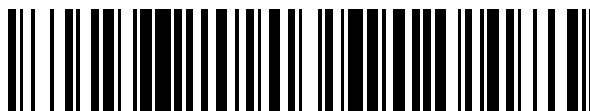


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 671**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2008** **PCT/US2008/063181**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2008** **WO08141135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2008** **E 08755214 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016** **EP 2155200**

54 Título: **Forma cristalina de un derivado de carbamoil ciclohexano**

30 Prioridad:

11.05.2007 US 917383 P

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

19.06.2017

73 Titular/es:

RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest, HU

72 Inventor/es:

LIAO, XIANGMIN;

ZHU, HAIJIAN y

GRILL, ANDREAS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 617 671 T3

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

DESCRIPCIÓN

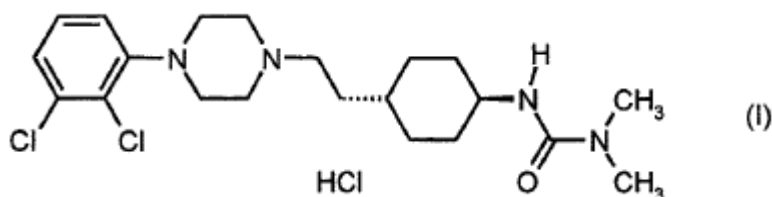
Forma cristalina de un derivado de carbamoil ciclohexano

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una forma cristalina novedosa de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea. También se describen procedimientos para la preparación de estas formas, composiciones que contienen estas formas, y procedimientos de uso de las mismas.

Antecedentes de la invención

- 10 La publicación internacional No. WO 2005/012266 divulga derivados de carbamoil-ciclohexano que son ligandos que prefieren el subtipo del receptor de dopamina D₃ y D₂. El documento WO 2005/012266 divulga que la trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea tienen una afinidad de unión por los receptores D₃ de dopamina (IC₅₀ entre 1 y 10 nM) y una afinidad de unión por los receptores D₂ de dopamina (IC₅₀ entre 10 y 50 nM). De esta manera, la trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea se puede utilizar como un ligando del receptor D₃/D₂ de dopamina mezclado para uso en el tratamiento de trastornos que requieren modulación de los receptores de dopamina.
- 15 Un derivado carbamoil-ciclohexano particular divulgado en la Solicitud de Patente de Hungría No. P0700339 es clorhidrato de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, que también se conoce como clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, cuya fórmula estructural se muestra adelante en la figura (I).



- 20 Solicitud de Patente de Hungría No. P0700339 divulga procedimientos para preparar clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, y describe una forma cristalina de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, que se denominará en lo sucesivo como polimorfo "Forma I".

- 25 La presente invención se refiere a las propiedades físicas de estado sólido de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea. Estas propiedades pueden estar influenciadas al controlar las condiciones bajo las cuales este compuesto se obtiene en forma sólida. Las propiedades físicas de estado sólido incluyen, por ejemplo, la capacidad de fluidez del sólido molido. La capacidad de fluir afecta la facilidad con la cual se maneja el material durante el procesamiento en un producto farmacéutico. Cuando las partículas del compuesto en polvo no fluyen fácilmente entre sí, un especialista en formulación debe tener en cuenta este hecho al desarrollar una formulación de comprimido o cápsula, que puede requerir el uso de deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, talco, almidón o fosfato tribásico de calcio.
- 30

- Otra propiedad importante del estado sólido de un compuesto farmacéutico es su velocidad de disolución en el fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en el fluido estomacal del paciente puede tener consecuencias terapéuticas puesto que impone un límite superior a la velocidad a la que un ingrediente activo administrado oralmente puede llegar al torrente sanguíneo del paciente. La velocidad de disolución es también una consideración en la formulación de jarabes, elixires y otros medicamentos líquidos. La forma de estado sólido de un compuesto también puede afectar su comportamiento en la compactación y su estabilidad de almacenamiento.
- 35

- Estas características físicas prácticas están influenciadas por la conformación y orientación de moléculas en la célula unitaria, que define una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica puede dar lugar a un comportamiento térmico distinto del material amorfo u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como el punto de fusión capilar, el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC), y se puede utilizar para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una forma polimórfica particular también puede dar lugar a propiedades espectroscópicas distintas que se pueden detectar mediante difracción de rayos X de polvo (XRPD), espectrometría de resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMN), espectroscopia Raman y espectrometría de infrarrojos (IR).
- 40
- 45

Para decidir qué polimorfo es preferible, se deben comparar las numerosas propiedades de los polimorfos y el polimorfo preferido elegido se basa en las muchas variables de propiedades físicas. Es perfectamente posible que un polimorfo sea preferible en algunas circunstancias en las que determinados aspectos, tales como facilidad de preparación, estabilidad, etc., se consideran críticos. En otras situaciones, se puede preferir un polimorfo diferente para una mayor solubilidad y / o una farmacocinética superior.

El descubrimiento de nuevas formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponibles para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación dirigido u otra característica deseada. Ahora se han descubierto nuevas formas polimórficas y solvatos de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

Sumario de la invención

La presente invención se relaciona con una forma cristalina novedosa clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea. También se describen procedimientos para la preparación de estas formas, composiciones que contienen estas formas, y procedimientos de uso de las mismas.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X por polvo de la forma I clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

La figura 2 muestra el espectro Raman FT de la forma I de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

La figura 3 muestra la traza de calorimetría diferencial de barrido de la forma I de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

La figura 4 muestra el análisis termogravimétrico de la forma I de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

La figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X por polvo de forma III de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

La figura 6 muestra el espectro Raman FT para la forma III de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

La figura 7 muestra la traza de calorimetría diferencial de barrido para la forma III de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

La figura 8 muestra el análisis termogravimétrico para la forma III de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con: una forma cristalina novedosa de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

Solicitud de Patente de Hungría No. P0700339 divulga una forma cristalina de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea que se denominará en lo sucesivo como polimorfo "forma I".

El patrón de difracción de rayos X por polvo de la forma I se proporciona en la figura 1. La forma I visualiza un patrón de difracción de rayos X por polvo que tiene picos característicos en aproximadamente 6,7, aproximadamente 7,5, aproximadamente 13,3, aproximadamente 21,2, y aproximadamente 23,1 \pm 0,2 grados 2 θ .

La figura 2 muestra el espectro Raman FT de la forma I de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

La figura 3 muestra la traza DSC de la forma I de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

La figura 4 muestra el análisis termogravimétrico de la forma I de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

Forma III

5 La presente invención proporciona una forma cristalina de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea (forma III) que se puede identificar mediante uno o más procedimientos analíticos. El patrón de difracción de rayos X por polvo de forma III se proporciona en la figura 5.

10 En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea (forma III) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X por polvo que comprenden uno o más picos característicos en aproximadamente 4,1, aproximadamente 12,3, aproximadamente 16,5, y aproximadamente 17,4 \pm 0,2 grados 2 θ . En realizaciones adicionales, el patrón de difracción de rayos X comprende por lo menos uno, por ejemplo, por lo menos dos, por lo menos tres o cuatro picos característicos seleccionados de aproximadamente 4,1, aproximadamente 12,3, aproximadamente 16,5, y aproximadamente 17,4 \pm 0,2 grados 2 θ .

15 En una realización adicional, la forma III de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X por polvo sustancialmente como se muestra en la figura 5. Con respecto al término "sustancialmente", un experto en la técnica comprendería que las intensidades relativas de picos pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de muestra, el procedimiento de montaje de muestra y el instrumento particular empleado. Más aún, la variación de instrumentos y otros factores pueden afectar los valores 2 θ . Por lo tanto, las asignaciones pico XRD pueden variar en más o menos aproximadamente 0,2 grados 2 θ .

La forma III de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea también se identifica mediante su espectro Raman FT, que se muestra en la figura 6.

25 En otra realización, la forma III de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea también se puede identificar mediante su traza de calorimetría de barrido diferencial (DSC) característica, tal como se muestra en la figura 7. En una realización adicional, la forma III se caracteriza por una traza DSC que muestra una endoterma de fusión en aproximadamente 260 °C.

La traza de análisis termogravimétrico (TGA) para la forma III de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea se muestra en la figura 8.

30 La presente invención también proporciona procedimientos para preparar la forma III cristalina de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

En una realización, la forma III se puede preparar al disolver clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea en piridina para formar una solución (por ejemplo, una solución supersaturada) y cristalizar la forma III de la solución.

35 En una realización, la mezcla de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea en piridina se calienta antes de recristalización. Una temperatura adecuada, por ejemplo, está entre 30 °C y aproximadamente 60 °C, tal como entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 50 °C, por ejemplo, aproximadamente 45 °C.

En otra realización, el material de partida para la preparación del producto de forma III es la forma I de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

40 La recristalización puede ocurrir mediante cualquiera de diversos procedimientos de rutina en la técnica, tal como al refrigerar o evaporar el disolvente para inducir precipitación. En una realización, después de disolución, se induce cristalización al enfriar la mezcla. Por ejemplo, la refrigeración se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 10 °C. En otra realización, se obtienen cristales a partir de una solución saturada a temperatura ambiente.

45 Las formas de cristal se pueden secar, por ejemplo, el secado se lleva a cabo a presión atmosférica (por ejemplo, al permitir que se evapore el disolvente), o a presión reducida (por debajo de 1 atm), por ejemplo, por debajo de aproximadamente 100 mm Hg. por ejemplo, el secado se lleva a cabo a presión atmosférica y temperatura ambiente.

50 En una realización, la forma III de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea se aísla en forma sustancialmente pura.

Composiciones

El compuesto de la invención se puede administrar solo o como un ingrediente activo de una formulación. De esta manera, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas del compuesto de la invención, que contiene, por ejemplo, uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

- 5 Existen numerosas referencias estándar que describen procedimientos para preparar diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos de acuerdo con la invención. Ejemplos de formulaciones y preparaciones potenciales están contenidos, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc., as well as Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition).

La administración del compuesto de la presente invención se puede lograr de acuerdo con las necesidades de los pacientes, por ejemplo, oralmente, nasalmente, parenteralmente (subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intrasternalmente y mediante infusión) mediante inhalación, rectalmente, vaginalmente, tópicamente y mediante administración ocular.

- 15 Se pueden utilizar diversas formas de dosificación oral sólidas para administrar el compuesto de la invención que incluye dichas formas sólidas como comprimidos, cápsulas de gel, cápsulas, gránulos, pastillas y polvos a granel. El compuesto de la presente invención se puede administrar solo o combinado con diversos portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes (tal como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos en la técnica, que incluyen pero no se limitan a agentes de suspensión, solubilizantes, agentes de regulación, aglutinantes, desecantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares, cápsulas de liberación con el tiempo, comprimidos y geles también son ventajosos en administrar el compuesto de la presente invención.

- 20 También se pueden utilizar diversas formas de dosificación oral líquidas para administrar los compuestos de la invención, que incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos en la técnica tal como agua y excipientes adecuados conocidos en la técnica tal como conservantes, agentes humectantes, endulzantes, saborizantes, así como agentes para emulsificar y/o suspender los compuestos de la invención. El compuesto de la presente invención se puede inyectar, por ejemplo, intravenosamente, en la forma de una solución estéril isotónica. También son posibles otras preparaciones.

- 25 Se pueden preparar supositorios para administración rectal del compuesto de la presente invención al mezclar el compuesto con un excipiente tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles. Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en la forma de un pesario, tampón, crema, gel, espuma de pasta, o fórmula de aerosol que contiene, además del ingrediente activo, dichos portadores adecuados como se conocen en la técnica.

- 30 Para la administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aerosoles y gotas adecuados para administración a la piel, ojo, oído o nariz. La administración tópica también puede implicar la administración transdérmica a través de medios tales como parches transdérmicos.

- 35 También se pueden preparar formulaciones en aerosol adecuadas para administrar por inhalación, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos según la invención se pueden administrar por inhalación en forma de un polvo (por ejemplo, micronizado) o en forma de soluciones o suspensiones atomizadas. La formulación de aerosol se puede colocar en un propelente aceptable presurizado.

En una realización, la invención proporciona una composición que contiene la forma III de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

- 40 En otra realización, la invención proporciona una composición que contiene la forma I de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea y la forma III de clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

La invención también proporciona el uso del compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones que requieren modulación de un receptor de dopamina, por ejemplo, un receptor de dopamina D₃ y/o D₂.

- 45 La disfunción del sistema neurotransmisor dopaminérgico está implicada en la patología de diversos trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, tales como esquizofrenia, abuso de drogas y enfermedad de Parkinson, respectivamente. El efecto de la dopamina está mediado a través de al menos cinco receptores distintos de dopamina pertenecientes a las familias D₁ - (D₁, D₅) o D₂ - (D₂, D₃, D₄). Se ha demostrado que los receptores D₃

tienen una distribución característica en los sistemas dopaminérgicos cerebrales. Es decir, se encontraron altas densidades en determinadas estructuras límbicas, como el núcleo accumbens y las islas de Calleja. Por lo tanto, la focalización preferencial de los receptores D₃ puede ser un procedimiento prometedor para la modulación más selectiva de las funciones dopaminérgicas y, en consecuencia, para una intervención terapéutica exitosa en varias anomalías, como esquizofrenia, disfunciones emocionales o cognitivas y adicción (véase, por ejemplo, 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), adicción (véase, por ejemplo, Pilla, C. et al.: Nature 1999,400,371) y enfermedad de Parkinson (véase, por ejemplo, Levant, B. et al.: CNS Drugs 1999, 12, 391) o dolor (véase, por ejemplo, Levant, B. et al.: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9).

Los receptores D₂ de dopamina están ampliamente distribuidos en el cerebro y se sabe que están implicados en numerosas funciones fisiológicas y estados patológicos. Los antagonistas D₂ son fármacos ampliamente utilizados como antipsicóticos, por ejemplo. Sin embargo, también es bien sabido que el antagonismo masivo de los receptores D₂ conduce a efectos secundarios no deseados tales como síntomas motores extrapiramidales, sedación psicomotora o trastornos cognitivos. Estos efectos secundarios restringen seriamente la utilización terapéutica de los compuestos antagonistas de D₂. (Wong A. H. C. et al.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27, 269.)

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de afecciones que requieren modulación preferencial de los receptores D₃ y/o D₂ de dopamina, por ejemplo psicosis (por ejemplo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos), deterioro cognitivo que acompaña a la esquizofrenia, déficit cognitivo leve a moderado, demencia, estados psicóticos asociados con demencia, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastorno bipolar, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, discinesia tardía y trastornos alimentarios (por ejemplo, bulimia nerviosa), trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad en niños, depresión, ansiedad, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo y abuso de drogas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo o solvato o combinaciones de los mismos, de la presente invención.

Preferiblemente, el antagonista D₃/D₂ con preferencia D₃ de acuerdo con la presente invención es para uso en el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, deterioro cognitivo que acompaña a la esquizofrenia, déficit cognitivo de leve a moderado, demencia, estados psicóticos asociados con demencia, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastorno bipolar, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, depresión, ansiedad, abuso de drogas (por ejemplo, abuso de cocaína).

En una realización, la afección tratada es esquizofrenia. En la realización, la afección tratada es manía aguda. En una realización adicional, la afección tratada es manía aguda asociada con trastorno bipolar.

La combinación particular de las dos acciones receptoras descritas anteriormente permite la manifestación simultánea de las acciones beneficiosas tanto del antagonismo D₃ (por ejemplo, efecto potenciador cognitivo, inhibición de los síntomas motores extrapiramidales, acción inhibidora sobre el abuso de fármacos) como del antagonismo D₂ (por ejemplo, efecto antipsicótico). Adicionalmente, la misma combinación resulta sorprendentemente en la cancelación de las características desventajosas del antagonismo D₂ (por ejemplo, síntomas extrapiramidales, sedación psicomotora, trastornos cognitivos).

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención es para administración como una monoterapia. En otras realizaciones, el compuesto de la presente invención es para administración como parte de una terapia de combinación. Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede utilizar en combinación con otros fármacos o terapias que se usan en el tratamiento / prevención / supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la invención.

Dicho (s) otro (s) fármaco (s) se puede (n) administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para ello, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la invención. Cuando se utiliza simultáneamente un compuesto de la presente invención con uno o más de otros fármacos, puede emplearse una forma de dosificación farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de la invención.

El compuesto de la presente invención se puede administrar normalmente en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral entre 1 mg y 500 mg, tal como entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo entre 10 mg y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular entre 0,1 mg y 100 mg, tal como entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de la presente invención.

- En determinadas realizaciones, se administra el ingrediente activo en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5,5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6,5 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8,5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 9,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10,5 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 11,5 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 12,5 mg o aproximadamente 15 mg, por ejemplo, el ingrediente activo se administra en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 5 mg o aproximadamente 6 mg. En realizaciones de ejemplo, el ingrediente activo se administra en una cantidad de aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 3 mg o aproximadamente 4,5 mg. En aún otras realizaciones, el ingrediente activo se administra en una cantidad que varía entre cualquiera de dos de estas cantidades de dosificación, por ejemplo, el ingrediente activo se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 12 mg, de aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 6 mg, de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 6 mg. En una realización de ejemplo, el ingrediente activo se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 1,5 mg hasta aproximadamente 4,5 mg.
- El compuesto de la presente invención se puede administrar de 1 a 4 veces por día, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día. El compuesto de la presente invención se puede administrar adecuadamente durante un periodo de terapia continua, por ejemplo para una semana o más.
- Sujetos que sufren de y en necesidad de tratamiento de, por ejemplo, esquizofrenia, manía aguda, y otras afecciones mencionadas anteriormente se pueden tratar al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma III de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea (opcionalmente con uno o más de otras formas de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, tal como, por ejemplo, la forma I clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea) formulado de acuerdo con, por ejemplo y sin limitación, las composiciones y formas de dosificación descritas aquí.
- El término “aproximadamente” o “aproximado” como se utiliza aquí significa dentro de un rango aceptable para el valor particular como lo determina un experto común en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición, por ejemplo, “aproximadamente” puede significar dentro de 1 o más de 1 desviaciones estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, “aproximadamente” puede significar un rango de hasta 20%, preferiblemente hasta 10%, más preferiblemente hasta 5%, y aún más preferiblemente hasta 1 % de un valor dado.
- El término “sustancialmente puro” significa un compuesto que tiene una pureza mayor que, por ejemplo, aproximadamente 90 % en peso, por ejemplo, mayor de aproximadamente 91 % en peso, mayor de aproximadamente 92 % en peso, mayor de aproximadamente 93 % en peso, mayor de aproximadamente 94 % en peso, mayor de aproximadamente 95 % en peso, mayor de aproximadamente 96 % en peso, mayor de aproximadamente 97 % en peso, mayor de aproximadamente 97.5 % en peso, mayor de aproximadamente 98 % en peso, mayor de aproximadamente 99 % en peso, mayor de aproximadamente 99.5 % en peso, o mayor de aproximadamente 99.9 % en peso.
- El término “tratar” significa aliviar, aliviar, retrasar, reducir, revertir, mejorar o prevenir por lo menos un síntoma de una afección en un sujeto. El término “tratar” también puede significar detener, retrasar el comienzo (es decir, el período previo a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una afección.
- Una “cantidad efectiva” significa la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un paciente (por ejemplo, un mamífero) para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad, o una cantidad de un compuesto que es suficiente para modular un receptor de dopamina (por ejemplo, la dopamina D₂ y/o el receptor D₃ de dopamina) para alcanzar los objetivos de la invención. La “cantidad efectiva” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que se va a tratar.
- Un sujeto o paciente en el que la administración del compuesto terapéutico es un régimen terapéutico efectivo para una enfermedad o trastorno es preferiblemente un humano, pero puede ser cualquier animal, que incluye un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo clínico o selección o experimento de actividad. De esta manera, como se puede apreciar fácilmente por el experto en la técnica, los procedimientos, compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente adecuados para administración a cualquier animal, particularmente un mamífero, e incluye, pero no significa que se limita a, seres humanos, animales domésticos, tal como sujetos felinos,

caninos, animales de granja, tal como pero no limitado a bovinos, equinos, caprinos, ovinos, y sujetos porcinos, animales salvajes (ya sea en el medio silvestre o en un jardín zoológico), animales de investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc., especies aviares como pollos, pavos, pájaros cantores, etc., es decir, para uso médico veterinario.

5 Ejemplos

Análisis de difracción de rayos X por polvo (XRD).

Se carga una cantidad pequeña de una muestra (~ 12 mg) se carga en un portamuestras ZBH y se exponen a radiación CuK α (30kV x 15 mA) En un difractómetro de rayos-X de gran angular (Model MiniFlex, Rigaku/MSI Inc., Woodlands, TX). El instrumento fue operado en el modo de exploración de etapas, en incrementos de 0,05° 2 θ . El rango angular fue 2 a 40° 2 θ , y las velocidades de exploración oscilaron entre 1,0-3,0° 2 θ /min. La recopilación de datos y los análisis se realizaron utilizando un software comercialmente disponible (JADE, versión 7,1, Materials Data, Inc., Livermore, CA).

Espectroscopia Raman de Transformada de Fourier (Raman FT).

Se cargó una cantidad pequeña de una muestra (~ 5 mg) en un portaobjetos de vidrio y se expuso a láser Raman en un espectrofotómetro Raman (Thermo Nicolet Nexus 670 FT-IR/espectroscopia Raman FT, Thermo Electron, Waltham MA) utilizando software Nicolet EZ Omnic 5.1. Todos los espectros se ejecutaron con desplazamiento de Stokes 3600 - 100 cm⁻¹, 100 barridos y resolución 2 cm⁻¹.

Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

Se utilizó un calorímetro de exploración diferencial (MDSC Q1000, TA Instruments, New Castle, DE) con un accesorio de refrigeración. El instrumento se calibró con muestras puras de yodo. Se pesó aproximadamente 3-5 mg de muestra en bandejas de aluminio y se calentó bajo purga de nitrógeno seco (velocidad de flujo 50 ml/min) a 10°C/min. Los datos se analizaron utilizando el Universal Analysis 2000 (TA Instruments, New Castle, DE).

Análisis termogravimétrico (TGA)

Se utilizó un analizador termogravimétrico (Pyris 1, Perkin Elmer, Wellesley, MA) con refrigeración por aire. Se pesó una muestra de aproximadamente 3~7 mg en una bandeja TGA de aluminio y se calentó bajo purga de nitrógeno seco (velocidad de flujo 70 ml/min) a 10°C/min. Los datos se analizaron utilizando software Pyris (version 5.00.02, Perkin Elmer, Wellesley, MA).

Se preparó clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea forma I como se describió en la Solicitud de Patente de Hungría No. P0700339.

30 Procedimiento de Experimento General

Se cristalizó clorhidrato de Trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3 - dimetil-urea utilizando una variedad de disolventes bajo tres condiciones:

(i) recristalización de una solución saturada a temperatura ambiente,

(ii) recristalización de una solución saturada a aproximadamente 45°C a 50°C, a

35 (iii) recristalización de una lechada, es decir, de una solución supersaturada con clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)- piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea no disuelto presente.

Con el fin de obtener diferentes muestras de un grupo de preparación de muestras, se utiliza el siguiente procedimiento de preparación.

Se dispersó una cantidad pesada de la forma I de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil- urea en un volumen constante de un disolvente particular a 25°C en un tubo de ensayo de vidrio, que luego se tapó y se sometió a sonicación durante 2 horas. Se retiró una tercera parte de la muestra, se filtra a través de un filtro sin jeringas y se transfiere a una placa de pozos para recristalización (condición (i)). La muestra restante sometió a sonicación/agitación adicional en un baño de agua a aproximadamente 45° C durante dos horas. La mitad de la muestra restante se filtró y se transfirió a una placa de pozos para recristalización (condición (ii)). La suspensión restante se mantuvo sin cambios en el tubo de ensayo (condición (iii)). Durante el procedimiento, si en cualquier punto todo el material de partida se disuelve en el disolvente se agrega más forma I

de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)- piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea para conservar la saturación.

Se realizan recristalizaciones a temperatura ambiente, y las muestras recristalizadas se secan bajo condiciones ambiente.

- 5 **Ejemplo 1:** Preparación de forma III de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

Se prepara la forma III de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea utilizando el anterior procedimiento general, utilizando piridina como el disolvente, y el producto se aisló de una muestra de acuerdo con la condición (ii).

- 10 En la Tabla 1 se proporcionan ubicaciones pico para patrones XRPD en la figura 5 (forma III)

Tabla 1

Forma III		
2θ (°)	Separación d (Å)	Intensidad Relativa
4,11	21,480	23,4
10,27	8,608	1,2
10,58	8,359	3,5
11,04	8,011	4,7
12,34	7,167	100,0
12,60	7,019	28,8
14,32	6,180	19,9
14,71	6,017	10,1
15,28	5,795	6,0
16,50	5,368	51,0
16,85	5,257	14,2
17,41	5,090	45,7
17,97	4,932	45,3
18,63	4,759	10,5
19,13	4,636	58,6
20,64	4,300	33,9
21,10	4,207	8,2
21,55	4,120	6,4
21,86	4,063	3,4

ES 2 617 671 T3

22,49	3,950	44,1
23,77	3,740	23,4
24,24	3,669	37,5

Forma III		
2θ (°)	Separación d (Å)	Intensidad Relativa
24,85	3,581	3,7
25,17	3,535	16,5
25,47	3,495	17,8
26,25	3,392	6,4
26,47	3,365	6,4
27,03	3,296	30,1
27,51	3,240	14,3
27,71	3,217	11,6
29,08	3,068	24,7
29,70	3,005	7,5
30,02	2,974	4,8
30,41	2,937	1,6
31,39	2,848	35,3
31,68	2,822	13,7
32,20	2,778	3,7
32,37	2,763	1,6
32,74	2,733	1,4
33,38	2,682	33,7
33,98	2,636	4,1
34,52	2,596	1,9
34,93	2,567	9,8
35,40	2,534	25,8
35,80	2,506	8,5

ES 2 617 671 T3

36,24	2,477	6,8
36,84	2,438	3,2
37,65	2,387	7,4
38,05	2,363	19,9

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea (forma III) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK α) que comprende picos característicos en 4,1, 12,3, 16,5, y 17,4 \pm 0,2 grados 2 θ .
- 5 2. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK α) como se muestra en la figura 5.
3. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene una endoterma de fusión a 260°C como se determina por DSC (velocidad de calentamiento 10°C/min).
4. Un procedimiento de preparación de la forma cristalina de la reivindicación 1, que comprende:
10 (i) agregar clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea a piridina; y
(ii) precipitar la forma cristalina de la solución.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la mezcla en la etapa (i) se calienta a una temperatura de 30 °C a 50°C.
6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la etapa (i) comprende formar una solución saturada.
- 15 7. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende adicionalmente (iii) recuperar la forma cristalina.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la etapa (iii) comprende (a) filtrar el precipitado formado en la etapa (ii) y (b) secar la forma cristalina.
9. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 20 10. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento y/o prevención de una afección seleccionada de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, deterioro cognitivo que acompaña a la esquizofrenia, déficit cognitivo de leve a moderado, demencia, estados psicóticos asociados con demencia, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastorno bipolar, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, depresión, ansiedad y abuso de drogas.
- 25 11. La forma cristalina para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la afección es esquizofrenia.
12. La forma cristalina para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la afección es manía aguda.

Figura 1

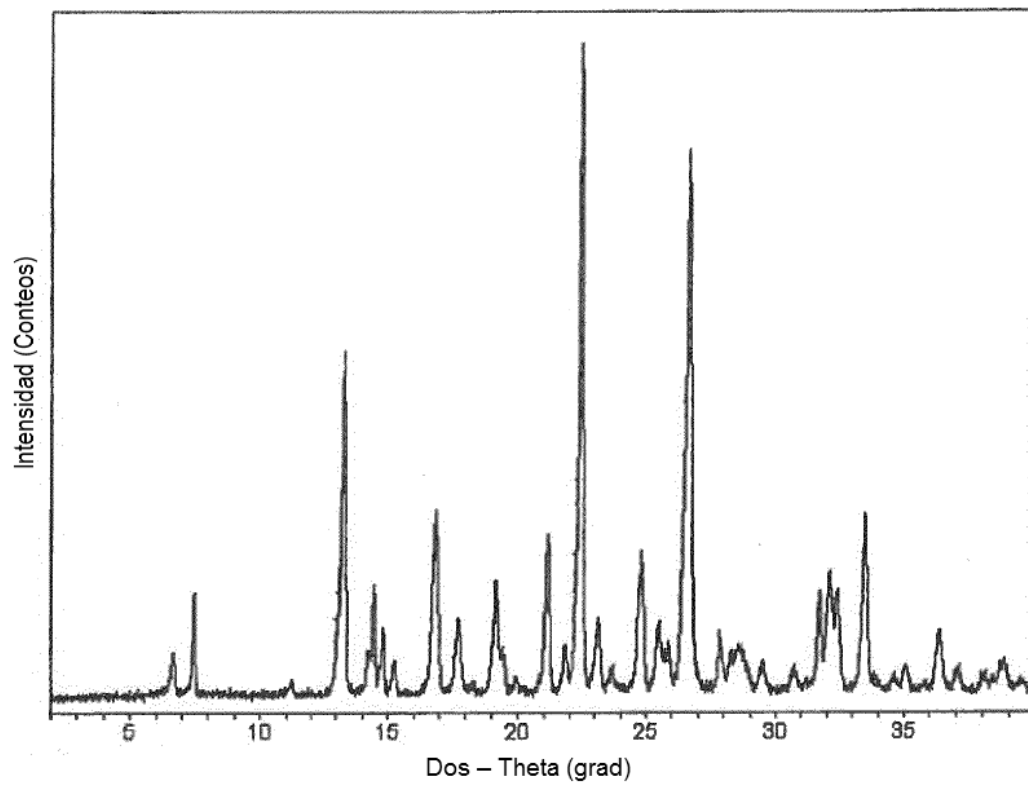


Figura 2

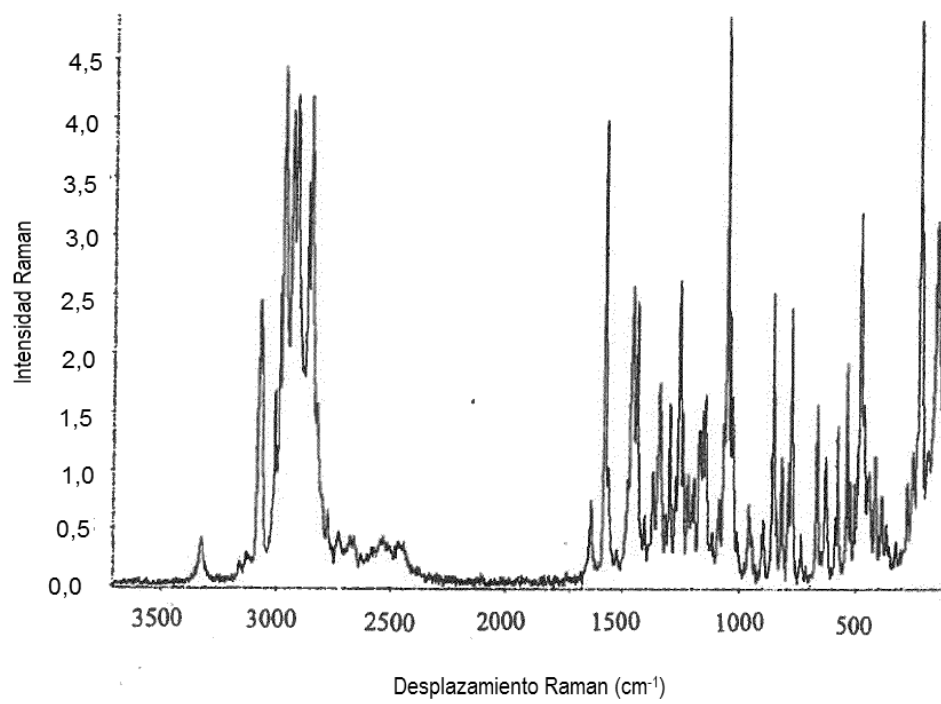


Figura 3

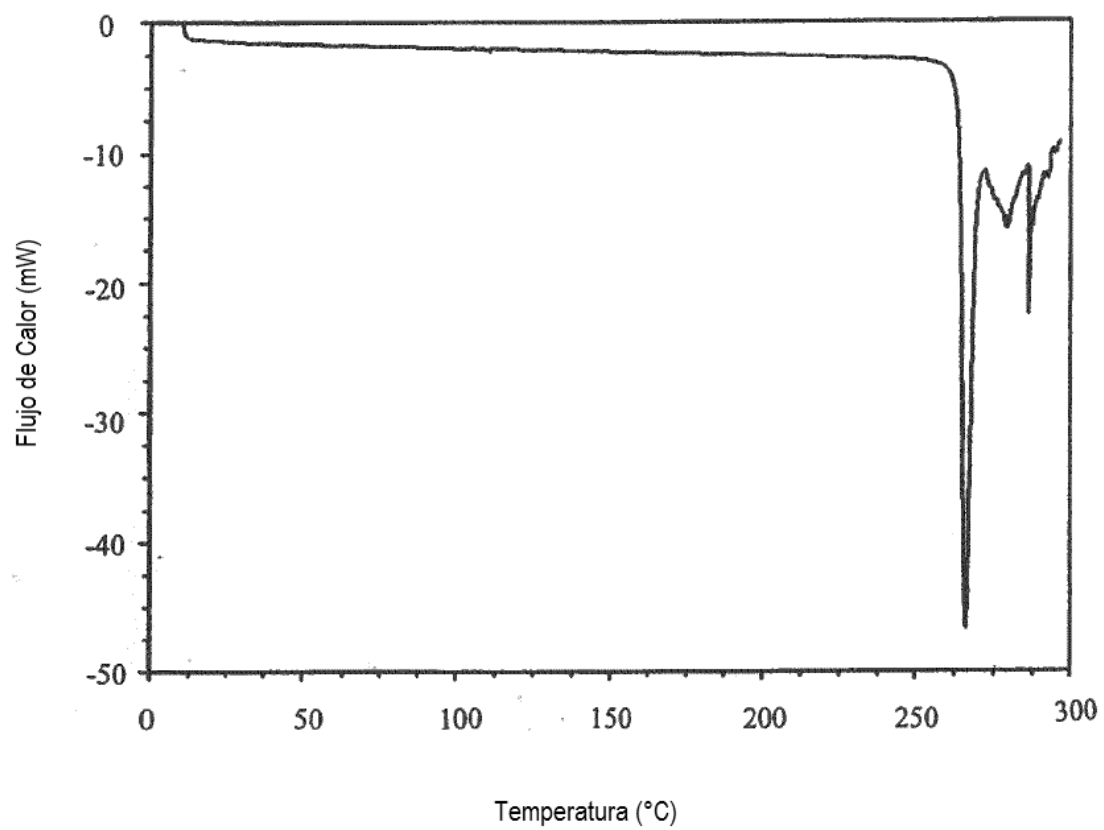


Figura 4

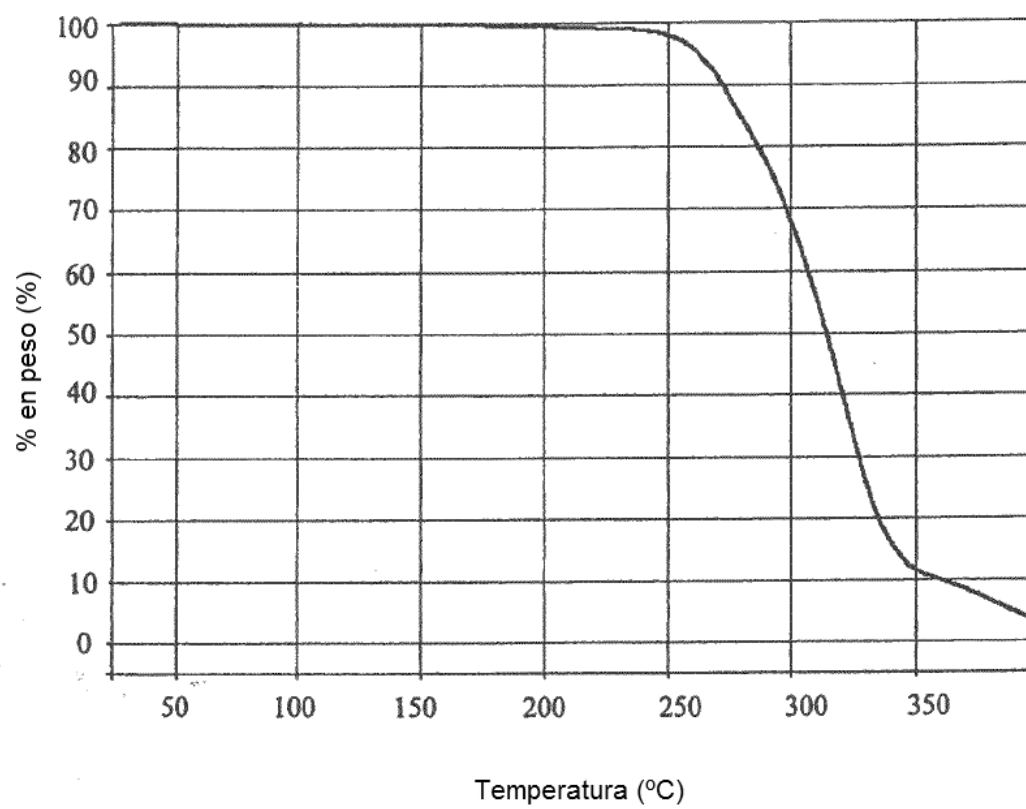


Figura 5

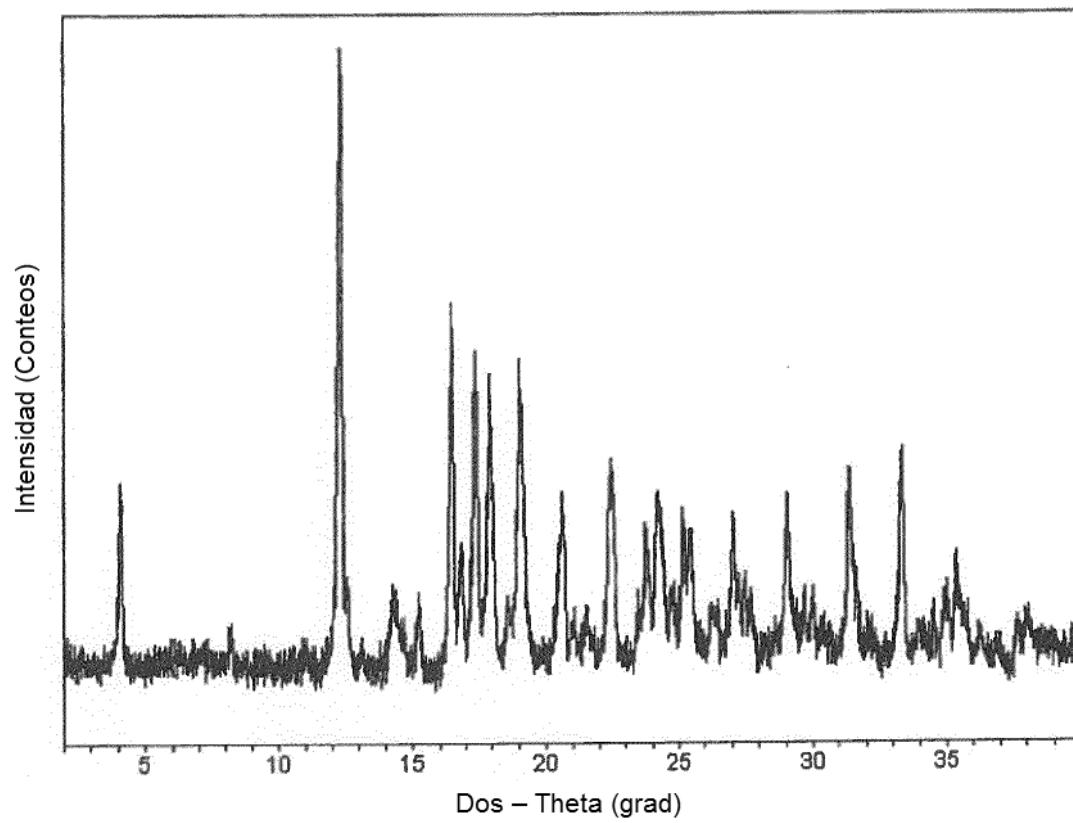


Figura 6

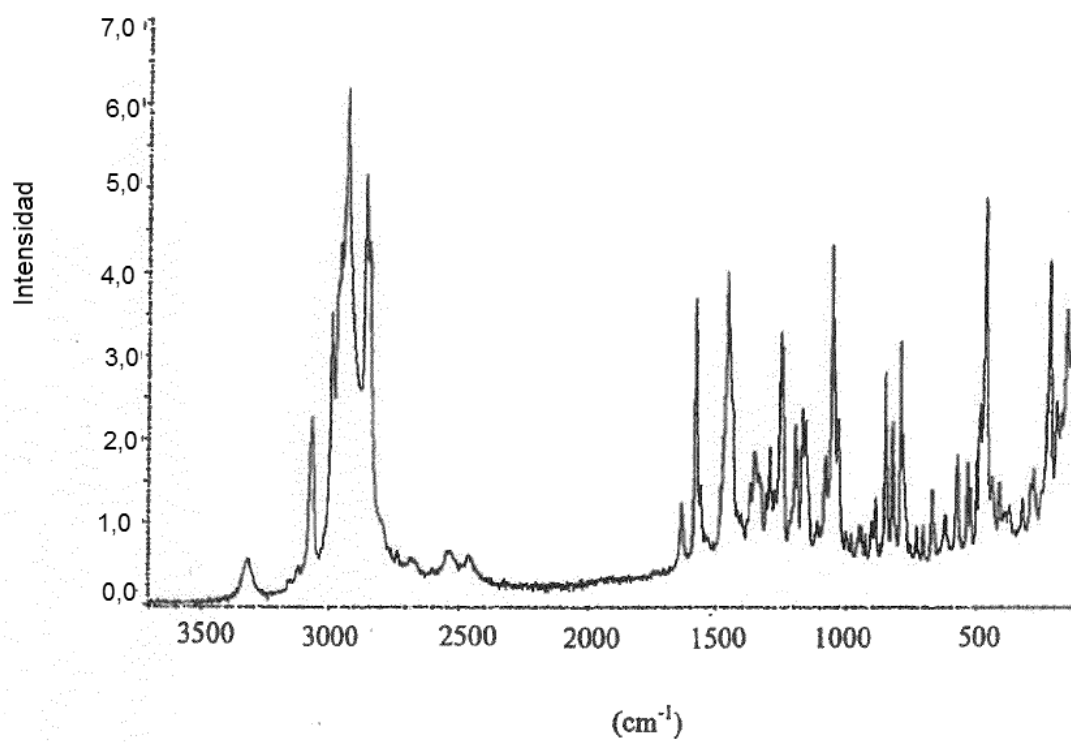


Figura 7

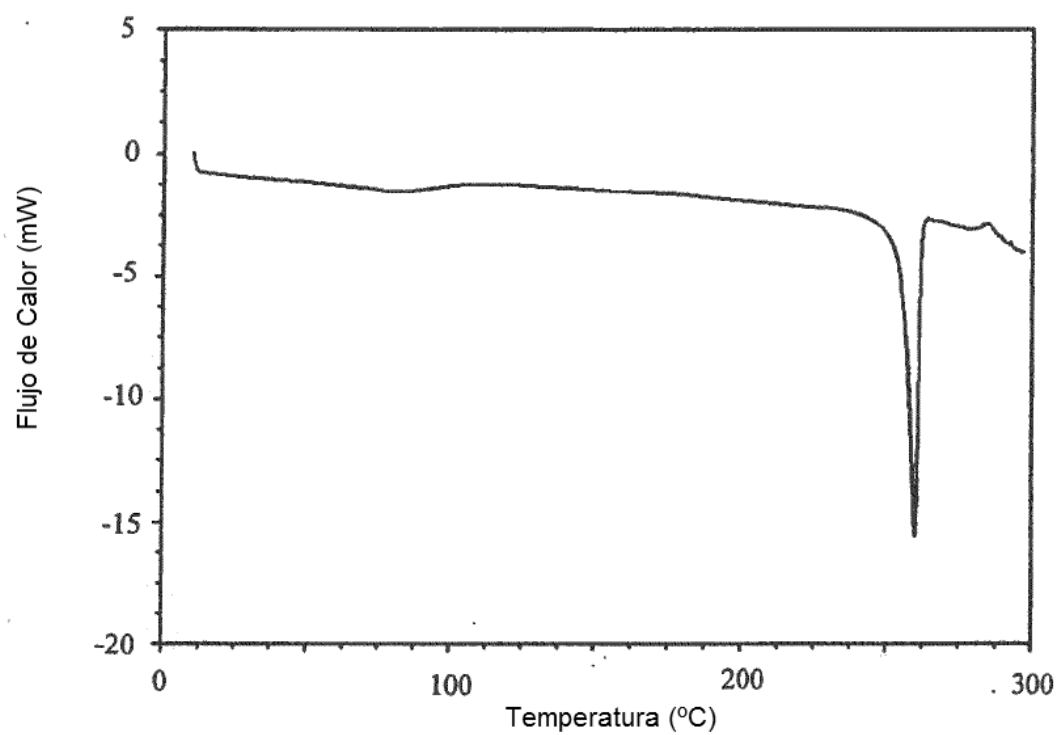


Figura 8

