

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **017732**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/497* (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)

(21) Номер заявки
200901514

(22) Дата подачи заявки
2008.05.09

(54) **СОЛЬВАТНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМЫ ГИДРОХЛОРИДА ТРАНС-1{4-[2-[4-(2,3-ДИХЛОРФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]ЭТИЛ]ЦИКЛОГЕКСИЛ}-3,3-ДИМЕТИЛМОЧЕВИНЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЯХ И СПОСОБАХ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, ДЛЯ КОТОРЫХ НЕОБХОДИМА МОДУЛЯЦИЯ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

(31) **60/917,383**

(56) **WO-A1-2007033191**

(32) **2007.05.11**

Gurevich et al. Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study IN Archives of General Psychiatry, 1997; 54:225-232; abstract US-B2-6566550

(33) **US**

(43) **2010.04.30**

(86) **PCT/US2008/063181**

(87) **WO 2008/141135 2008.11.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
**Ляо Сянминь, Чжу Хайцзянь, Грилл
Андреас (US)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым сольватной и кристаллической формам гидрохлорида транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины. Описаны способы получения этих форм и их применение в фармацевтических композициях и способах лечения состояний, для которых необходима модуляция дофаминовых рецепторов.

B1

017732

017732

B1

Эта заявка заявляет преимущество заявки U.S. 60/917383, зарегистрированной 11 мая 2007 г., полное содержание которой включено сюда посредством ссылки.

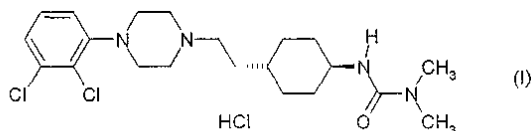
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым сольватным и кристаллическим формам гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины. Также описаны способы получения этих форм, композиции, содержащие эти формы, и способы их применения.

Предшествующий уровень техники

Международная публикация WO 2005/012266 раскрывает производные карбамоилциклогексана, являющиеся предпочтительными лигандами подтипов D₃ и D₂ дофаминовых рецепторов. WO 2005/012266 раскрывает тот факт, что транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевина обладает сродством к дофаминовым D₃ рецепторам (IC₅₀ между 1 и 10 нМ) и сродством к дофаминовым D₂ рецепторам (IC₅₀ между 10 и 50 нМ). Таким образом, транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевина может применяться как смешанный лиганд дофаминовых рецепторов D₃/D₂ для лечения нарушений, при которых необходима модуляция дофаминовых рецепторов (рецептора).

Одно конкретное производное карбамоилциклогексана, раскрытое в венгерской патентной заявке № P0700339, представляет собой гидрохлорид транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]N,N-диметилкарбамоилциклогексиламина, известный также как транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины гидрохлорид, структурная формула которого приведена ниже, формула (I)



Венгерская патентная заявка № P0700339 раскрывает процесс получения гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины и описывает кристаллическую форму гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины, которая называется здесь и далее полиморфной формой I.

Настоящее изобретение относится к физическим свойствам твердого состояния гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины. На эти свойства можно воздействовать путем контроля условий получения этого соединения в твердой форме. Физические свойства твердого состояния включают, например, сыпучесть измельченного твердого вещества. Сыпучесть влияет на простоту обращения с материалом во время его обработки для получения фармацевтического продукта. Если частицы соединения в порошкообразном виде не могут легко перемещаться относительно друг друга, то специалист по смесям должен принимать во внимание этот факт при разработке составов для таблеток или капсул, что может делать необходимым применение веществ для улучшения скольжения (глидантов/лубрикантов), таких как коллоидная окись кремния, тальк, крахмал или трехосновный фосфат кальция.

Другим важным свойством твердого состояния фармацевтического соединения является скорость его растворения в водной жидкости. Скорость растворения активного ингредиента в содержимом желудка пациента может иметь терапевтические последствия, поскольку она устанавливает верхний предел скорости, с которой активный ингредиент после орального введения может попадать в кровоток пациента. Скорость растворения также важна при составлении сиропов, эликсиров и других жидких лекарственных форм. Формы твердого состояния соединения могут также влиять на его поведение при сжатии (компрессии) и его стабильность при хранении.

На эти практические физические характеристики оказывает влияние конформация и ориентация молекул в элементарной ячейке, что определяет конкретную полиморфную форму вещества. Полиморфная форма может обуславливать термальные свойства, отличные от таковых аморфного материала или другой полиморфной формы. Термальные свойства измеряют в лаборатории с помощью таких подходов, как определение точки плавления в капилляре, термогравиметрический анализ (TGA) и дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) и их можно применять, чтобы отличать одни полиморфные формы от других. Конкретная полиморфная форма может также обладать характерными спектроскопическими свойствами, которые можно детектировать с помощью рентгеновской дифрактометрии порошков (XRPD), ЯМР-спектроскопии (NMR) твердого состояния, Рамановской спектроскопии и инфракрасной спектроскопии (IR).

При выборе предпочтительной полиморфной формы надо сравнивать ряд свойств различных форм и затем выбирать предпочтительную форму на основе ряда физических параметров. Вполне возможно, что одна форма окажется предпочтительной при определенных обстоятельствах, при которых определенные аспекты, например простота получения, стабильность и т.д., считаются критическими. В других ситуациях другая форма может быть предпочтительной из-за ее большей растворимости и/или лучшей

фармакокинетики.

Открытие новых полиморфных форм и сольватов фармацевтически применимых соединений предоставляет новую возможность улучшения действующих характеристик фармацевтического продукта. Это расширяет набор материалов, находящихся на вооружении специалиста по составлению смесей, для получения, например, фармацевтических лекарственных форм с необходимым профилем высвобождения или другими желательными характеристиками. Открыты новые полиморфные формы и сольваты гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым сольватным и кристаллическим формам гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины. Также описаны способы получения этих форм, композиции, содержащие эти формы, и способы их применения.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает образец дифракции рентгеновских лучей на порошке формы I гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины;

фиг. 2 - спектр формы I гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины, полученный с помощью Рамановской спектроскопии с преобразованием Фурье (FT);

фиг. 3 - кривую, полученную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, для формы I гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины;

фиг. 4 - термогравиметрический анализ формы I гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины;

фиг. 5 - образец дифракции рентгеновских лучей на порошке формы III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины;

фиг. 6 - Рамановский спектр, полученный с преобразованием Фурье формы III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины;

фиг. 7 - кривую, полученную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, для формы III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины;

фиг. 8 - термогравиметрический анализ формы III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины;

фиг. 9 - образец дифракции рентгеновских лучей на порошке гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой;

фиг. 10 - Рамановский спектр, полученный с преобразованием Фурье, гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой;

фиг. 11 - кривую, полученную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, для гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой;

фиг. 12 - термогравиметрический анализ гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым сольватным и кристаллическим формам гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

Венгерская патентная заявка № P0700339 раскрывает кристаллическую форму гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины, которая называется здесь и далее полиморфной формой I.

Образец дифракции рентгеновских лучей на порошке формы I приведен на фиг. 1. Форма I демонстрирует образец дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при примерно 6,7, примерно 7,5, примерно 13,3, примерно 21,2 и примерно 23,1±0,2° 2θ.

На фиг. 2 показан спектр формы I гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины, полученный с помощью Рамановской спектроскопии с преобразованием Фурье (FT).

На фиг. 3 показана кривая, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, для формы I гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

На фиг. 4 показан термогравиметрический анализ формы I транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины гидрохлорида.

Форма III

Настоящее изобретение представляет кристаллическую форму гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины (форма III), которую можно

идентифицировать с помощью одного или более аналитического подхода. Образец дифракции рентгеновских лучей на порошке формы III приведен на фиг. 5.

В одном осуществлении настоящее изобретение представляет кристаллическую форму гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины (форма III), характеризующуюся рентгеновской дифракцией порошка, включающей один или более характеристический пик при примерно 4,1, примерно 12,3, примерно 16,5 и примерно $17,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$. В дополнительных осуществлениях образец дифракции рентгеновских лучей включает по меньшей мере один, например по меньшей мере два, по меньшей мере три или четыре характеристических пика, выбранных из примерно 4,1, примерно 12,3, примерно 16,5 и примерно $17,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В дополнительном осуществлении форма III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины характеризуется образцом дифракции рентгеновских лучей на порошке, практически таким, как показано на фиг. 5. Относительно термина "практически" специалист в данной области техники поймет, что относительные интенсивности пиков могут варьировать в зависимости от техники приготовления образца, процедуры размещения образца в приборе и конкретной модели примененного прибора. Дополнительно приборные вариации и другие факторы могут влиять на величину 2θ . Поэтому атрибуция XRD пиков может варьировать в пределах плюс или минус примерно $0,2^\circ 2\theta$.

Форму III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины можно также идентифицировать по ее Рамановскому спектру, полученному с преобразованием Фурье, показанному на фиг. 6.

В другом осуществлении форму III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины можно также идентифицировать по ее характеристической кривой, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), как показано на фиг. 7. В дополнительном осуществлении форма III характеризуется кривой DSC, демонстрирующей эндотерму плавления при примерно 260°C .

Кривая термогравиметрического анализа для формы III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины приведена на фиг. 8.

Настоящее изобретение также представляет способы получения кристаллической формы III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

В одном осуществлении форму III можно получать путем растворения гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в пиридине с образованием раствора (например, пересыщенного раствора) и кристаллизации формы III из такого раствора.

В другом осуществлении смесь гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в пиридине нагревают перед перекристаллизацией. Подходящая температура находится, например, между примерно 30°C и примерно 60°C , например между примерно 40°C и примерно 50°C , например, составляет примерно 40°C .

В другом осуществлении исходным материалом для получения формы III продукта является форма I гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

Перекристаллизацию можно проводить по любому общепринятому способу, известному в данной области техники, например путем охлаждения или выпаривания растворителя для индукции осаждения. В одном осуществлении после растворения кристаллизацию индуцируют путем охлаждения смеси. Например, охлаждение проводят при температуре между примерно -10°C и примерно 10°C . В другом осуществлении кристаллы получают из насыщенного раствора при комнатной температуре.

Кристаллическую форму можно сушить. Сушку можно проводить, например, при атмосферном давлении (например, путем самопроизвольного выпаривания растворителя) или при пониженном давлении (ниже 1 атм), т.е. ниже примерно 100 мм Hg. Например, сушку можно проводить при атмосферном давлении и при комнатной температуре.

В одном осуществлении форму III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины получают в практически чистом виде.

Сольваты с муравьиной кислотой

В одном осуществлении настоящее изобретение обеспечивает гидрохлорид транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой, который можно идентифицировать с помощью одного или более аналитических подходов. Образец дифракции рентгеновских лучей на порошке формы сольвата с муравьиной кислотой приведен на фиг. 9.

В одном осуществлении настоящее изобретение обеспечивает транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины гидрохлорид в форме сольвата с муравьиной кислотой, характеризующийся образцом дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающим один или более характеристический пик при примерно 3,8, примерно 7,4, примерно 18,3, примерно 24,2 и примерно $29,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$. В дополнительных осуществлениях образец дифракции рентгеновских лучей

включает по меньшей мере один, например по меньшей мере два, по меньшей мере три или четыре характеристических пика, выбранных из примерно 3,8, примерно 7,4, примерно 18,3, примерно 24,2 и примерно $29,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$. В дополнительных осуществлениях форма сольвата с муравьиной кислотой характеризуется образцом дифракции рентгеновских лучей на порошке, практически как показано на фиг. 9.

Гидрохлорид транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой можно также идентифицировать по его FT-Рамановскому спектру, показанному на фиг. 10.

В другом осуществлении гидрохлорид транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой можно также идентифицировать по его характеристической кривой при дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), как показано на фиг. 11. В дополнительном осуществлении форма сольвата с муравьиной кислотой характеризуется кривой DSC, демонстрирующей эндотерму при примерно 71°C и эндотерму плавления при примерно 262°C .

Кривая термогравиметрического анализа для формы сольвата с муравьиной кислотой приведена на фиг. 12.

Форму сольвата с муравьиной кислотой можно десольватировать (например, превратить в форму I) путем нагревания вещества в твердом состоянии при повышенных температурах, например 90°C .

Настоящее изобретение также представляет процессы получения формы сольвата с муравьиной кислотой гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

В одном осуществлении форму сольвата с муравьиной кислотой можно получать путем кристаллизации этой формы из суспензии гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в муравьиной кислоте.

В другом осуществлении исходным материалом для получения формы сольвата с муравьиной кислотой является форма I гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

Перекристаллизацию можно проводить по любому из общепринятых способов, известных в данной области техники, например путем охлаждения или выпаривания растворителя для индукции осаждения. В одном осуществлении после растворения кристаллизацию индуцируют путем охлаждения смеси. Например, охлаждение проводят при температуре между примерно -10 и примерно 10°C . В другом осуществлении кристаллы получают из пересыщенного раствора при комнатной температуре.

Кристаллические формы можно сушить. Сушку можно проводить, например, при атмосферном давлении (например, путем самопроизвольного выпаривания растворителя) или при пониженном давлении (ниже 1 атм), т.е. ниже примерно 100 мм Hg. Например, сушку можно проводить при атмосферном давлении и при комнатной температуре.

Специалист в данной области техники поймет, что относительные интенсивности и положения пиков, полученных с помощью рентгеновской дифрактометрии порошка, и полос, наблюдаемых при инфракрасной или Рамановской спектроскопии, могут варьировать в зависимости *inter alia* от техники приготовления образца, процедуры установки образца в приборе и конкретной модели примененного прибора.

Композиции

Полиморфные и/или сольватные формы согласно изобретению можно вводить сами по себе или в качестве активного ингредиента смеси. Таким образом, настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции с полиморфными или сольватными формами согласно изобретению, содержащие, например, один или более фармацевтически приемлемый носитель.

Существует много стандартных источников, описывающих способы получения различных смесей, применимых для введения соединений согласно изобретению. Примеры возможных смесей и лекарственных форм содержатся, например, в 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., а также в Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition).

Введение полиморфных и сольватных форм согласно настоящему изобретению можно проводить в соответствии с потребностями пациента, например, орально, назально, парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратерально и путем инфузии), путем ингаляции, ректально, вагинально, топикально и путем введения в глаз.

Можно применять различные твердые оральные лекарственные формы для введения полиморфных и сольватных форм согласно настоящему изобретению, включая такие твердые формы, как таблетки, желатиновые капсулы, капсулы, капли, гранулы, пастилки и порошки. Полиморфные и сольватные формы согласно настоящему изобретению можно вводить сами по себе или в комбинации с различными фармацевтически приемлемыми носителями, разжижителями (такими как сахароза, манит, лактоза, крахмал) и вспомогательными веществами, известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь этим, суспендирующие агенты, солнобулизаторы, буферные агенты, связующие вещества, де-

зинтеграторы, консерванты, красители, отдушки, лубриканты и т.п. Капсулы, таблетки и гели с замедленным высвобождением также применяются для введения соединений согласно настоящему изобретению.

Для введения полиморфных и сольватных форм согласно настоящему изобретению можно применять различные жидкие оральные лекарственные формы, включая водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы могут также содержать подходящие инертные растворители, известные в данной области техники, например воду, и подходящие вспомогательные вещества, известные в данной области техники, например консерванты, агенты для улучшения смачивания, подсластители, отдушки, а также агенты для эмульгирования и/или суспендирования соединений согласно изобретению. Полиморфные и сольватные формы согласно настоящему изобретению можно вводить путем инъекции, например, внутривенно, в форме изотонического стерильного раствора. Возможны также другие лекарственные формы.

Суппозитории для ректального введения полиморфных и сольватных форм согласно настоящему изобретению можно получать путем смешивания соединения с подходящим наполнителем, например маслом какао, салицилатами и полиэтиленгликолями. Составы для вагинального введения могут быть в форме пессария, тампона, крема, геля, пенистой пасты или спрея, составы содержат дополнительно к активному ингредиенту подходящие носители, известные в данной области техники.

Для топикального (местного) введения фармацевтическая композиция может быть в форме крема, мази, линимента, лосьона, эмульсии, суспензии, геля, раствора, пасты, попрашка, спрея и капель, подходящих для нанесения на кожу, введения в глаз, ухо или нос. Топикальное введение может также включать приспособления для трансдермального введения, например трансдермальные пластыри.

Аэрозольные составы, применимые для введения путем ингаляции, также можно готовить. Например, для лечения нарушений дыхательного тракта соединения согласно настоящему изобретению можно вводить путем ингаляции в форме порошка (например, микронизированного) или в форме атомизированных растворов или суспензий. Аэрозольный состав можно помещать в контейнер вместе с приемлемым пропеллентом под давлением.

В одном осуществлении изобретение обеспечивает композицию, содержащую форму III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

В дополнительном осуществлении изобретение обеспечивает композицию, содержащую гидрохлорид транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой.

Изобретение также раскрывает применение соединения согласно настоящему изобретению для производства лекарств для лечения состояний, требующих модуляции дофамина рецептора, например дофамина D₃ и/или D₂ рецептора.

Настоящее изобретение дополнительно раскрывает способы лечения состояния, требующего модуляции дофамина рецептора, например дофамина D₃ и/или D₂ рецептора. В дополнительных осуществлениях настоящее изобретение предоставляет способы лечения состояния, требующего модуляции дофамина рецептора, например дофамина D₃ и/или D₂ рецептора, с помощью одного или более соединений согласно настоящему изобретению.

Дисфункция дофаминергической нейротрансмиттерной системы участвует в патологию ряда нейropsychических и нейродегенеративных нарушений, таких как шизофрения, наркомания/токсикомания и болезнь Паркинсона соответственно. Действие дофамина опосредовано по меньшей мере пятью разными дофаминовыми рецепторами, принадлежащими к семействам D₁ рецептора (D₁, D₅) или D₂ рецептора (D₂, D₃, D₄). Показано, что D₃ рецепторам свойственно характеристическое распределение в церебральной дофаминергической системе. А именно, высокие плотности этих рецепторов обнаружены в отдельных лимбических структурах, таких как nucleus accumbens и островках Каллея (islands of Calleja). Поэтому выбор D₃ рецепторов в качестве предпочтительной мишени может быть обещающим подходом для более избирательной модуляции дофаминергической функции и впоследствии успешного терапевтического лечения ряда отклонений, таких как шизофрения, эмоциональная или познавательная дисфункция и наркомания (см, e.g., 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), наркомания (см, e.g., Pilla, C. et al.: Nature 1999, 400, 371) болезнь Паркинсона (see, e.g., Levant, B. et al.: CNSDrugs 1999, 12, 391) или боль (see, e.g., Levant, B. et al.: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9).

Дофаминовые D₂ рецепторы широко распространены в мозгу и известно, что они участвуют во многих физиологических функциях и патологических состояниях. Антагонистами D₂ рецепторов являются широкоприменяемые лекарства, такие как антипсихотики, например. Однако также хорошо известно, что чрезмерный антагонизм D₂ рецепторов приводит к нежелательным побочным действиям, таким как экстрапирамидальные моторные симптомы, психомоторное торможение или когнитивные расстройства. Эти побочные действия серьезно ограничивают терапевтическое применение соединений антагонистов D₂ рецептора. (Wong A.H.C. et al.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27, 269).

В дополнительном аспекте настоящее изобретение раскрывает способ лечения состояний, требующих предпочтительной модуляции дофамина D₃ и/или D₂ рецепторов, например психозов (например,

шизофрении, шизоаффективных расстройств, когнитивного нарушения, сопровождающего шизофрению, от слабой до умеренной когнитивной недостаточности, деменции, психотических состояний, связанных с деменцией, психотической депрессии, мании, острой мании, биполярного нарушения, параноидального и бредового нарушений, дискинетических нарушений, таких как болезнь Паркинсона, паркинсонизм, индуцированный нейролептиками, депрессии, беспокойства, наркомании/токсикомании, который включает введение субъекту, который в этом нуждается, эффективного количества полиморфной или сольватной формы или их комбинации согласно настоящему изобретению.

Предпочтительно применяются D₃/D₂ антагонисты с предпочтением D₃ антагонистов согласно настоящему изобретению при лечении шизофрении, шизоаффективных расстройств, когнитивного нарушения, сопровождающего шизофрению, от слабой до умеренной когнитивной недостаточности, деменции, психотических состояний, связанных с деменцией, психотической депрессии, мании, острой мании, биполярного нарушения, параноидального и бредового нарушений, дискинетических нарушений, таких как болезнь Паркинсона, паркинсонизм, индуцированный нейролептиками, депрессии, беспокойства, лекарственной зависимости (например, зависимости от кокаина).

В одном осуществлении состоянием, которое лечат, является шизофрения. В другом осуществлении состоянием, которое лечат, является острая мания. В дополнительном осуществлении состоянием, которое лечат, является острая мания, связанная с биполярным расстройством.

Конкретная комбинация воздействия на два типа рецепторов, описанных выше, позволяет одновременно проявляться положительному действию антагонизма D₃ рецепторов (например, усилению когнитивной функции, ингибированию экстрапирамидальных моторных симптомов, подавлению лекарственной зависимости) и антагонизма D₂ рецепторов (например антипсихотическому действию). Дополнительно такая комбинация неожиданно приводит к отмене неблагоприятных действий антагонизма D₂ рецепторов (т.е. экстрапирамидальных симптомов, психомоторного торможения, когнитивных расстройств).

Соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в ежедневном режиме (для взрослого пациента) при оральной дозе между 1 и 500 мг, например между 10 и 400 мг, например между 10 и 250 мг, или внутривенно, подкожно или внутримышечно в дозе между 0,1 и 100 мг, например между 0,1 и 50 мг, например между 1 и 25 мг соединения согласно настоящему изобретению.

В отдельных осуществлениях активный ингредиент вводят в количестве примерно 0,05 мг, примерно 0,1 мг, примерно 0,2 мг, примерно 0,3 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,5 мг, примерно 1 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9 мг, примерно 9,5 мг, примерно 10 мг, примерно 10,5 мг, примерно 11 мг, примерно 11,5 мг, примерно 12 мг, примерно 12,5 или 15 мг. Например, активный ингредиент вводят в количестве примерно 0,5 мг, примерно 1 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг. В примерах осуществлений активный ингредиент вводят в количестве примерно 1,5 мг, примерно 3 мг или примерно 4,5 мг. В других отдельных осуществлениях активный ингредиент вводят в количестве, находящемся в интервале между любыми двумя из этих дозировок. Например, активный ингредиент вводят в количестве в интервале примерно 0,5-12 мг, примерно 0,5-6 мг, примерно 1-6 мг. В другом примере осуществления активный ингредиент вводят в количестве в интервале примерно 1,5-4,5 мг.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить 1-4 раза в день, например раз в день, два раза в день. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в течение периода непрерывной терапии, например в течение недели или больше.

Субъектов, страдающих от следующих болезней и нуждающихся в лечении, например, шизофрении, острой мании и других состояний, упомянутых выше, можно лечить путем введения терапевтически эффективного количества формы III гидрохлорида транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

Субъектов, страдающих от следующих болезней и нуждающихся в лечении, например, шизофрении, острой мании и других состояний, упомянутых выше, можно лечить путем введения терапевтически эффективного количества гидрохлорида транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой.

Термины "примерно" и "приблизительно", применяемые здесь, означают величины в пределах приемлемого для конкретной величины разброса, определенного специалистом в данной области техники, что будет частично зависеть от того, как величину измеряют или определяют, например, от ограничений измерительной системы. Например, "примерно" может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. Альтернативно, "примерно" может означать интервал вплоть до 20%, предпочтительно вплоть до 10%, более предпочтительно вплоть до 5% и более предпочтительно вплоть до 1% данной величины.

Термин "практически чистый" означает соединение с чистотой более примерно 90 вес.%, например более примерно 91, более примерно 92, более примерно 93, более примерно 94, более примерно 95, более примерно 96, более примерно 97, более примерно 97,5, более примерно 98, более примерно 99, более

примерно 99,5 или более примерно 99,9 вес.%.

Термин "лечение" означает облегчение, ослабление, замедление, уменьшение, обращение, улучшение или предотвращение по меньшей мере одного симптома состояния у субъекта. Термин "лечение" может также означать остановку, замедление наступления (например, период перед клиническим проявлением болезни) и/или уменьшение риска развития или усугубления состояния.

Термин "эффективное количество" означает количество сольватной или полиморфной форм согласно настоящему изобретению, которое при введении пациенту (например, млекопитающему) для лечения болезни является достаточным для оказания воздействия на болезнь, или количество соединения, которое достаточно для модуляции дофаминового рецептора (например, дофаминового D₂ и/или дофаминового D₃ рецептора) для достижения целей изобретения. "Эффективное количество" варьирует в зависимости от соединения, заболевания и его серьезности и возраста, веса и т.д. пациента, которого надо лечить.

Субъект или пациент, которому вводят терапевтическое соединение согласно эффективному терапевтическому режиму для лечения болезни или нарушения, предпочтительно является человеком, но может быть любым животным, включая лабораторное животное в контексте клинических испытаний, скрининга или опытов по исследованию активности. Таким образом, как вполне понятно специалисту в данной области техники, соединения и композиции согласно настоящему изобретению конкретно подходят для введения любому животному, конкретно млекопитающему, включая, но никоим образом не ограничиваясь этим, человека, домашних животных, таких как кошки или кролики, сельскохозяйственных животных, таких как, но не ограничиваясь ими, коровы, лошади, козы, овцы и свиньи, диких животных (в природе или в зоологическом саду), лабораторных животных, таких как мыши, крысы, кролики, козы, овцы, свиньи, собаки, кошки и т.д., птиц, таких как цыплята, индейки, певчие птицы и т.д., например, для ветеринарного применения.

Нижеследующие примеры являются только иллюстративными для настоящего изобретения и их никоим образом не следует рассматривать как ограничивающие область притязаний изобретения, поскольку многочисленные варианты и эквиваленты, охваченные областью притязаний настоящего изобретения, очевидны для специалиста в данной области техники по прочтении настоящего раскрытия.

Примеры

Анализ с помощью рентгеновской дифрактометрии порошков (XRD).

Небольшое количество образца (~12 мг) помещают в отделение с нулевым базовым уровнем и облучают CuK α излучением (30 кВ×15 мА) в широкоугольном настольном рентгеновском дифрактометре (модель MiniFlex, Rigaku/MSI Inc., Woodlands, TX). Прибор работает в шаговом режиме (step-scan) с инкрементом 0,05° 2 θ . Угловой интервал составляет от 2 до 40° 2 θ , и скорость сканирования находится в интервале 1,0-3,0° 2 θ /мин. Сбор и анализ данных проводят с помощью имеющегося в продаже программного пакета (JADE, version 7.1, Materials Data, Inc., Livermore, CA).

Рамановская спектроскопия с преобразованием Фурье (FT-Raman).

Небольшое количество образца (~5 мг) помещают на покровное стекло и освещают Рамановским лазером в Рамановском спектрофотометре (Thermo Nicolet Nexus 670 FT-IR/FT-Raman spectrometer, Thermo Electron, Waltham MA) с применением программы Nicolet EZ Omnic 5.1. Все спектры записывают с параметрами 3600-100 см⁻¹ стоксовского сдвига, 100 сканов и 2 см⁻¹ разрешение.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Применяют дифференциальный сканирующий калориметр (MDSC Q1000, TA Instruments, New Castle, DE) с охлаждающей приставкой. Прибор калибруют с помощью чистых образцов индия. Взвешивают примерно 3-5 мг образца в открытой алюминиевой чашечке и нагревают в потоке сухого азота (скорость тока 50 мл/мин) при скорости нагрева 10°C/мин. Данные анализируют с помощью программы Universal Analysis 2000 (TA instruments, New Castle, DE).

Термогравиметрический анализ (TGA).

Применяют термогравиметрический анализатор (Pyris 1, Perkin Elmer, Wellesley, MA) с воздушным охлаждением. Примерно 3-7 мг образца взвешивают на платиновой чашечке для TGA и нагревают в токе сухого азота (скорость тока 70 мл/мин) при скорости нагрева 10°C/мин. Данные анализируют с помощью программы Pyris (version 5.00.02, Perkin Elmer, Wellesley, MA).

Гидрохлорид транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме I получают, как описано в Венгерской патентной заявке № P0700339.

Основная экспериментальная процедура.

Гидрохлорид транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины кристаллизуют с применением различных растворителей в трех разных условиях:

- (1) перекристаллизация из насыщенного раствора при комнатной температуре,
- (2) перекристаллизация из насыщенного раствора при температуре примерно от 45 до 50°C или
- (3) перекристаллизация из суспензии, например пересыщенного раствора с присутствующим нерастворенным гидрохлоридом транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

Для получения различных образцов из одного препарата применяют следующие способы получения.

Взвешенное количество формы I гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины диспергируют в постоянном объеме конкретного растворителя при 25°C в стеклянной пробирке, которую закрывают крышкой и подвергают действию ультразвука в течение 2 ч. Одну треть образца отбирают, фильтруют через фильтр без шприца и переносят на плашку с лунками для перекристаллизации (условия (1)). Оставшийся образец дополнительно озвучивают или встряхивают в водяной бане при примерно 45°C в течение 2 ч. Половину оставшегося образца фильтруют и переносят на плашку с лунками для перекристаллизации (условия (2)). Оставшуюся суспензию оставляют без изменений в пробирке (условия (3)). По ходу процесса, если в какой-то момент весь исходный материал растворяется в растворителе, то добавляют больше формы I гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины для поддержания насыщения раствора.

Перекристаллизацию проводят при комнатной температуре и перекристаллизованные образцы сушат при комнатной температуре и давлении.

Пример 1. Получение формы III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины.

Форму III гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины получают согласно вышеописанной основной процедуре с применением в качестве растворителя пиридина и продукт извлекают из образца согласно условиям (2).

Пример 2. Получение гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой.

Гидрохлорид транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой получают по вышеописанной основной процедуре с применением в качестве растворителя муравьиной кислоты и продукт извлекают из образца согласно условиям (3).

Расположение пиков на спектрах XRPD, показанных на фиг. 5 и 9, приведено в таблице.

Форма III			Сольват с муравьиной кислотой		
2 θ (°)	d- разделение (Å)	Относительная интенсивность	2 θ (°)	d- разделение (Å)	Относительная интенсивность
4,11	21,480	23,4	3,86	22,872	33,8
10,27	8,608	1,2	7,47	11,825	83,3
10,58	8,359	3,5	11,06	7,993	5,8
11,04	8,011	4,7	12,76	6,933	5,2
12,34	7,167	100,0	13,45	6,578	6,0
12,60	7,019	28,8	14,07	6,289	7,0
14,32	6,180	19,9	14,70	6,021	6,0
14,71	6,017	10,1	15,50	5,712	9,2
15,28	5,795	6,0	16,40	5,400	11,7
16,50	5,368	51,0	17,24	5,139	14,8
16,85	5,257	14,2	17,64	5,024	100,0
17,41	5,090	45,7	18,33	4,836	99,8
17,97	4,932	45,3	18,97	4,674	3,9
18,63	4,759	10,5	19,59	4,527	3,4
19,13	4,636	58,6	20,18	4,397	2,6
20,64	4,300	33,9	20,47	4,335	1,9
21,10	4,207	8,2	21,33	4,162	2,6
21,55	4,120	6,4	22,01	4,035	23,7
21,86	4,063	3,4	22,63	3,926	32,1
22,49	3,950	44,1	24,28	3,663	35,8
23,77	3,740	23,4	25,07	3,549	97,2
24,24	3,669	37,5	25,72	3,461	75,8
24,85	3,581	3,7	26,77	3,327	2,7
25,17	3,535	16,5	27,23	3,272	34,6
25,47	3,495	17,8	27,51	3,240	25,2
26,25	3,392	6,4	27,92	3,193	1,9
26,47	3,365	6,4	28,24	3,158	18,1
27,03	3,296	30,1	28,71	3,107	9,2
27,51	3,240	14,3	29,35	3,041	24,2
27,71	3,217	11,6	30,06	2,970	13,1
29,08	3,068	24,7	30,40	2,938	17,7
29,70	3,005	7,5	30,93	2,889	2,4
30,02	2,974	4,8	32,07	2,789	27,2
30,41	2,937	1,6	32,39	2,762	22,9
31,39	2,848	35,3	32,74	2,733	10,5
31,68	2,822	13,7	33,47	2,675	14,9
32,20	2,778	3,7	33,83	2,648	13,8
32,37	2,763	1,6	35,07	2,557	13,5
32,74	2,733	1,4	35,51	2,526	11,4
33,38	2,682	33,7	36,01	2,492	1,2
33,98	2,636	4,1	37,04	2,425	2,6
34,52	2,596	1,9	37,52	2,395	4,6
34,93	2,567	9,8	37,69	2,385	6,0
35,40	2,534	25,8	38,23	2,352	3,9
35,80	2,506	8,5	38,92	2,312	12,4
36,24	2,477	6,8			
36,84	2,438	3,2			
37,65	2,387	7,4			
38,05	2,363	19,9			

Хотя изобретение приведено и описано путем ссылки на иллюстративные осуществления изобретения, такая ссылка не накладывает ограничения на изобретение и такое ограничение не подразумевается. Изобретение допускает значительные модификации, изменения и эквиваленты по форме и функции, как будет ясно специалисту в данной области техники, ознакомившемуся с раскрытием изобретения.

Приведенные и описанные осуществления изобретения являются только примерами и не исчерпывают область притязаний изобретения. Следовательно, изобретение ограничено только областью притязаний приложенной формулы изобретения, дающей полное понимание эквивалентности во всех отношениях.

Все процитированные источники включены посредством ссылки полностью.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма гидрохлорида транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-

ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины (форма III), обладающая образцом дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающим характеристические пики при примерно 4,1, примерно 12,3, примерно 16,5 и примерно 17,4±0,2° 2θ.

2. Кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся образцом дифракции рентгеновских лучей на порошке, практически как показано на фиг. 5.

3. Кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся эндотермой плавления при примерно 260°C, как определено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

4. Способ получения кристаллической формы по п.1, включающий:

(i) добавление гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины к пиридину, нагревание этого раствора до температуры от примерно 30 до примерно 50°C и образование насыщенного раствора;

(ii) осаждение кристаллической формы из этого раствора;

(iii) извлечение кристаллической формы путем фильтрации осадка, образованного на этапе (ii), и сушку этой кристаллической формы.

5. Гидрохлорид транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой.

6. Форма сольвата с муравьиной кислотой по п.5, характеризующаяся образцом дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающим характеристические пики при примерно 3,8, примерно 7,4, примерно 18,3, примерно 24,2 и примерно 29,3±0,2° 2θ.

7. Форма сольвата с муравьиной кислотой по п.5, характеризующаяся образцом дифракции рентгеновских лучей на порошке, практически как показано на фиг. 9.

8. Способ получения гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины в форме сольвата с муравьиной кислотой, включающий:

(i) смешивание гидрохлорида транс-1 {4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-3,3-диметилмочевины с муравьиной кислотой для образования сольвата и получение суспензии;

(ii) осаждение сольвата, образованного на этапе (i);

(iii) извлечение сольватной формы с муравьиной кислотой путем фильтрации осадка, образованного на этапе (ii), и сушку формы сольвата с муравьиной кислотой.

9. Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую форму по любому из пп.1-3 и один или более фармацевтически приемлемый ингредиент.

10. Фармацевтическая композиция, включающая сольват с муравьиной кислотой по любому из пп.5-7 и один или более фармацевтически приемлемый ингредиент.

11. Способ лечения и/или предотвращения состояния, для которого необходима модуляция дофаминового рецептора(рецепторов), включающий введение пациенту, который в этом нуждается, эффективного количества кристаллической формы по любому из пп.1-3.

12. Способ лечения и/или предотвращения состояния, для которого необходима модуляция дофаминового рецептора(рецепторов), включающий введение пациенту, который в этом нуждается, эффективного количества формы сольвата с муравьиной кислотой по любому из пп.5-7.

13. Способ по п.11, где дофаминовый рецептор представляет собой дофаминовый D₃ рецептор и/или дофаминовый D₂ рецептор.

14. Способ по п.11, где состояние выбирают из шизофрении, шизоаффективных расстройств, когнитивного нарушения, сопровождающего шизофрению, от слабой до умеренной когнитивной недостаточности, деменции, психотических состояний, связанных с деменцией, психотической депрессии, мании, острой мании, биполярного нарушения, параноидального и бредового нарушений, дискинетических нарушений: болезни Паркинсона, паркинсонизма, индуцированного нейролептиками, депрессии, беспокойства и наркомании (токсикомании).

15. Способ по п.14, где состояние представляет собой шизофрению.

16. Способ по п.14, где состояние представляет собой острую манию.

17. Способ по п.12, где дофаминовый рецептор представляет собой дофаминовый D₃ рецептор и/или дофаминовый D₂ рецептор.

18. Способ по п.12, где состояние выбирают из шизофрении, шизоаффективных расстройств, когнитивного нарушения, сопровождающего шизофрению, от слабой до умеренной когнитивной недостаточности, деменции, психотических состояний, связанных с деменцией, психотической депрессии, мании, острой мании, биполярного нарушения, параноидального и бредовых нарушений, дискинетических нарушений: болезни Паркинсона, паркинсонизма, индуцированного нейролептиками, депрессии, беспокойства и наркомании (токсикомании).

19. Способ по п.18, где состояние представляет собой шизофрению.

20. Способ по п.18, где состояние представляет собой острую манию.

21. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-3 для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения состояния, при котором необходима модуляция дофаминового рецептора.

22. Применение сольватной формы по любому из пп.5-7 для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения состояния, при котором необходима модуляция дофаминового рецептора.

23. Применение по п.21, где дофаминовый рецептор представляет собой дофаминовый D₃ рецептор и/или дофаминовый D₂ рецептор.

24. Применение по п.21, где состояние выбирают из шизофрении, шизоаффективных расстройств, когнитивного нарушения, сопровождающего шизофрению, от слабой до умеренной когнитивной недостаточности, деменции, психотических состояний, связанных с деменцией, психотической депрессии, мании, острой мании, биполярного нарушения, параноидального и бредового нарушений, дискинетических нарушений: болезни Паркинсона, паркинсонизма, индуцированного нейролептиками, депрессии, беспокойства и наркомании (токсикомании).

25. Применение по п.24, где состояние представляет собой шизофрению.

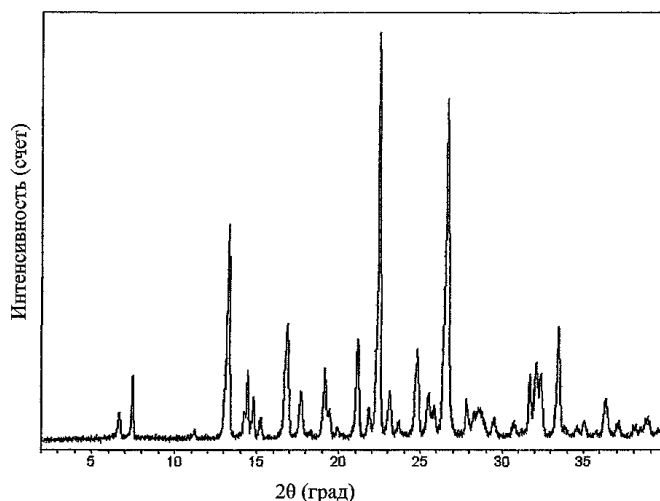
26. Применение по п.24, где состояние представляет собой острую манию.

27. Применение по п.22, где дофаминовый рецептор представляет собой дофаминовый D₃ рецептор и/или дофаминовый D₂ рецептор.

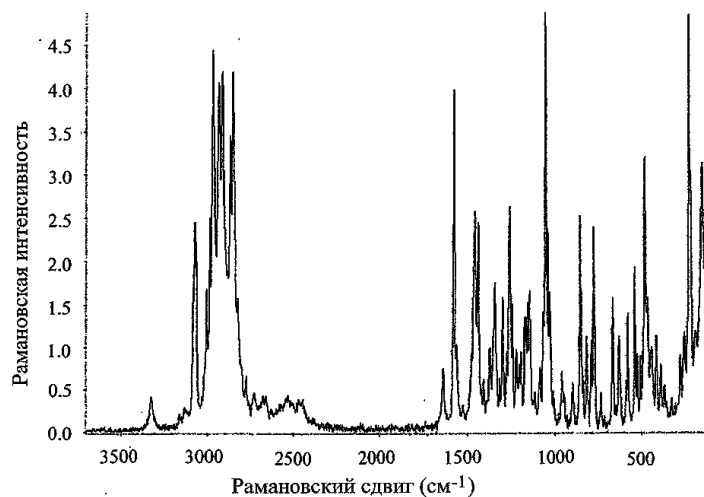
28. Применение по п.22, где состояние выбирают из шизофрении, шизоаффективных расстройств, когнитивного нарушения, сопровождающего шизофрению, от слабой до умеренной когнитивной недостаточности, деменции, психотических состояний, связанных с деменцией, психотической депрессии, мании, острой мании, биполярного нарушения, параноидального и бредового нарушений, дискинетических нарушений: болезни Паркинсона, паркинсонизма, индуцированного нейролептиками, депрессии, беспокойства и наркомании (токсикомании).

29. Применение по п.28, где состояние представляет собой шизофрению.

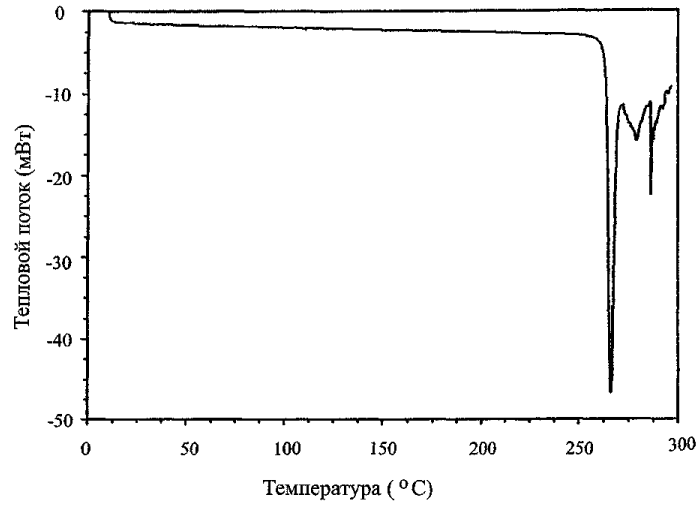
30. Применение по п.28, где состояние представляет собой острую манию.



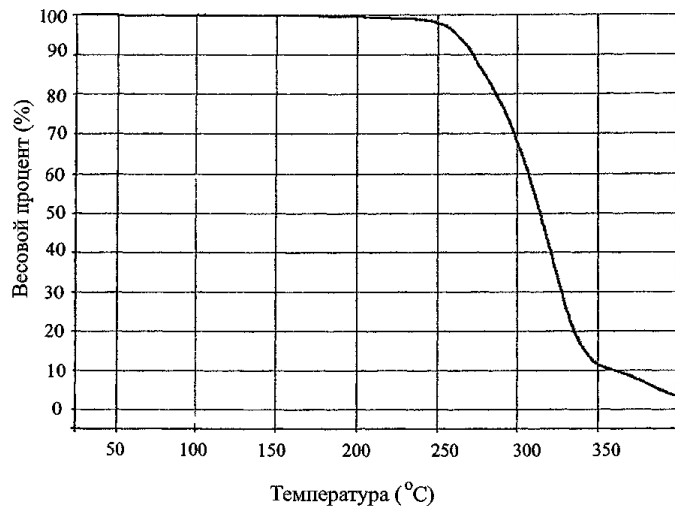
Фиг. 1



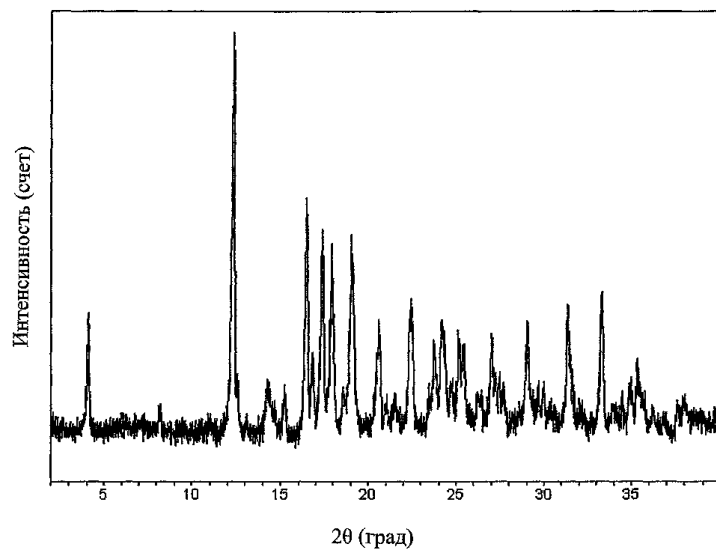
Фиг. 2



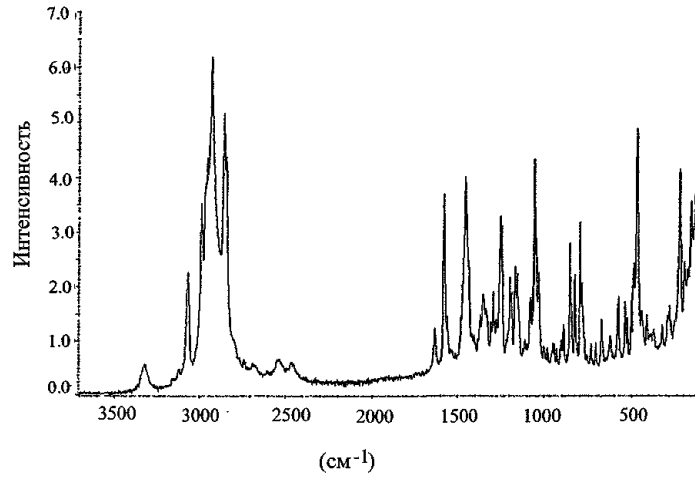
Фиг. 3



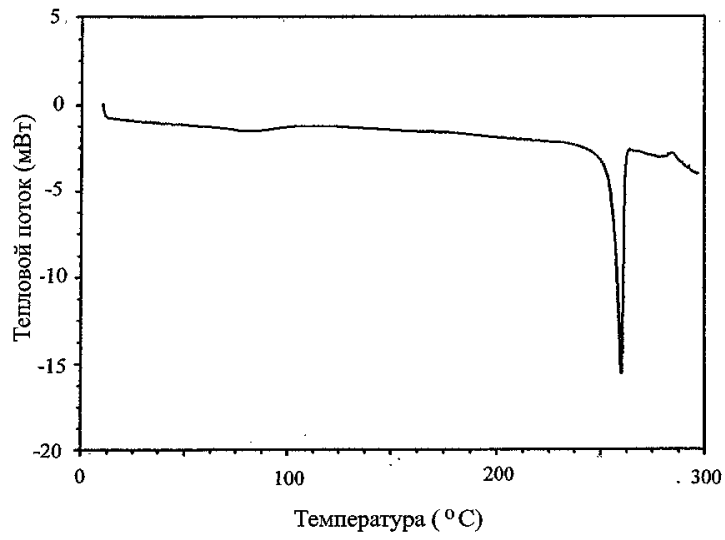
Фиг. 4



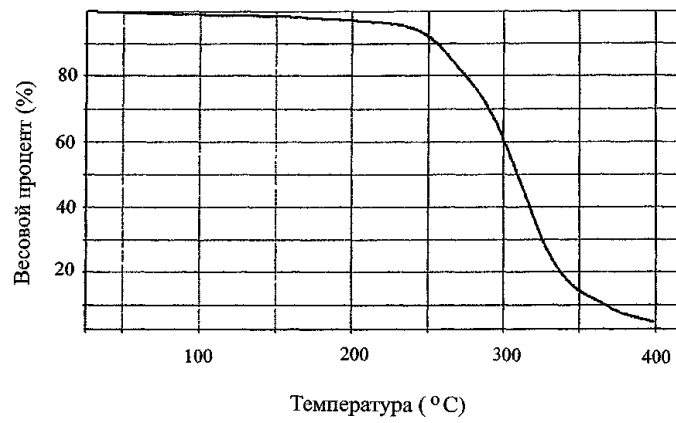
Фиг. 5



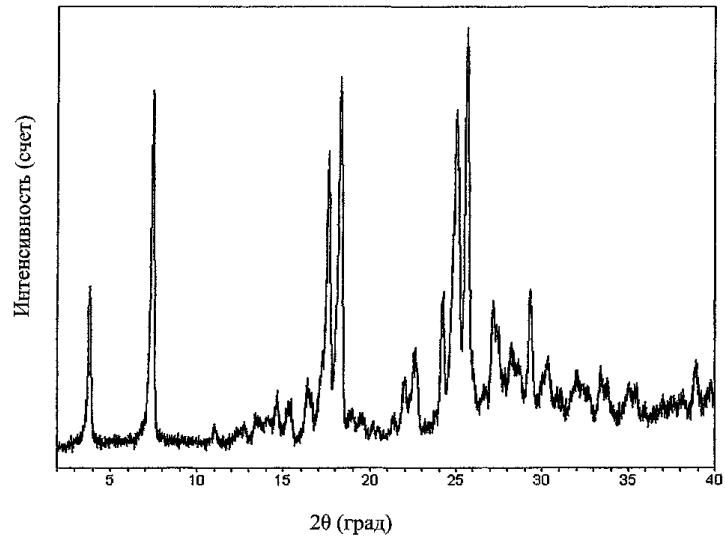
Фиг. 6



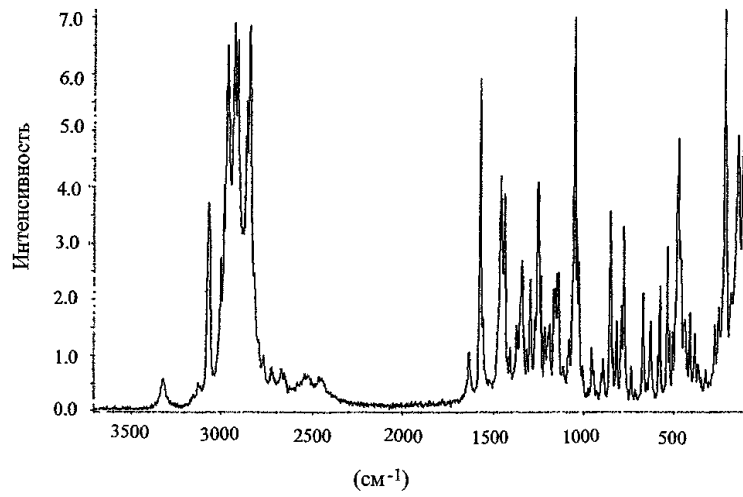
Фиг. 7



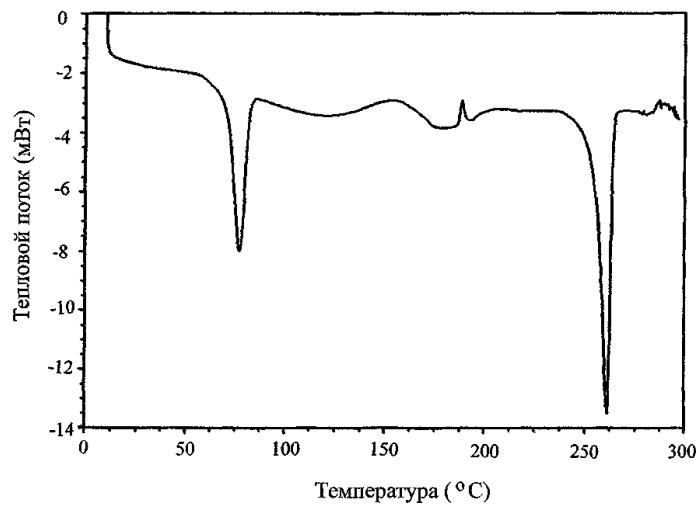
Фиг. 8



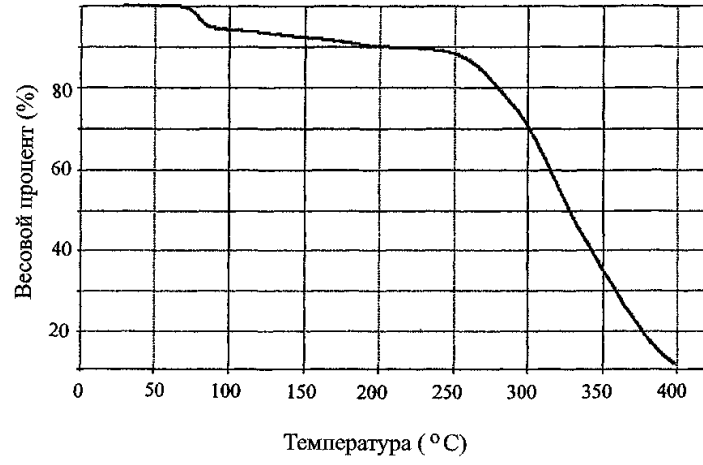
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12