



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102225** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
C07D 241/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2009 12891	(72) Винахідник(и): Агаїне Чонгор Ева (HU), Цібула Ласло (HU), Шебьок Ференц (HU), Домань Дьйордь (HU), Грейнер Іштван (HU)
(22) Дата подання заявки: 13.05.2008	(73) Власник(и): РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., Gyomroi ut 19-21, H-1103 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.06.2013	(74) Представник: Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: P07 00339	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005012266 (A1), 10.02.2005 WO 2006082456 (A1), 10.08.2006 WO 03029233 (A1), 10.04.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.05.2007	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: HU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.01.2010, Бюл.№ 1	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2013, Бюл.№ 12	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/HU2008/000044, 13.05.2008	

(54) СОЛІ ПОХІДНИХ ПІПЕРАЗИНУ ЯК D₃/D₂-АНТАГОНІСТИ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується солей моногідрохлориду, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату *транс*-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну і/або до їхніх гідратів, і/або сольватів. До того ж, винахід належить до способу одержання солей і їхніх гідратів і/або сольватів, до їх застосування для лікування й/або запобігання станам, що вимагають модуляції дофамінового рецептора, та до фармацевтичних композицій, що їх включають.

UA 102225 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується нових солей транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, способів їх одержання, застосування їх для лікування та/або запобігання станам, при яких необхідна модуляція дофамінових рецепторів, і

фармацевтичних композицій, що їх включають.

Рівень техніки

Опис винаходу до угорського патенту No. P0302451 розкриває похідні (тіо)-карбамоїл-циклогексану, які є переважними лігандами дофамінових рецепторів D_3/D_2 -підтипу. Одна з особливих сполук, розкритих у цій роботі, що являє собою транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін, діє як антагоніст дофамінового рецептора, особливо, як антагоніст D_3/D_2 -рецептора й корисна для лікування й запобігання патологічним станам, що вимагають модуляції дофамінових рецепторів.

Загальною вимогою для фармацевтичних композицій є те, що активний агент, наявний у композиції, має відповідні фізичні, фізико-хімічні й хімічні властивості. Одна важлива властивість активного агента – це його розчинність, особливо його розчинність у воді. Якщо активний агент має незадовільну розчинність у воді, то, як правило, він має бути перетворений на форму, що має відповідні властивості з розчинності, наприклад сіль і/або сольват активного агента. Проте в разі солей і/або сольватів, лише фармацевтично прийнятні солі й/або сольвати активного агента можуть бути застосовані для одержання фармацевтичних композицій.

До того ж, для успішного синтезу в промислових масштабах, активний агент повинен мати властивості, які дозволяють легко з ним працювати й виробляти його у великому масштабі. В багатьох випадках, активний агент у вигляді неочищеного продукту витягують з реакційного середовища за допомогою складного і часто багатоступінчастого способу, при якому може відбуватися зниження виходу і який приводить до суттєвого збільшення виробничих витрат. Отже, з міркувань економії, активний агент також має бути простим в роботі і його має бути легко виділяти. Властивості, що впливають на можливість маніпулювати з агентом, також мають значний вплив на кінцеву чистоту активного агента, яка є одним з найбільш важливих чинників, що їх слід враховувати у фармацевтичному виробництві. Іншим дуже важливим питанням є стабільність вживаної форми активного агента. Тривалість терміну служби фармацевтичної композиції, що включає стабільність найактивнішого агента, є дуже важливим питанням, особливо для цілей контролю якості.

Добре відомо, що ці властивості активного агента можуть бути вдосконалені шляхом вибору його придатної солі. Проте підбір придатної солі для певного активного агента не завжди можна здійснити прямими способами, оскільки властивості солей різних сполук, що утворюються в результаті взаємодії з одними й тими ж формами солетворних агентів, можуть значно відрізнятися.

Основна форма солей відповідно до винаходу, а саме, транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін у вигляді основи у значній мірі нерозчинний у воді. Отже, нашою метою було забезпечити таку форму сполуки транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, яка відповідає всім вищезазначеним вимогам відносно розчинності, можливості маніпулювати з нею і стабільності.

Розкриття винаходу

В ході наших експериментів ми несподівано виявили, що серед безлічі солей, описаних у цій галузі техніки, такі солі, як моногідрохлорид, дигідрохлорид, моногідробромід, малеат і метансульфонат, демонструють відмінні властивості відносно стабільності, здатності до виділення й розчинності.

Таким чином, даний винахід має відношення до нових солей моногідрохлориду, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну та/або їхніх гідратів, і/або сольватів, до способів їх одержання, до фармацевтичних композицій, що їх включають, і до їх застосування в терапії та/або для запобігання станам, що вимагають модуляції дофамінових рецепторів, особливо D_3/D_2 -рецепторів. Стани, що вимагають модуляції дофамінового рецептора, являють собою, наприклад, психотичні стани (наприклад, шизофренія, шизоафективні розлади й тому подібне), лікарську залежність (наприклад, алкогольну, кокаїнову, нікотинову, опіатну й тому подібні залежності), порушення когнітивних функцій, супутнє шизофренії, порушення пізнавальних здібностей від слабких до помірних, недоумство, психотичні стани, пов'язані з недоумством, розлади харчової поведінки (наприклад, нейрогенну булімію й тому подібне), синдроми дефіциту уваги, синдроми гіперактивності у дітей, психотичну депресію, маніакальний синдром, параноїдальні й маревні розлади,

дискінетичні розлади (наприклад, хворобу Паркінсона, паркінсонізм, індукований нейрореплетиками, пізню дискінезію), тривожні розлади, сексуальні функціональні порушення, порушення сну, блювоту, агресивну поведінку, аутизм.

Короткий опис фігур

5 На фігурі 1 наведений моногідрохлориду ІЧ спектр форми І поліморфу транс-4-транс-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну,

На фігурі 2 наведений FT-раманівський спектр форми І поліморфу моногідрохлориду транс-4-транс-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну.

10 На фігурі 3 наведена рентгенограма порошкової дифрактометрії форми І поліморфу моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну,

На фігурі 4 наведена TG-діаграма форми І поліморфу моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну.

15 На фігурі 5 наведена DSC-термограма форми І поліморфу моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну.

Здійснення винаходу

Даний винахід має відношення до солей моногідрохлориду, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну і/або до їхніх гідратів, і/або сольватів.

20 Крім того, даний винахід має відношення до способів одержання солей моногідрохлориду, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну і/або до їхніх гідратів, і/або сольватів.

25 Солі відповідно до винаходу можуть бути одержані з основ наступним способом: основу транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін розчиняють або суспендують у відповідному розчиннику або в суміші розчинників, потім реакцією кислоти з основою, яка є слабкішою основою, порівняно до транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, одержують бажану кислоту або сіль бажаної кислоти, або її розчин додають у реакційне середовище. За 30 необхідності, сполуки виділяють у вигляді солі (наприклад, за допомогою концентрації реакційного середовища або, альтернативно, шляхом охолодження реакційного середовища (з попередньою концентрацією суміші або без цього), відокремлюючи одержаний осад за допомогою фільтрування. В типовому способі одержання моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін, транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін додають до суміші 35 метанол/вода, потім додають соляну кислоту в 20-30 %-ному надлишку по відношенню до стехіометричної кількості. Реакційне середовище потім нагрівають для одержання гомогенного розчину й, після нагрівання продукт виділяють за допомогою фільтрування.

40 Солі транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну відповідно до винаходу демонструють відмінну стабільність при зберіганні у вигляді водних розчинів.

Такі солі, як моногідрохлорид, моногідробромід, малеат і метансульфонат транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, також 45 демонструють відмінну стабільність при зберіганні у твердому стані.

50 Солі відповідно до винаходу виділяють і витягують у високоочищеному вигляді, також у промисловому масштабі. Завдяки своїй відмінній стабільності, й тому, що існує можливість їх ізолювати й одержати у вигляді чистих солей відповідно до винаходу, вони є високоцінними сполуками для фармацевтичного застосування. Сіль гідрохлориду особливо переважна, оскільки вона може бути одержана з високим виходом і з найвищою чистотою. Інша перевага солі моногідрохлориду полягає в тому, що вона може бути легко одержана за допомогою 55 стандартних розчинників і в стандартних реакційних умовах.

У іншому аспекті даний винахід має відношення до застосування солей моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату та/або їхніх гідратів, і/або 60 сольватів у виробництві лікарського засобу для лікування або запобігання станам, що вимагають модуляції дофамінових рецепторів, особливо дофамінових D₃- і/або D₂-рецепторів.

У ще одному аспекті даний винахід забезпечує спосіб лікування станів, що вимагають модуляції дофамінових рецепторів, особливо дофамінових D₃- та/або D₂-рецепторів, який 65 включає введення суб'єктові, що потребує цього, ефективної кількості солей моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну,

дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату та/або їхніх гідратів і/або сольватів.

Порушення в системі дофамінергічних нейромедіаторів можна спостерігати в патології декількох психоневрологічних розладів, таких як шизофренія, хвороба Паркінсона й лікарська залежність. Вплив дофаміну опосередковується, щонайменше, через п'ять різних дофамінових рецепторів, що належать до сімейств рецепторів D₁ (тобто D₁ і D₅), або D₂ (тобто D₂, D₃ і D₄). Було показано, що для D₃-рецепторів характерне поширення в центральних дофамінергічних системах. А саме, у високій щільності вони були виявлені в деяких лімбічних структурах, таких як прилегле ядро й острівці Калеха. Отже, вибіркова модуляція D₃-рецепторів може стати багатобічним підходом для більш вибіркової модуляції дофамінергічних функцій і, як наслідок, пропонує успішні терапевтичні втручання в деякі порушення, такі як шизофренія, емоційні або когнітивні розлади (Sokoloff, P. et al.: *Nature*, 1990, 347, 146; Schwartz, J.-C. et al.: *Clin. Neuropharmacol.*, 1993, 16, 295; Levant, B.: *Pharmacol. Rev.*, 1997, 49, 231), лікарська залежність (Pilla, C. et al.: *Nature*, 1999, 400, 371) і хвороба Паркінсона (Levant, B. et al.: *CNS Drugs*, 1999, 12, 391) або біль (Levant, B. et al.: *Neurosci. Lett.*, 2001, 303, 9).

Дофамінові D₂-рецептори широко поширені в мозку і добре відомо, що вони залучені в багаточисельні фізіологічні функції й патологічні стани. Дофамінові D₂-антагоністи, наприклад, застосовують як антипсихотичні засоби. Проте також добре відомо, що масований антагонізм D₂-рецепторів приводить до небажаних побічних ефектів, як-от: екстрапірамідальні рухові симптоми, седативний вплив на психомоторну активність або притуплювання когнітивної функції. Ці побічні ефекти серйозно обмежують терапевтичне застосування D₂-антагоністів (Wong A.H.C. et al.: *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003, 27, 269).

Даний винахід забезпечує застосування солей моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату та/або їхніх гідратів, і/або сольватів для одержання лікарського засобу для лікування станів, що вимагають модуляції дофамінових D₃- і/або дофамінових D₂-рецепторів. Такі стани, що вимагають модуляції дофамінових D₃- і/або дофамінових D₂-рецепторів, являють собою, наприклад, психотичні стани (наприклад, шизофренію, шизоафективні розлади), порушення когнітивних функцій, супутнє шизофренії, порушення пізнавальних здібностей від слабких до помірних, недоумство, психотичні стани, пов'язані з недоумством, психотичну депресію, маніакальний синдром, параноїдальні й маревні розлади, дискінетичні розлади (наприклад, хворобу Паркінсона), паркінсонізм, індукований нейрорептиками, пізню дискінезію, розлади харчової поведінки (наприклад, нейрогенну булімію), синдроми дефіциту уваги, синдроми гіперактивності в дітей, тривожність, сексуальні функціональні порушення, порушення сну, блювоту, агресивну поведінку, аутизм і лікарську залежність.

У іншому аспекті даний винахід забезпечує спосіб лікування станів, що вимагають модуляції дофамінових D₃- і/або D₂-рецепторів, наприклад психотичних станів (наприклад, шизофренії, шизоафективних розладів), порушення когнітивних функцій, супутнього шизофренії, порушень пізнавальних здібностей від слабких до помірних, недоумства, психотичних станів, пов'язаних з недоумством, психотичної депресії, маніакального синдрому, параноїдальних і маревних розладів, дискінетичних розладів (наприклад, хвороби Паркінсона), паркінсонізму, індукованого нейрорептиками, пізньої дискінезії, розладу харчової поведінки (наприклад, нейрогенної булімії), синдромів дефіциту уваги, синдромів гіперактивності у дітей, депресії, тривожності, сексуальних функціональних порушень, порушень сну, блювоти, агресивної поведінки, аутизму й лікарської залежності, який включає введення суб'єктові, що потребує цього, ефективної кількості солей моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату та/або їхніх гідратів, і/або сольватів.

Переважає вживання для D₃/D₂-лігандів, переважно D₃, відповідно до даного винаходу має відношення до лікування шизофренії, шизоафективних розладів, порушення когнітивних функцій, супутнього шизофренії, порушення пізнавальних здібностей від слабких до помірних, недоумства, психотичних станів, пов'язаних з недоумством, психотичної депресії, маніакального синдрому, параноїдальних і маревних розладів, дискінетичних розладів (наприклад, хвороби Паркінсона), паркінсонізму, індукованого нейрорептиками, депресії, тривожності й лікарської залежності (наприклад, залежності від кокаїну, алкоголю, нікотину).

Особлива комбінація дії на два рецептори, описана вище, дозволяє одночасно виявитися дії функціонального антагонізму D₃ (наприклад, ефекту підсилювача когнітивних функцій, інгібування екстрапірамідальних рухових симптомів, інгібуюча дія на лікарську залежність) і того, що є функціональним антагонізмом D₂ (наприклад, антипсихотичний ефект). Більш того, та

ж комбінація несподівано привела до відміни недоліків D₂-антагонізму (наприклад, екстрапірамідальні симптоми, седативний вплив на психомоторні функції й когнітивні порушення).

Для застосування в медицині солі та/або їхні гідрати, й/або сольвати відповідно до винаходу вводять у формі стандартних фармацевтичних композицій. Отже, даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що включають солі моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату та/або їхні гідрати, й/або сольвати і один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

Солі та/або їхні гідрати, й/або сольвати відповідно до винаходу можуть бути введені за допомогою будь-якого загальноприйнятого способу, наприклад, за допомогою перорального, парентерального, трансбукального, під'язикового, ректального або трансдермального введення, і фармацевтичних композицій, адаптованих відповідним чином.

Для перорального введення солі моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату та/або їхні гідрати, й/або сольвати можуть мати лікарську форму у вигляді рідин або твердих речовин, наприклад, у вигляді сиропів, суспензій, емульсій, пігулок, капсул і льодяників.

Рідка лікарська форма даного винаходу складається із суспензії або розчину солей моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату та/або їхніх гідратів, й/або сольватів у придатному рідкому наповнювачі (рідких наповнювачах), наприклад, у водному розчині, такому як вода, етанол або гліцерол, або в неводному розчиннику, такому як поліетиленгліколь або масло. До складу лікарської форми також може входити один або декілька суспендуючих засобів, консервант, ароматизатор або фарбник.

Композиція у твердій формі у вигляді пігулки може бути одержана за допомогою будь-якого придатного фармацевтичного наповнювача (придатних фармацевтичних наповнювачів) традиційно вживаних для одержання твердих лікарських форм. Приклади таких наповнювачів включають стеарат магнію, крохмаль, лактозу, сахарозу, целюлозу й тому подібне.

Композиція у твердій формі у вигляді капсули може бути одержана за допомогою традиційних методик уміщення в капсули. Наприклад, гранули, що містять активну речовину, можуть бути одержані за допомогою стандартних наповнювачів і вміщені в жорстку желатинову капсулу; альтернативно, дисперсія або суспензія може бути одержана за допомогою будь-якого придатного фармацевтичного наповнювача (будь-яких придатних фармацевтичних наповнювачів), наприклад водних розчинів смол, целюлози, силікатів або масел, і дисперсію або суспензію потім укладають у м'яку желатинову капсулу.

Типові парентеральні композиції складаються з розчину або суспензії солей моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату та/або їхніх гідратів, й/або сольватів у стерильних водних наповнювачах або в парентерально прийнятному маслі, наприклад, у поліетиленгліколі, полівінілпіролідоні, лецитині, арахісовій олії або кунжутній олії. Альтернативно, розчин може бути ліофілізований і потім відновлений за допомогою придатного розчинника безпосередньо перед введенням.

Композиції даного винаходу для назального введення, що містять солі та/або їхні гідрати, й/або сольвати, зручно застосовувати у вигляді таких лікарських форм, як аерозолі, краплі, гелі й порошки. Лікарські форми даного винаходу, що є аерозолями, як правило, включають розчин або тонку суспензію солей моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату у фізіологічно прийнятному водному або неводному розчиннику і зазвичай представлені в кількості для однократного прийому або для багатократного прийому в стерильному запечатаному контейнері, який може мати форму картриджа або повторно заповнюватися для вживання з пульверизатором. Альтернативно, запечатаний контейнер може бути одиничним диспергуючим пристроєм, як-от назальний інгалятор, що містить однократну дозу, обладнаний клапаном-дозатором, або спрей-аерозоль, який призначається для одноразового вживання й викидається, після того, як уміст контейнера закінчується. Якщо лікарська форма включає спрей-аерозоль, то вона містить пропелент, який може бути стиснутим газом, як-от стиснуте повітря або органічний пропелент, такий як фторхлорвуглеводень. Лікарська форма у вигляді спрею-аерозолю також може мати форму помпи-розпилювача. Композиції винаходу, що містять сіль відповідно до винаходу, придатні для трансбукального або сублінгвального введення, включають пігулки, льодяники й пастилки, у яких

активна речовина знаходиться в наповнювачі, такому як цукор і гуміарабік, трагакантова камедь або желатин і гліцерин і тому подібне

Композиції, які містять солі та/або їхні гідрати, й/або сольвати відповідно до винаходу, для ректального введення зручно застосовувати у формі супозиторіїв, що містять загальноприйнятну

5 основу для супозиторіїв, таку як какаова олія.

Композиції даного винаходу для трансдермального введення, що містять солі моногідрохлориду, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну та/або їхні

10 гідрати, й/або сольвати відповідно до винаходу, включають мазі, гелі й пластири.

Композиції даного винаходу, що містять солі моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, дигідрохлориду, моногідроброміду, малеату й метансульфонату та/або їхні гідрати, й/або сольвати відповідно до винаходу переважно представлені у формі, що містить лікарський засіб у дозах на один прийом, таких як пігулка, капсула або ампула.

15 Винахід проілюстрований поданими нижче прикладами. Хоча винахід показаний і описаний шляхом посилань на приклади здійснення винаходу, таке посилання не повинне передбачати обмеження винаходу. Винахід може бути в значній мірі підданий модифікації, зміні й мати еквіваленти за формою і функціями, як буде ясно фахівцям у цій галузі техніки, що отримають користь від цього відкриття.

20 Наведені й описані втілення винаходу є лише прикладами і не вичерпують обсяг винаходу. Отже, треба розуміти, що винахід обмежений лише суттю й об'ємом, представленим у доданій формулі винаходу.

Приклад 1

25 Транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметил-карбамоїл-циклогексиламін метансульфонат

3,0 г (0,007 моль) транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметил-карбамоїл-циклогексиламіну й 0,46 мл (0,007 моль) метансульфонової кислоти перемішують у суміші 10 мл метанолу і 80 мл ацетонітрилу. Реакційне середовище нагрівають до температури кипіння й одержаний гомогенний розчин концентрують до 25 мл шляхом відгону. Суспензію, що

30 вийшла, потім перемішують при температурі між 0-5°C протягом 2 годин і продукт виділяють за допомогою фільтрування.

В такий спосіб одержують 3,1 г сполуки, вказаної в заголовку.

Вихід: 84 %.

Температура плавлення: 225-229°C.

35 Приклад 2

Малеат транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметил-карбамоїл-циклогексиламіну

3,0 г (0,007 моль) транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметил-карбамоїл-циклогексиламіну й 0,83 г (0,007 моль) малеїнової кислоти суспендують у 150 мл ацетону. Реакційне середовище нагрівають до температури кипіння й перемішують протягом півгодини, потім концентрують до 25 мл шляхом відгону. Суспензію, що вийшла, перемішують при температурі між 0-5°C протягом 2 годин, і одержаний продукт виділяють за допомогою фільтрування.

45 В такий спосіб одержують 3,14 г сполуки, вказаної в заголовку.

Вихід: 82 %.

Температура плавлення: 173-177°C.

Приклад 3

Моногідробромід транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну

50 3,0 г (0,007 моль) транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметил-карбамоїл-циклогексиламіну суспендують у суміші, що складається з 12 мл метанолу і 38 мл (1,5 %) розчину бромоводню. Реакційне середовище нагрівають до температури кипіння, й одержаний гомогенний розчин охолоджують до температури між 0-5°C протягом 1-ї години й додатково перемішують при тій же температурі протягом 2-х годин. Одержаний продукт

55 виділяють за допомогою фільтрування.

В такий спосіб одержують 3,0 г сполуки, вказаної в заголовку.

Вихід: 85 %.

Температура плавлення: 248-252°C.

Приклад 4

Дигідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну

3,0 г (0,007 моль) транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну суспендують у 70 мл (20,5 г/100 мл) безводного метанолу, насиченого хлороводнем. Реакційне середовище нагрівають до температури кипіння й гомогенний розчин, що вийшов, концентрують до 25 мл шляхом відгону. Отриману суспензію перемішують при температурі між 20-25°C протягом 2-х годин, і продукт виділяють за допомогою фільтрування.

В такий спосіб одержують 3,0 г сполуки, вказаної в заголовку.

Вихід: 85 %.

Температура плавлення: 216-220°C.

Приклад 5

Моногідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну

42,75 г (0,1 моль) транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну суспендують в суміші, що містить 90 мл метанолу і 350 мл дистильованої води. Потім додають 10,7 г (0,2 моль) розчину хлориду амонію в 50 мл води. Реакційне середовище перемішують при температурі між 60-75°C протягом 1-єї години, потім 15-20 мл розчинника видаляють шляхом відгону. Реакційне середовище охолоджують до температури між 20-30°C протягом 1-єї години, потім додатково охолоджують до температури між 0-10°C і перемішують ще 3 години. Сполуку виділяють за допомогою фільтрування й промивають водою.

В такий спосіб одержують 43,6 г сполуки, вказаної в заголовку.

Вихід: 94 %.

Температура плавлення: 221-224°C.

Приклад 6

Моногідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну

147,5 г (0,345 моль) транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну суспендують у суміші, що містить 300 мл метанолу й 1200 мл дистильованої води. Реакційне середовище нагрівають до температури між 60-75°C і додають суміш 40 мл (30 %) водного розчину хлороводню і 32 мл води. Реакційне середовище перемішують при температурі між 60-75°C. Гомогенний розчин, одержаний у такий спосіб, охолоджують до температури між 20-30°C протягом 1-єї години, потім додатково охолоджують до температури між 0-10°C і перемішують при цій температурі протягом 3-х годин. Продукт виділяють за допомогою фільтрування й промивають водою.

В такий спосіб одержують 152,9 г сполуки, вказаної в заголовку.

Вихід: 95 %.

Температура плавлення: 221-224°C.

Моногідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну був охарактеризований за допомогою наступних твердофазних аналітичних методів: термогравіметричного (TG), колориметричного диференціального розсіювання (DSC), інфрачервоного спектрального аналізу (FT-IR), раманівської спектроскопії (FT-Raman) і рентгенівської порошкової дифрактометрії (PXRD).

На підставі вимірювань, проведених за допомогою методів TG і DSC, було встановлено, що сіль моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну знаходиться у вільній від розчинника й безводній формі, яка демонструє задовільну термостабільність аж до приблизно 200°C. Після подальшого нагрівання сіль моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну плавиться при температурі вище 220 °C, що супроводжується одночасним термічним розкладанням і високою втратою маси, як можна бачити на термограмах (фігури 4 і 5). Поліморфна форма І моногідрохлориду ангїдриду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, одержана відповідно до винаходу, і його кристалічна структура можуть бути повністю встановлені й охарактеризовані за допомогою IR- і раманівських спектрів і по порошкових рентгенограмах (фігури 1, 2 і 3).

Для твердофазних аналітичних методів застосовували наступні параметри.

FT-IR-спектроскопія	
Тип приладу:	Thermo-Nicolet 6700
Фаза (розчинник):	KBr
Спектральне розділення:	4 см ⁻¹
Кількість сканувань:	100
FT-раманівська спектроскопія	
Тип приладу:	Thermo-Nicolet NXR9650
Діапазон вимірювань:	3500-200 см ⁻¹
Спектральне розділення:	4 см ⁻¹
Кількість сканувань:	128
Характеристика лазера:	300 мВатт
Рентгенівська порошкова дифрактометрія	
Тип приладу:	PANalytical X'Pert PRO
Випромінювання:	CuK _α
Прискорююча напруга:	40 кВ
Анодний струм:	40 мА
Гоніометр:	PW3050/60
Швидкість експонування:	0,208°2θ/сек
Контейнер для зразка:	Spinner PW3064
Кутова швидкість обертання контейнера для зразка:	1 обертань/сек
Погрішність вимірювань 2θ:	±0,2°
TG-аналіз	
Тип приладу:	TA Instruments TGA Q50
Швидкість нагрівання:	10 °C/хвил
Маса зразка:	~5-10мг
Атмосфера:	60 мл/хвил N ₂
DSC-аналіз	
Тип приладу:	TA Instruments DSC Q10
Швидкість нагрівання:	10 °C/хвил
Маса зразка:	~1-2 мг
Тип резервуару:	відкритий
Атмосфера:	50 мл/хвил N ₂

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Моногідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну та/або його гідрат і/або сольват.

2. Дигідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну та/або його гідрат і/або сольват.

10 3. Моногідробромід транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну та/або його гідрат і/або сольват.

4. Малеат транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну та/або його гідрат і/або сольват.

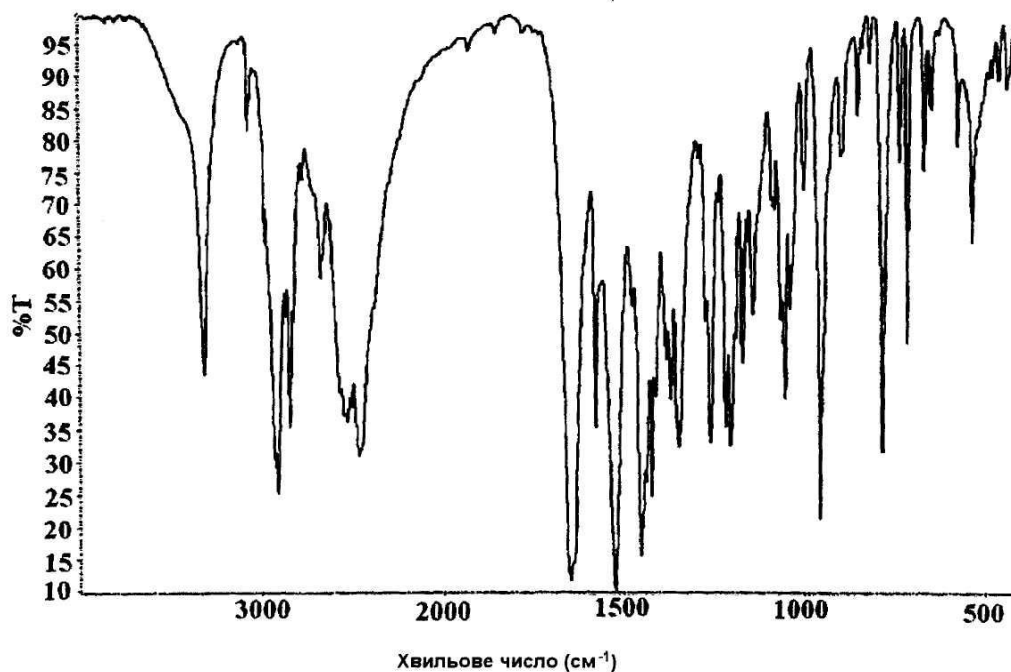
15 5. Метансульфонат транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну та/або його гідрат і/або сольват.

6. Спосіб одержання сполук за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін у вигляді основи суспендують або розчиняють у відповідному розчиннику або суміші розчинників, потім додають кислоту або її сіль виготовлену з основи, яка є слабшою основою, ніж транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін, або їх розчин, і, за необхідністю, реакційне середовище концентрують і/або охолоджують, потім одержаний продукт виділяють за допомогою фільтрування.

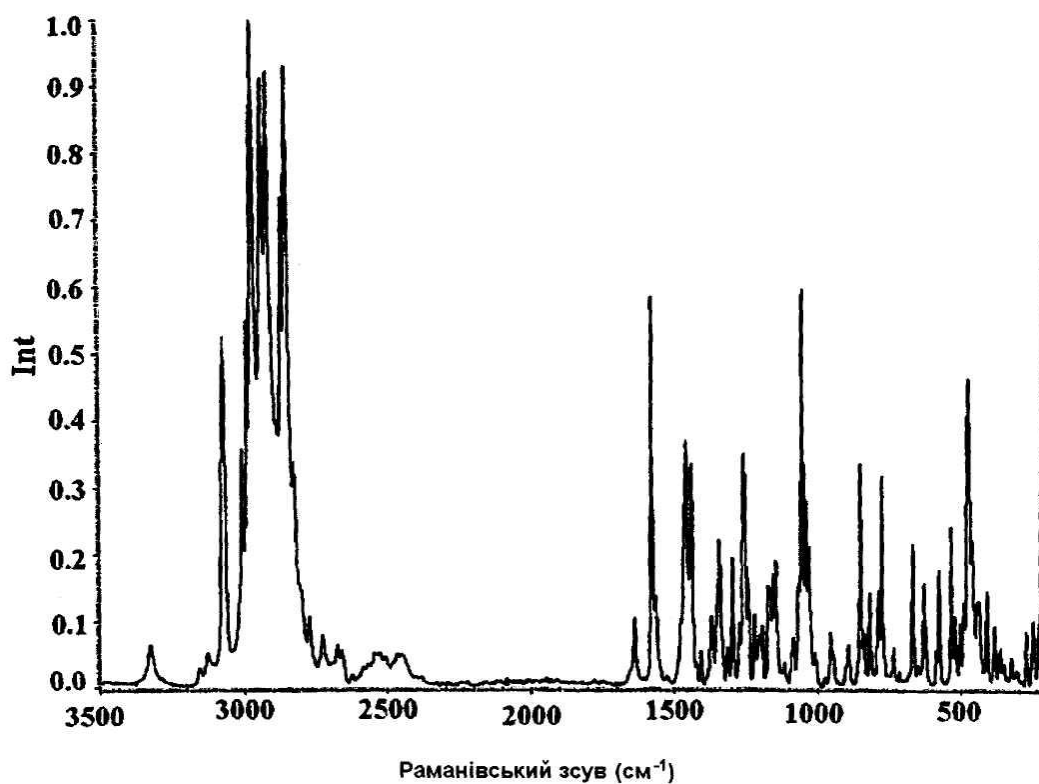
20 7. Фармацевтична композиція, що включає сполуку за будь-яким з пп. 1-5 і один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

25 8. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 і/або його гідрату, і/або сольвату для виробництва лікарського засобу для лікування і/або запобігання станам, що вимагають модуляції дофамінового рецептора.

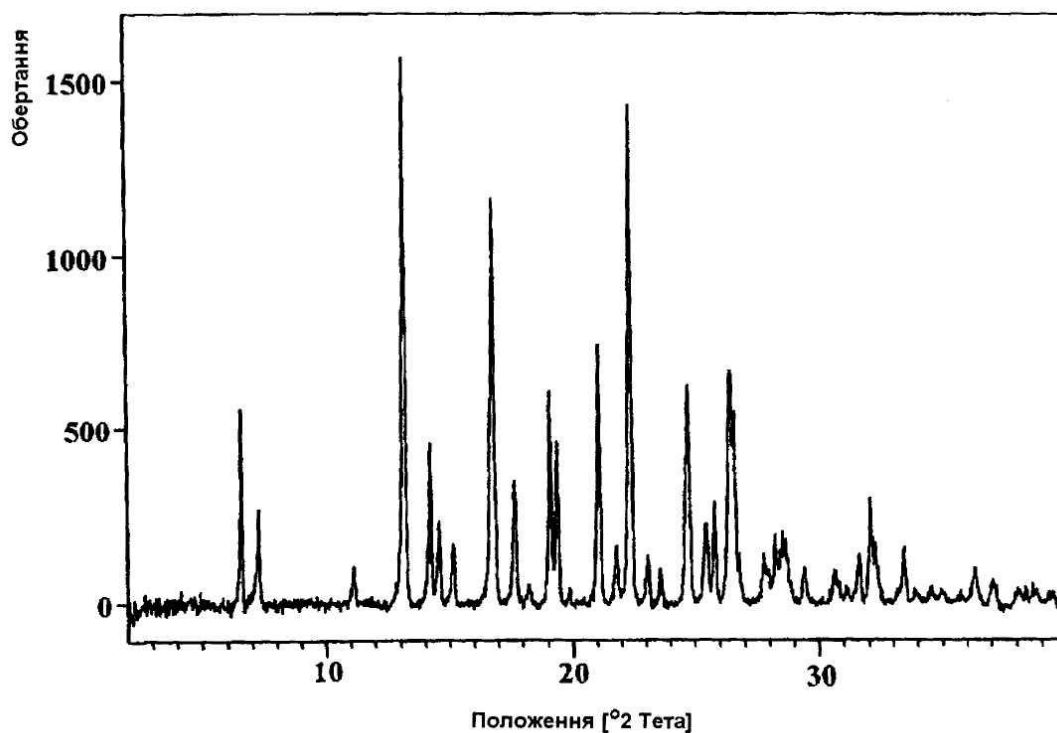
9. Застосування за п. 8, при якому дофаміновий рецептор являє собою дофаміновий D₃- і/або дофаміновий D₂-рецептор.
10. Застосування за п. 8, при якому стан, що вимагає модуляції дофамінового рецептора, вибирають із шизофренії, шизоафективних розладів, порушення когнітивних функцій, супутнього шизофренії, порушення пізнавальних здібностей від слабких до помірних, недоумства, психотичних станів, пов'язаних з недоумством, психотичної депресії, маніакального синдрому, параноїдальних і маревних розладів, дискінетичних розладів (наприклад, хвороби Паркінсона, паркінсонізму, індукованого нейролептиками), депресії, тривожності й лікарської залежності.
11. Спосіб лікування й запобігання стану, що вимагає модуляції дофамінового рецептора, що включає введення суб'єктові, що потребує цього, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-5.
12. Спосіб за п. 11, у якому дофаміновий рецептор являє собою дофаміновий D₃- та/або дофаміновий D₂-рецептор.
13. Спосіб за п. 11, у якому стан вибирають з шизофренії, шизоафективного розладу, порушення когнітивних функцій, супутнього шизофренії, порушення пізнавальних здібностей від слабких до помірних, недоумства, психотичного стану, пов'язаного з недоумством, психотичної депресії, маніакального синдрому, параноїдальних і маревних розладів, дискінетичних розладів (наприклад, хвороби Паркінсона, паркінсонізму, індукованого нейролептиками), депресії, тривожності й лікарської залежності.
14. Кристалічний ангідрид (форма I) гідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну.
15. Кристалічна форма за п. 14, інфрачервоний спектр якої включає характеристичні піки при приблизно 3321, приблизно 2931, приблизно 2914, приблизно 2466, приблизно 1652, приблизно 1526, приблизно 956, приблизно 784 і приблизно 715 см⁻¹ ± 4см⁻¹.
16. Кристалічна форма за п. 14, що має у значній мірі такий інфрачервоний спектр, як наведено на фігурі 1.
17. Кристалічна форма за п. 14, раманівський спектр якої включає характеристичні піки при приблизно 3070, приблизно 2986, приблизно 2969, приблизно 2933, приблизно 2914, приблизно 2864, приблизно 2850, приблизно 1578, приблизно 1458, приблизно 1052, і приблизно 475 см⁻¹ ± 4 см⁻¹.
18. Кристалічна форма за п. 14, що має в значній мірі такий раманівський спектр, як наведено на фігурі 2.
19. Кристалічна форма за п. 14, порошкова рентгенограма якої включає піки при приблизно 6,6, приблизно 7,3, приблизно 13,2, приблизно 14,2, приблизно 14,6, приблизно 16,9, приблизно 21,1, приблизно 22,4, приблизно 24,8, приблизно 26,5 і приблизно 26,6° ± 0,2 градуси 2θ.
20. Кристалічна форма за п. 19, що має в значній мірі такий вигляд порошкової рентгенограми, як наведено на фігурі 3.



ФІГ. 1

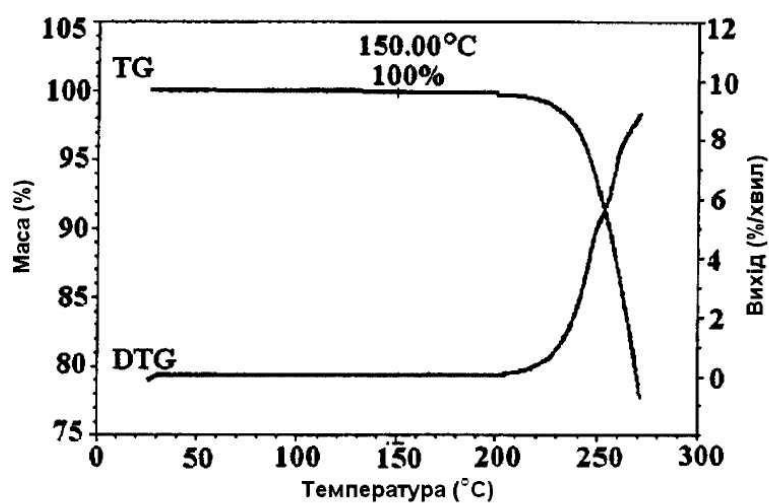


ФІГ. 2



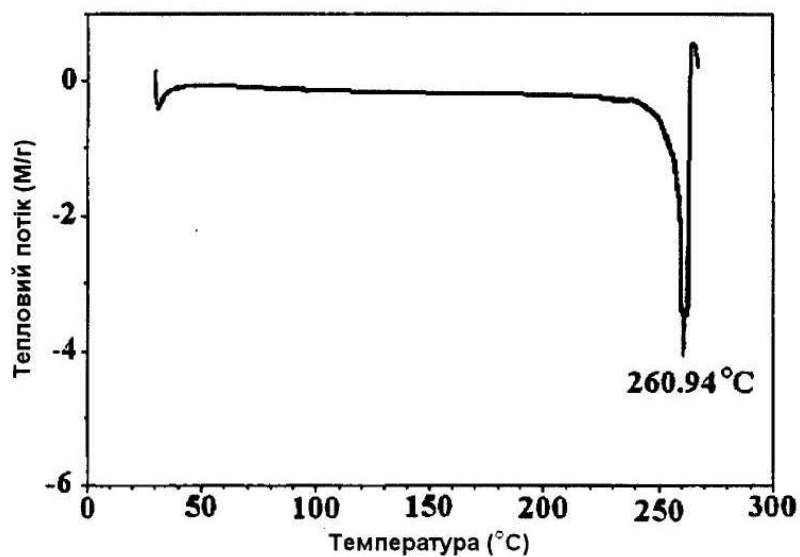
Рентгенограма порошкової дифрактометрії форми I поліморфу моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну

ФІГ. 3



TG-діаграма форми I поліморфу моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну

ФІГ. 4



DSC-термограма форми I поліморфу моногідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлор-феніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну

ФІГ. 5

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601