

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 025**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2008 PCT/HU2008/000044**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2008 WO08139235**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2008 E 08750834 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2155696**

54 Título: **Sales de piperazina como antagonistas de D3/D2**

30 Prioridad:

11.05.2007 HU 0700339

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

01.08.2017

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
GYÖMRÖI ÚT 19-21
1103 BUDAPEST, HU**

72 Inventor/es:

**ÁGAINÉ CSONGOR, ÉVA;
CZIBULA, LÁSZLÓ;
SEBÖK, FERENC;
DOMÁNY, GYÖRGY y
GREINER, ISTVÁN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 628 025 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

Sales de piperazina como antagonistas de D₃/D₂

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas sales de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, a procedimientos para su preparación a su uso en el tratamiento y/o a la prevención de afecciones que requieren la modulación de receptores de dopamina y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

Antecedentes de la invención

10 La Solicitud de Patente húngara n.º P0302451 desvela derivados (tio)-carbamoil-ciclohexano que son ligandos que prefieren el subtipo del receptor de dopamina D₃/D₂. Un compuesto particular desvelado en el ese documento es *trans* -{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina que actúa como un antagonista del receptor de dopamina, particularmente antagonistas del receptor D₃/D₂ y son útiles en el tratamiento y la prevención de afecciones patológicas que requieren la modulación de receptores de dopamina.

15 Es un requerimiento general para las composiciones farmacéuticas que un agente activo presente en la composición exhiba propiedades físicas, fisicoquímicas y químicas adecuadas. Una propiedad importante para el agente activo es su solubilidad, particularmente su solubilidad en agua. Cuando el agente activo tiene solubilidad insuficiente en agua, el agente típicamente debe convertirse en una forma que tenga las propiedades de solubilidad apropiadas, por ejemplo, una sal y/o un solvato del agente activo. Sin embargo, en el caso de las sales y/o solvatos, solamente pueden usarse sales y/o solvatos farmacéuticamente activos del agente activo en la preparación de composiciones farmacéuticas.

20 Además, para la síntesis exitosa a escala industrial, el agente activo debe poseer propiedades que hagan fácil manejarlo y producirlo a gran escala. En muchos casos, se recupera un producto de agente activo bruto de una mezcla de reacción por un procedimiento complicado y normalmente multietapa, que puede disminuir los rendimientos y provocar un aumento sustancial de los costes de producción. Por lo tanto, también por razones económicas, el agente activo debe ser fácil de manejar y fácilmente aislable. Las propiedades de manejo también tienen un efecto considerable en la pureza resultante del agente activo, que es uno de los factores más importantes a considerarse en la industria farmacéutica. Otro problema de gran importancia es la estabilidad de la forma del agente activo usado. La durabilidad de una composición farmacéutica, que incluye la estabilidad del agente activo en sí mismo, es de gran importancia, especialmente para fines de control de calidad.

25 Es bien conocido que estas propiedades de un agente activo pueden mejorarse eligiendo una forma salina apropiada del mismo. Sin embargo, la selección de una sal adecuada para un agente activo particular no es siempre directa, ya que las propiedades de las sales de diferentes compuestos formadas con el mismo agente formador de sal pueden diferir en gran medida.

30 La forma de base de las sales de acuerdo con la invención, es decir la base de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina es sustancialmente insoluble en agua. Por lo tanto el objeto de los presentes inventores fue proporcionar una forma del compuesto de la *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina que cumpla todos los requerimientos de solubilidad, manejo y estabilidad anteriormente mencionados.

Breve descripción de la invención

35 En el transcurso de los presentes experimentos los presentes inventores han descubierto sorprendentemente, que la cantidad de numerosas sales descritas en el campo técnico las sales de monoclóhidrato exhiben excelentes propiedades de estabilidad, capacidad de aislamiento, manejo y solubilidad.

40 En consecuencia, la presente invención se refiere a nuevas sales de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o a sus hidratos y/o solvatos, a procedimientos para prepararlos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la terapia y/o la prevención de afecciones que requieren la modulación de receptores de dopamina, particularmente receptores D₃/D₂. Las afecciones que requieren la modulación del receptor de dopamina son por ejemplo estados psicóticos (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, etc.), abuso de drogas (por ejemplo alcohol, cocaína, nicotina, opio, etc. abuso), deterioro cognitivo que acompaña a esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a demencia, trastornos alimenticios (por ejemplo bulimia nerviosa, etc.), trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad infantil, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos (por ejemplo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo neuroleptico inducido, discinesia tardía), trastornos de ansiedad, trastornos funcionales sexuales, trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo.

55 La presente invención por lo tanto se refiere a la materia objeto como se indica en los artículos 1 a 14 a

continuación.

Artículo 1. Monoclorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.

5 Artículo 2. Procedimiento para la preparación de los compuestos del artículo 1 caracterizado porque la base de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se suspende o se disuelve en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados, después se añade HCl, o una sal del mismo preparada con una base que es una base más débil que la *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una solución de la misma, y opcionalmente la mezcla de reacción se concentra y/o se enfría, después el producto obtenido se aísla por filtración.

10 Artículo 3. Procedimiento de acuerdo con el artículo 2, en el que se usa una sal de HCl preparada con una base que es más débil que la base de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina.

Artículo 4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con el artículo 1 y uno o más ingrediente o ingredientes farmacéuticamente aceptables.

15 Artículo 5. El compuesto de acuerdo con el artículo 1 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de afecciones, que requieren la modulación de un receptor de dopamina.

Artículo 6. Los compuestos para su uso de acuerdo con el artículo 5, en el que el receptor de dopamina es el receptor de dopamina D_3 y/o de dopamina D_2 .

20 Artículo 7. El compuesto para su uso de acuerdo con el artículo 5, en el que la afección que requiere modulación del receptor de dopamina se selecciona de esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, deterioro cognitivo que acompaña a esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos (por ejemplo enfermedad de Parkinson), parkinsonismo neuroléptico inducido, depresión, ansiedad y abuso de drogas.

25 Artículo 8. El compuesto de acuerdo con el artículo 1, que está en forma de anhidrato de clorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina cristalina (Forma I).

Artículo 9. La forma cristalina del artículo 8 en la que el espectro infrarrojo comprende picos característicos en 3321 3321, 2931,2914, 2466, 1652, 1526, 956, 784 y 715 $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Artículo 10. La forma cristalina del artículo 8 que tiene un espectro infrarrojo como se representa en la Figura 1.

30 Artículo 11. La forma cristalina del artículo 8, en la que el espectro de Raman comprende picos característicos en 3070, 2986, 2969, 2933, 2914, 2864, 2850, 1578, 1458, 1052 y 475 $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Artículo 12. La forma cristalina del artículo 8 que tiene un espectro de Raman como se representa en la Figura 2.

Artículo 13. La forma cristalina del artículo 8, en la que el patrón de difracción en polvo de rayos X comprende picos en 6,6, 7,3, 13,2, 14,2, 14,6, 16,9, 21,1, 22,4, 24,8, 26,5 y 26,6° $\pm 0,2$ grados 2θ .

35 Artículo 14. La forma cristalina del artículo 8 que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X como se representa en la Figura 3.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a sales de monoclorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos.

40 Además, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de sales de monoclorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos.

Las sales de acuerdo con la invención pueden prepararse a partir de la forma de base de la siguiente manera: se disuelve o se suspende base de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuados, después se añade ácido clorhídrico, o una sal de ácido clorhídrico preparada por reacción del ácido con una base que es una base más débil que la *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, o se añade una solución de la misma a la mezcla de reacción. Opcionalmente, la forma salina se aísla (por ejemplo concentrando la mezcla de reacción, o alternativamente, enfriando la mezcla de reacción (con o sin concentrar la mezcla primero)), y aislando el precipitado resultante por filtración. En una preparación ejemplar de monoclorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, se añade *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina a una mezcla de metanol/agua, después se añade ácido clorhídrico en un exceso del 20-30 % de la cantidad estequiométrica. La mezcla de reacción se calienta después para proporcionar

una solución homogénea y, después de enfriar, el producto se aísla por filtración. Las sales de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina de acuerdo con la invención exhiben estabilidad excelente cuando se almacenan como soluciones acuosas.

5 Las sales de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina también exhiben excelente estabilidad cuando se almacenan en el estado sólido.

10 Las sales de monoclóhidrato de acuerdo con la invención pueden aislarse bien y recuperarse en alta pureza también a escala industrial. Debido a sus excelentes propiedades de estabilidad, capacidad de aislamiento y pureza las sales de acuerdo con la invención son altamente valiosas para su uso farmacéutico. La sal de monoclóhidrato puede prepararse con el mayor rendimiento y la pureza más alta. Otra ventaja de la sal de monoclóhidrato es que puede prepararse fácilmente usando disolventes y condiciones de reacción convencionales.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de sales de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación de receptores de dopamina, especialmente receptores de dopamina D₃ y/o D₂.

15 La disfunción del sistema neurotransmisor dopaminérgico puede observarse en la patología de varios trastornos neuropsiquiátricos tales como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson y el abuso de drogas. El efecto de la dopamina se media a través de al menos cinco receptores de dopamina distintos que pertenecen a las familias de receptores D₁ (es decir, D₁ y D₅), o D₂ (es decir, D₂, D₃ y D₄). Los receptores D₃ han demostrado tener una distribución característica en los sistemas dopaminérgicos centrales. Es decir, se encontraron en altas densidades en ciertas estructuras límbicas, tales como el núcleo accumbens y las islas de Calleja. Por lo tanto, la modulación selectiva de los receptores D₃ puede ser un enfoque prometedor para una modulación más selectiva de las funciones dopaminérgicas y en consecuencia ofrece intervenciones terapéuticas exitosas en varias anomalías tales como esquizofrenia, disfunciones emocionales o cognitivas (Sokoloff, P. y col.: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J.-C. y col.: Clin. Neuropharmacol., 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev., 1997, 49, 231), abuso de drogas (Pilla, C. y col.: Nature, 1999, 400, 371) y enfermedad de Parkinson (Levant, B. y col.: CNS Drugs, 1999, 12, 391) o dolor (Levant, B. y col.: Neurosci. Lett., 2001, 303, 9).

20 Los receptores de dopamina D₂ se distribuyen ampliamente en el cerebro y se sabe que están implicados en numerosas funciones fisiológicas y en estados patológicos. Los antagonistas de dopamina D₂ se usan por ejemplo como agentes antipsicóticos. Sin embargo, también se conoce bien que el antagonismo masivo de los receptores D₂ da lugar a efectos secundarios indeseados, tales como síntomas motores extrapiramidales, sedación psicomotora o disminución cognitiva. Estos efectos secundarios restringen seriamente la utilización terapéutica de antagonistas D₂ (Wong A.H.C. y col.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27, 269.).

25 La presente invención proporciona el uso de sales de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones que requieren la modulación de los receptores de dopamina D₃ y/o de dopamina D₂. Tales afecciones que requieren la modulación de los receptores de dopamina D₃ y/o de dopamina D₂ son por ejemplo estados psicóticos (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos), deterioro cognitivo que acompaña a esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos (por ejemplo enfermedad de Parkinson), parkinsonismo neuroléptico inducido, discinesia tardía, trastornos alimenticios (por ejemplo bulimia nerviosa), trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad infantil, ansiedad, trastornos funcionales sexuales, trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo y abuso de drogas.

30 Los compuestos de la presente invención son para su uso en un procedimiento para tratar afecciones que requieren la modulación de los receptores de dopamina D₃ y/o D₂, por ejemplo estados psicóticos (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos), deterioro cognitivo que acompaña a esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos (por ejemplo enfermedad de Parkinson), parkinsonismo neuroléptico inducido, discinesia tardía, trastornos alimenticios (por ejemplo bulimia nerviosa), trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad infantil, ansiedad, trastornos funcionales sexuales, trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo y abuso de drogas, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de sales de monoclóhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metansulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos.

35 Un uso preferido para los ligandos D₃/D₂ con preferencia D₃ de acuerdo con la presente invención se refiere al tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos), deterioro cognitivo que acompaña a esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos (por ejemplo enfermedad de Parkinson), parkinsonismo neuroléptico inducido, depresión, ansiedad y abuso de drogas (por ejemplo abuso de cocaína, alcohol, nicotina).

- La combinación particular de las acciones de dos receptores descritas anteriormente permite las manifestaciones simultáneas de las acciones del antagonismo funcional de D₃ (por ejemplo, efecto potenciador cognitivo, inhibición de los síntomas motores extrapiramidales, acción inhibitoria en el abuso de drogas) y aquel de los antagonismos funcionales de D₂ (por ejemplo, efecto antipsicótico). Adicionalmente, la misma combinación resulta sorprendentemente en la cancelación de las características desventajosas del antagonismo de D₂ (por ejemplo, síntomas extrapiramidales, sedación psicomotora y alteraciones cognitivas).
- Para su uso en medicina las sales de monoclóhidrato y/o sus hidratos y/o solvatos de acuerdo con la invención se administran en forma de composiciones farmacéuticas convencionales. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden sales de monoclóhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metansulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- Las sales de monoclóhidrato y/o sus hidratos y/o solvatos de acuerdo con la invención pueden administrarse por cualquier procedimiento conveniente, por ejemplo por administración oral, parenteral, bucal, sublingual, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas se adaptan en consecuencia.
- Para la administración oral las sales de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo como jarabes, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar.
- Una formulación líquida de los compuestos de la presente invención consiste en una suspensión o solución de las sales de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, por ejemplo en un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerol, o en un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener también uno o más agentes de suspensión, agente conservante, saborizante o colorante.
- Una composición en forma sólida de un comprimido puede prepararse usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables usados rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa, etc.
- Una composición en forma sólida de una cápsula puede prepararse usando procedimientos de encapsulación rutinarios. Por ejemplo, los gránulos que contienen el ingrediente activo pueden prepararse usando vehículos convencionales y cargarse en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, puede prepararse una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y la dispersión o suspensión cargarse después en una cápsula de gelatina blanda.
- Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión de sales de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinil pirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución puede liofilizarse y después reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de la administración.
- Las composiciones de la presente invención para la administración nasal que contienen las sales y/o sus hidratos y/o solvatos pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol de la presente invención comprenden típicamente una solución o suspensión fina de sales de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y se presentan habitualmente en una cantidad única o en cantidades multidosis en un envase sellado estéril, que puede tomar la forma de un cartucho o una recarga para su uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispersante unitario, tal como un inhalador nasal de dosis única equipado con una válvula dosificadora o un pulverizador de aerosol que se destina a eliminarse una vez y se tira cuando los contenidos del envase se han agotado. Cuando la forma de dosificación comprende un pulverizador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser gas comprimido, tal como aire comprimido o un propulsor orgánico, tal como un fluoroclorohidrocarburo. La forma de dosificación del pulverizador de aerosol puede tomar también la forma de un atomizador de bomba. Las composiciones de la invención que contienen una sal de acuerdo con la invención adecuada para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas, en las que el ingrediente activo se formula con un vehículo, tales como azúcar y acacia, tragacanto o gelatina y glicerol etc.
- Las composiciones que contienen las sales de monoclóhidrato y/o sus hidratos y/o solvatos de acuerdo con la invención para la administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional, tal como manteca de cacao.
- Las composiciones de la presente invención que contienen las sales de monoclóhidrato, maleato y metansulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos de acuerdo con la invención para la administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

Las composiciones de la presente invención que contienen las sales de monohidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos de acuerdo con la invención están preferentemente en una forma de dosis unitaria, tales como comprimido, cápsula o ampolla.

5 La invención se ilustra por los siguientes ejemplos. Aunque la invención se ha representado y descrito por referencia a realizaciones ejemplares de la invención, una referencia tal no implica una limitación de la invención y no ha de inferirse una limitación tal. La invención es capaz de una modificación, alteración considerables y equivalentes en forma y función, como se ocurrirá a aquellos expertos en la pertinente materia que tiene el beneficio de la presente divulgación.

10 Las realizaciones representadas y descritas de la invención son solamente ejemplares y no son exhaustivas del ámbito de la invención.

Ejemplo 1 de Referencia

Metansulfonato de *Trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina

15 Se mezclaron 3,0 g (0,007 mol) de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y 0,46 ml (0,007 mol) de ácido metansulfónico en una mezcla de 10 ml de metanol y 80 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de ebullición y la solución homogénea obtenida se concentró a 25 ml por destilación. La suspensión resultante se agitó después a una temperatura entre 0-5 °C durante 2 horas y el producto se aisló por filtración.

De esta manera se obtuvieron 3,1 g del compuesto del título.

Rendimiento: 84 %.

20 Punto de fusión: 225-229 °C.

Ejemplo 2 de Referencia

Maleato de *Trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina

25 Se suspendieron 3,0 g (0,007 mol) de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y 0,83 g (0,007 mol) de ácido maleico en 150 ml de acetona. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de ebullición y se agitó durante media hora después se concentró a 25 ml por destilación. La suspensión resultante se agitó después a una temperatura entre 0-5 °C durante 2 horas y el producto se aisló por filtración.

De esta manera se obtuvieron 3,14 g del compuesto del título.

Rendimiento: 82 %.

30 Punto de fusión: 173-177 °C.

Ejemplo 3 de Referencia

Monobromhidrato de *Trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina

35 Se suspendieron 3,0 g (0,007 mol) de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en una mezcla de 12 ml de metanol y 38 ml (1,5 %) de solución de bromuro de hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de ebullición y la solución homogénea obtenida se calentó a una temperatura entre 0-5 °C durante 1 hora y se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 2 horas. El producto obtenido se aisló por filtración.

De esta manera se obtuvieron 3,0 g del compuesto del título.

Rendimiento: 85 %.

40 Punto de fusión: 248-252 °C.

Ejemplo 4 de Referencia

Diclorhidrato de *Trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina

45 Se suspendieron 3,0 g (0,007 mol) de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en 70 ml (20,5 g/100 ml) de metanol anhidro saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de ebullición y la solución homogénea resultante se concentró a 25 ml por destilación. La suspensión obtenida se agitó a una temperatura entre 20-25 °C durante 2 horas y el producto se aisló por filtración.

De esta manera se obtuvieron 3,0 g del compuesto del título.

Rendimiento: 85 %.

50 Punto de fusión: 216-220 °C.

Ejemplos 1.

Monohidrato de *Trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina

Se suspendieron 147,5 g (0,345 mol) de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en una mezcla de 300 ml de metanol y 1200 ml de agua destilada. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura entre 60-75 °C y se añadió una mezcla de 40 ml (30 %) de solución acuosa de cloruro de hidrógeno y 32 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre 60-75 °C. La solución homogénea obtenida de esta manera se enfrió a una temperatura entre 20-30 °C durante 1 h después se enfrió adicionalmente a una temperatura entre 0-10 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. El producto se aisló por filtración y se lavó con agua.

De esta manera se obtuvieron 152,9 g del compuesto del título.

Rendimiento: 95 %.

10 Punto de fusión: 221-224 °C.

La caracterización de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se llevó a cabo por procedimientos analíticos en fase sólida termogravimétricos (TG), colorimétricos diferenciales de barrido (DSC), espectroscópicos infrarrojos (FT-IR), espectroscópicos de Raman (FT-Raman) y de difracción en polvo de rayos X (PXRD).

15 En la base de las mediciones de TG y DSC la sal de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se identificó como una forma libre de disolvente y anhidra, que exhibe estabilidad térmica satisfactoria hasta aproximadamente 200 °. Después de calentar adicionalmente la sal de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se funde por encima de 220 °C con descomposición térmica vigorosa que acompaña simultáneamente a alta pérdida de peso, como puede verse en los termogramas (Figuras 4 y 5). La Forma I polimorfa anhidrato de monoclóhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina preparada de acuerdo con la invención y su estructura cristalina pueden identificarse y caracterizarse completamente por espectros IR y Raman y patrones de difracción en polvo de rayos X (Figuras 1, 2 y 3).

Los parámetros para los procedimientos analíticos de fase sólida usados son como sigue.

25 Espectroscopía FT-IR

Tipo de aparato:	Thermo-Nicolet 6700
Fase (disolvente):	KBr
Resolución de espectro	4 cm ⁻¹
Número de barridos:	100

Espectroscopía FT-Raman

Tipo de aparato:	Thermo-Nicolet NXR9650
Intervalo de medición:	3500 - 200 cm ⁻¹
Resolución de espectro	4 cm ⁻¹
Número de barridos:	128
Funcionamiento del láser	300 mW

Difracción en polvo de rayos X

Tipo de aparato:	PANalytical X'Pert PRO
Radiación:	CuK _α
Potencial de aceleración:	40 kV
Corriente del ánodo:	40 mA
Goniómetro:	PW3050/60
Velocidad de exposición:	0,208 °2θ/s
Recipiente de la muestra:	Centrifugador PW3064
Velocidad rotacional del contenedor de muestra:	1 vuelta/s
Incertidumbre de la medición 2θ	± 0,2°

30

Análisis TG

Tipo de aparato: TA Instruments TGA Q50
Velocidad de calentamiento: 10 °C/min
Peso de la muestra: ~5 - 10 mg
Atmósfera: 60 ml/min N₂

Análisis DSC

Tipo de aparato: TA Instruments DSC Q10
Velocidad de calentamiento: 10 °C/min
Peso de la muestra: ~1 - 2 mg
Tipo de recipiente: abierto
Atmósfera: 50 ml/min N₂

REIVINDICACIONES

1. Monoclorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
- 5 2. Procedimiento de preparación de los compuestos de la reivindicación 1 **caracterizado porque** la base de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se suspende o se disuelve en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados, después se añade HCl, o una sal del mismo preparada con una base que es una base más débil que la *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una solución de la misma, y opcionalmente la mezcla de reacción se concentra y/o se enfría, después el producto obtenido se aísla por filtración.
- 10 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se usa una sal de HCl preparada con una base que es más débil que la base de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina.
4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o más ingrediente o ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de afecciones, que requieren la modulación de un receptor de dopamina.
6. Los compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en los que el receptor de dopamina es el receptor de dopamina D₃ y/o de dopamina D₂.
7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la afección que requiere modulación del receptor de dopamina se selecciona de esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, deterioro cognitivo que acompaña a esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discínicos (por ejemplo enfermedad de Parkinson), parkinsonismo neuroléptico inducido, depresión, ansiedad y abuso de drogas.
- 20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está en forma de anhidrato de clorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina cristalina (Forma I).
- 25 9. La forma cristalina de la reivindicación 8 en la que el espectro infrarrojo comprende picos característicos en 3321, 2931, 2914, 2466, 1652, 1526, 956, 784 y 715 cm⁻¹ ± 4 cm⁻¹.
10. La forma cristalina de la reivindicación 8 que tiene un espectro infrarrojo como se representa en la Figura 1.
11. La forma cristalina de la reivindicación 8, en la que el espectro de Raman comprende picos característicos en 3070, 2986, 2969, 2933, 2914, 2864, 2850, 1578, 1458, 1052 y 475 cm⁻¹ ± 4 cm⁻¹.
- 30 12. La forma cristalina de la reivindicación 8 que tiene un espectro de Raman como se representa en la Figura 2.
13. La forma cristalina de la reivindicación 8, en la que el patrón de difracción en polvo de rayos X comprende picos en 6,6, 7,3, 13,2, 14,2, 14,6, 16,9, 21,1, 22,4, 24,8, 26,5 y 26,6° ± 0,2 grados 2θ.
14. La forma cristalina de la reivindicación 8 que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X como se representa en la Figura 3.

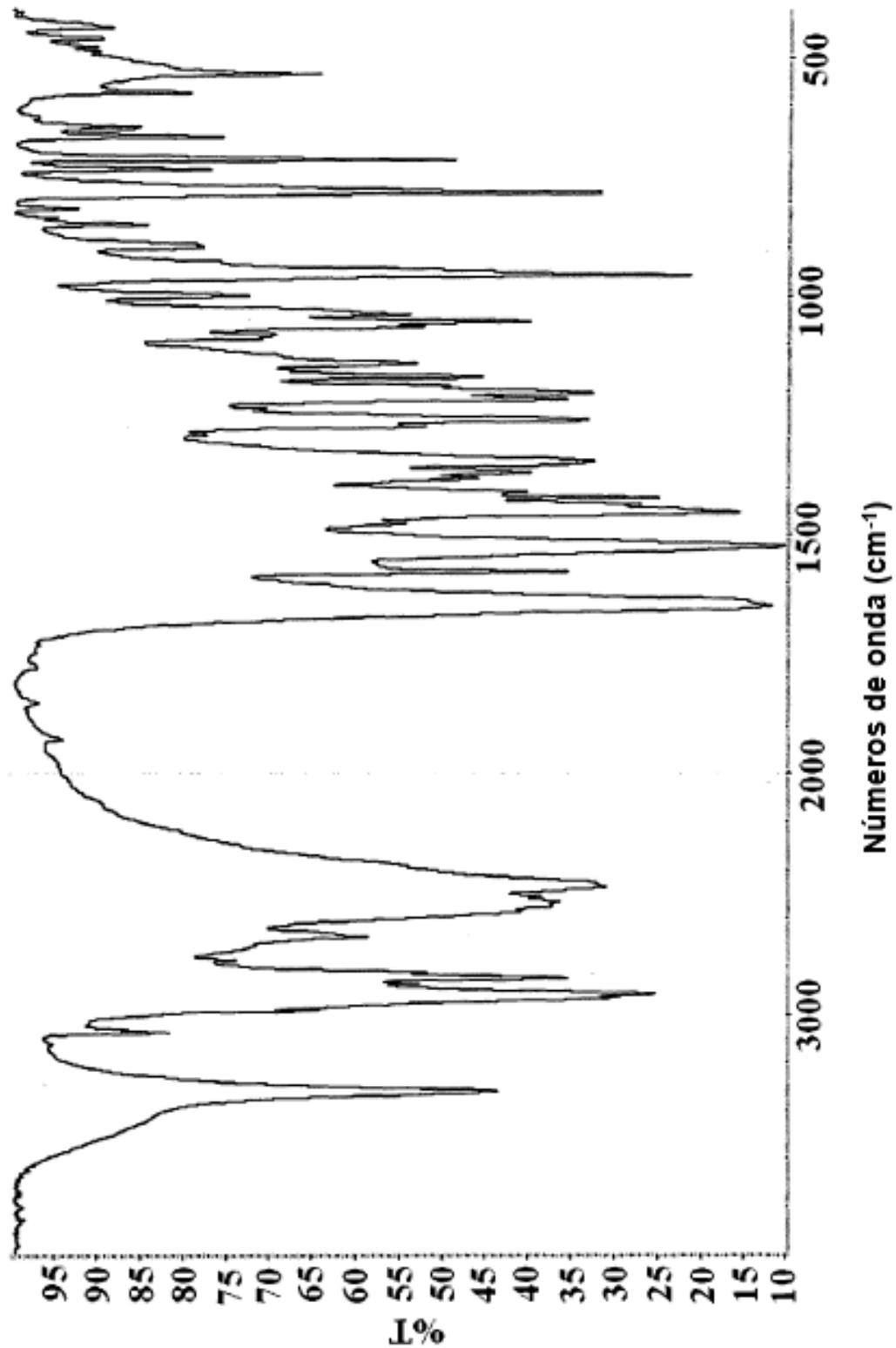


Figura 1

Espectro IR del polimorfo de monoclóhidrato de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina Forma I

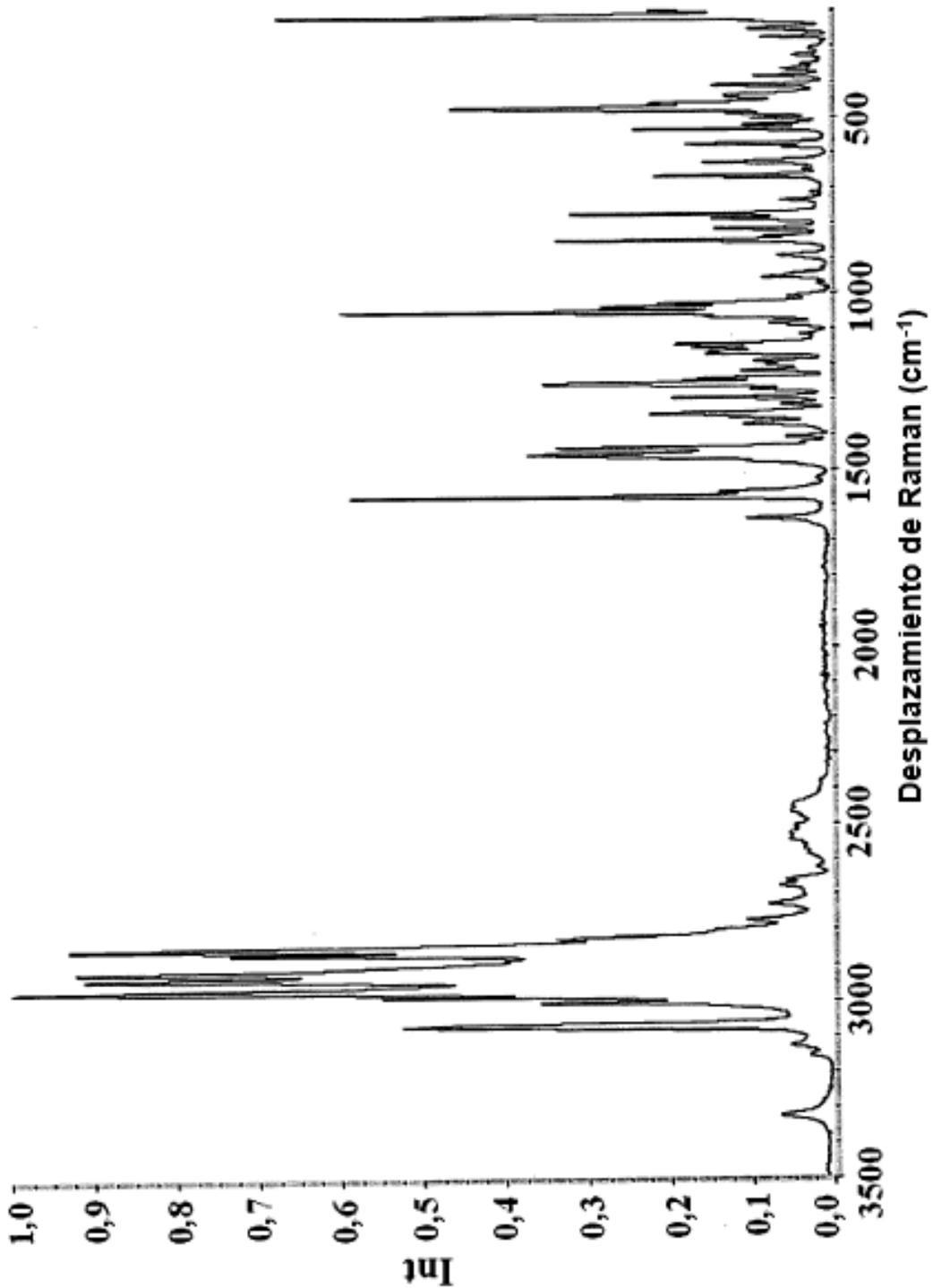


Figura 2

Espectro FT RAMAN del polimorfo de monoclóhidrato de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina Forma I

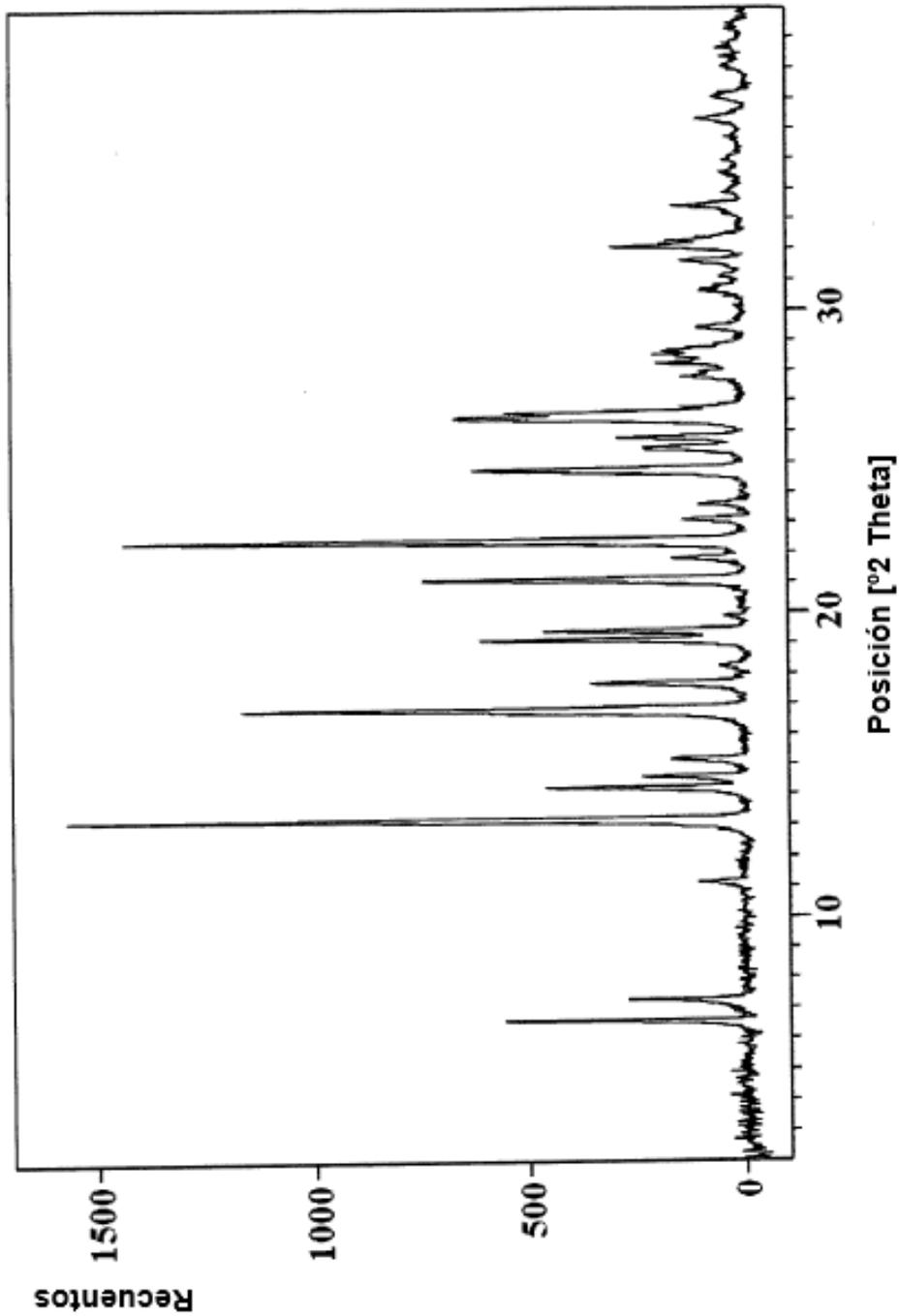


Figura 3

Patrón de difracción en polvo de rayos X del polimorfo de monoclóhidrato de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina Forma I

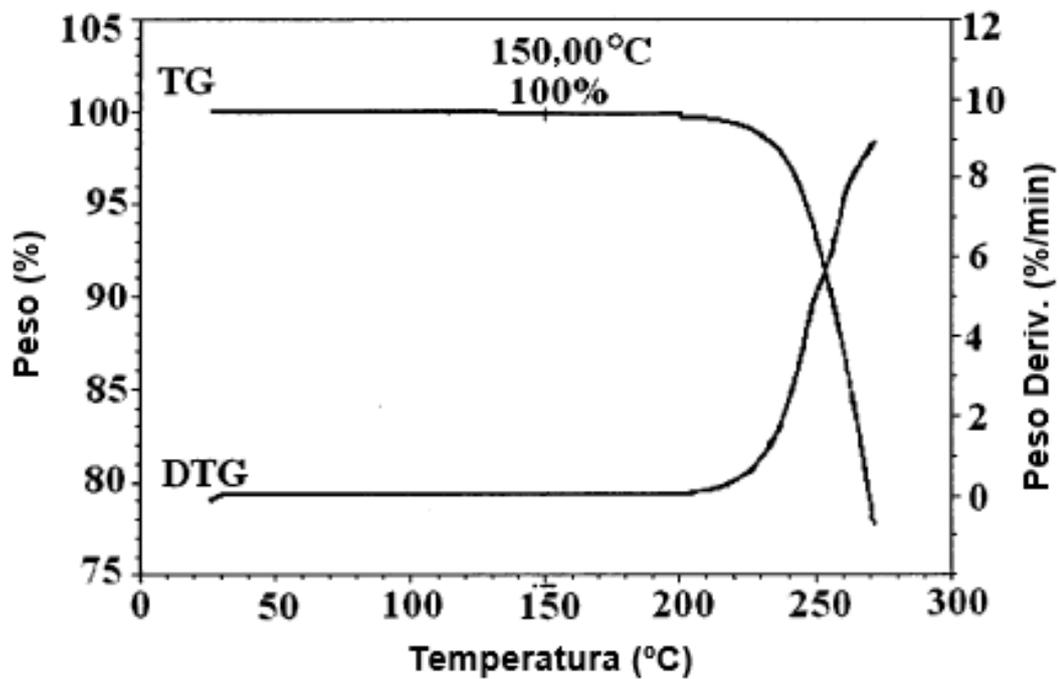


Figura 4

Diagrama TG del polimorfo de monohidrato de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina Forma I

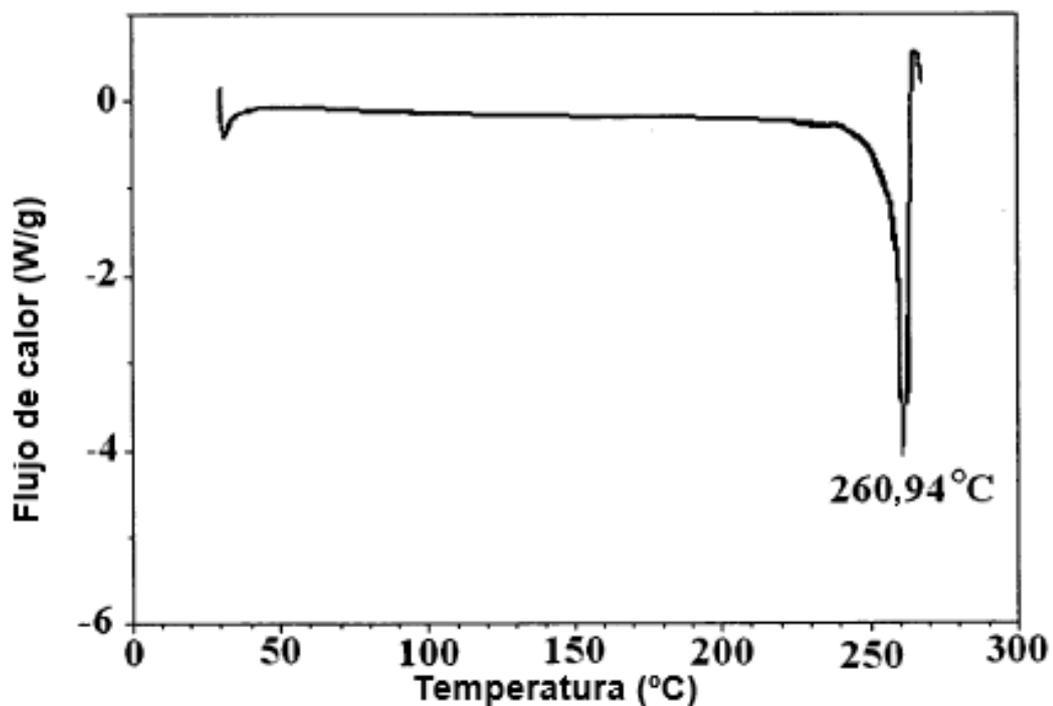


Figura 5

Termograma DSC del polimorfo de monohidrato de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina Forma I