



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87487

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 498/00

A61K 31/435

A61P 25/20 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ ГАБОКСАДОЛУ, АГОНІСТА ГАВА_д, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУ-
ВАННЯ

1

(21) а200609410

(22) 28.01.2005

(24) 27.07.2009

(86) PCT/GB2005/000288, 28.01.2005

(31) 0402118.4

(32) 30.01.2004

(33) GB

(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

(72) КУПЕР ВІНСЕНТ БРЕТТ, GB

(73) Х.ЛУНДБЕКК А/С, DK

(56) WO 2004/112786 A, 29.12.2004

EP 0 000 338 A, 24.01.1979

(57) 1. Сполука, яка являє собою моногідрат габоксадолу в кристалічній формі, вибраній із:

(а) форми I, яка охарактеризована спектром рентгенівської порошкової дифракції при використанні випромінювання $\text{CuK}\alpha$ зі значеннями 2θ , що мають пік при $11,5^\circ$; і(b) форми II, яка охарактеризована спектром рентгенівської порошкової дифракції при використанні випромінювання $\text{CuK}\alpha$ зі значеннями 2θ , що мають пік при $25,2^\circ$.2. Сполука за п. 1, яка являє собою кристалічний моногідрат габоксадолу у формі II, яка охарактеризована спектром рентгенівської порошкової дифракції при використанні випромінювання $\text{CuK}\alpha$ зі значеннями 2θ , що мають пік при $25,2^\circ$.3. Сполука за п. 2, яка додатково охарактеризована хімічними зсувами ^{13}C -ЯМР у твердому стані при 17,5, 40,3, 102,2, 158,5 і 172,5 ч./млн. відносно 176,03 ч./млн. для карбонільного піка гліцину.

4. Сполука, яка являє собою ангідрат габоксадолу в кристалічній формі, вибраній із:

(а) форми I, яка охарактеризована спектром рентгенівської порошкової дифракції при використанні випромінювання $\text{CuK}\alpha$ зі значеннями 2θ , що мають пік при $12,8^\circ$; і(b) форми II, яка охарактеризована спектром рентгенівської порошкової дифракції при використанні випромінювання $\text{CuK}\alpha$ зі значеннями 2θ , що мають пік при одному або декількох із $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ і $28,4^\circ$.

5. Сполука за п. 4, яка являє собою кристалічний ангідрат габоксадолу у формі II, яка охарактеризо-

2

вана спектром рентгенівської порошкової дифракції при використанні випромінювання $\text{CuK}\alpha$ зі значеннями 2θ , що мають пік при одному або декількох із $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ і $28,4^\circ$, за відсутності піка при $12,8^\circ$.

6. Спосіб одержання кристалічного моногідрату габоксадолу у формі I, як вона визначена в п. 1, який включає стадії:

(а) розчинення кислотно-адитивної солі габоксадолу у воді;

(b) додавання достатньої кількості основи для того, щоб забезпечити рН близько 6,5; і

(c) негайного відбору одержаного у результаті осаду.

7. Спосіб одержання кристалічного моногідрату габоксадолу у формі II, як вона визначена в п. 2, який включає стадії:

(а) розчинення кислотно-адитивної солі габоксадолу у воді;

(b) додавання достатньої кількості основи для того, щоб забезпечити рН близько 6,5;

(c) витримання одержаної в результаті суміші протягом принаймні 12 годин; і

(d) відбору одержаної в результаті твердої речовини.

8. Спосіб одержання кристалічного ангідрату габоксадолу у формі I, як вона визначена в п. 4, шляхом нагрівання кристалічного моногідрату габоксадолу у формі I при температурі вище від 100°C під атмосферним тиском.9. Спосіб одержання кристалічного ангідрату габоксадолу у формі II, як вона визначена в п. 5, шляхом нагрівання кристалічного моногідрату габоксадолу у формі II при температурі вище від 100°C під атмосферним тиском.

10. Спосіб одержання кристалічного ангідрату габоксадолу у формі II, як вона визначена в п. 5, шляхом перемішування суспензії кристалічного ангідрату габоксадолу у формі I у спирті, що містить до 6 атомів вуглецю, при температурі навколишнього середовища або при нагріванні.

11. Фармацевтична композиція, яка містить у фармацевтично прийнятному носії сполуку згідно з будь-яким із пп. 1-5.

(13) C2

(11) 87487

(19) UA

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка містить моногідрат габоксадолу у формі II, як вона визначена в п. 2.

13. Сполуки за будь-яким із пп. 1-5 для застосування в медицині.

14. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-5 для приготування лікарського засобу для лікування неврологічних і психіатричних розладів, таких

як епілепсія, хвороба Паркінсона, шизофренія і хорея Хантінгтона; розлади сну, такі як безсоння; передменструальний синдром; розлади слуху, такі як дзвін у вухах; вестибулярні розлади, такі як хвороба Мен'єра; розлад дефіциту уваги/гіперактивності; інтенційний тремор; або синдром неспокійних ніг.

Даний винахід стосується нових поліморфних форм сполуки 4,5,6,7-тетрагідроізоксазол[5,4-с]піридин-3-ол у безводному і в гідратованому станах. Крім того, винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять зазначені поліморфні форми як активний інгредієнт, застосування зазначених поліморфних форм у медицині та способів одержання зазначених поліморфних форм.

Сполука 4,5,6,7-тетрагідроізоксазол[5,4-с]піридин-3-ол (відома так само, як ТПП або габоксадол і названа тут далі габоксадол) є відомим агоністом репсатора GABA_A (дивіться, наприклад, EP 0000338) і тому була запропонована для використання при лікуванні різних неврологічних і психіатричних розладів, таких як епілепсія, хвороба Паркінсона, шизофренія і хорея Хантінгтона. Останнім часом було описано застосування габоксадолу при лікуванні розладів сну (дивіться WO 97/02813) і передменструального синдрому (WO 02/40009), і є вказівка на те, що габоксадол є дуже сильним агоністом рецепторів GABA_A, які мають субодиниці $\alpha 4$ і δ [Brown et al., British J. Pharmacol., 136, 965-74 (2002)].

Іншими показаннями, при яких габоксадол може виявитися придатним, включають розлади слуху (особливо дзвін у вухах), вестибулярні розлади, розлад гіперактивності з дефіцитом уваги, інтенційний тремор і синдром неспокійних ніг.

Одержання габоксадолу описане в EP 0000338 як у вигляді вільної основи, так і у вигляді кислотно-адитивної солі (особливо гідроброміду), однак там немає згадки про гідратовані форми, а також про те, що гідробромідна форма була використана для фармакологічних випробувань, описаних у EP 0000338.

Габоксадол є у продажу (наприклад, від Sigma) у формі гідрохлоридної солі, і WO 01/22941 і WO 02/094225 описують гранульовані фармацевтичні композиції, що включають габоксадол у формі гідрохлоридної солі.

Як детально описано у WO 02/094225, застосування кислотно-адитивних солей габоксадолу, таких як гідрохлорид, при виробництві фармацевтичних пероральних лікарських форм, таких як таблетки, породжує проблеми корозії, якщо використовують звичайні технології та обладнання. Тому є потреба в нових формах габоксадолу, придатних для введення у фармацевтичні пероральні лікарські форми.

Згідно з винаходом його першим об'єктом є сполука моногідрат габоксадолу в кристалічній формі. Зокрема, зазначену кристалічну сполуку вибирають із:

(а) форми I, яка характеризується спектром рентгенівської порошкової дифракції при викорис-

танні випромінювання CuK α зі значеннями 2θ , що мають пік при 11,5°; і

(b) форми II, яка характеризується спектром рентгенівської порошкової дифракції при використанні випромінювання CuK α зі значеннями 2θ , що мають пік при 25,2°.

Як другий об'єкт винаходу запропонована сполука ангідрат габоксадолу в кристалічній формі, вибраній із:

(а) форми I, яка характеризується спектром рентгенівської порошкової дифракції при використанні випромінювання CuK α зі значеннями 2θ , що мають пік при 12,8°; і

(b) форми II, яка характеризується спектром рентгенівської порошкової дифракції при використанні випромінювання CuK α зі значеннями 2θ , що мають пік при одному або більше значеннях, вибраних із 16,0°, 24,7° і 28,4°.

Як третій об'єкт винаходу запропонований спосіб одержання кристалічного моногідрату габоксадолу у формі I, як вона визначена вище, що включає стадії:

(а) розчинення кислотно-адитивної солі габоксадолу у воді;

(b) додавання достатньої кількості основи для того, щоб забезпечити рН близько 6,5; і

(c) негайного відбору одержаного у результаті осаду.

Як четвертий об'єкт винаходу запропонований спосіб одержання кристалічного моногідрату габоксадолу у формі II, як вона визначена вище, що включає стадії:

(а) розчинення кислотно-адитивної солі габоксадолу у воді;

(b) додавання достатньої кількості основи для того, щоб забезпечити рН близько 6,5;

(c) витримування одержаної в результаті суміші протягом принаймні 12 годин; і

(d) відбору одержаної у результаті твердої речовини.

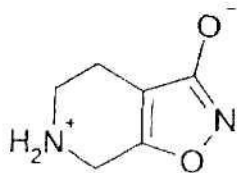
П'ятим об'єктом винаходу є спосіб одержання кристалічного ангідрату габоксадолу у формі I, як вона визначена вище, шляхом нагрівання кристалічного моногідрату габоксадолу у формі I при температурі вище від 100°C при атмосферному тиску.

Шостим об'єктом винаходу є спосіб одержання кристалічного ангідрату габоксадолу у формі II, як вона визначена вище, шляхом нагрівання кристалічного моногідрату габоксадолу у формі II при температурі вище від 100°C при атмосферному тиску.

Як сьомий об'єкт винаходу запропонований спосіб одержання кристалічного ангідрату габок-

садолу у формі II, як вона визначена вище, шляхом перемішування суспензії кристалічного ангідрату габоксадолу у формі I в етанолі при кімнатній температурі.

Щоб уникнути яких-небудь сумнівів термін "габоксадол" у контексті даного винаходу стосується 4,5,6,7-тетрагідроізоксазол[5,4-с]піридин-3-олу у формі вільної основи, яка, як вважається, існує як квітер-іон:



Коли кислотну-адитивну сіль габоксадолу, таку як гідрохлорид або гідробромід (переважно гідрохлорид) розчиняють у воді і нейтралізують придатною основою (наприклад, гідроксидом натрію, гідроксидом калію або водорозчинним четвертинним аміном, переважно триетиламіном), моногідрат габоксадолу осаджується у кристалічній формі, позначений тут як форма I. Той же продукт одержують, якщо нейтралізацію проводять у водно-органічній суміші, використовуючи гідроксид натрію як основу, переважно при приблизно 0°C. Органічним компонентом суміші звичайно є спирт (наприклад, н-пропанол або 2,2,2-трифторетанол) або розчинник, що змішується з водою, такий як ацетон, тетрагідрофуран, диметоксетан, N-метилпіролідон або N,N-диметилацетамід. Вміст води в суміші звичайно знаходиться в інтервалі 30-70%, переважно 40-50%. Значення pH після нейтралізації звичайно становить $6,5 \pm 0,5$, переважно 6,5. Ця кристалічна форма характеризується спектром рентгенівської порошкової дифракції, що має пік при $11,5^\circ$ (2 θ). Інші піки, які можуть додатково бути наявними, включають піки при $18,1$, $23,2$, $24,9$, $26,7$ і/або $35,1^\circ$. Спектр рентгенівської порошкової дифракції цієї кристалічної форми додатково характеризується d-інтервалами 7,6, 3,8, 3,6,

3,2, 2,5 і 2,4 Å. Ця кристалічна форма додатково характеризується кривою ДСК, яка показує ендотерму при приблизно 108°C (пік) з екстрапольованим початком при приблизно 89°C , та екзотерму при приблизно 248°C (пік) з екстрапольованим початком при приблизно 241°C . Ця кристалічна форма додатково характеризується кривою ТГА, яка показує втрату ваги $11,18\%$ між 50 і 125°C , відповідну втраті одного моль-еквівалента води, із подальшою додатковою втратою ваги (розкладанням) при приблизно 250°C . Ця кристалічна форма додатково характеризується хімічними зсувами ^{13}C -ЯМР у твердому стані в $16,4$, $40,2$, $102,8$, $159,4$ і $172,7$ ч/млн із базисом відліку до величини $176,03$ ч/млн для карбонільного піка гліцину.

Вищеописаний моногідрат габоксадолу у формі I одержують, коли гідрохлорид габоксадолу (або іншу адитивну сіль) нейтралізують у водному розчині га одержаний осад негайно відбирають. Під "негайно" мається на увазі, що відсутня значна затримка між закінченням процесу нейтралізації і відбором твердого осаду, допустимим є короткий

період перемішування, що йде за додаванням нейтралізуючої основи, наприклад, до приблизно 1 години.

Однак, якщо залишок, що спочатку утворився, витримують протягом більш тривалого періоду, тобто при перемішуванні суміші протягом декількох годин, переважно, протягом ночі або довше, моногідрат габоксадолу кристалізується в іншій кристалічній формі (позначений тут як форма II). Ця кристалічна форма характеризується спектром рентгенівської порошкової дифракції, що має пік при $25,2^\circ$ (2 θ). Інші піки, які можуть додатково бути присутніми, включають піки при $14,0$, $19,0$, $21,6$, $24,8$, $26,7$ і/або $27,8^\circ$. Спектр рентгенівської порошкової дифракції цієї кристалічної форми додатково характеризується d-інтервалами 7,6, 6,3, 5,7,

4,7, 4,1 і 3,5 Å. Ця кристалічна форма додатково характеризується кривою ДСК, яка показує ендотерму при приблизно 114°C (пік) з екстрапольованим початком при приблизно 107°C , і екзотерму при приблизно 255°C (пік) з екстрапольованим початком при приблизно 247°C . Ця кристалічна форма додатково характеризується кривою ТГА, яка показує втрату маси $10,13\%$ між 75 і 125°C , що відповідає втраті одного моль-еквівалента води, із подальшою додатковою втратою маси (розкладанням) при приблизно 250°C . Ця кристалічна форма додатково характеризується хімічними зсувами ^{13}C -ЯМР у твердому стані в $17,5$, $40,3$, $102,2$, $158,5$ і $172,5$ ч/млн із базисом відліку до величини $176,03$ ч/млн для карбонільного піка гліцину.

Описане вище перетворення моногідрату габоксадолу у формі I у моногідрат габоксадолу у формі II прискорюється додаванням до перемішуваної суміші спирту (переважно ізопропанолу) і/або затравки кристалів аутентичного моногідрату габоксадолу у формі II. Тому альтернативний спосіб одержання кристалічного моногідрату габоксадолу у формі II включає стадії:

(а) розчинення кислотну-адитивної солі габоксадолу у воді;

(b) додавання достатньої кількості основи для того, щоб забезпечити pH близько 6,5;

(c) додавання до суміші ізопропанолу; і

(d) відбору продукту.

Всі перераховані вище операції звичайно проводять при температурі навколишнього середовища. Переважною основою є водний розчин гідроксиду натрію. На стадії (b) затравкові кристали аутентичного моногідрату габоксадолу у формі II переважно додають після того, як було додано приблизно 0,3-0,4 еквіваленти основи. На стадії (c) переважно повільно додають принаймні еквівалентний об'єм ізопропанолу. Після додавання ізопропанолу суміш переважно витримують протягом принаймні однієї години. Одержана після стадії (c) суспензія може бути, якщо бажано, піддана мокрому мливу для того, щоб підкоректувати розподіл часток за розміром. На стадії (d) продукт звичайно відбирається фільтрацією і може бути промитий (наприклад, водним ізопропанолом) і висушений звичайними засобами.

Дві описані вище кристалічні поліморфні форми моногідрату габоксадолу при нагріванні вище від 100°C (наприклад, при 110°C) перетворюються

в інші кристалічні поліморфні форми ангідрату габоксадолу, позначені тут. відповідно, як форми I і II. Ангідрат габоксадолу у формі I має характеристичний пік у своєму спектрі рентгенівської порошкової дифракції при 12,8°. Інші піки, які можуть бути наявними, включають піки при 16,1, 24,7 і/або 28,5°.

Ангідрат габоксадолу у формі II має характеристичні піки у своєму спектрі рентгенівської порошкової дифракції при 16,0, 24,7 і 28,4°, але відсутній пік на 12,8°. Спектр рентгенівської порошкової дифракції цієї кристалічної форми додатково характеризується d-інтервалами 6,3, 6,1,

5,5, 3,7, 3,6 і 3,1 Å.

Кристалічний ангідрат габоксадолу у формі I може бути перетворений у кристалічний ангідрат габоксадолу у формі II перемішуванням у вигляді суспензії в етанолі або іншому нижчому спирті протягом періоду часу, переважно 10 годин або більш, при температурі навколишнього середовища. "Нижчі" спирти стосуються спиртів, що містять до 6 (переважно до 4) атомів вуглецю. Інші придатні нижчі спирти включають метанол і n-пропанол, і перетворення може бути прискорено нагріванням. Кристалічний ангідрат габоксадолу у формі II може бути також одержаний перемішуванням суспензії моногідрату габоксадолу у формі I або у формі II у нижчому спирті, переважно протягом принаймні 12 годин і, переважно, при нагріванні.

Обидві кристалічні форми моногідрату габоксадолу та обидві кристалічні форми ангідрату габоксадолу придатні для введення у фармацевтичні складки. Зокрема, ці нові поліморфи габоксадолу у вигляді вільної основи можуть бути введені у звичайні пероральні лікарські форми, такі як таблетки, із використанням звичайних методів і обладнання без ризику корозії. Більш того у зв'язку з їхнім значним ступенем розчинності у воді очікується, що нові поліморфи будуть виявляти біодоступність, еквівалентну такій для кислотно-адитивних солей, що раніше використовувались для цієї мети.

Моногідрат габоксадолу у формі II є більш термодинамічно стабільним, ніж моногідрат у формі I, і є тому переважним моногідратом для фармацевтичного застосування. Аналогічно, ангідрат габоксадолу у формі II є більш термодинамічно стабільним, ніж ангідрат у формі I, і є тому переважним ангідратом для фармацевтичного застосування. (Ангідрат у формі I перетворюється на моногідрат при 25°C/70% відносної вологості, тоді як ангідрат у формі II перетворюється на моногідрат при 25°C/90% відносної вологості). Виходячи з дослідів по термічному розкладанню, моногідрат у формі II має більш безпечний термічний профіль, ніж безводна форма II.)

Згідно з наступним аспектом винаходу запропонована фармацевтична композиція, що включає у фармацевтично прийнятному носії моногідрат габоксадолу у формі I або у формі II, як вони визначені вище, або ангідрат габоксадолу у формі I або у формі II, як вони визначені вище, або будь-яку їхню комбінацію. Переважно, зазначена композиція містить моногідрат габоксадолу у формі II або ангідрат габоксадолу у формі II. Найбільш

переважно, зазначена композиція містить моногідрат габоксадолу у формі II.

Фармацевтична композиція згідно з винаходом являє собою фармацевтичний препарат, наприклад, у твердій, напівтвердій або рідкій формі, який містить одну або декілька сполук за даним винаходом як активний інгредієнт у суміші з органічним або неорганічним носієм або наповнювачем, придатним для зовнішнього, внутрішнього або парентерального застосування. Активний інгредієнт може бути компаундованим, наприклад, зі звичайними нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями для таблеток, пілюль, капсул, свічок, емульсій, суспензій і будь-яких інших форм, придатних для використання. Носії, які можуть використовуватися, включають глюкозу, лактозу, камедь, желатин, мані гол, крохмальну пасту, трисилікат магнію, тальк, кукурудзяний крохмаль, кератин, колоїдний діоксид кремнію, картопляний крохмаль, сечовину та інші носії, придатні для використання у виробництві препаратів у твердій, напівтвердій або рідкій формі, і в доповнення можуть бути використані допоміжні, стабілізуювальні, агенти, що загущують, і барвники, і віддушки. Активну цільову сполуку включають до фармацевтичної композиції у кількості, достатній для того, щоб надати бажаний вплив на процес або стан захворювання.

Для приготування твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують із фармацевтичним носієм, наприклад, із звичайними таблетувальними інгредієнтами, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбітол, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дикальційфосфат або смоли, та іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад, водою, для того, щоб утворити тверду передформу композиції, що містить однорідну суміш сполуки за даним винаходом. Коли про ці передформи композицій говориться як про гомогенні, це означає, що активний інгредієнт рівномірно диспергований по композиції, так що композиція може бути легко поділена на рівно ефективні одиничні лікарські форми, такі як таблетки, пілюлі та капсули. Потім цю тверду передформу композиції поділяють на одиничні лікарські форми описаного вище типу, що складаються від 0,1 до приблизно 500 мг активного інгредієнта за даним винаходом. Таблетки або пілюлі повної композиції можуть бути покриті або іншим чином компаундовані для того, щоб одержати лікарську форму, що дає перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пілюля може включати внутрішній і зовнішній компоненти ліків, причому останній знаходиться у формі оболонки, що оточує перший. Два компоненти можуть бути розділені внутрішнім шаром, який служить для того, щоб протистояти руйнуванню в шлунку і дозволити внутрішньому компоненту пройти неторканим у дванадцятипалу кишку або уповільнено вивільнятися. Багато матеріалів може бути використано для таких внутрішніх шарів або покриттів, такі матеріали включають ряд полімерних кислот і сумішей полімерних кислот із такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Композиції для інгаляції або вдихання включають суспензії у фармацевтично прийнятних вод-

них або органічних розчинниках або їхніх сумішах і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі, такі як представлені вище. Такі композиції вводять оральним або назальним дихальним шляхом для місцевого або системного ефекту. Композиції із суспензії або порошку можуть бути введені переважно перорально або назально з пристроїв, які доставляють форму відповідним чином.

Фармацевтична композиція за винаходом знаходиться переважно у формі, придатній для перорального введення, такий як таблетки або капсули.

Способи і матеріали для введення активних інгредієнтів у фармацевтичні композиції добре відомі фахівцям, наприклад, із таких текстів, як Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing, 1990).

Кристалічний моногідрат або ангідрат габоксадолу відповідно до винаходу використовують для терапевтичного лікування людського організму і, зокрема, при лікуванні розладів, поліпшення стану яких опосередковано агонізмом до рецептору GABA_A.

Відповідно, винахід також пропонує спосіб лікування розладів, поліпшення стану яких опосередковано агонізмом до рецептору GABA_A, що включає введення потребуючому цього пацієнту терапевтично ефективною кількістю кристалічного моногідрату габоксадолу у формі I або у формі II, як вони визначені вище, або кристалічного ангідрату габоксадолу у формі I або у формі II, як вони визначені вище.

Винахід далі пропонує застосування кристалічного моногідрату габоксадолу у формі I або у формі II, як вони визначені вище, або кристалічного ангідрату габоксадолу у формі I або у формі II, як вони визначені вище, для приготування лікарського засобу для лікування розладів, при яких поліпшення стану опосередковано агонізмом до рецептору GABA_A.

У переважному варіанті здійснення винаходу поліпшення стану при розладі опосередковано агонізмом до рецепторів GABA_A, що включають субодиниці $\alpha 4$ і δ .

У ще одному варіанті здійснення винаходу захворювання вибирають із неврологічних або психіатричних розладів, таких як епілепсія, хвороба Паркінсона, шизофренія і хорея Хантінгтона, розлади сну, такі як безсоння, передменструальний синдром, розлади слуху, такі як дзвін у вухах, вестибулярні розлади, такі як хвороба Мен'єра, розлад дефіциту уваги/гіперактивності, інтенційний тремор і синдром неспокійних ніг.

У ще одному наступному варіанті здійснення винаходу розладом є розлад сну, зокрема, безсоння, таке як первинне безсоння, хронічне безсоння або скороминуче безсоння. У рамках цього винаходу запропоноване використання сполук цього винаходу для приготування лікарського засобу для збільшення сумарного часу сну, підвищення часу повільного сну (сну без швидких рухів очей) і/або зменшення латентності сну.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути введені потребуючому такого лікування пацієнту дозами, які забезпечать оптимальну фармацевтичну ефективність. Повинно бути зрозумілим, що доза,

необхідна для використання при будь-якому конкретному застосуванні, повинна варіюватися від пацієнта до пацієнта не тільки залежно від вибраної конкретної сполуки або композиції, але залежно від шляху введення, природи підданого лікуванню стану, віку і стану пацієнта, супутніх методів лікування або спеціальних дій, яких додержується пацієнт, та інших факторів, які повинні бути розпізнані фахівцями, причому правильне дозування зрештою знаходиться на розсуді лікуючого лікаря.

Звичайно дози знаходяться в інтервалі від приблизно 5мг до приблизно 50мг для пацієнта на день, тобто 5мг, 10мг, 15мг, 20мг або 25мг щоденно.

Приклад 1

Одержання моногідрату габоксадолу у формі I

Розчин гідрохлориду габоксадолу (приблизно 10мас.%) обробляли достатньою кількістю триетиламіну для того, щоб одержати рН 6,5. Одержану білу тверду речовину відфільтровували і сушили повітрям.

Реєстрували спектр рентгенівської порошкової дифракції при температурі навколишнього середовища (випромінювання CuK α , від 3° до 40° (2 θ), кроки в 0,014°, 0,2 секунди на крок), одержуючи результати, наведені нижче.

Реєстрували траєкторію ДСК між 25 і 300°C (10°C/хвилину) під потоком сухого азоту, одержуючи результати, наведені нижче.

Проводили ТТЛ між 25 і 300°C (10°C/хвилину) під потоком сухою азоту, одержуючи результати, наведені нижче.

Зведення даних для моногідрату габоксадолу у формі I

РПД

Головний пік при 11,5°, другорядні піки при 18,1, 23,2, 24,9, 26,7 і 35,1°, d-інтервали 7,6, 6,3,

5,7, 4,7, 4,1 і 3,5 Å.

ДСК

Ендотерма при 114°C (пік, екстрапольований початок 107°C), екзотерма при 255°C (пік, екстрапольований початок 247°C).

ТГА

Втрата маси 10,13% між 75 і 125°C і подальша втрата маси (розкладання) вище від 250°C.

¹³C-ЯМР у твердому стані

16,4, 40,2, 102,8, 159,4 і 172,74/млн із базисом відліку до величини 176,034/млн для карбонільного піка гліцину.

Приклад 2

Одержання моногідрату габоксадолу у формі II

Повторювали процедуру прикладу 1, але перед відбором твердих фільтратів суміш перемішували приблизно 60 годин при температурі навколишнього середовища.

Реєстрували спектр рентгенівської порошкової дифракції при температурі навколишнього середовища (випромінювання CuK α , від 3° до 40° (2 θ), кроки в 0,014°, 0,3 секунди на крок), одержуючи результати, наведені нижче.

Реєстрували траєкторію ДСК між 25 і 300°C (10°C/хвилину) під потоком сухого азоту, одержуючи результати, представлені нижче.

Проводили ТГЛ між 25 і 300°C (10°C/хвилину) під потоком сухого азоту, одержуючи результати, наведені нижче.

Зведення даних для моногідрату габоксадолу у формі II

РПД

Головний пік при 25,2°, другорядні піки при 14,0, 19,0, 21,6, 24,8, 26,7 і 27,8°, d-інтервали 7,6,

3,8, 3,6, 3,3, 2,5 і 2,4 Å.

ДСК

Ендотерма при 108°C (пік, екстрапольований початок 89°C). екзотерма при 248°C (пік. екстрапольований початок 241°C).

ТГА

Втрата маси 11,18% між 50 і 125°C і подальша втрата маси (розкладання) вище від 250°C.

¹³C-ЯМР у твердому стані

17,5, 40,3, 102,2, 158,5 і 172,5ч/млн із базисом відліку до величини 176,03ч/млн для карбонільного піка гліцину.

Приклад 3

Одержання моногідрату габоксадолу у формі II

Гідрохлорид габоксадолу (300г. 1,698 моль) і воду (1,2л) завантажували при температурі навколишнього середовища (25°C) у 5,0л пластиковий реактор, обладнаний банею для регулювання температури, верхньою мішалкою, введенням N₂ і проточною ямкою млива. Завантажували 5н. NaOH (102мл, 0,3екв.. 0,509моль) протягом 5 хвилин при температурі навколишнього середовища, і розчин витримували протягом 30 хвилин. До завантаження додавали затравку кристалів моногідрату габоксадолу у формі II (15,0г, 5мас.%). 5н. NaOH (238мл, 1,189моль) додавали протягом 3 годин шприцом-насосом, у той час як температуру всередині реактора підтримували при 25°C. pH реакційної суміші ретельно контролювали під час завантаження основи каліброваним pH-електродом. Коли pH зростало до ~5,5, мотор дозатора вимикали і основу, що залишилася (~2мл), вручну вивантажували із шприца по краплях доти, поки не досягали pH 6,5. Суспензію додатково витримували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Додавали по краплях ізо-PrOH (1,86л) протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Суспензію витримували при перемішуванні протягом 1 години. Завантаження охолоджували до внутрішньої температури 0-10°C і піддавали мокрому подрібненню при 0-10°C. Суспензії давали нагрітися до температури навколишнього середовища (20°C) і фільтрували її. Вологий коржик промивали витісненням 3×600мл 30% вода/ізо- PrOH і сушили вакуумом-відсмоктувачем при 1атм. або зниженому тиску в атмосфері N₂ і волозі, що контролюється (відносна волога >15%), одержуючи моногідрат габоксадолу у формі II.

Приклад 4

Одержання моногідрату габоксадолу у формі II

Гідробромід габоксадолу (100г, 0,452моль) і воду (300мл) завантажували при температурі навколишнього середовища (25°C) у 2л реактор,

обладнаний верхньою мішалкою, введенням N₂ і краплинною лійкою. 5н. NaOH (31мл, 0,4екв., 0,158моль) завантажували протягом 5 хвилин при температурі навколишнього середовища, і розчин витримували протягом 30 хвилин. До завантаження додавали затравку кристалів моногідрату габоксадолу у формі II (15,0г, 5мас.%). 5н. NaOH (54мл) додавали протягом 3 годин шприцом-насосом, у той час як температуру всередині реактора підтримували при 25°C. Значення pH реакційної суміші ретельно контролювали під час завантаження основи каліброваним pH-електродом. Суспензію додатково витримували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Додавали по краплях ізо-PrOH (450мл) протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Суспензію витримували при перемішуванні протягом 1 години. Після мокрого розмелу суспензії давали нагрітися до температури навколишнього середовища (20°C) і фільтрували її. Вологий коржик промивали витісненням 3×150мл 30% вода/ізо-PrOH і сушили вакуумом-відсмоктувачем при 1атм. або зниженому тиску в атмосфері N₂ і волозі, що контролюється (відносна волога >15%), одержуючи моногідрат габоксадолу у формі II.

Приклад 5

Одержання ангідрату габоксадолу у формі I

Зразок продукту прикладу 1 нагрівали при 110°C під атмосферним тиском протягом 1,25 години. Спектр рентгенівської порошкової дифракції був записаний при температурі навколишнього середовища (випромінювання CuKα, від 3° до 40° (2θ), кроки в 0,014°, 0,1 секунди на крок), даючи пік при 12,8° і додаткові піки при 16,1, 24,7 і 28,5°.

Приклад 6

Одержання ангідрату габоксадолу у формі II

Зразок продукту прикладу 2 нагрівали при 110°C під атмосферним тиском протягом 1,25 години. Спектр рентгенівської порошкової дифракції був записаний при температурі навколишнього середовища (випромінювання CuKα, від 3° до 40° (2θ), кроки в 0,014°, 0,3 секунди на крок), даючи піки при 16,0, 24,7 і 28,4° і d-інтервали 6,3, 6,1, 5,5,

3,7, 3,6 і 3,1 Å.

Приклад 7

Перетворення ангідрату габоксадолу у формі I в ангідрат габоксадолу у формі II

Зразок продукту прикладу 5 суспендували в етанолі і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Одержану тверду речовину відбирали фільтрацією і сушили повітрям. Її спектр рентгенівської порошкової дифракції співпадав зі спектром продукту прикладу 6.

Всі спектри рентгенівської порошкової дифракції були одержані з використанням дифрактометра Bruker D8 Advance, обладнаного детектором PSD у геометрії Bragg-Bretano (θ-θ), що працював при 40кВ і 40мА.

