y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central o de un trastorno metabólico.

Breve descripción de los dibujos

- 35 La Figura 1a es una representación de Espectro infrarrojo (IR) de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1).

La Figura 1b es una representación de Espectro infrarrojo (IR) de sal de monofosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d).

La Figura 2a es una representación de patrón de Difracción de Rayos X de polvo (XRD, por sus siglas en inglés) de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1).

- 5 La Figura 2b es una representación de patrón de Difracción de Rayos X de polvo (XRD) de monofosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d).

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d). Dicha sal de fosfato corresponde a la sal de monofosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina.

15 La sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d) se puede preparar haciendo reaccionar la correspondiente base libre (compuesto 1) con ácido fosfórico (H₃PO₄) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un alcohol o una mezcla de dos o más alcoholes. Los alcoholes típicos se seleccionan de, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, terc-butanol o una mezcla de los mismos. Las mezclas de alcoholes se seleccionan de, pero no se limitan a, etanol/butanol.

La actividad inhibidora de PDE10 de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1) y la síntesis de la misma, se describen en la patente internacional WO 2011/051342, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

20 Se ha encontrado que la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d) muestra un equilibrio beneficioso de las propiedades. El compuesto 1d presenta una solubilidad mayor que la correspondiente 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina en forma de base libre anhidra (compuesto 1) y muestra una velocidad de disolución intrínseca mayor comparado con la de tanto la base libre anhidra como el monohidrato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1 y 1c, respectivamente). Adicionalmente, el compuesto 1d constituye una forma sólida de fabricabilidad escalable robusta, que permite el control reproducible de la estequiometría en la formación de sal. Finalmente, el punto de fusión medido para el compuesto 1d (DSC, p. f. = 165,1°C) es mayor que el medido para la sal de maleato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1b) (DSC, p. f. = 113,8°C) que puede proporcionar mayor resistencia a potenciales fenómenos de disociación de sal en la manipulación mecánica y la formulación durante la producción y/o en el almacenaje del producto formulado.

Farmacología

35 Los compuestos que inhiben la actividad enzimática de PDE10, en particular la actividad enzimática de PDE10A, elevan los niveles de cAMP o cGMP en las células que expresan PDE10. De acuerdo con esto, la inhibición de la actividad enzimática de PDE10 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades producidas por cantidades deficientes de cAMP o cGMP en las células. Los inhibidores de PDE10 también pueden ser beneficiosos en los casos en los que elevar la cantidad de cAMP o cGMP por encima de los niveles normales da como resultado un efecto terapéutico. Los inhibidores de PDE10 se pueden usar para tratar trastornos del sistema nervioso periférico y central, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades gastro-enterológicas, enfermedades endocrinológicas o metabólicas y enfermedades urológicas.

40 Por lo tanto, la presente invención se refiere a la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d) de acuerdo con la presente invención para uso como una medicina, así como al uso de compuesto 1d de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento. La presente invención también se refiere a compuesto 1d de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento o la prevención de, en particular tratamiento de, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual es afectada o facilitada por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 10. La presente invención también se refiere al uso de compuesto 1d de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de, en particular tratamiento de, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectada o facilitada por la inhibición de enzima fosfodiesterasa 10.

45 La presente invención también se refiere a compuesto 1d de acuerdo con la invención, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento, la prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos asociados a la disfunción de la fosfodiesterasa 10 en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectada o facilitada por la inhibición de fosfodiesterasa 10.

- 5 También, la presente invención se refiere al uso de compuesto 1d de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción de la fosfodiesterasa 10 en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectada o facilitada por la inhibición de fosfodiesterasa 10.
- 10 En el caso de que la invención se refiera al uso de compuesto 1d o composición de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para, por ejemplo, el tratamiento de un mamífero, se tiene que entender que dicho uso se tiene que interpretar en ciertas jurisdicciones como un método de, por ejemplo, tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de dicho por ejemplo tratamiento, una cantidad eficaz de compuesto 1d o composición de acuerdo con la invención.
- 15 En particular, las indicaciones que se pueden tratar con inhibidores de PDE10, solos o junto con otros fármacos, incluyen, pero no se limitan a, esas enfermedades que se cree que están mediadas en parte por los ganglios basales, el córtex prefrontal e hipocampo.
- 20 Estas indicaciones incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de: trastornos y afecciones psicóticas; trastornos de ansiedad; trastornos del movimiento; consumo de drogas; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o el conocimiento; dolor y trastornos metabólicos.
- 25 En particular, los trastornos y las afecciones psicóticas asociadas a la disfunción de PDE10 incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, tal como tipo delirante o depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias tal como psicosis inducida por alcohol, amfetamina, cannabis, cocaína, halucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de la personalidad del tipo paranoide y trastornos de la personalidad del tipo esquizoide.
- 30 En particular, los trastornos de la ansiedad incluyen trastorno de pánico; agorafobia; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo compulsivo; trastorno por estrés postraumático; trastorno de estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizada.
- 35 En particular, los trastornos del movimiento incluyen enfermedad de Huntington y discinesia; enfermedad de Parkinson; síndrome de las piernas inquietas y temblor esencial. Adicionalmente, se pueden incluir síndrome de Tourette y otros trastornos de tic.
- 40 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de: abuso de alcohol; dependencia del alcohol; abstinencia de alcohol; delirio por abstinencia de alcohol; trastorno psicótico inducido por el alcohol; dependencia de las amfetaminas; abstinencia de amfetaminas; dependencia de la cocaína; abstinencia de cocaína; dependencia de la nicotina; abstinencia de nicotina; dependencia de opioides y abstinencia de opioides.
- 45 En particular, los trastornos del estado de ánimo y los episodios de estado de ánimo incluyen: depresión, manía y trastornos bipolares. Preferiblemente, el trastorno del estado de ánimo se selecciona del grupo de: trastornos bipolares (I y II); trastorno ciclotímico; depresión; trastorno distímico; trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.
- 50 En particular, los trastornos neurodegenerativos incluyen: enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia tal como por ejemplo enfermedad de Alzheimer; demencia multi-infarto; demencia relacionada con el SIDA o demencia frontotemporal. El trastorno o la afección neurodegenerativa comprende neurodegeneración de neuronas espinosas medias estriatales.
- 55 En particular, los trastornos o las afecciones que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o el conocimiento incluyen: demencia, tal como enfermedad de Alzheimer; demencia multi-infarto; demencia alcohólica o demencia asociada a fármacos; demencia asociada a tumores intracraneales o traumatismo cerebral; demencia asociada a enfermedad de Huntington; demencia asociada a enfermedad de Parkinson; demencia asociada a SIDA; otras enfermedades incluyen delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje; trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés) y deterioro cognitivo relacionado con la edad.
- En particular, el dolor incluye estados agudos y crónicos, dolor severo, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático.
- En particular, los trastornos metabólicos incluyen diabetes, en particular diabetes tipo 1 o tipo 2 y trastornos relacionados tales como obesidad. Los trastornos relacionados adicionales incluyen síndrome X, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, diabetes gestacional, diabetes juvenil de comienzo en la madurez (MODY, por sus siglas en inglés), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA, por sus siglas en inglés), dislipemia asociada a la diabetes, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina.

Adicionalmente, el crecimiento de algunas células cancerígenas es inhibido por cAMP y cGMP, así el compuesto 1d puede ser útil en el tratamiento del cáncer, tal como carcinoma renal y cáncer de mama.

Preferiblemente, el trastorno psicótico se selecciona del grupo de: esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

- 5 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno esquizoide, esquizotípico.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de: trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

- 10 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de: delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad de VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deficiencia cognitiva leve.

- 15 Preferiblemente, los trastornos tratados por compuesto 1d de la presente invención se seleccionan de: esquizofrenia; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de ansiedad generalizada; enfermedad de Huntington; discinesia; enfermedad de Parkinson; depresión; trastornos bipolares; demencia tal como enfermedad de Alzheimer; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; abuso de drogas; dolor; diabetes y obesidad.

- 20 Preferiblemente, los trastornos tratados por compuesto 1d de la presente invención son: esquizofrenia, incluyendo síntomas positivos y negativos de la misma y déficits cognitivos, tales como atención o memoria deteriorada.

De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de la ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, depresión, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, enfermedad de Alzheimer y diabetes son de la mayor importancia.

- 25 En la actualidad, la cuarta edición del Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Americana proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente memoria. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación, alternativos, para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente memoria y que éstos evolucionan con los progresos médicos y científicos.

- 30 Por lo tanto, la invención también se refiere a la sal de fosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d) de acuerdo con la invención, para uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La invención también se refiere al compuesto 1d de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 35 La invención también se refiere al compuesto 1d de acuerdo con la invención, para el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La invención también se refiere al uso del compuesto 1d de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 40 La invención también se refiere al uso del compuesto 1d de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

El compuesto 1d de la presente invención se puede administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 45 A la vista de la utilidad del compuesto 1d de acuerdo con la invención, se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente y un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 1d de acuerdo con la invención a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

- 50 Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de

compuesto 1d de acuerdo con la invención a un paciente con necesidad del mismo.

El compuesto 1d, descrito en la presente memoria, se puede usar sólo o junto con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes usados en el tratamiento de la psicosis, tales como esquizofrenia y trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria, por ejemplo, agonistas α -7 nicotínicos, inhibidores de PDE4, otros inhibidores de PDE10, bloqueadores de los canales de calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores de los receptores de adenosina, ampakinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de la dopamina, moduladores de la serotonina, moduladores de cannabinoides e inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina y galantamina). En tales combinaciones, el compuesto 1d de la presente invención se puede utilizar junto con otro u otros fármacos más en el tratamiento, la prevención, control, mejora o reducción de riesgo de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad el compuesto 1d o los otros fármacos, en el caso de que la combinación de los fármacos juntos sea más segura o más eficaz que cualquier fármaco sólo.

Un experto en la materia reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 1d de la presente invención es la cantidad suficiente para inhibir la enzima PDE10 y que esta cantidad varía entre otros, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración de compuesto 1d en la formulación terapéutica y la afección del paciente. En general, una cantidad de compuesto 1d que se tiene que administrar como agente terapéutico para tratar enfermedades en las que es beneficiosa la inhibición de la enzima PDE10, tal como los trastornos descritos en la presente memoria, se determinará caso a caso por un médico que lo trate.

En general, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración del inhibidor de PDE10 en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M y más normalmente 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente con necesidad de tratamiento probablemente se le administrará entre 0,001 mg/kg a 15 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,01 mg/kg a 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular, de 0,01 a 1,5 mg/kg de peso corporal, en particular, de 0,1 mg/kg a 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de compuesto 1d de acuerdo con la presente invención, también referido en la presente memoria como el principio activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, sobre la base caso a caso, variará con la vía de administración, la edad y el estado del receptor y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento el compuesto 1d de acuerdo con la invención se formula preferiblemente previamente a la admisión. Como se describe en la presente memoria a continuación, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas por procedimientos conocidos usando ingredientes conocidos y fácilmente disponibles.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la inhibición de la enzima PDE10 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en la presente memoria. Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. De acuerdo con esto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 1d de acuerdo con la invención. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

El compuesto 1d de acuerdo con la invención, se puede formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para fármacos que se administran por vía sistémica.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1.990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 1d como el principio activo en mezcla íntima con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, portador o diluyente que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración oral, tópica (por ejemplo, vía una pulverización nasal, colirios o vía una crema, gel, champú o similar), rectal o percutánea, por inyección parenteral o por inhalación, tal como una pulverización nasal. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos normales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones o portadores sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, se prefiere la administración oral y los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas en cuyo caso se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, tensioactivos para ayudar a la

solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones de forma sólida que se destinan a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, dichos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un tratamiento spot-on, como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas ya mencionadas en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La forma farmacéutica unitaria como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son los comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas y múltiples segregados de los mismos.

Puesto que el compuesto 1d de acuerdo con la invención es administrable por vía oral, son especialmente ventajosas las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos auxiliares para administración oral.

Para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad del compuesto 1d en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas hidroxialquil-sustituidas, por ejemplo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. También los co-disolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de compuesto 1d de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

La dosis exacta y la frecuencia de administración de compuesto 1d usadas dependen de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, sexo, extensión de la enfermedad y estado físico general del paciente particular así como otra medicación que esté tomando el individuo, como es conocido para los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser disminuida o aumentada dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe el compuesto 1d de la invención inmediata.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del principio activo, y de 1 a 99,95% en peso, preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, más preferiblemente de 50 a 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

La cantidad de compuesto 1d que se puede combinar con un material portador para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo de administración particular. Sin embargo, como una guía general, las dosis unitarias adecuadas para el compuesto 1d de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferiblemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1.000 mg del compuesto 1d activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces al día, pero preferiblemente 1 ó 2 veces al día, de manera que la dosis total para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso de individuo por administración. Una dosis preferida es 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso de individuo por administración y dicho tratamiento se puede extender durante una serie de semanas o meses, y en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que se esté tratando; el tiempo y la vía de administración, la velocidad de excreción, otros fármacos que hayan sido administrados previamente y la gravedad de la enfermedad particular que experimenta tratamiento, como es entendido por los expertos en el área.

Una dosis típica puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg o 1 mg a aproximadamente 300 mg tomado una vez al día o múltiples veces al día o una cápsula o comprimido de liberación controlada tomado una vez al día y conteniendo un contenido proporcionalmente mayor de principio activo. El efecto de liberación controlada se puede obtener mediante materiales para cápsulas que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que liberan lentamente por presión osmótica o por cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

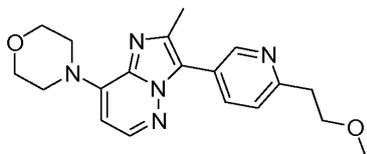
Puede ser necesario usar dosis fuera de estos intervalos en algunos casos como será evidente para los expertos en la materia. Además, se observa que el clínico o médico tratante conocerá cómo y cuándo empezar, interrumpir,

ajustar o terminar el tratamiento junto con la respuesta individual del paciente.

Como ya se mencionó, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuesto 1d de acuerdo con la invención y otro u otros fármacos más para uso como medicamento o para uso en el tratamiento, la prevención, el control, mejora o reducción de riesgo de enfermedades o afecciones para las que el compuesto 1d o los otros fármacos pueden tener utilidad también. También se considera el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento, así como el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento en el tratamiento, la prevención, el control, mejora o reducción de riesgo de enfermedades o afecciones para las que el compuesto 1d o los otros fármacos pueden tener utilidad. La presente invención también se refiere a una combinación de compuesto 1d de acuerdo con la presente invención y un agente farmacéutico adicional. La presente invención también se refiere a dicha combinación para uso como una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) compuesto 1d de acuerdo con la presente invención y (b) un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, el tratamiento o la prevención de la cual se ve afectado o facilitado por el efecto de los inhibidores de PDE10, en particular inhibidores de PDE10A. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto se pueden combinar en una preparación única junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables o cada uno puede presentarse en una preparación separada junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención. En los ejemplos a continuación, los puntos de fusión indicados para el compuesto 1 y las diferentes sales y formas de solvato del mismo se registraron en un MTDSC Q1000 de TA-Instruments provisto de una unidad de refrigeración RCS usando los parámetros indicados a continuación.

Ejemplo 1. Preparación de formas de sal y solvato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1)



Compuesto 1 (DSC: p. f. = 132,4°C)

Formación de la sal de hidrocloreto de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1a):

A una disolución agitada de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente internacional WO 2011/051342) (0,5 g, 1,41 mmoles) en 2-butanona (7,50 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (1 N, 1,27 ml, 1,27 mmoles). Se concentró la mezcla a vacío hasta sequedad a 50°C, después se añadió 2-butanona (7,50 ml). Se observó la formación de un sólido blanco y se agitó además la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se separó por filtración el sólido y se secó durante la noche a 50°C para proporcionar compuesto 1a (0,397 g, 72%) como un sólido blanco.

Sal de hidrocloreto (.HCl) (DSC: p. f. = 164,8°C con descomposición).

Formación de la sal de maleato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1b):

A una mezcla de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente internacional WO 2011/051342) (1,00 g, 2,83 mmoles) y ácido (Z)-2-butenodioico (344,85 mg, 2,97 mmoles), se añadió 1-metoxi-2-propanol (15,00 ml) y se calentó la mezcla a 40°C, después se dejó enfriar a 0°C y se agitó durante la noche a 0°C. Se observó precipitación, con formación de sólidos muy finos, proporcionando la mezcla de reacción un aspecto casi lechoso. Una pequeña cantidad de estos sólidos se reservó y se usó con posterioridad como material de simiente (véase a continuación). Se calentó la mezcla a 50°C. El disolvente se evaporó parcialmente a un volumen de 10 ml y se sembró la mezcla de reacción con sólidos originales a 45°C. Se continuó con agitación a 45°C durante 4 horas, después a 40°C durante 2 horas y se continuó a 20°C durante la noche. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó una vez con una cantidad muy pequeña de propilenglicol monometil éter (PGME) y una vez con metil terc-butil éter (MTBE) y se secó durante la noche a 45°C para proporcionar compuesto 1b (850 mg, 64%) como un sólido blanco a ligeramente amarillo. Sal de maleato (.C₄H₄O₄) (DSC: p. f. = 113,8°C).

Formación del hidrato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1c):

Para la preparación del hidrato, se usaron dos procedimientos diferentes:

a) se añadió agua (2 ml) a la 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina sólida (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente internacional WO 2011/051342) (20 mg) y se dejó que se formara suspensión a 70°C durante 30 min. Se apagó el calor y se dejó que la mezcla de disolución continuara formando suspensión a temperatura ambiente durante 3 días.

- 5 b) se añadió agua (4 ml) a la 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina sólida (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente internacional WO 2011/051342) (200 mg) y se permitió que se formara suspensión a temperatura ambiente durante 5 días.

Se separó por filtración después el producto y se secó para proporcionar el hidrato como un sólido. Monohidrato (.H₂O) (DSC: deshidratación entre aproximadamente 55-90°C seguido por fusión a 132,9°C).

- 10 Formación de la sal de monofosfato de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (compuesto 1d):

Se calentó para hacer hervir a reflujo una mezcla agitada de 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente internacional WO 2011/051342) (1 g, 2,83 mmoles), ácido fosfórico (0,342 g, disolución acuosa al 85% en peso) y un volumen pequeño de una mezcla de etanol/1-butanol al 50/50 v/v (2 ml). Se añadió en pequeñas porciones una cantidad adicional de la mezcla de disolvente de etanol/1-butanol 50/50 (hasta un total de 14,65 g de la mezcla de disolvente) a la mezcla de reacción calentada a reflujo, hasta que se obtuvo una disolución clara. Se dejó enfriar la disolución resultante desde la temperatura de reflujo a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos. Se observó formación de un sólido, que se filtró para dar como resultado 5 g de un material húmedo que se secó a vacío durante aproximadamente 2 horas a 50°C, durante 72 horas a temperatura ambiente y durante 4 horas a 50°C para proporcionar compuesto 1d como un sólido cristalino (1 g, 78%). Sal de fosfato (.H₃PO₄) (DSC: p. f. =165,1°C con descomposición).

Ejemplo 2. Caracterización de compuesto 1 (forma de base libre) y la sal de fosfato de compuesto 1 (compuesto 1d).

- 25 Los resultados de la caracterización por espectrometría infrarroja (IR), difracción de rayos X de polvo (XRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y características de sorción dinámica de vapor (DVS) (todos por sus siglas en inglés) para compuesto 1 (forma de base libre) y la sal de fosfato de compuesto 1 (compuesto 1d) se describen a continuación.

Reflectancia total microatenuada (microATR)

Se analizó cada muestra usando un accesorio de microATR adecuado como se describe a continuación.

número de barridos:	32
resolución:	1 cm ⁻¹
longitud de onda:	4.000 a 400 cm ⁻¹
aparato:	Espectrómetro FTIR Thermo Nexus 670
corrección de referencia:	sí
detector:	DTGS con ventanas de KBr
divisor de haz:	Ge sobre KBr
accesorio micro ATR:	Harrick Split Pea con cristal de Si

- 30 El espectro IR del compuesto 1 (forma de base libre), es como se representa sustancialmente en la Figura 1a y refleja los modos de vibración de la estructura molecular del compuesto.

Se caracterizó compuesto 1 mediante un espectro FTIR con bandas de absorción típicas a 1.591, 1.545, 1.483, 1.458, 1.443, 1.389, 1.377, 1.361, 1.325, 1.311, 1.268, 1.254, 1.175, 1.119, 1.102, 1.071, 1.033, 990, 928, 849, 804, 745, 661, 585 y 563 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹.

- 35 El espectro IR del compuesto 1d (la sal de fosfato de compuesto 1) es como se representa sustancialmente en la Figura 1b y no contiene bandas correspondientes a la base libre. El espectro refleja los modos de vibración de la estructura molecular del compuesto y muestra la presencia de bandas características para sal de fosfato.

- 40 El compuesto 1 se caracteriza por un espectro FTIR con bandas de absorción típicas a aproximadamente 1.589, 1.552, 1.318, 1.275, 1.250, 1.120, 1.108, 1.095, 1.064, 1.031, 996, 964, 931, 849, 827, 795, 740, 595, 581, 563, 502 y 478 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹.

XRD de polvo

Se llevó a cabo análisis de difracción de rayos X de polvo (XRPD) en un difractómetro Philips X'PertPRO MPD PW3050/60 con generador PW3040. El instrumento estaba provisto de un tubo de rayos X de Cu LFF PW3373/10. El compuesto se extendió sobre un soporte para muestras de fondo cero.

5 Parámetros del instrumento

voltaje del generador:	45 kV
amperaje del generador:	40 mA
geometría:	Bragg-Brentano
fase:	fase hilador

Condiciones de la medición

modo de barrido:	continuo
intervalo de barrido:	2 θ 3 a 50°
tamaño de paso:	0,0167°/paso
duración del cómputo:	29,845 s/paso
tiempo de revolución del hilador:	1 s
tiempo de radiación:	CuKα

Recorrido del haz incidente		Recorrido del haz difractado	
rendija divergencia program.:	15 mm	apantallamiento anti-dispersión extenso:	+
rendija Soller:	0,04 rad	rendija Soller:	0,04 rad
máscara del haz:	15 mm	filtro Ni:	+
rendija anti-dispersión:	1°	detector:	X'Celerator
cuchilla del haz:	+		

10 El patrón de difracción de polvo de rayos X de compuesto 1 es como se representa sustancialmente en la Figura 2a y muestra picos de difracción sin la presencia de un halo, que indica que este compuesto está presente como un producto cristalino. El patrón de difracción de rayos X del compuesto 1d (la sal de fosfato de compuesto 1) es como se representa sustancialmente en la Figura 2b y muestra picos de difracción sin la presencia de un halo, que indica que este compuesto está presente como un producto cristalino, que no contiene base libre.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

15 Se transfirió una muestra de aproximadamente 3 mg del compuesto a un recipiente para muestras de TA-Instrument de aluminio clásico. Se cerró el recipiente para muestras con la cubierta apropiada y se registró la curva DSC en un MTDSC Q1000 de TA-Instruments provisto de una unidad de refrigeración RCS usando los siguientes parámetros:

temperatura inicial:	25°C
velocidad de calentamiento:	10°C/min
temperatura final:	300°C
flujo de nitrógeno:	50 ml/min

Se encontró que el compuesto 1 funde a 132,4°C con un calor de fusión de 96 J/g y que el compuesto 1d (la sal de fosfato de compuesto 1) funde con descomposición a aproximadamente 165,1°C.

Termogravimetría (TGA)

20 Se transfirió una muestra del compuesto a un recipiente para muestras de aluminio. Se registró la curva TG en un termogravímetro Q500 de TA Instruments usando los siguientes parámetros:

temperatura inicial: temperature ambiente
 velocidad de calentamiento: 20°C/min
 factor de resolución: 4
 condición final: 300°C o <80 [% (p/p)]

Para el compuesto 1, se registró una pérdida de peso de 0,17% en la región de temperatura de temperatura ambiente hasta 125°C y de 0,16% entre 125 y 190°C. Se observó pérdida de peso adicional por encima de 190°C.

5 Para el compuesto 1d (la sal de fosfato de compuesto 1), se observó una pérdida de peso de 0,29% en la región de temperatura desde temperatura ambiente hasta 150°C y se observó una pérdida de peso de 7,5% entre 150 y 200°C.

Adsorción-Desorción

10 Se transfirió una muestra de compuesto (aproximadamente 7 mg de compuesto 1 y aproximadamente 12 mg en el caso de compuesto 1d (la sal de fosfato de compuesto 1)) a un modelo DVS-Advantage de sorción de vapor dinámica SMS y se registró el cambio de peso con respecto a la humedad atmosférica a 25°C usando los siguientes parámetros (HR significa humedad relativa):

secado: 60 min., en nitrógeno seco a 25°C
 equilibrio: ≤0,01%/min., durante min.: 15 min y máx: 60 min.
 puntos de medición HR (%):
 primera serie: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5
 segunda serie: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 0

15 Durante la etapa de secado inicial, se registró una pérdida de peso de 0,06% para compuesto 1. El producto no presentó comportamiento higroscópico y se mantuvo la misma forma física durante el ensayo. Durante la etapa de secado inicial, se registró una pérdida de peso de 0,3% para compuesto 1d (la sal de fosfato de compuesto 1). El producto no presentó comportamiento higroscópico y se mantuvo cristalino durante el ensayo. No se observó disociación de la sal.

Solubilidad de la forma cristalina de compuesto 1 (base libre anhidra) y la sal de fosfato de compuesto 1 (compuesto 1d):

20 Se equilibró un exceso de compuesto 1 (base libre anhidra) o de compuesto 1d (sal de fosfato de compuesto 1), respectivamente con el disolvente a 20°C durante al menos 24 horas. Después de eliminar el compuesto no disuelto (filtro de 0,45 µm Millex LCR), se determinó la concentración en la disolución usando espectrometría UV. Se midió el pH de la disolución. Los resultados se presentan en las tablas 2a y 2b a continuación.

Tabla 2a. Solubilidad como una función del pH a 20°C de compuesto 1 (base libre anhidra).

Disolvente	Solubilidad (mg/ml) de compuesto 1	pH de la disolución
agua	0,009	8,7
HCl 0,1 N	2,5	2,5
HCl 0,01 N	0,32	3,0
tampón de citrato-NaOH-HCl pH 2	0,61	2,9
tampón de citrato-NaOH pH 5	0,012	5,0
tampón de fosfato pH 7	0,008	7,0
tampón de borato-KCl-NaOH pH 9	0,009	8,9
tampón de fosfato-NaOH pH 12	0,008	11,9
NaOH 0,1 N	0,008	12,9

Tabla 2b. Solubilidad como una función de pH a 20°C de compuesto 1d (sal de fosfato de compuesto 1).

Disolvente	Solubilidad (mg/ml) de compuesto 1d	pH de la disolución
agua	9,7	2,6
HCl 0,1 N	46,0	2,1
HCl 0,01 N	11,9	2,5
tampón de citrato-NaOH-HCl pH 2	20,2	2,5
tampón de citrato-NaOH pH 5	0,14	4,9
tampón de fosfato pH 7	0,09	6,8
tampón de borato-KCl-NaOH pH 9	0,10	7,4
tampón de fosfato-NaOH pH 12	0,10	11,2
NaOH 0,1 N	0,10	12,5

Velocidad de Disolución Intrínseca (VDI) de compuesto 1 (base libre anhidra), compuesto 1d (sal de fosfato de compuesto 1) y compuesto 1c (forma monohidratada de compuesto 1) prensados como gránulos miniaturizados.

5 Se realizaron mediciones de velocidad de disolución usando ± 5 mg de compuesto 1 (base libre anhidra), compuesto 1d (sal de fosfato) o compuesto 1c (forma monohidratada), respectivamente comprimidos como gránulos (de área $0,0754 \text{ cm}^2$) fabricados en un sistema de compresión Mini-IDR™ (de pION) con una compresión de 4,0 MPa (40 bar) durante 1 min. Se midió la velocidad de disolución intrínseca usando un sistema DISS Profiler™ que consistía en tanto un mini-baño como sondas de fibra óptica UV (5 mm de paso óptico) conectadas a un espectrofotómetro de haz de fotodiodos (PDA, por sus siglas en inglés) (de pION Inc). Se puso cada gránulo preparado en recipientes individuales. Se realizó el ensayo de disolución intrínseca usando HCl 0,01 M (20 ml) mantenido a $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ con una velocidad de agitación de 10,5 rad/s (100 rpm). Se realizaron las mediciones de concentración usando detección UV a 326 nm.

10 Se calculó la velocidad de disolución intrínseca (VDI) dividiendo la velocidad de disolución por el área de exposición del gránulo ($0,0754 \text{ cm}^2$). Los resultados se muestran en la tabla 2c a continuación.

Tabla 2c. Promedio (VDI) para compuesto 1 (base libre), compuesto 1d (sal de fosfato) y compuesto 1c (forma monohidratada) en HCl 0,01 M a 10,5 rad/s (100 rpm) (en que n representa el número de recipientes).

Compuesto	n	VDI ($\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$)
1 (base libre)	2	0,8170
1d (sal de fosfato)	3	2,5172
1c (forma monohidratada)	2	1,1011

20 El compuesto 1d (sal de fosfato) mostró una velocidad de disolución intrínseca rápida en HCl 0,01 M comparado con los compuestos 1 y 1c (formas de base libre e hidratada, respectivamente). Los valores de absorbancia medidos para la forma de fosfato después de disolución de 5 min., estuvieron por encima del límite del detector UV. Los gránulos de compuesto 1d (sal de fosfato) se disolvieron totalmente en 10 min. Los gránulos de los compuestos 1 y 1c (formas de base libre e hidratada, respectivamente) mostraron similares velocidades del perfil de disolución intrínseca. Los comprimidos empezaron a romperse después de 20 minutos de disolución. El compuesto 1d (sal de fosfato) mostró el valor de VDI mayor (es decir, $2,52 \text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$). Las formas de base libre (compuesto 1) e hidratada (compuesto 1c) presentaron VDI inferiores con valores similares (es decir, 0,82 y $1,10 \text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$).

25 Basándose en los resultados anteriores *in vitro*, el compuesto 1d, es decir la sal de fosfato de compuesto 1, constituye una forma de sal ventajosa de compuesto 1, con una solubilidad mucho mayor comparado con la de la forma de base libre anhidra (compuesto 1) y una velocidad de disolución intrínseca mayor comparado con la de ambos, los compuestos 1 y 1c (la forma de base libre anhidra y la monohidratada, respectivamente). Adicionalmente, el compuesto 1d constituye una forma sólida de fabricabilidad escalable robusta, que permite el control reproducible

30

- 5 de la estequiometría en la formación de sal, al tiempo que la formación de los compuestos 1a y 1c (sal de hidrócloruro (.HCl) y la forma hidratada (.H₂O) de compuesto 1, respectivamente) no permite el control reproducible de la estequiometría cuando se extrapola. Finalmente, el punto de fusión medido para el compuesto 1d (DSC, p. f. = 165,1°C) es mayor que el medido para el compuesto 1b, es decir la forma de sal de maleato del compuesto 1, (DSC, p. f. = 113,8°C) que puede proporcionar mayor resistencia a fenómenos potenciales de disociación de la sal en la manipulación mecánica y la formulación durante la producción y/o en el almacenaje del producto formulado.

Ejemplos de composición previstos

“Principio activo” como se usa por todos estos ejemplos se refiere a compuesto 1d. Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos

Principio activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	ad 200 mg

10 2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 1 mililitro contiene 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua ad 1 ml.

3. Inyectable

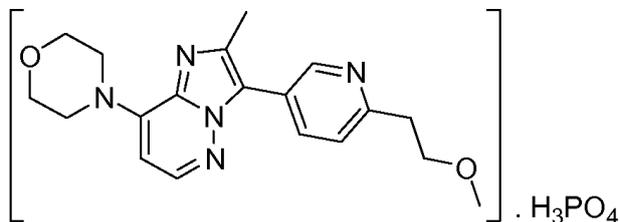
- 15 Se prepara una composición parenteral por agitación de 1,5% en peso de principio activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

Principio activo	5 a 1.000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	ad 100 g

REIVINDICACIONES

1. Una sal de fosfato de fórmula:



2. Una composición farmacéutica que comprende:

- 5 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de fosfato como se define en la reivindicación 1 y
 (b) al menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. La sal de fosfato como se define en la reivindicación 1, para uso como medicamento.
4. La sal de fosfato, como se define en la reivindicación 1, o la composición farmacéutica como se define en la
 10 reivindicación 2, para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de: trastornos psicóticos, psicosis inducida por fármacos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos neurodegenerativos, trastornos o afecciones que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o el conocimiento, trastornos por adicción a fármacos y dolor o de un trastorno metabólico.
5. La sal de fosfato o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el trastorno
 15 psicótico se selecciona del grupo que consiste en: esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.
6. La sal de fosfato como se define en la reivindicación 1, junto con un agente farmacéutico adicional para uso en el
 tratamiento o la prevención de una afección como se cita en la reivindicación 4 ó 5.
7. Uso de la sal de fosfato, como se define en la reivindicación 1, o la composición farmacéutica como se define en
 20 la reivindicación 2, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de: trastornos psicóticos, psicosis inducida por fármacos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos neurodegenerativos, trastornos o afecciones que comprenden como un síntoma una deficiencia en la atención y/o el conocimiento, trastornos de adicción a fármacos y dolor o de un trastorno metabólico.
8. Uso según la reivindicación 7, en el que el trastorno psicótico se selecciona del grupo que consiste en:
 25 esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.
9. Un procedimiento para preparar la sal de fosfato según se define en la reivindicación 1, que comprende la etapa
 30 de hacer reaccionar 3-[6-(2-metoxietil)-3-piridinil]-2-metil-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-b]piridazina con ácido fosfórico en presencia de un disolvente adecuado.
10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente es un alcohol o una mezcla de dos o más
 alcoholes.
11. El procedimiento según la reivindicación 9 ó 10, en el que el disolvente se selecciona de: metanol, etanol,
 propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, terc-butanol y mezclas de los mismos.
12. Un procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica según se define en la reivindicación 2,
 35 caracterizado por que un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de fosfato como se define en la reivindicación 1.
13. Un producto que comprende:
- (a) la sal de fosfato según se define en la reivindicación 1 y
- 40 (b) un agente farmacéutico adicional,
 como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de

una afección según se cita en la reivindicación 4 ó 5.

Figura 1a

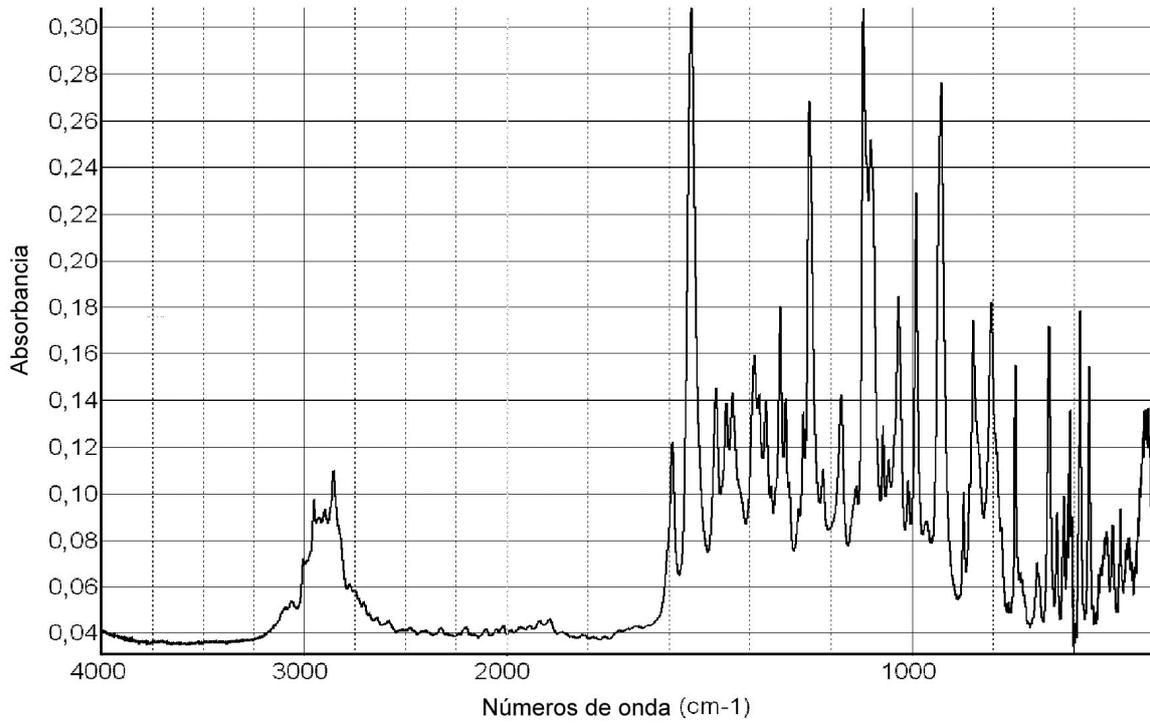


Figura 1b

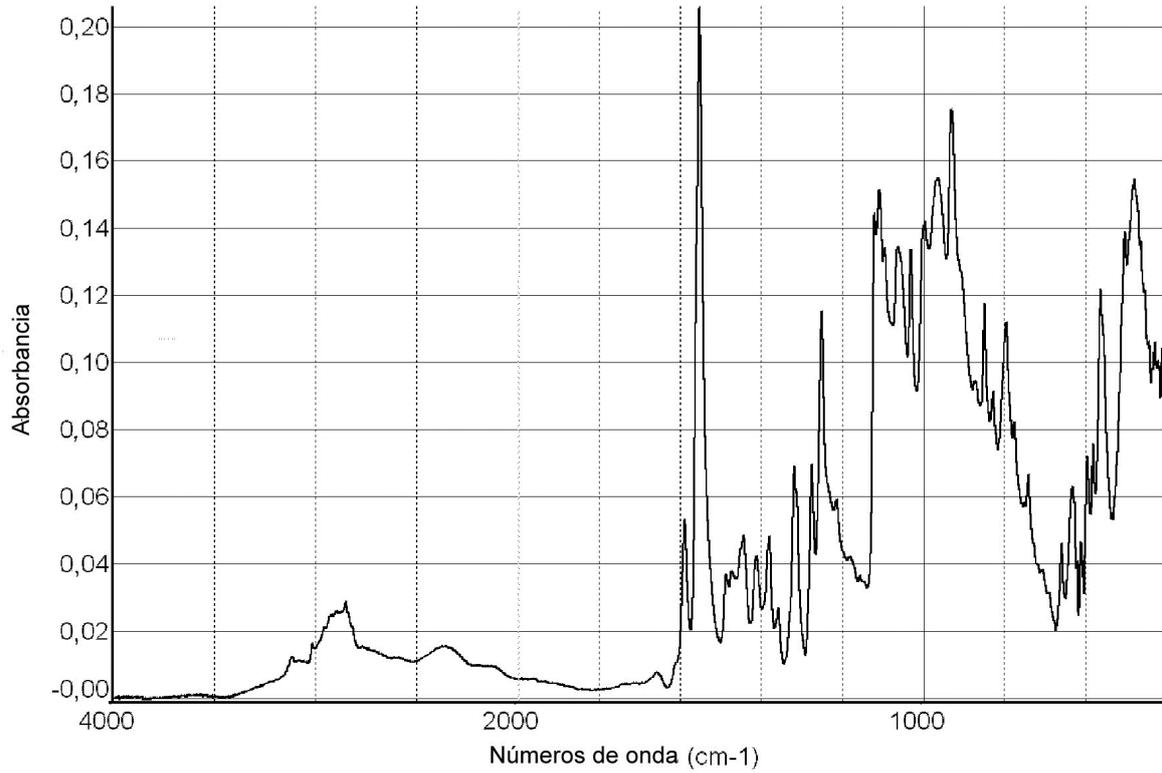


Figura 2a

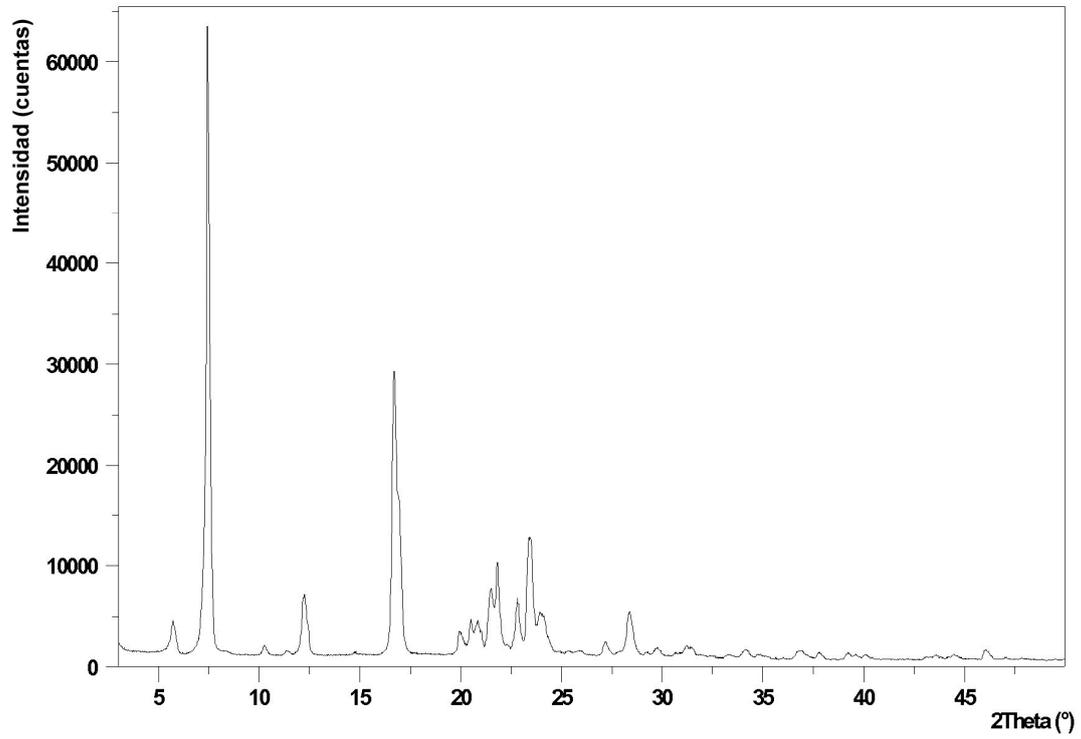


Figura 2b

