

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05117551 00000000 Folios: 161
Fecha (GMD): 2005-11-21 14:14:52
Tramite : 011 PCT-PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 84,199
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2005

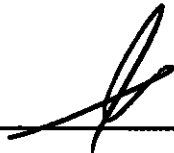
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MERCEDES ROSALES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45224611	03/11/2005	1,543,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SDN: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**DERIVADOS DE CARBOSTIRILO Y ESTABILIZANTES DEL ESTADO DE ÁNIMO
PARA TRATAR TRASTORNOS DEL MISMO**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de carbostirilo que actúan como estabilizantes del sistema dopamina-serotonina combinados con estabilizantes del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona métodos para tratar trastornos del estado de ánimo tales como trastornos bipolares con o sin características psicóticas, manías o episodios mixtos utilizando las composiciones de la presente invención o al administrar separadamente estos derivados de carbostirilo y estabilizantes del estado de ánimo. Los derivados de carbostirilo de la presente invención incluyen pero no se limitan a aripiprazol y metabolitos de los mismos, tales como deshidroaripiprazol. Los estabilizantes del estado de ánimo incluyen, pero no se limitan a litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam y clonazepam.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El número de personas con trastornos del estado de ánimo, tal como trastorno bipolar con o sin características psicóticas, manías o episodios mixtos se incrementa cada año

por numerosas razones. Desde el período de 1950, se han desarrollado medicamentos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo imipramina, desipramina, amitriptilina, etc.) que actúan para inhibir la recaptación de monoamina. Con frecuencia se utilizan para tratar pacientes que padecen de trastornos del estado de ánimo. No obstante, estos medicamentos tienen efectos secundarios tales como los siguientes: boca seca, ojos con opacidad, disuria, estreñimiento, alteraciones en el reconocimiento y similares debido a la actividad anticolinérgica; efectos secundarios cardiovasculares tales como hipotensión ortostática, taquicardia y similares en base en la actividad antagonista del receptor adrenérgico α_1 ; efectos secundarios tales como sedación, incremento en el peso corporal y similares, en base en la actividad antagonista del receptor H_1 de histamina.

Aunque los trastornos del estado de ánimo que incluyen al trastorno bipolar con o sin características psicóticas, manía o episodios mixtos son enfermedades heterogéneas y las causas de estas enfermedades no se han comprendido por completo, es probable que las anormalidades del sistema nervioso central monoaminérgicas causadas por serotonina, noradrenalina y dopamina y similares, y la anormalidad de diversas hormonas y péptidos así como diversos estresantes son causas de depresión y diversos trastornos del estado de ánimo adicionales (Kubota Masaharu et al.: "RINSHOU

SEISHIN IGAKU" Vol. 29, pp. 891-899, (2000)). Por estas razones, aunque se han utilizado medicamentos estabilizantes del estado de ánimo tales como litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam y clonazepam, estos medicamentos no siempre son eficaces para tratar a todos los pacientes.

Los ensayos terapéuticos nuevos involucran politerapia (tratamientos combinados) propuestos utilizando un medicamento antipsicótico atípico tal como olanzapina o quetiapina, los cuales son agentes para tratar esquizofrenia (medicamento antipsicótico) junto con un medicamento estabilizante del estado de ánimo tal como valproato, litio o divalproex ((Arch. Gen. Psychiatry, 2002 Jan. 59:1):62-69; J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002, Oct;41(10):1216-23.)).

Además, los medicamentos antipsicóticos atípicos disponibles comercialmente tienen problemas importantes en relación a su seguridad. Por ejemplo, clozapina, olanzapina y quetiapina incrementan el peso corporal e incrementan el riesgo de diabetes mellitus (Newcomer, J. W. (Supervised Translated by Aoba Anri): "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 5, pp 911-925, (2002), Haupt, D. W. and Newcomer, J. W. (Translated by Fujii Yasuo and Misawa Fuminari): "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 5, pp. 1063-1082, (2002)). De hecho, se han emitido en Japón advertencias de seguridad urgentes en relación a

hiperglucemia, cetoacidosis diabética y coma diabética causado por olanzapina y quetiapina, lo que indica que estos medicamentos se someten a contraindicación de dosificación en pacientes con diabetes mellitus y pacientes que tienen anamnesia de diabetes mellitus. La risperidona provoca incrementos en las concentraciones séricas de prolactina y producen efectos secundarios extrapiramidales a dosificaciones altas. La ziprasidona incrementa el riesgo de arritmia grave en base en la acción de prolongación cardio-QTc. Además, la clozapina induce agranulocitosis de manera que el uso clínico de la misma está limitado con restricción (van Kammen, D. P. (Compiled under Supervision by Murasaki Mitsuroh) "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 4, pp 483-492, (2001)).

En consecuencia lo que se necesitan son composiciones nuevas útiles para tratar trastornos del estado de ánimo, particularmente trastornos bipolares con o sin características psicóticas, episodios de manía o mixtos, los cuales sean eficaces y no provoquen los efectos secundarios perjudiciales relacionados con los compuestos de la técnica anterior.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención resuelve los problemas descritos en lo anterior al proporcionar composiciones y métodos novedosos para utilización de estas composiciones para tratar trastornos del estado de ánimo, particularmente

trastornos bipolares que incluyen per que no se limitan al trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno bipolar con o sin características psicóticas y manía, manía aguda, depresión bipolar o episodios mixtos.

La presente invención proporciona soluciones a los problemas mencionados antes y demuestra que los trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y manías se pueden tratar eficazmente al administrar a un paciente con dicho trastorno una composición que comprende por lo menos un derivado de carbostirilo que es un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en combinación con por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable. Un derivado de carbostirilo preferido de la presente invención que es un estabilizante del sistema dopamina-serotonina es aripiprazol o un metabolito del mismo. Otro derivado de carbostirilo preferido de la presente invención que es un estabilizante del sistema dopamina-serotonina es un metabolito de aripiprazol denominado deshidroaripiprazol, también conocido como OPC-14857. Otros de tales metabolitos de aripiprazol incluidos dentro de la presente invención se muestran en la figura 8. Los metabolitos de aripiprazol preferidos se muestran en la figura 8 indicados por las siguientes designaciones: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

El aripiprazol, también denominado como 7-{4-[4-

(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona es un carbostirilo y es útil para tratar esquizofrenia (JP-A-2-191256, Patente de E.U.A. número 5,006,528). El aripiprazol también se conoce como 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo, Abilify, OPC-14597, OPC-31 y BMS-337039. El aripiprazol posee actividad agonista del recepto 5-HT_{1A} y se sabe que es un compuesto útil para tratar tipos de depresión y depresión refractaria tal como depresión endógena, depresión mayor, melancolía y similar (WO 02/060423A2; Jordan et al., Solicitud de Patente de E.U.A. 2002/0173513A1)). El aripiprazol tiene actividad como un agonista en los receptores de serotonina y los receptores de dopamina, y actúan como un agonista o agonista parcial en el receptor 5HT_{1A} de serotonina y como un agonista o agonista parcial en el receptor D₂ de dopamina. El aripiprazol es un estabilizante del sistema dopamina-serotonina. Se incluyen dentro del alcance de la presente invención metabolitos de aripiprazol. Uno de tales metabolitos de aripiprazol se denomina deshidroaripiprazol. Otros de tales metabolitos de aripiprazol incluidos dentro de la presente invención se muestran en la figura 8. Los metabolitos preferidos se muestran en la figura 8, indicados por las siguientes designaciones: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

Por lo menos un estabilizante del estado de ánimo

utilizado en la presente invención incluye, per no se limita a los siguientes: litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam y clonazepam.

Las composiciones novedosas de la presente invención comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante de sistema dopamina-serotonina y de por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable y que se pueden combinar en una forma de dosificación, por ejemplo una píldora. De manera alternativa, el derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo pueden estar en forma de dosificación separadas, cada una en un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se administran a un paciente con un trastorno del estado de ánimo, como un trastorno bipolar o manía, en una cantidad de régimen de dosis eficaz para tratar el trastorno del estado de ánimo.

En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición útil para tratar un trastorno del estado de ánimo.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición útil para tratar un trastorno del estado de ánimo, en donde el trastorno del estado de ánimo es un

trastorno bipolar.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición útil para tratar un trastorno del estado de ánimo, en donde el trastorno del estado de ánimo es manía.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es aripiprazol o un metabolito del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en donde el derivado carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina es un metabolito de aripiprazol y es OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar

una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo, en donde el derivado de carbostirilo es deshidroaripiprazol.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo en donde el trastorno del estado de ánimo es un trastorno bipolar.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo en donde el trastorno del estado de ánimo es manía.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del

estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable y una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo junto con un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es aripiprazol o un metabolito del mismo.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es aripiprazol o un metabolito del mismo, y una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es un metabolito de aripiprazol es deshidroaripiprazol (OPC-14857), DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 o DCPD.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es un metabolito de aripiprazol y es deshidroaripiprazol (OPC-14857), DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 o DCPD, y una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del

estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno del estado de ánimo es un trastorno bipolar.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo y con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable y una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno del estado de ánimo es un trastorno bipolar.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno del estado de ánimo es manía.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar

un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable de una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno del estado de ánimo es manía.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración separada a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable y una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un

portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo junto con un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es aripiprazol o un metabolito del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es un metabolito de aripiprazol y es OPC-14857, DM-1458, D,-1451, DM-1452, DM-1454 o DCPD.

Estos y otros objetos, ventajas y usos de la presente invención se volverán evidentes por si mismos para una persona habitualmente experta en la técnica después de la lectura de la descripción detallada de las modalidades preferidas y las reivindicaciones anexas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es el termograma termogravimétrico/diferencial del hidrato A de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 4.

La figura 2 es el espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, TMS) del hidrato A de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 4.

La figura 3 es el diagrama de difracción de rayos X en polvo del hidrato A de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 4.

La figura 4 es el espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, TMS) de los cristales B anhidros de aripiprazol que se obtienen en el ejemplo 1.

La figura 5 es el diagrama de difracción de rayos X en polvo de los cristales B anhidros de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo 1.

La figura 6 es el termograma termogravimétrico/diferencial del hidrato de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 3.

La figura 7 es el diagrama de difracción de rayos X en polvo de hidrato de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 3.

La figura 8 es una representación esquemática de las estructuras químicas de aripiprazol y metabolitos de los mismos. Algunos de los metabolitos se pueden formar a través

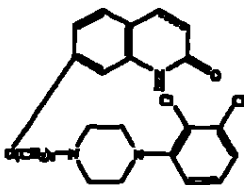
de otras vías posibles; por ejemplo DM-1431 se puede formar por N-desalquilación de DM-1451 y DM-1459.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La composición farmacéutica de la presente invención comprende un primer ingrediente que comprende un derivado de carbostirilo activo como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina, y un segundo ingrediente que comprende un estabilizante del estado de ánimo, en un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para tratar trastornos del estado de ánimo, que incluyen trastornos bipolares y manías.

La composición farmacéutica, el primer ingrediente

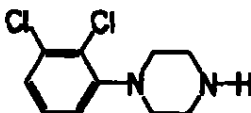
El primer ingrediente comprende un derivado de carbostirilo activo como un estabilizante del sistema sistema dopamina-serotonina. Tal derivado de carbostirilo tiene actividad como un agonista o agonista parcial en algunos receptores de serotonina y algunos receptores de dopamina, preferiblemente como un agonista o agonista parcial en el receptor de serotonina $5HT_{1A}$ y como un agonista o agonista parcial en el receptor de dopamina D_2 . Los derivados de carbostirilo se describen en la patente de E.U.A. número 5,006,528 y la solicitud de patente publicada de E.U.A. 2002/0173513A1. En una modalidad de la presente invención, se utilizan los derivados de carbostirilo representados por la siguiente fórmula (I):



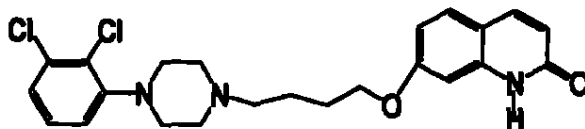
en donde la unión carbono-carbono entre las posiciones 3- y 4- en la estructura principal de carbostirilo es un enlace sencillo o doble.

En una modalidad preferida, esta actividad del derivado carbostirilo es como un agonista o agonista parcial en el receptor $5HT_{1A}$ y un agonista o agonista parcial en el subtipo de receptor D_2 de dopamina. En otra modalidad preferida, el derivado carbostirilo que se va a utilizar como un primer componente en la presente invención es aripiprazol, o un derivado metabólico del mismo. Los derivados metabólicos de aripiprazol incluyen, pero no se limitan a deshidroaripiprazol, también denominado OPC-14857. Otros derivados metabólicos de aripiprazol incluyen pero no se limitan a las estructuras químicas que se muestran en la figura 8 como OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

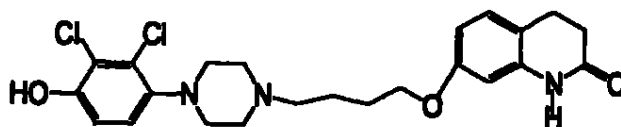
Las estructuras y nombre de metabolitos de aripiprazol que se muestran en la figura 8 se proporcionan en lo siguiente.



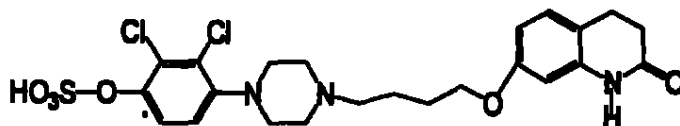
DCPP: 1-(2,3-diclorofenil)piperazina y N-2,3-diclorofenilpiperazina



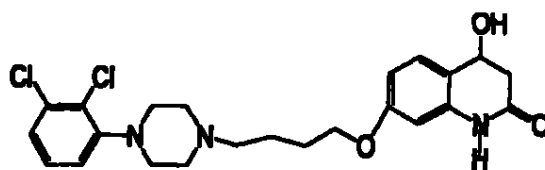
DM-14857, OPC-14857: 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-2-(1H)-quinolinona, también denominado como deshidroaripiprazol



DM-1451: 7-{4-[4-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2-(1H)-quinolinona e hidroxiaripiprazol

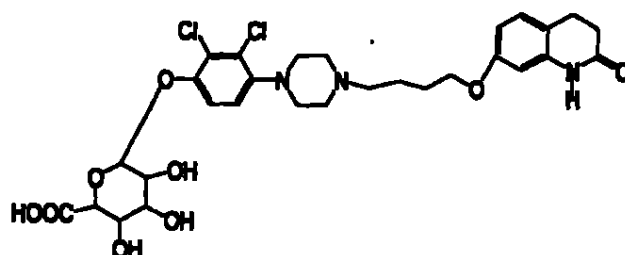


DM-1458: 2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-iloxi)-butil]-piperazin-1-il}-fenilsulfato e hidroxiaripiprazol sulfatado



DM-1452: 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-4-hidroxi-2-(1H)-quinolinona e

hidroxiaripiprazol de bencilo



DM-1454: DM-1454 es el glucurónido de DM-1451. Esta estructura también se conoce por los siguientes nombres:

ácido 1β -(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxy)-butil]-piperazin-1-il}-fenoxi)-D-glucopiaranurónico,

ácido 1β -(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxy)-butil]-piperazin-1-il}-fenil- β)-D-glucopiaranosidurónico,

1β -(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxy)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)- β -D-glucurónido,

ácido 1β -(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxy)-butil]-piperazin-1-il}-fenil- β)-D-glucurónico y aripiprazol glucurónido.

La totalidad de los derivados de carbostirilo mencionados en lo anterior se pueden utilizar como un primer componente en la práctica de la presente invención.

El aripiprazol, también denominado 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazínil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-

quinolinona, es un compuesto de carbostirilo útil como un ingrediente eficaz para tratar esquizofrenia (JP-A-2-191256, Patente de los Estados Unidos 5,006,528). El aripiprazol también se conoce como 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo, Abilify, OPC-14597, OPC-31 y BMS-337039. El aripiprazol posee actividad agonista de receptor 5-HT_{1A} y se conoce como un compuesto útil para tratar tipos de depresión y depresión refractaria, tales como depresión endógena, depresión mayor, melancolía y similares (WO 02/060423A2; Jordan et al., Solicitud de Patente de E.U.A. 2002/0173513A1). El aripiprazol tiene actividad como un agonista de los receptores de serotonina y receptores de dopamina y actúa como un agonista o agonista parcial en el receptor 5HT_{1A} de serotonina y como un agonista o agonista parcial en el receptor D₂ de dopamina.

El aripiprazol es un medicamento antipsicótico que tiene un mecanismo de acción nuevo el cual es diferente del de otros medicamentos antipsicóticos atípicos. Los medicamentos antipsicóticos típicos y atípicos disponibles actúan como antagonistas en los receptores D₂ de dopamina. En contraste, el aripiprazol actúa como un agonista parcial en el receptor D₂ de dopamina (Ishigooka Jyunya and Inada Ken: RINSHO SEISHIN YAKURI, vol. 4, pp 1653-1664, (2001); Burris, K. D. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp 381-389, (2002). Además de la acción de agonista parcial en los receptores D₂ de dopamina,

el aripiprazol tiene actividad como un agonista parcial en el receptor $H-HT_{1A}$ de serotonina así como una acción antagonista de receptores $5-HT_{2A}$ de serotonina. En consecuencia, el aripiprazol es un medicamento que pertenece a una categoría nueva denominados como estabilizantes del sistema dopamina-serotonina (estabilizante del sistema nervioso dopamina-serotonina (Burris, K. D. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp 381-389, 2002; Jordan, S-. et al., Eur. J. Pharmacol. 441, pp 137-140, 2002).

Métodos para preparar aripiprazol

El aripiprazol y los metabolitos de aripiprazol que se van a utilizar en la presente invención pueden estar en cualquier forma, por ejemplo, bases libres, polimorfismos de cualquier tipo de cristal, hidrato, sal (sales de adición de ácido, etc.), y similares. Entre estas formas, la forma preferida son los cristales B anhidros de aripiprazol.

Respecto al método de preparación de los cristales B anhidros de aripiprazol, por ejemplo, se preparan por calentamiento del hidrato A de aripiprazol como sigue.

Hidrato A de aripiprazol

El hidrato A de aripiprazol que tiene las propiedades psicoquímicas que se muestran en los incisos (1) - (5), como sigue:

(1) Tiene una curva endotérmica la cual es sustancialmente idéntica al análisis

térmico/termogravimétrico/diferencial (velocidad de calentamiento, 5°C/min) de una curva endotérmica que se muestra en la figura 1. Específicamente, se caracteriza por la aparición de un pico pequeño a aproximadamente 71°C y un pico endotérmico gradual alrededor de 60°C a 120°C.

(2) Tiene un espectro de RMN ^1H el cual es sustancialmente idéntico al espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , TMS) que se muestra en la figura 2. Específicamente, tiene picos característicos en 1.55-1.63 ppm (m, 2H), 1.68-1.78 ppm (m, 2H), 2.35-2.46 ppm (m, 4H), 2.48-2.56 ppm (m, 4H + DMSO), 2.78 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.97 ppm (t amplio, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.92 ppm (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.43 ppm (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.49 ppm (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04 ppm (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11-7.17 ppm (m, 1H), 7.28-7.32 ppm (m, 2H) y 10.00 ppm (s, 1H).

(3) Tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo el cual es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la figura 3. Específicamente, tiene picos característicos a $2\theta = 12.6^\circ$, 15.4° , 17.3° , 18.0° , 18.6° , 22.5° y 24.8° .

(4) Tiene bandas de absorción infrarrojas claras a 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

(5) Tiene un tamaño medio de partícula de 50 μm o menos.

Método para preparar hidrato A de aripiprazol

El hidrato A de aripiprazol se prepara al moler hidrato de aripiprazol convencional. Se pueden utilizar métodos de molido convencionales para moler el hidrato de aripiprazol convencional. Por ejemplo, el hidrato de aripiprazol convencional se puede moler en una máquina de molido. Se puede utilizar una máquina de molido utilizada ampliamente tal como un atomizador, un molino de vástagos, un molino de chorro o un molino de bolas. Entre estos se utiliza de manera preferible el atomizador.

Respecto a las condiciones específicas de molido cuando se utiliza un atomizador, se puede utilizar una velocidad rotacional de 5000-15000 rpm para el eje principal, por ejemplo, con una rotación de alimentación de 10-30 rpm y un tamaño de orificio de estarcido de 1-5 mm.

El tamaño medio de partícula del hidrato A de aripiprazol que se obtiene por molido normalmente puede ser de 50 μm o menos, preferiblemente 30 μm o menos. Se puede determinar el tamaño medio de partícula por el método de medición de tamaño de partícula descrito en lo siguiente.

Cristales B anhidros de aripiprazol

Los cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención tienen las propiedades fisicoquímicas que se proporcionan en los incisos (6) - (10) siguientes.

(6) Tiene un espectro de RMN ^1H el cual es

sustancialmente idéntico al espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , TMS) que se muestra en la figura 4. Específicamente, tienen picos característicos en 1.55-1.63 ppm (m, 2H), 1.68-1.78 ppm (m, 2H), 2.35-2.46 ppm (m, 4H), 2.48-2.56 ppm (m, 4H + DMSO), 2.78 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.97 ppm (t amplio, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.92 ppm (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.43 ppm (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.49 ppm (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04 ppm (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11-7.17 ppm (m, 1H), 7.28-7.32 ppm (m, 2H) y 10.00 ppm (s, 1H).

(7) Tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo el cual es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la figura 5. Específicamente, tiene picos característicos a $2\theta = 11.0^\circ$, 16.6° , 19.3° , 20.3° y 22.1° .

(8) Tiene bandas de absorción infrarrojas claras a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

(9) Muestran un pico endotérmico cerca de aproximadamente 141.5°C en un análisis térmico termogravimétrico/diferencial (velocidad de calentamiento, $5^\circ\text{C}/\text{min}$).

(10) Muestran un pico endotérmico cerca de aproximadamente 170.7°C en la calorimetría de exploración diferencial (velocidad de calentamiento, $5^\circ\text{C}/\text{min}$).

Cuando se requiere un tamaño de partícula pequeña

para la preparación sólida, tal como tabletas y otras formulaciones en dosis sólida que incluye por ejemplo formulaciones que funden instantáneamente, el tamaño medio de partícula preferiblemente es de 50 μm o menos.

Método para preparar cristales B anhidros de aripiprazol

Los cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención se prepara, por ejemplo, por calentamiento del hidrato A de aripiprazol mencionado antes a 90-125°C. El tiempo de calentamiento generalmente es de aproximadamente 3-50 horas, pero no se puede establecer de manera incondicional, debido a que difiere dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento se relacionan de manera inversa, de manera que, por ejemplo, cuando el tiempo de calentamiento es más prolongado, la temperatura de calentamiento es menor, y cuando la temperatura de calentamiento es mayor entonces el tiempo de calentamiento se acorta. Específicamente, si la temperatura de calentamiento del hidrato A de aripiprazol es 100°C, el tiempo de calentamiento puede ser de 18 horas o más, o preferiblemente de aproximadamente 24 horas. Si la temperatura de calentamiento de hidrato de aripiprazol A es de 120°C, por otra parte, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas. Los cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención se pueden preparar con certidumbre al calentar hidrato A de aripiprazol durante

aproximadamente 18 horas a 100°C y después calentarlo durante aproximadamente 3 horas a 120°C. Los cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención también se pueden obtener si el tiempo de calentamiento se extiende aún más, pero este método puede no ser económico.

Cuando no se requiere un tamaño de partícula pequeño para la formulación, por ejemplo cuando la sustancia medicamentosa se va a preparar para formulaciones en solución inyectable u oral (bucal), los cristales B anhidros de aripiprazol también se pueden obtener por el siguiente procedimiento.

Se preparan cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención, por ejemplo, al calentar cristales de aripiprazol anhidro convencionales a 90-125°C. El tiempo de calentamiento generalmente es de aproximadamente 3-50 horas, pero no se puede establecer de manera incondicional debido a que difiere dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento presentan una relación inversa, así que, por ejemplo, si el tiempo de calentamiento es más prolongado, la temperatura de calentamiento es menor y si el tiempo de calentamiento es más corto, entonces la temperatura de calentamiento es mayor. Específicamente, si la temperatura de calentamiento de los cristales de aripiprazol anhidros es de 100°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 4 horas, y si la