

3/6

2006
FOL
267

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-139912

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO SALES NOVEDOSAS DE PIPERAZINA COMO
ANTAGONISTAS D3/D2

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE RICHTER GEDEON NYRT

DOMICILIO HUNGRIA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D.C., Diciembre 07 de 2009

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139912- -00000-0000

Fecha: 2009-12-07 16:18:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: RICHTER GEDEON NYRT

Dirección: Gyömrői út 19-21 H-1103 Budapest, Hungría

Nacionalidad o Domicilio: Budapest, Hungría

Lugar de Constitución: Hungría

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 Usaquén

TP 20281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ÁGAINÉ CSONGOR, Éva; CZIBULA, László; SEBÖK, Ferenc; DOMÁNY, György; GREINER, István

Dirección: Rozália út 35., H-1031, Budapest, HU; Gergely u. 48., H-1103 Budapest, HU; Fáy u. 67., H-5800 Mezökovácsháza, HU; Bimbó út 114/A., H-1022 Budapest, HU; Hűvösvölgyi út 201., H-1021 Budapest, HU.

Nacionalidad o Domicilio: Húngaros

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/HU2008/000044

Fecha 13.05.2008

Publicación Internacional No. WO/2008/139235

Fecha 20.11.2008

⑥

Título (54)

SALES NOVEDOSAS DE PIPERAZINA COMO ANTAGONISTAS D3/D2

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 241/04, A61K 31/495, A61P 25/00

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

HU

(32) Fecha

11.05.2007

(31) Número de Solicitud

P07 00339

⑨

Comprobante de pago No.

09-88862; 09-72859; 09-80435; 09-80243

Fecha

25/11/09;
28/09/09;26/10/09;26/10/09

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

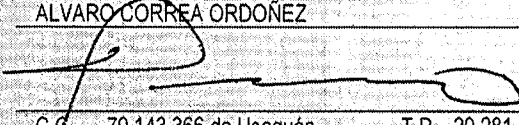
11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA: 

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

2009/016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 88,862
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-139912-00000-0000
Fecha: 2009-12-07 16:18:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

2009/014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 72,859
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139912- -00000-0000

Fecha: 2009-12-07 16:18:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45078143	28/09/2009	97,587,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2009/015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800171

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139912-00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,435
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

Fecha: 2009-12-07 16:18:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	121953904	26/10/2009	54,821,000.00

8

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			12,000.00
		TOTAL :	\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2009/015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 80,243

FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139912- -00000-0000

Fecha: 2009-12-07 16:18:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	121953904	26/10/2009	54,821,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/139235 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 241/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(74) Agent: RICHTER GEDEON NYRT.; Gyömrői út
19-21., H-1103 Budapest (HU).

(21) International Application Number:
PCT/HU2008/000044

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 13 May 2008 (13.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P07 00339 11 May 2007 (11.05.2007) HU

(71) Applicant (for all designated States except US):
RICHTER GEDEON NYRT. [HU/HU]; Gyömrői
út 19-21, H-1103 Budapest (HU).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ÁGAINÉ
CSONGOR, Éva [HU/HU]; Rozália út 35., H-1031
Budapest (HU). CZIBULA, László [HU/HU]; Gergely u.
48., H-1103 Budapest (HU). SEBŐK, Ferenc [US/US];
Fáy u. 67., H-5800 Mezőkovácsháza (US). DOMÁNY,
György [HU/HU]; Bimbó út 114/A., H-1022 Budapest
(HU). GREINER, István [HU/HU]; Hűvösvölgyi út 201.,
H-1021 Budapest (HU).

Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report



WO 2008/139235 A2

(54) Title: NOVEL PIPERAZINE SALTS AS D₃/D₂ ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention relates to novel monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine and/or their hydrates and/or solvates. Moreover, the invention relates to the process for preparing the salts and their hydrates and/or solvates, to their use in the treatment and/or prevention of conditions which require modulation of dopamine receptor and to pharmaceutical compositions containing them.

NOVEL PIPERAZINE SALTS AS D₃/D₂ ANTAGONISTS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel salts of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine, to processes for their preparation to their use in the treatment and/or prevention of conditions which require modulation of dopamine receptors and to pharmaceutical compositions containing them.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Hungarian Patent Specification No. P0302451 discloses (thio)-carbamoyl-cyclohexane derivatives that are D₃/D₂ dopamin receptor subtype preferring ligands. One particular compound disclosed therein is *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine acts as dopamine receptor antagonist, particularly D₃/D₂ receptor antagonists and are useful in the treatment and prevention of pathological conditions which require modulation of dopamine receptors.

It is a general requirement for pharmaceutical compositions that an active agent present in the composition exhibits suitable physical, physicochemical and chemical properties. One important property for the active agent is its solubility, particularly its solubility in water. When the active agent has insufficient solubility in water, the agent typically must be converted into a form which has the appropriate solubility properties, for example, a salt and/or a solvate of the active agent. However, in the case of salts and/or solvates, only pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of the active agent may be used in the preparation of pharmaceutical compositions.

Moreover, for successful industrial scale synthesis, the active agent must possess properties that make it easy to handle and produce on a large scale. In many cases, a crude active agent product is recovered from a reaction mixture by a complicated and often multi-step process, which can decrease yields and cause a substantial increase in production costs. Therefore, also for economic reasons, the active agent must be easy-to handle and readily isolable. The handling properties also have a considerable effect on the resulting purity of the active agent, which is one of the most important factors to be considered in the

pharmaceutical industry. Another matter of great importance is the stability of the form of the active agent used. The durability of a pharmaceutical composition, which includes the stability of the active agent itself, is of great importance, especially for quality control purposes.

It is well known that these properties of an active agent may be improved by choosing an appropriate salt form thereof. However, selection of a suitable salt for a particular active agent is not always straightforward, since the properties of salts of different compounds formed with the same salt forming agent may differ greatly

The base form of the salts according to the invention, namely the *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine base is substantially insoluble in water. Therefore our aim was to provide a compound form of the *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine which meets all the above mentioned solubility, handling and stability requirements.

Brief description of the invention.

In the course of our experiments we have surprisingly found, that among the numerous salts described in the technical field the monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts exhibit excellent stability, isolability handling and solubility properties.

Accordingly, the present invention relates to novel monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine and/or their hydrates and/or solvates, to processes for preparing them, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the therapy and/or prevention of conditions which require modulation of dopamine receptors, particularly D₃/D₂ receptors. Conditions which require modulation of dopamine receptor are for example psychotic states (e.g. schizophrenia, schizo-affective disorders, etc.), drug abuse (e.g. alcohol, cocaine, nicotine, opiate, etc. abuse), cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, eating disorders (e.g. bulimia nervosa, etc.), attention deficit disorders, infantile hyperactivity disorders, psychotic

depression, mania, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders (e.g. Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, tardive dyskinesia), anxiety disorders, sexual functional disorders, sleeping disorders, emesis, aggression, autism.

Detailed description of the invention

The present invention relates to *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or solvates.

Moreover, the present invention relates to processes for the preparation of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or solvates.

The salts according to the invention can be prepared from the base form in the following manner: *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine base is dissolved or suspended in a suitable solvent or a mixture of solvents, then the desired acid, or a salt of the desired acid prepared by reaction of the acid with a base which is weaker base than *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine, or a solution thereof is added to the reaction mixture. Optionally, the salt form is isolated, (for example by concentrating the reaction mixture, or alternatively, by cooling the reaction mixture (with or without concentrating the mixture first) and isolating the resulting precipitate by filtration. In an exemplary preparation of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine is added to a mixture of methanol/water, then hydrochloric acid in 20-30 % excess of the stoichiometric amount is added. The reaction mixture then is heated to afford a homogenous solution and, after cooling, the product is isolated by filtration.

The salts of *trans*-4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine according to the invention exhibit excellent stability when stored as aqueous solutions.

The monohydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts of *trans*-4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexyl-amine also exhibit excellent stability when stored as in the solid state.

The salts according to the invention can be well isolated and recovered in high purity also at industrial scale. Owing to their excellent stability, isolability, and purity properties the salts according to the invention are highly valuable for pharmaceutical use. The hydrochloride salt is particularly preferred, as it may be prepared in the highest yield and highest purity. Another advantage of the monohydrochloride salt that it can readily be prepared using standard solvents and reaction conditions..

In another aspect, the present invention relates to the use of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or solvates in the manufacture of a medicament for the treatment or prevent conditions which require modulation of dopamine receptors, especially dopamine D₃ and/or D₂ receptors.

In a still another aspect, the present invention provides a method for treating conditions which require modulation of dopamine receptors, especially dopamine D₃ and/or D₂ receptors, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or solvates.

Dysfunction of the dopaminergic neurotransmitter system can be observed in the pathology of several neuropsychiatric disorders such as schizophrenia, Parkinson's disease and the drug abuse. The effect of dopamine is mediated via at least five distinct dopamine receptors belonging to D₁-(i.e. D₁ and D₅), or D₂- (i.e. D₂, D₃ and D₄) receptor families. D₃ receptors have been shown to have characteristic distribution in the central dopaminergic systems. Namely, they were found in high densities in certain limbic structures, such as nucleus accumbens and islands of Calleja. Therefore, selective modulation of D₃ receptors may be a promising approach for more selective modulation of the dopaminergic functions and consequently offers successful therapeutic interventions in several abnormalities such as schizophrenia, emotional or cognitive dysfunctions (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), drug abuse (Pilla, C. et al: Nature, 1999, 400, 371) and Parkinson's disease (Levant, B. et al.: CNS Drugs, 1999, 12, 391) or pain (Levant, B. et al.: Neurosci. Lett., 2001, 303, 9).

The dopamine D₂ receptors are widely distributed in the brain and are known to be involved in numerous physiological functions and pathological states. Dopamine D₂ antagonists are for example used as antipsychotic agents. However, it is also well known that massive antagonism of the D₂ receptors leads to unwanted side effects, such as extrapyramidal motor symptoms, psychomotor sedation, or cognitive blunting. These side effects seriously restrict the therapeutic utilization of D₂ antagonists (Wong A.H.C. et al.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27, 269.).

The present invention provides the use of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or solvates in the preparation of a medicament for the treatment of conditions which require modulation of dopamine D₃ and/or dopamine D₂ receptors. Such conditions which require modulation of dopamine D₃ and/or dopamine D₂ receptors are for example psychotic states (e.g. schizophrenia, schizo-affective disorders), cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders (e.g. Parkinson's disease), neuroleptic induced parkinsonism, tardive dyskinesia, eating disorders (e.g. bulimia nervosa), attention deficit disorders, infantile hyperactivity disorders, anxiety, sexual functional disorders, sleeping disorder, emesis, aggression, autism and drug abuse.

In another aspect the present invention provides a method of treating conditions which require modulation of dopamine D₃ and/or D₂ receptors, for example psychotic states (e.g. schizophrenia, schizo-affective disorders), cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders (e.g. Parkinson's disease), neuroleptic induced parkinsonism, tardive dyskinesia, eating disorders (e.g. bulimia nervosa), attention deficit disorders, infantile hyperactivity disorders, depression, anxiety, sexual functional disorders, sleeping disorders, emesis, aggression, autism and drug abuse, which comprises administering to a subject in need

thereof an effective amount of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or solvates.

A preferred use for D₃/D₂ ligands with D₃ preference according to the present invention relates to the treatment of schizophrenia, schizo-affective disorders), cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders (e.g. Parkinson's disease), neuroleptic induced parkinsonism, depression, anxiety and drug abuse (e.g. cocaine, alcohol, nicotine abuse).

The particular combination of the two receptor-actions described above allows the simultaneous manifestations of the actions of D₃ functional antagonism (e.g. cognitive enhancer effect, inhibition of extrapyramidal motor symptoms, inhibitory action on drug abuse (and that of the D₂ functional antagonisms (e.g. antipsychotic effect). Furthermore, the same combination surprisingly results in cancelling the disadvantageous features of D₂ antagonism (e.g. extrapyramidal symptoms, psychomotor sedation and cognitive disturbances).

For use in medicine the salts and/or their hydrates and/or solvates according to the invention are administered in the form of standard pharmaceutical compositions. Therefore, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or solvates and one or more pharmaceutically acceptable ingredients.

The salts and/or their hydrates and/or solvates according to the invention may be administered by any convenient method, for example by oral, parenteral, buccal, sublingual, rectal or transdermal administration and the pharmaceutical compositions are adapted accordingly.

For oral administration *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or

14

solvates can be formulated as liquids or solids, for example as syrups, suspensions, emulsions, tablets, capsules and lozenges.

A liquid formulation of the compounds of the present invention consists of a suspension or solution of the *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or solvates in a suitable liquid carrier(s), for example in an aqueous solvent such as water, ethanol or glycerol, or in a non-aqueous solvent, such as polyethyleneglycol or an oil. The formulation may also contain one or more suspending agents, preservative, flavouring or colouring agent.

A composition in the solid form of a tablet can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s) routinely used for preparing solid formulations. Examples of such carriers include magnesium stearate, starch, lactose, sucrose, cellulose, etc.

A composition in the solid form of a capsule can be prepared using routine encapsulation procedures. For example, pellets containing the active ingredient can be prepared using standard carriers and filed into a hard gelatine capsule; alternatively, a dispersion or suspension can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s), for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils and the dispersion or suspension then filled into a soft gelatine capsule.

Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or solvates in a sterile aqueous carrier or parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil. Alternatively, the solution can be lyophilised and then reconstituted with a suitable solvent just prior to administration.

Compositions of the present invention for nasal administration containing the salts and/or their hydrates and/or solvates may conveniently be formulated as aerosols, drops, gels and powders. Aerosol formulations of the present invention typically comprise a solution or fine suspension of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride,

monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts in a physiologically acceptable aqueous or non-aqueous solvent and are usually presented in a single quantity or multidose quantities in sterile sealed container, which can take the form of a cartridge or refill for use with an atomising device. Alternatively, the sealed container may be an unitary dispersing device, such as a single dose nasal inhaler fitted with a metering valve or an aerosol spray which is intended for disposal once and dropped when the contents of the container have been exhausted. When the dosage form comprises an aerosol spray, it will contain a propellant which can be compressed gas, such as compressed air or an organic propellant, such as a fluorochlorohydrocarbon. The aerosol spray dosage form can also take the form of a pump-atomiser. Compositions of the invention containing a salt according to the invention suitable for buccal or sublingual administration include tablets, lozenges and pastilles, wherein the active ingredient is formulated with a carrier, such as sugar and acacia, tragacanth, or gelatine and glycerol etc.

Compositions which contain the salts and/or their hydrates and/or solvates according to the invention for rectal administration are conveniently in the form of suppositories containing a conventional suppository base, such as cocoa butter.

Compositions of the present invention containing the monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine and/or their hydrates and/or solvates according to the invention for transdermal administration include ointments, gels and patches.

Compositions of the present invention containing the *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methanesulphonate salts and/or their hydrates and/or solvates according to the invention are preferably in a unit dose form, such as tablet, capsule or ampoule.

The invention is illustrated by the following examples. While the invention has been depicted and described by reference to exemplary embodiments of the invention, such a reference does not imply a limitation on the invention, and no such limitation is to be inferred. The invention is capable of considerable modification, alteration, and equivalents in form and function, as will occur to those ordinarily skilled in the pertinent arts having the benefit of this disclosure.

The depicted and described embodiments of the invention are exemplary only, and are not exhaustive of the scope of the invention. Consequently, the invention is intended to be limited only by the spirit and scope of the appended claims, giving full cognizance to equivalence in all respects.

Example 1

Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine methanesulfonate

3.0 g (0.007 mol) of trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine and 0.46 ml (0.007 mol) of methanesulfonic acid were mixed in a mixture of 10 ml methanol and 80 ml acetonitrile. The reaction mixture was heated to boiling temperature and the homogenous solution obtained was concentrated to 25 ml by distillation. The resulting suspension was then stirred at a temperature between 0-5°C for 2 hours and the product was isolated by filtration.

In this manner 3.1 g of title compound was obtained.

Yield: 84 %.

Melting point: 225-229 °C.

Example 2

Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine maleate

3.0 g (0.007 mol) of trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamin and 0.83 g (0.007 mol) of maleic acid were suspended in 150 ml of acetone. The reaction mixture was heated to boiling temperature and stirred for half an hour then concentrated to 25 ml by distillation. The resulting suspension was stirred at a temperature between 0-5 °C for 2 hours and the product obtained was isolated by filtration.

In this manner 3.14 g of title compound was obtained.

Yield: 82 %.

Melting point: 173-177 °C.

Example 3.

Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrobromide

3.0 g (0.007 mol) of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine was suspended in a mixture of 12 ml of methanol and 38 ml (1,5 %) of hydrogenbromide solution. The reaction mixture was heated to boiling temperature and the homogenous solution obtained was cooled to a temperature between 0-5 °C for 1 hour and was further stirred at the same temperature for 2 hours. The product obtained was isolated by filtration.

In this manner 3.0 g of title compound was obtained.

Yield: 85 %.

Melting point: 248-252 °C.

Example 4.

Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine dihydrochloride

3.0 g (0.007 mol) of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine was suspended in 70 ml (20.5 g/100 ml) of anhydrous methanol saturated with hydrogenchloride. The reaction mixture was heated to boiling temperature and the resulting homogenous solution was concentrated to 25 ml by distillation. The suspension obtained was stirred at a temperature between 20-25°C for 2 hours and the product was isolated by filtration.

In this manner 3.0 g of title compound was obtained.

Yield: 85 %.

Melting point: 216-220 °C.

Example 5.

Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride

42.75 g (0.1 mol) of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine was suspended in a mixture of 90 ml methanol and 350 ml of distilled water. A solution of 10.7 g (0.2 mol) of ammonium chloride in 50 ml of water was then added. The reaction mixture was stirred at a temperature between 60-75°C for 1 hour then 15-20 ml solvent was removed by distillation. The reaction mixture was cooled to a temperature between 20-30 °C for 1 hour then further cooled to a temperature between 0-10°C and stirred for another 3 hours. The compound was isolated by filtration and washed with water.

In this manner 43.6 g of title compound was obtained.

Yield: 94 %.

Melting point: 221-224 °C.

Example 6.

Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride

147.5 g (0.345 mol) of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine was suspended in a mixture of 300 ml of methanol and 1200 ml of distilled water. The reaction mixture was heated to a temperature between 60-75°C and a mixture of 40 ml (30%) of aqueous hydrogenchloride solution and 32 ml of water was added. The reaction mixture was stirred at a temperature between 60-75°C. The homogenous solution thus obtained was cooled to a temperature between 20-30°C for 1 hour then was further cooled to a temperature between 0-10°C and stirred at this temperature for 3 hours. The product was isolated by filtration and washed with water.

In this manner 152.9 g of title compound was obtained.

Yield: 95 %.

Melting point: 221-224 °C.

The characterization of *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride was carried out by thermogravimetric (TG), differential scanning calorimetric (DSC), infrared spectroscopic

(FT-IR), Raman spectroscopic (FT-Raman) and powder X-ray diffraction (PXRD) solid phase analytical methods.

On the basis of TG and DSC measurements the *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride salt was identified as a solvent-free and anhydrous form, which exhibits satisfactory thermal stability up to about 200°. After further heating *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride salt melts above 220°C with accompanying simultaneously vigorous thermal decomposition and high weight loss, as it can be seen on the thermograms (Figures 4 and 5). The *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride anhydrate polymorph Form I prepared according to the invention and its crystal structure can be fully identified and characterized by IR and Raman spectra and powder X-ray diffraction patterns (Figures 1, 2, and 3).

Parameters for solid phase analytical methods used are as follows.

FT-IR spectroscopy

Type of apparatus:	Thermo-Nicolet 6700
Phase (solvent):	KBr
Spectral resolution	4 cm ⁻¹
Scan-number:	100

FT-Raman spectroscopy

Type of apparatus:	Thermo-Nicolet NXR9650
Measuring range:	3500 – 200 cm ⁻¹
Spectral resolution:	4 cm ⁻¹
Scan-number:	128
Laser performance:	300 mW

Powder X-ray diffraction

Type of apparatus:	PANanalytical X'Pert PRO
Radiation:	CuK _α

Accelerating potential: 40 kV
Anode current: 40 mA
Goniometer: PW3050/60
Exposure speed: 0,208 °2θ/s
Sample container: Spinner PW3064
Rotational speed of
sample container: 1 turn/s
Uncertainty of 2θ measurement: ± 0,2°

TG analysis

Type of apparatus: TA Instruments TGA Q50
Heating speed: 10°C/min
Sample weight: ~ 5 – 10 mg
Atmosphere: 60 ml/min N₂

DSC analysis

Type of apparatus: TA Instruments DSC Q10
Heating speed: 10 °C/min
Sample weight: ~1 –2 mg
Pot type: opened
Atmosphere: 50 ml/min N₂

Claims

1. *Trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride and/or hydrates and/or solvates thereof.
2. *Trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride and/or hydrates and/or solvates thereof.
3. *Trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrobromide and/or hydrates and/or solvates thereof.
4. *Trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine maleate and/or hydrates and/or solvates thereof
5. *Trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine methanesulphonate and/or hydrates and/or solvates thereof.
6. Process for the preparation of compounds of claim 1-5 characterized by that *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine base is suspended or dissolved in an appropriate solvent or mixture of solvents then an acid, or a salt thereof prepared with a base which is weaker base than the *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine, or a solution thereof is added, and optionally the reaction mixture is concentrated and/or cooled then the product obtained is isolated by filtration.
7. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-5 and one or more pharmaceutically acceptable ingredient(s).
8. Use of a compound according to any one of claims 1-5 and/or hydrates and/or solvates thereof for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of conditions, which require modulation of a dopamine receptor.
9. The use according to claim 8 wherein the dopamine receptor is dopamine D₃ and/or dopamine D₂ receptor.

10. The use according to claim 8 wherein the condition which requires modulation of dopamine receptor is selected from schizophrenia, schizo-affective disorders, cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders (e.g. Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, depression, anxiety and drug abuse.

11. A method of treating and/or preventing conditions which require modulation of a dopamine receptor comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound according to any one of claims 1-5.

12. The method according to claim 11 wherein the dopamine receptor is a dopamine D₃ and/or dopamine D₂ receptor.

13. The method according to claim 11 wherein the condition is selected from schizophrenia, schizo-affective disorders, cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders (e.g. Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, depression, anxiety and drug abuse.

14. Crystalline *trans* 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine hydrochloride anhydrate (Form I).

15. The crystalline form of claim 14 wherein the infrared spectrum comprises characteristic peaks at about 3321, about 2931, about 2914, about 2466, about 1652, about 1526, about 956, about 784 and about $715\text{ cm}^{-1} \pm 4\text{ cm}^{-1}$.

16. The crystalline form of claim 14 having an infrared spectrum substantially as depicted in Figure 1.

17. The crystalline form of claim 14, wherein the Raman spectrum comprises characteristic peaks at about 3070, about 2986, about 2969, about 2933, about 2914, about 2864, about 2850, about 1578, about 1458, about 1052, and about $475\text{ cm}^{-1} \pm 4\text{ cm}^{-1}$.

18. The crystalline form of claim 14 having a Raman spectrum substantially as depicted in Figure 2.

19. The crystalline form of claim 14, wherein the powder X-ray diffraction pattern comprises peaks at about 6.6, about 7.3, about 13.2, about 14.2, about 14.6, about 16.9, about 21.1, about 22.4, about 24.8, about 26.5 and about $26.6^\circ \pm 0.2\text{ degrees } 2\theta$.

20. The crystalline form of claim 2 having a powder X-ray diffraction pattern substantially as depicted in Figure 3.

1/4

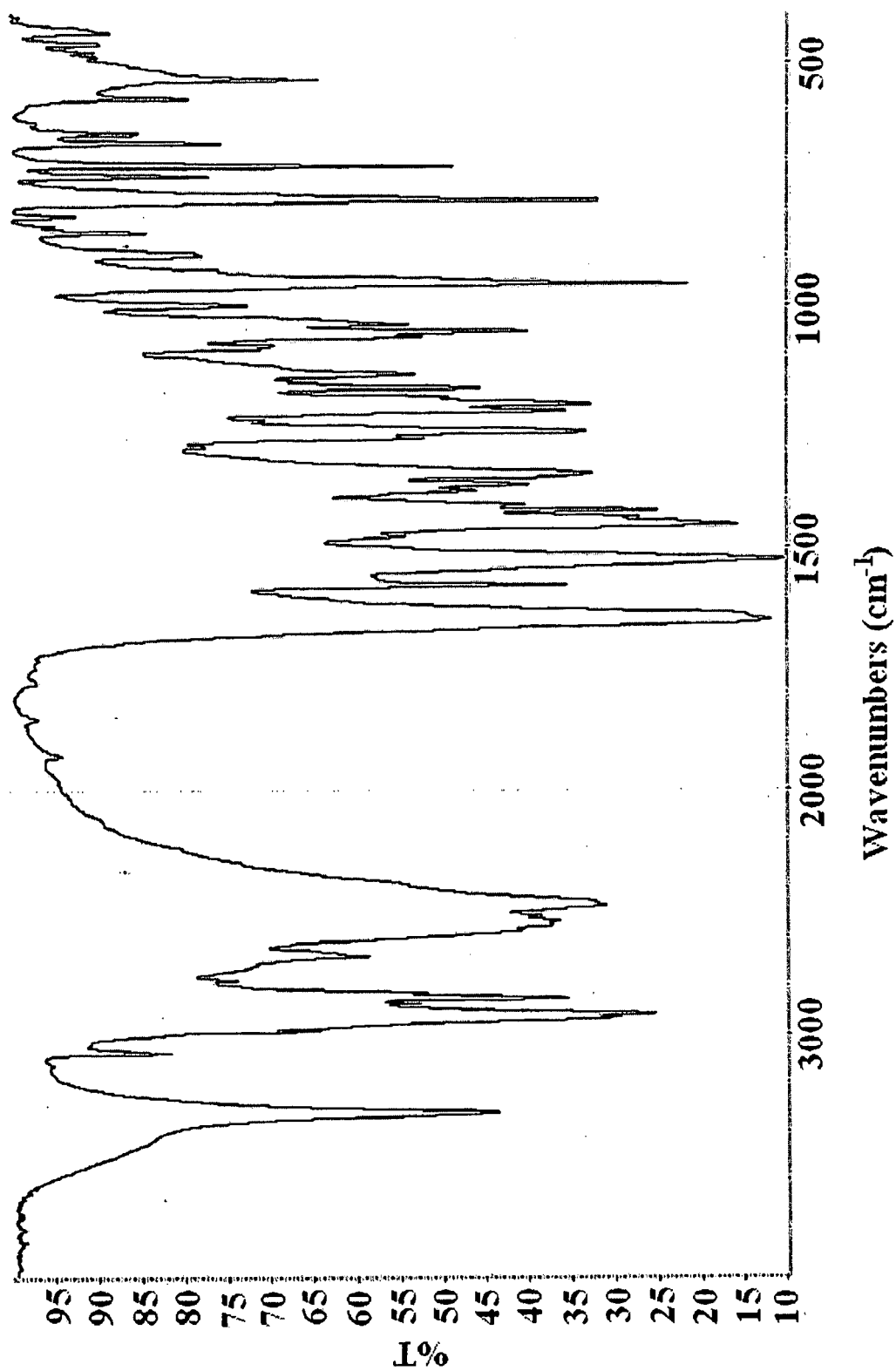


Figure 1

IR spectrum of trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylaminemono hydrochloride polymorph Form I

SUBSTITUTE SHEET

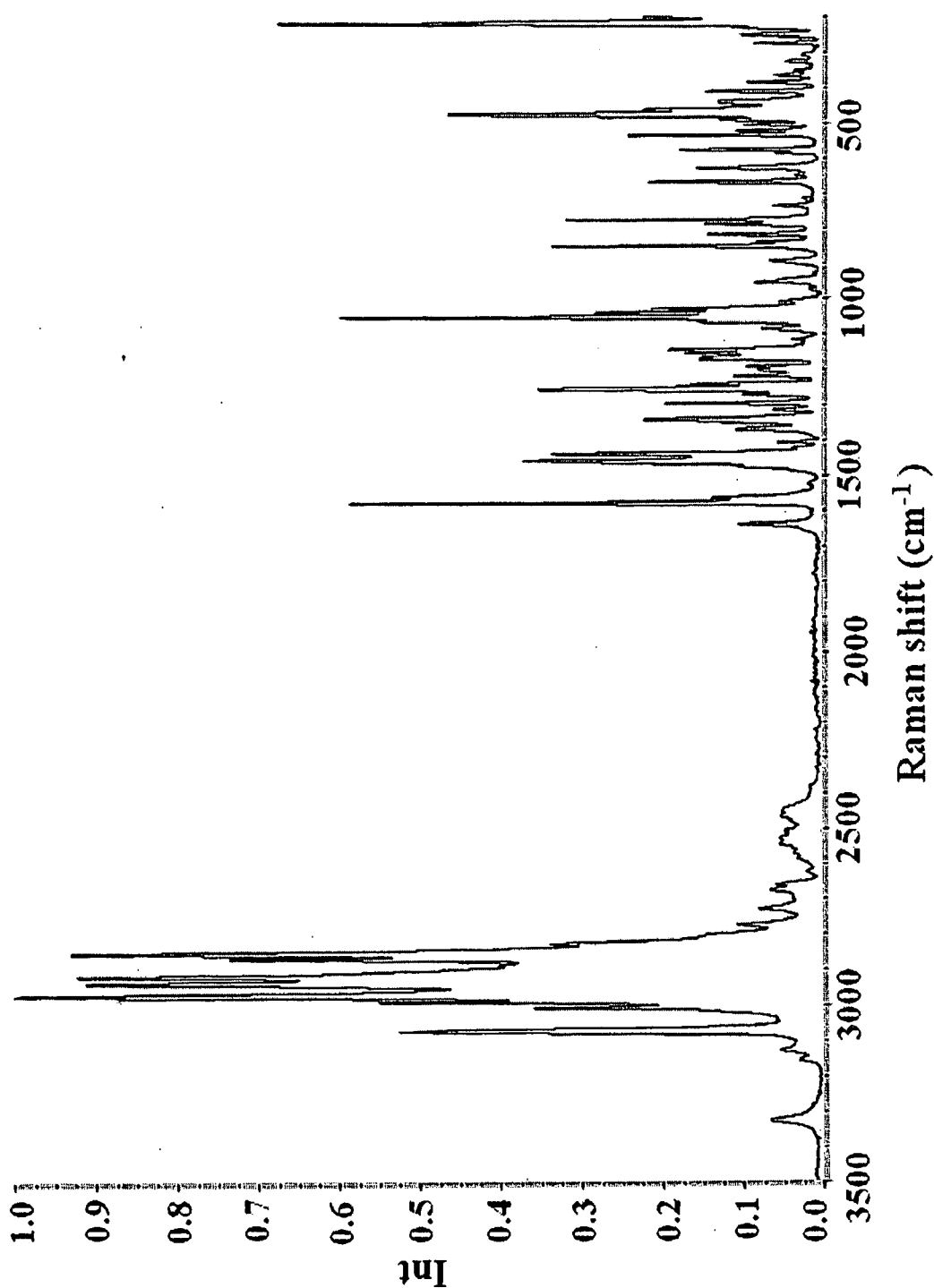


Figure 2

5 FT RAMAN spectrum of trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride polymorph Form I

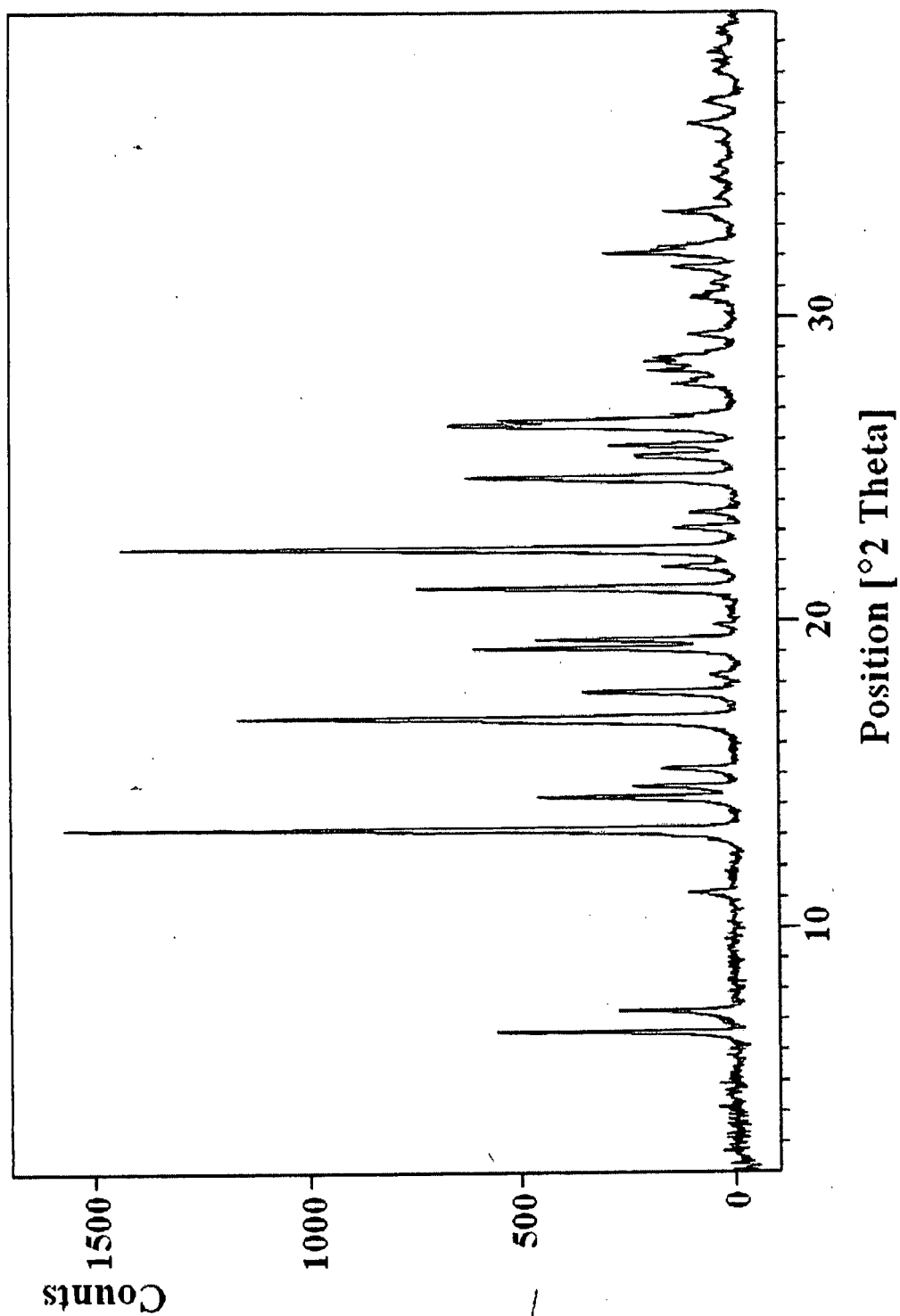


Figure 3

Powder X-ray diffraction pattern of trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride polymorph Form I

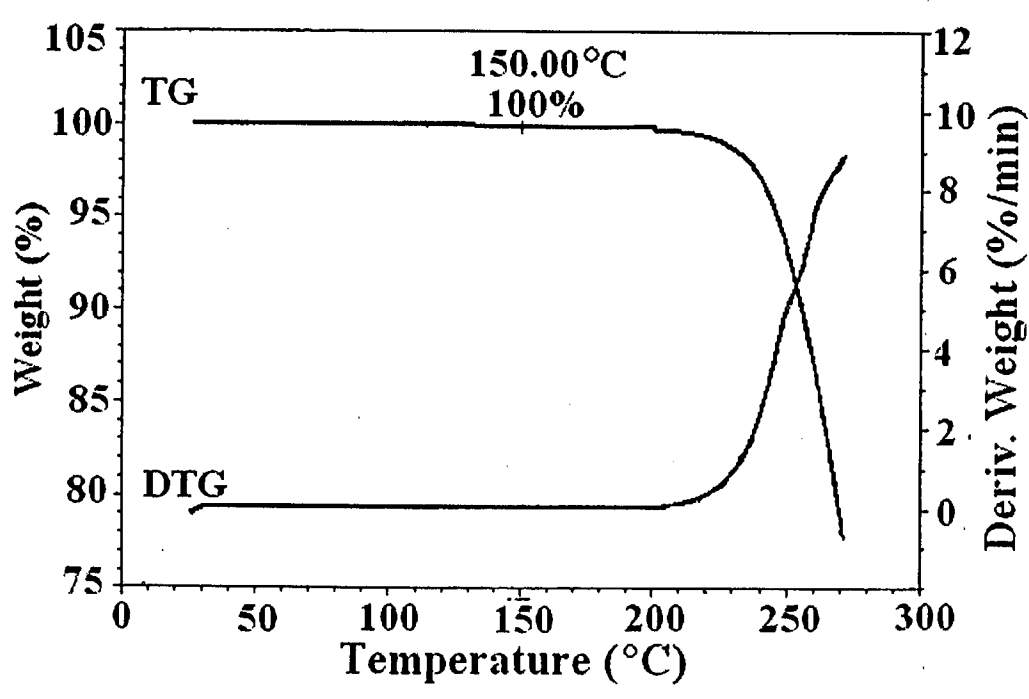


Figure 4

TG diagram of trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride polymorph Form I

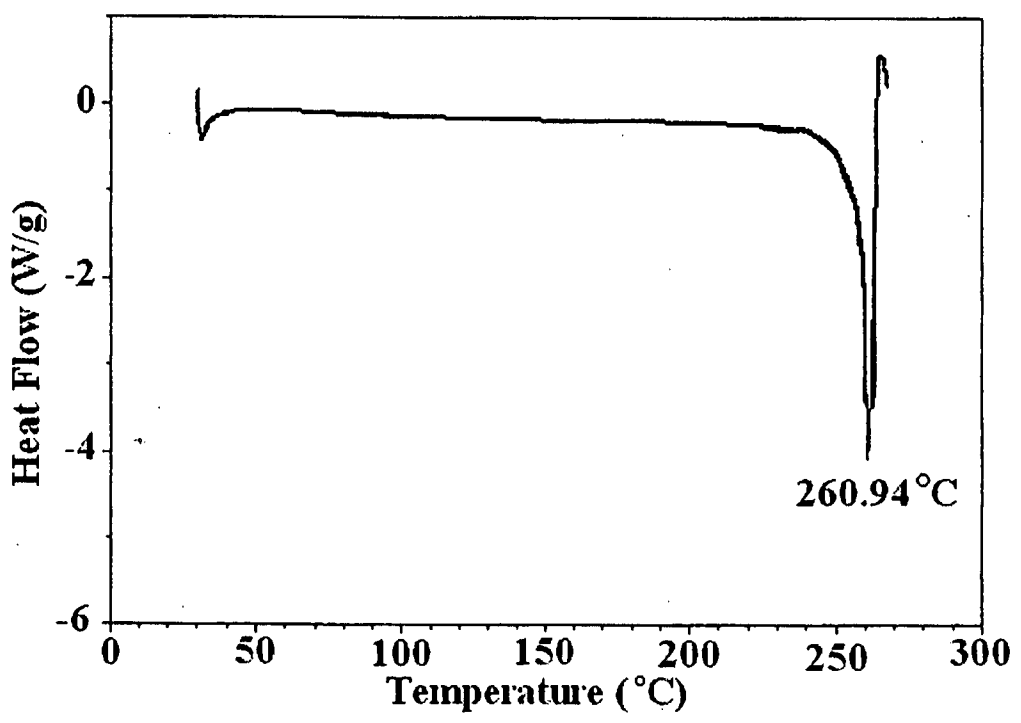


Figure 5

DSC thermogram of trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylaminemono hydrochloride polymorph Form I

SALES NOVEDOSAS DE PIPERAZINA COMO ANTAGONISTAS D₃/D₂

CAMPO DE LA INVENCION

5

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

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La memoria descriptiva de la patente húngara nº P0302451 desvela derivados del (tio)-carbamoil-ciclohexano que son ligandos preferentes de los subtipos D₃/D₂ de receptores de dopamina. Un compuesto concreto desvelado en la misma es la *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, que actúa como antagonista de los receptores de dopamina, en concreto como antagonista de los receptores D₃/D₂, y es útil en el tratamiento y prevención de trastornos patológicos que requieren la modulación de los receptores de dopamina.

20

Un requisito general de las composiciones farmacéuticas es que el principio activo presente en la composición exhiba propiedades físicas, físico-químicas y químicas adecuadas. Una propiedad importante del principio activo es su solubilidad, en concreto su solubilidad en agua. Cuando el principio activo no tiene suficiente solubilidad en agua, generalmente el principio se tiene que transformar en una forma que tenga las propiedades de solubilidad adecuadas, por ejemplo, una sal y/o un solvato del principio activo. Sin embargo, en el caso de sales y/o solvatos, sólo se pueden usar sales y/o solvatos del principio activo farmacéuticamente aceptables en la preparación de las composiciones farmacéuticas.

25

30

Además, para lograr con éxito una síntesis a escala industrial, el principio activo debe tener propiedades que hagan sencilla su manipulación y producción a gran escala. En muchos casos, se recupera un producto bruto que contiene el principio activo a partir de una mezcla de reacción mediante un proceso complicado y, a menudo, de muchas etapas, lo que puede reducir el rendimiento y producir un aumento sustancial de los costes de producción. Por tanto, el principio activo debe ser sencillo de manipular y fácilmente aislable también por motivos económicos. Las propiedades de manipulación también afectan considerablemente a la pureza resultante del principio activo, que es uno de los factores más importantes que se tienen en cuenta en la

industria farmacéutica. Otro tema de gran importancia es la estabilidad de la forma del principio activo usado. La duración de una composición farmacéutica, lo que incluye la estabilidad del propio principio activo, es de gran importancia, especialmente con fines de control de calidad.

5 Se sabe que estas propiedades de un principio activo se pueden mejorar eligiendo una sal adecuada del mismo. Sin embargo, la selección de una sal adecuada de un principio activo concreto no siempre es sencilla, puesto que las propiedades de las sales de diferentes compuestos formadas con el mismo agente de formación de sales pueden ser muy diferentes.

10 La forma básica de las sales según la invención, concretamente la base con *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, es básicamente insoluble en agua. Por tanto, nuestro objetivo era proporcionar una forma del compuesto *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina que cumpliese con todos los requisitos de solubilidad, manipulación y estabilidad anteriormente mencionados.

15 Breve descripción de la invención

Durante nuestros experimentos descubrimos, sorprendentemente, que entre las diversas sales descritas en el campo técnico, las sales monoclóridos, diclorhidratos, monobromhidratos, maleatos y metanosulfonatos exhiben excelentes propiedades de estabilidad, aislamiento, manipulación y solubilidad.

20 Por consiguiente, la presente invención se refiere a sales novedosas de monoclórido, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos que requieren la modulación de receptores de dopamina, especialmente receptores D₃/D₂. Trastornos que requieren la modulación de receptores de dopamina son, por ejemplo, estados psicóticos (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, etc.), toxicomanías (por ejemplo, abuso de alcohol, cocaína, nicotina, opiáceos, etc.), alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a la 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 discinesicos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos, discinesia tardía), trastornos de ansiedad, trastornos de disfunción sexual, trastornos del sueño, vómitos, agresividad y autismo.

Descripción detallada de la invención

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

5 Además, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de sales monoclórhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos.

10 Las sales según la invención se pueden preparar a partir de la forma básica del siguiente modo: la base *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se disuelve o suspende en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados y, a continuación, se añade a la mezcla de reacción el ácido deseado o una sal del ácido deseado, preparada mediante reacción del ácido con una base más débil que la *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una disolución de la
15 misma. Opcionalmente, la sal se aísla, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción o, alternativamente, enfriando la mezcla de reacción (con o sin concentración previa de la mezcla) y aislando el precipitado resultante mediante filtración. En una preparación ejemplar de monoclórhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se añade *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-
20 dimetilcarbamoil-ciclohexilamina a una mezcla de metanol/agua y, a continuación, se añade ácido clorhídrico en una cantidad del 20 al 30% superior a la cantidad estequiométrica. La mezcla de reacción se calienta para lograr una disolución homogénea y, tras su enfriamiento, el producto se aísla mediante filtración.

25 Las sales de la *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina según la invención exhiben una estabilidad excelente cuando se almacenan como disoluciones acuosas.

Las sales monoclórhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina también exhiben una estabilidad excelente cuando se almacenan en estado sólido.

30 Las sales según la invención se pueden aislar y recuperar bien con altos grados de pureza también a escala industrial. Debido a sus excelentes propiedades de estabilidad, aislamiento y pureza, las sales según la invención son muy valiosas para uso farmacéutico. La sal clorhidrato es especialmente preferida, puesto que es la que se puede preparar obteniendo el mayor rendimiento

y la mayor pureza. Otra ventaja del la sal monoclórhidrato es que se puede preparar fácilmente usando disolventes y condiciones de reacción estándar.

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

Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de trastornos que requieren la modulación de receptores de dopamina, especialmente
10 los receptores D₃ y/o D₂ de dopamina, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de sales monoclórhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos.

La disfunción del sistema neurotransmisor dopaminérgico se puede observar en la
15 patología de diversos trastornos neuropsiquiátricos, tales como la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y toxicomanías. El efecto de la dopamina está mediado por al menos cinco receptores de dopamina distintos pertenecientes a las familias de receptores D₁ - (es decir, D₁ y D₅) o D₂ - (es decir, D₂, D₃ y D₄). Los receptores D₃ han mostrado tener una distribución característica en los sistemas dopaminérgicos centrales. Concretamente, se han encontrado elevadas densidades en
20 determinadas estructuras límbicas, tales como el núcleo accumbens y las islas de Calleja. Por tanto, la modulación selectiva de los receptores D₃ puede ser un enfoque prometedor para una modulación más selectiva de las funciones dopaminérgicas y, por consiguiente, lograr una actuación terapéutica exitosa en diversos trastornos, tales como esquizofrenia, disfunciones emocionales o cognitivas (Sokoloff, P. y col: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J.-C. y col.:
25 Clin. Neuropharmacol., 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev., 1997, 49, 231), toxicomanías (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).

Los receptores D₂ de dopamina están ampliamente distribuidos en el cerebro y se sabe que están implicados en diversas funciones fisiológicas y estados patológicos. Los antagonistas D₂ de
30 dopamina son fármacos de uso extendido, por ejemplo, como antipsicóticos. Sin embargo, también se sabe que el antagonismo masivo de los receptores D₂ produce efectos secundarios no deseados, tales como síntomas motores extrapiramidales, sedación psicomotora o alteraciones cognitivas. Estos efectos secundarios limitan la utilización terapéutica de los antagonistas D₂. (Wong A.H.C. y col.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27, 269.).

La presente invención proporciona el uso de sales monoclóhidrato, dicloróhidrato, monobromóhidrato, maleato y metanosulfato 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 trastornos que requieren la modulación de receptores D₃ y/o D₂ de dopamina. Tales trastornos que requieren la modulación de los receptores D₃ y/o D₂ de dopamina son, por ejemplo, estados sicóticos (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos), alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados sicóticos asociados a la demencia, depresión sicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), parkinsonismo inducido por neurolépticos, discinesia tardía, trastornos alimenticios (por ejemplo, bulimia nerviosa), trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad infantil, ansiedad, trastornos de disfunción sexual, trastornos del sueño, vómitos, agresividad, autismo y toxicomanías.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de trastornos que requieren la modulación de receptores D₃ y/o D₂ de dopamina, por ejemplo, estados sicóticos (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos), alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados sicóticos asociados a la demencia, depresión sicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), parkinsonismo inducido por neurolépticos, discinesia tardía, trastornos alimenticios (por ejemplo, bulimia nerviosa), trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad infantil, depresión, ansiedad, trastornos de disfunción sexual, trastornos del sueño, vómitos, agresividad, autismo y toxicomanías, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de sales monoclóhidrato, dicloróhidrato, monobromóhidrato, maleato y metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos.

Un uso preferido de los ligandos D₃/D₂, preferentemente los D₃, según la presente invención se refiere al tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados sicóticos asociados a la demencia, depresión sicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), parkinsonismo inducido por neurolépticos, depresión, ansiedad y toxicomanías (por ejemplo, abuso de cocaína, alcohol, nicotina).

La combinación concreta de las acciones de los dos receptores anteriormente descritas permite la manifestación simultánea de las acciones tanto de antagonismo funcional D₃ (por

ejemplo, efecto de mejora cognitiva, inhibición de los síntomas motores extrapiramidales, acción de inhibición en la drogodependencia) como de antagonismo funcional D₂ (por ejemplo, efecto antipsicótico). Además, la misma combinación produce, sorprendentemente, la compensación de las características desfavorables del antagonismo D₂ (por ejemplo, síntomas extrapiramidales, sedación psicomotora y alteraciones cognitivas).

Para uso en medicina, las sales y/o sus hidratos y/o sus solvatos según la invención se administran en forma de composiciones farmacéuticas estándar. Por tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden sales monoclóhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato 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 y/o sus hidratos y/o solvatos según la invención se pueden administrar mediante cualquier método conveniente, por ejemplo, mediante administración vía oral, parental, bucal, sublingual, rectal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas se adaptan en consecuencia.

Para administración vía oral, las sales monoclóhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos se pueden formular como líquidos o como sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar.

Una formulación líquida de los compuestos de la presente invención consiste en una suspensión o disolución de sales monoclóhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato 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 excipiente(s) líquido(s) adecuado(s), 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 también puede contener uno o más agentes formadores de suspensiones, conservantes, aromatizantes o colorantes.

Una composición en forma sólida de un comprimido se puede preparar usando cualquier excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) usado(s) habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales excipientes incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa, etc.

Una composición en forma sólida de una cápsula se puede preparar usando cualquier procedimiento de encapsulación habitual. Por ejemplo, se pueden preparar mini esferas que contengan el principio activo usando excipientes estándar y llenar con las mismas una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier

excipiente(s) farmacéutico(s) adecuado(s), por ejemplo, gomas en disolución acuosa, celulosas, silicatos o aceites, y llenando una cápsula de gelatina blanda con la dispersión o suspensión.

Composiciones típicas para administración vía parental consisten en una disolución o suspensión de sales monoclóhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato 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 excipiente acuoso estéril o un aceite aceptable para administración parental, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de maní o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y luego reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

Se pueden formular composiciones de la presente invención para administración nasal que contengan las sales y/o sus hidratos y/o sus solvatos como aerosoles, gotas, geles y en polvo. Las formulaciones en aerosol de la presente invención generalmente consisten en una disolución o suspensión fina de sales monoclóhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato 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, generalmente, se presentan en una cantidad monodosis o en cantidades multidosas en un envase hermético estéril, que puede tener forma de cartucho o recambio para usar con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el envase hermético puede ser un dispositivo de dispersión unitario, tal como un inhalador nasal monodosis acoplado a una válvula reguladora o un pulverizador de aerosol que se pueda desechar cuando se haya agotado el contenido del envase. Cuando la forma de presentación comprende un pulverizador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido, o un propulsor orgánico, tal como fluoroclorohidrocarbano. La forma de presentación del pulverizador de aerosol también puede ser en forma de atomizador por bombeo. Composiciones de la invención que contienen una sal según la invención adecuadas para administración vía oral o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas, en las que el ingrediente activo se formula con un excipiente tal como un azúcar y goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerol, etc.

Las composiciones que contienen las sales y/o sus hidratos y/o solvatos según la invención para administración rectal aconsejablemente están en forma de supositorios que contienen una base convencional para supositorios, tal como aceite de coco.

Composiciones de la presente invención que contienen las sales monoclóhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos según la invención para administración transdérmica incluye pomadas, geles y parches.

Composiciones de la presente invención que contienen las sales monoclóhidrato, dicloróhidrato, monobromóhidrato, maleato y metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos según la invención están preferiblemente en forma de dosis unitarias, tales como comprimidos, cápsulas o
5 ampollas.

La invención se ilustra en los ejemplos siguientes. Aunque la invención se ha representado y descrito en referencia a realizaciones ejemplares de la invención, tal referencia no implica una limitación de la invención y no se debe deducir tal limitación. La invención permite grandes modificaciones, alteraciones y equivalentes en forma y en función, como sabrán los
10 expertos en las materias pertinentes que lean esta memoria descriptiva.

Las realizaciones de la invención representadas y descritas son únicamente ejemplos y no son una descripción exhaustiva del alcance de la invención. Por consiguiente, la invención pretende estar limitada únicamente por el espíritu y alcance de las reivindicaciones adjuntas, proporcionando conocimiento total de equivalencia en todos los aspectos.

Ejemplo 1

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

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 metanosulfónico en una
20 mezcla de 10 ml de metanol y 80 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calentó hasta el punto de ebullición y la disolución homogénea obtenida se concentró hasta 25 ml mediante destilación. La suspensión resultante se mantuvo en agitación a una temperatura de entre 0 y 5 °C durante 2 horas y el producto se aisló mediante filtración.

De este modo, se obtuvieron 3,1 g del compuesto del título. Rendimiento: 84 %.

25 Punto de fusión: 225-229 °C.

Ejemplo 2

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

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 maléico en 150 ml de
30 acetona. La mezcla de reacción se calentó hasta el punto de ebullición y se mantuvo en agitación

durante una hora y media y, a continuación, se concentró hasta 25 ml mediante destilación. La suspensión resultante se mantuvo en agitación a una temperatura de entre 0 y 5 °C durante 2 horas y el producto obtenido se aisló mediante filtración.

De este modo, se obtuvieron 3,14 g del compuesto del título.

5 Rendimiento: 82 %.

Punto de fusión: 173-177 °C.

Ejemplo 3

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

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 disolución de ácido bromhídrico. La mezcla de reacción se calentó hasta el punto de ebullición y la disolución homogénea obtenida se enfrió hasta una temperatura de entre 0 y 5 °C durante 1 hora y se mantuvo en agitación a la misma temperatura durante 2 horas. El producto obtenido se aisló mediante filtración.

De este modo, se obtuvieron 3,0 g del compuesto del título.

Rendimiento: 85%.

20 Punto de fusión: 248-252 °C.

Ejemplo 4.

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

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 ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se calentó hasta el punto de ebullición y la disolución homogénea resultante se concentró hasta 25 ml mediante destilación. La suspensión obtenida se mantuvo en agitación a una temperatura de entre 20 y 25 °C durante 2 horas y el producto se aisló mediante filtración.

30 De este modo, se obtuvieron 3,0 g del compuesto del título.

Rendimiento: 85 %.

Punto de fusión: 216-220 °C.

Ejemplo 5.

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

Se suspendieron 42,75 g (0,1 mol) de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina en una mezcla de 90 ml de metanol y 350 ml de agua destilada. A continuación se añadió una disolución de 10,7 g (0,2 mol) de cloruro de amonio en 50 ml de agua. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a una temperatura de entre 60 y 75
10 °C durante 1 hora y, a continuación, se eliminaron 15-20 ml de disolvente mediante destilación. La mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de entre 20 y 30 °C durante 1 hora y, a continuación, se enfrió hasta una temperatura de entre 0 y 10 °C y se mantuvo en agitación durante otras 3 horas. El compuesto se aisló mediante filtración y se lavó con agua.

De este modo, se obtuvieron 43,6 g del compuesto del título.

15 Rendimiento: 94 %.

Punto de fusión: 221-224 °C.

Ejemplo 6.

Monoclorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-
20 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 hasta una temperatura de entre 60 y 75 °C y se añadió una mezcla de 40 ml (30%) de disolución acuosa de ácido clorhídrico y 32 ml de agua. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a una temperatura de entre 60 y 75 °C. La disolución
25 homogénea así obtenida se enfrió hasta una temperatura de entre 20 y 30 °C durante 1 hora y, a continuación, se enfrió hasta una temperatura de entre 0 y 10 °C y se mantuvo en agitación durante 3 horas a esta temperatura. El producto se aisló mediante filtración y se lavó con agua.

De este modo, se obtuvieron 152,9 g del compuesto del título.

Rendimiento: 95 %.

30 Punto de fusión: 221-224 °C.

La caracterización del monoclórhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se llevó a cabo mediante métodos analíticos en fase sólida como termogravimetría (TG), calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectroscopía de infrarrojo (FT-IR), espectroscopía Raman (FT-Raman) y difracción de rayos X de polvo (PXRD).

En base a las medidas de TG y DSC, se identificó la sal monoclórhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina como una forma anhidra y sin disolvente, que exhibe una estabilidad térmica satisfactoria hasta aproximadamente 200 °C. Con un calentamiento adicional, la sal monoclórhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina funde por encima de los 220 °C con descomposición térmica vigorosa simultánea y gran pérdida de peso, como se puede observar en los termogramas (figuras 4 y 5). El polimorfo anhidro Forma I del monoclórhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina preparado según la invención y su estructura cristalina se pueden identificar y caracterizar totalmente mediante los espectros de IR y Raman y los patrones de difracción de rayos X de polvo (figuras 1, 2 y 3).

Los parámetros para los métodos analíticos en estado sólido usados son los siguientes:

Espectroscopía FT-IR

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

Espectroscopía FT-Raman

Tipo de equipo:	Thermo-Nicolet NXR9650
Rango de medida:	3500 - 200 cm ⁻¹
Resolución espectral:	4 cm ⁻¹
Número de barridos:	128
Potencia del láser:	300 mW

Difracción de rayos X de polvo

	Tipo de equipo:	PANanalytical X'Pert PRO
	Radiación:	CuK α
5	Potencial de aceleración:	40 kV
	Corriente anódica:	40 mA
	Goniómetro:	PW3050/60
	Velocidad de exposición:	0,208 °2 θ /s
	Contenedor con la muestra:	Spinner PW3064
10	Velocidad de giro del contenedor con la muestra:	1 vuelta/s
	Error en medidas 2 θ :	$\pm$ 0,2°

Análisis por TG

	Tipo de equipo:	TA Instruments TGA Q50
	Velocidad de calentamiento:	10°C/min
15	Peso de la muestra:	~5-10 mg
	Atmósfera:	60 ml/min N $_2$

Análisis por DSC

	Tipo de equipo:	TA Instruments DSC Q10
20	Velocidad de calentamiento:	10 °C/min
	Peso de la muestra:	~1-2 mg
	Tipo de horno:	abierto
	Atmósfera:	50 ml/min N $_2$

REIVINDICACIONES

1. Monoclorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
2. Monoclorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
3. Monobromhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
- 10 4. Maleato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
5. Metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
- 15 6. Procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la base *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se disuelve o suspende en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados y, a continuación, se adiciona un ácido, o una sal del mismo preparada con una base más débil que la *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, o una disolución de la misma, y, opcionalmente, la mezcla de reacción se concentra y/o enfría y, a continuación, el producto obtenido se aísla mediante filtración.
- 20 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
8. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y/o hidratos y/o solvatos del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos que requieren la modulación de un receptor de dopamina.
- 25 9. El uso según la reivindicación 8, en el que el receptor de dopamina es un receptor D₃ y/o D₂ de dopamina.
10. El uso según la reivindicación 8, en el que el trastorno que requiere la modulación de un receptor de dopamina se selecciona de entre esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados,
- 30

demenia, estados sicoticos asociados a la demencia, depresion sicotica, mania, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discineticos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), parkinsonismo inducido por neurolepticos, depresion, ansiedad y toxicomanias.

11. Un método de tratamiento y/o prevención de trastornos que requieren la modulación de un receptor de dopamina que comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

12. El método según la reivindicación 11, en el que el receptor de dopamina es un receptor D₃ y/o D₂ de dopamina.

13. El método según la reivindicación 11, en el que el trastorno se selecciona de entre esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados sicoticos asociados a la demencia, depresion sicotica, mania, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discineticos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), parkinsonismo inducido por neurolepticos, depresion, ansiedad y toxicomanias.

14. Clorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoi-ciclohexilamina anhídrido cristalino (Forma I).

15. La forma cristalina de la reivindicación 14, en la que el espectro infrarrojo comprende picos característicos a aproximadamente 3321, aproximadamente 2931, aproximadamente 2914, aproximadamente 2466, aproximadamente 1652, aproximadamente 1526, aproximadamente 956, aproximadamente 784 y aproximadamente 715 cm⁻¹ ± 4 cm⁻¹.

16. La forma cristalina de la reivindicación 14, que tiene un espectro infrarrojo básicamente como se representa en la figura 1.

17. La forma cristalina de la reivindicación 14, en la que el espectro Raman comprende picos característicos a aproximadamente 3070, aproximadamente 2986, aproximadamente 2969, aproximadamente 2933, aproximadamente 2914, aproximadamente 2864, aproximadamente 2850, aproximadamente 1578, aproximadamente 1458, aproximadamente 1052 y aproximadamente 475 cm⁻¹ ± 4 cm⁻¹.

18. La forma cristalina de la reivindicación 14, que tiene un espectro Raman básicamente como se representa en la figura 2.

19. La forma cristalina de la reivindicación 14, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a aproximadamente 6,6, aproximadamente 7,3, aproximadamente 13,2, aproximadamente 14,2, aproximadamente 14,6, aproximadamente 16,9, aproximadamente 21,1,

aproximadamente 22,4, aproximadamente 24,8, aproximadamente 26,5 y aproximadamente $26,6^\circ \pm 0,2$ grados 2θ .

20. La forma cristalina de la reivindicación 2, que tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la figura 3.

RESUMEN

La presente invención se refiere a sales novedosas monoclóridato, diclorhidrato,
5 monobromhidrato, maleato y metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos. Además, la invención se refiere al proceso de preparación de las sales y sus hidratos y/o solvatos, a su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos que requieren la modulación de receptores de dopamina y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

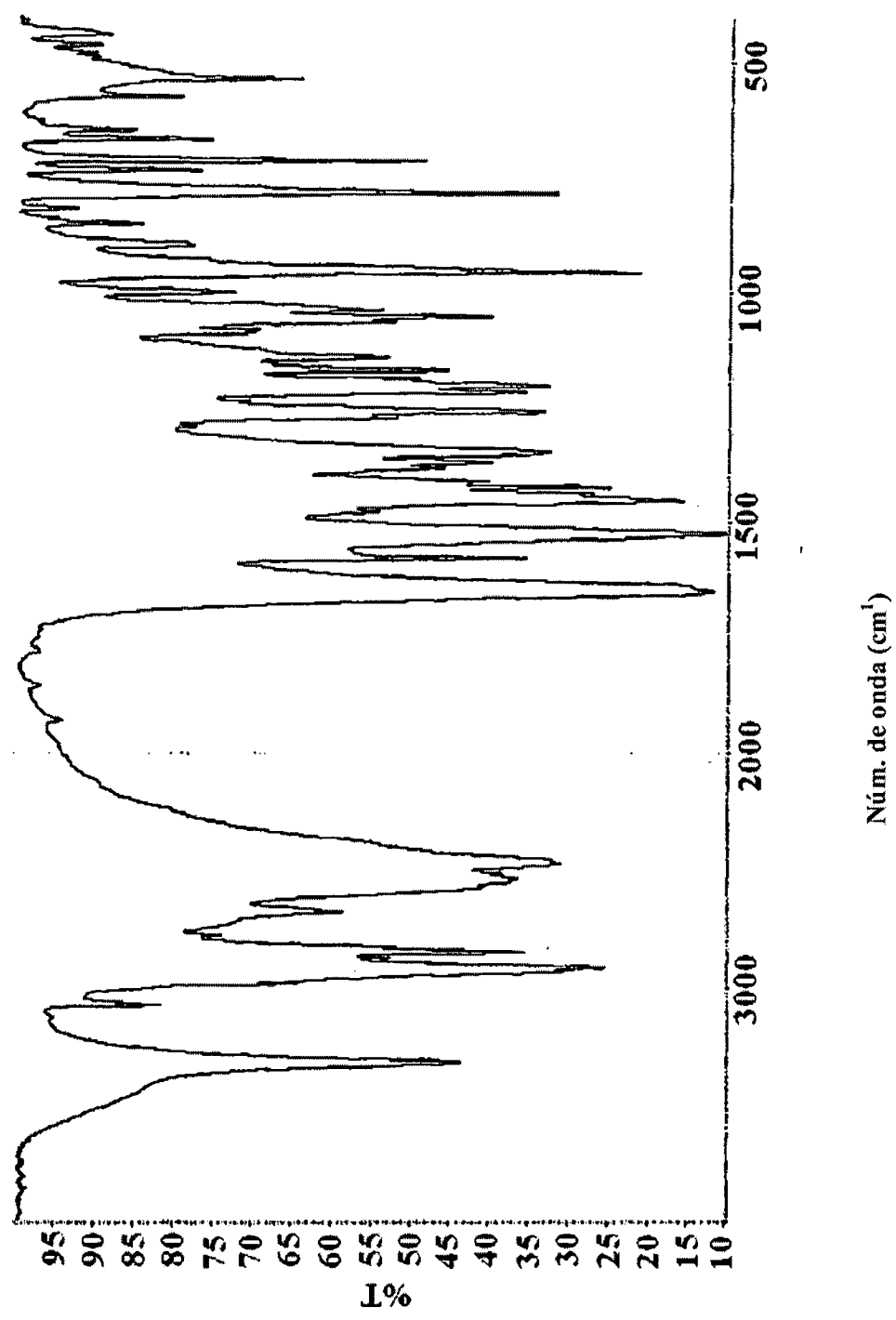


Figura 1

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

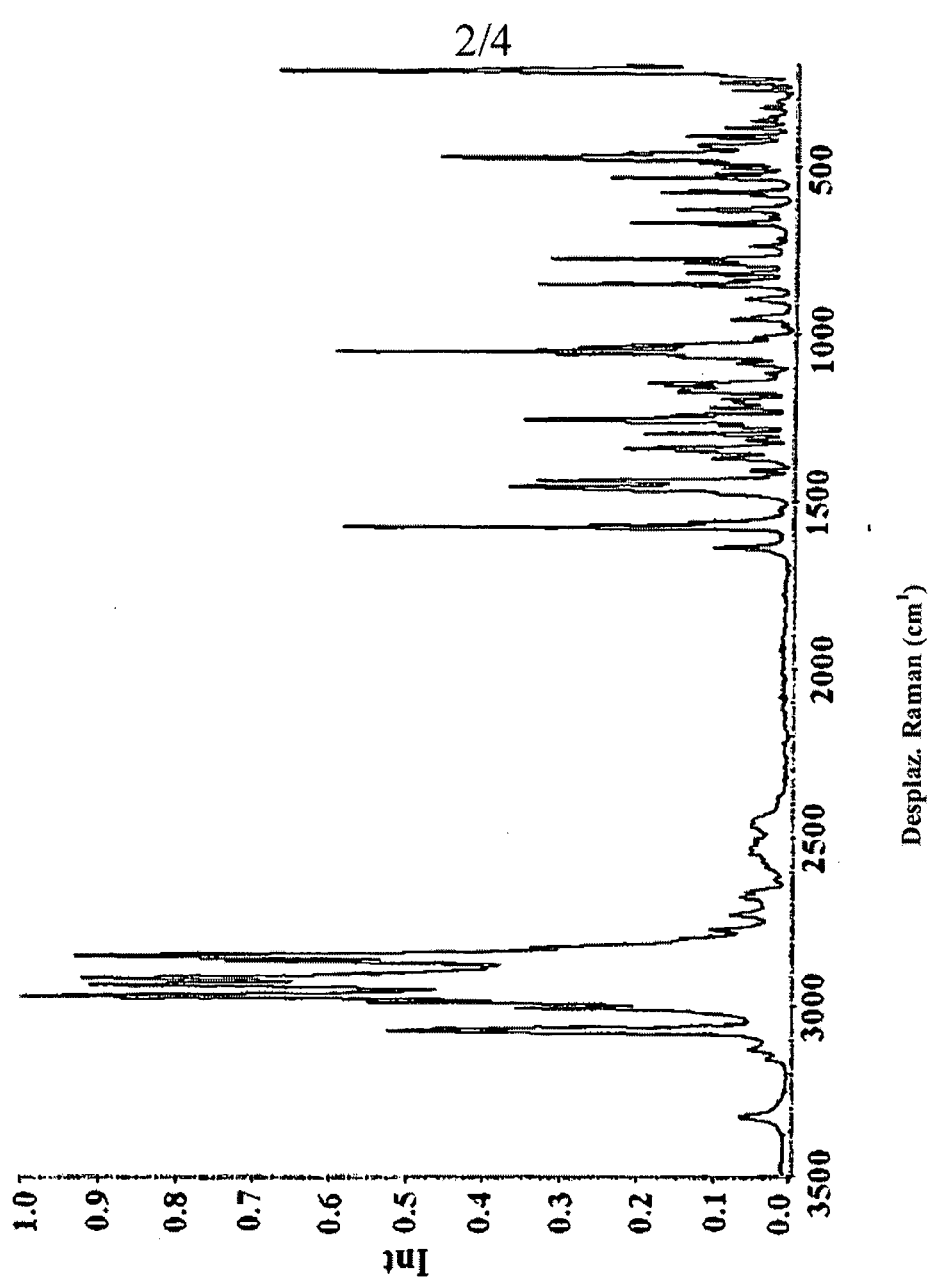


Figura 2

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

3/4

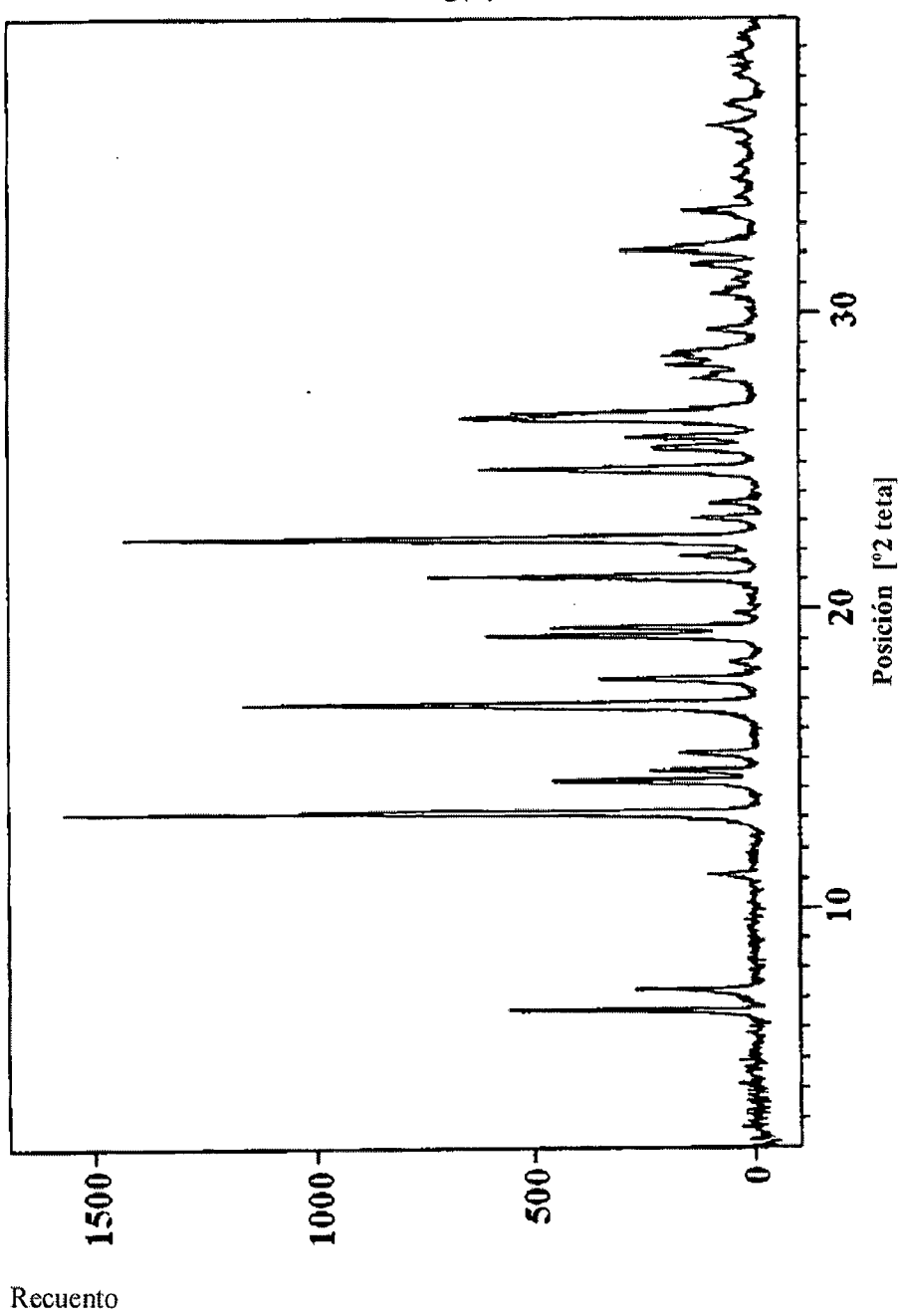


Figura 3

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

4/4

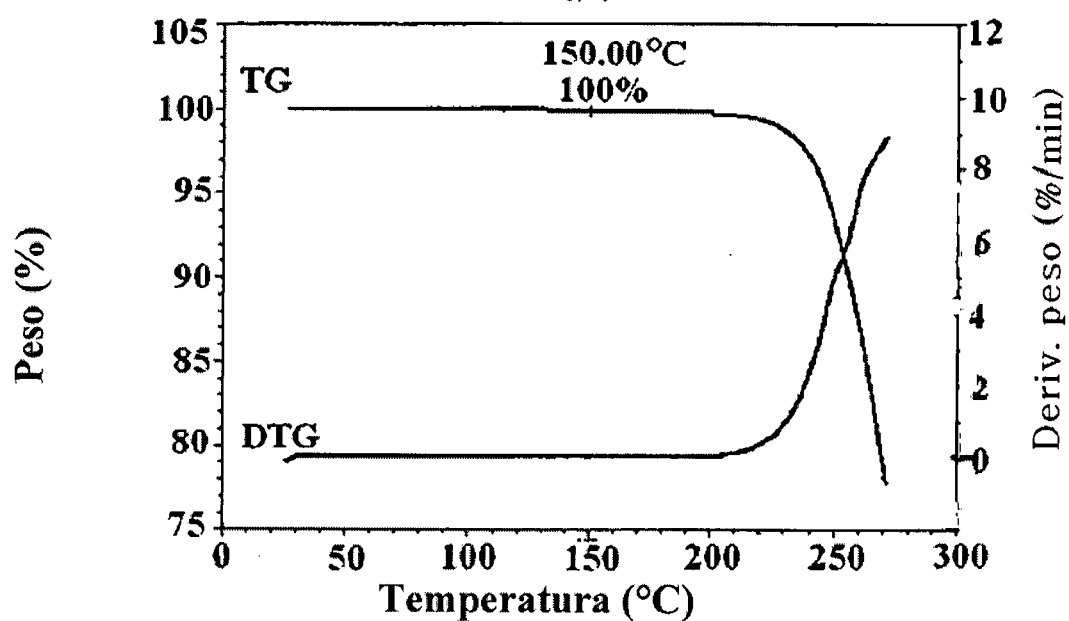


Figura 4

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

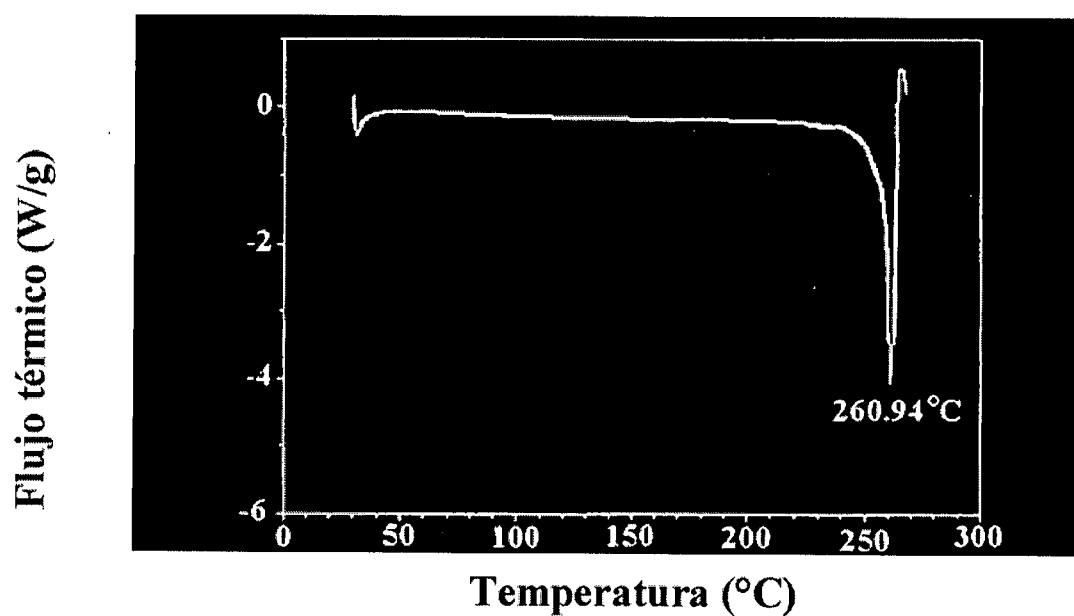


Figura 5

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

POD-4310

Traducción Oficial

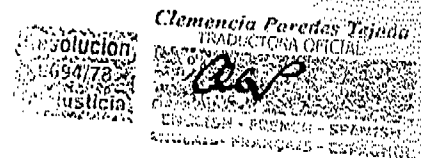
Richter Gedeon Nyrt.

PODER

Traducción original en español e Inglés

Dado y firmado en Budapest
El 9 de Septiembre de 2009

Sello de Richter Gedeon Nyrt.

Firmado por Dr. CSUTORÁS László
Gerente Departamento de Propiedad
IntelectualFirmado por TÓTHNÉ HAZLINSZKY Ágnes
Gerente de Área

Traducción Oficial

Richter Gedeon Nyrt.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A los nueve días del mes de Septiembre de 2009, el suscrito Notario

DA FE

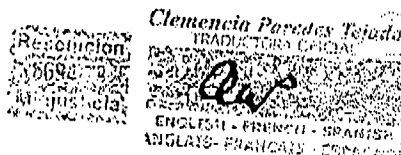
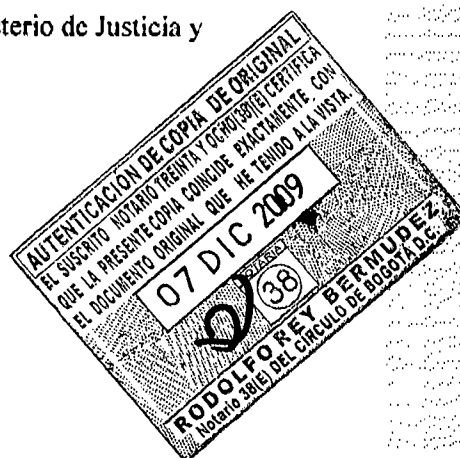
- 1.-
 - 1.) Dr. CSUTORÁS Lázlóné
 - 2.) TÓTHNÉ HANSLINSZKY Agnèsmayores de edad y domiciliadas en
 - 1) 2093 Budajeno, Szolo u. 25.
 - 2) 1196 Budapest, Jókai u. 76suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
 - 1) Gerente, Departamento de propiedad Intelectual
 - 2) Gerente de Áreade la persona jurídica Richter Gedeon Nyrt., con sede en
H-1103 Budapest, Gyomroi út 19-21

está legalmente constituida, que tiene representación legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

4. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
5. que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Extracto de Registro Comercial emitido por el Ministerio de Justicia y Cumplimiento de la Ley el 25 de Agosto de 2009

Notario Público
Certificación Notarial Adjunta



Traducción Oficial

Richter Gedcon Nyrt.

Dr. Bókai Judit Közjegyző
Budapest; II ker. Kapás u. 31., V.em.43
Postacím: 1277 Budapest, Pf. 86
Tel. 201-5083, 212-4265, Fax 212-4275

MCZ EN ISO 9001:2001

EUROCERT

Licencia Inglesa No: 35.167/1991.IM.III
Archivo No. 111015/6440 – 6439/2009

Por la presente certifico que el documento adjunto aquí fue firmado por la Dra. Csutorás Lászlóné (nacida en Szigetvár el 24 de Enero de 1953; nombre de la madre: Gaál Erzsébet) identificada por su Pasaporte Húngaro No. BB1741234, residente en Hungría, H-2093 Budajenő, Szolo u. 25., y por

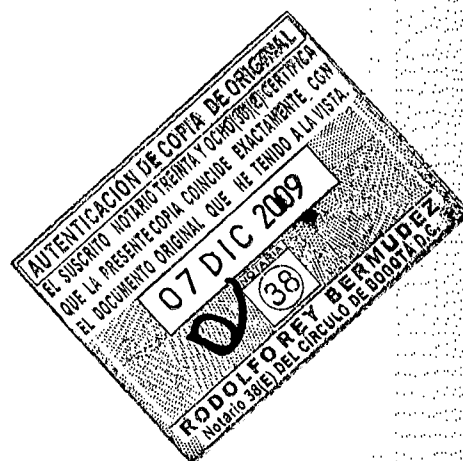
Ms. Tóthné Haszlinzsky Agnes Katalin (nacida en Budapest el 18 de Septiembre de 1955; nombre de la madre: Dr. Tamásy Lente Vilma) identificada por su Tarjeta de Identidad No. 956848BA, residente en Hungría, 1196 Budapest, Jókai u. 76.

Además certifico que la Dra. Csutorás Lászlóné y Ms. Tóthné Haszlinzsky Agnes Katalin tienen derecho a actuar como Gerente del Departamento de Propiedad Intelectual y Gerente de Área de Richter Gedcon Nyrt. de H-1103 Budapest, Gyömrői u. 19-21., Hungría, identificada por el Extracto de Registro Comercial del Tribunal Metropolitano como Tribunal de Registro, bajo el registro No. 01-10-040944.

Budapest, Septiembre 9 de 2009 (dos mil nueve)

Firmado Ilegible
Dr. Bókai Judit
Notario

Sello del Notario Dr. Bókai Judit Al frente (1), al dorso (2)



Resolución
15694/78
Justicia

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANCAIS - ESPAGNOL

Traducción Oficial

Richter Gedeon Nyrt.

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República de Hungría
2. Este documento público ha sido firmado por: dr.Bókai Judit
3. actuando en capacidad de Notario
4. tiene el sello de dr.Bókai Judit , Notario

CERTIFICADO

5. en Budapest
6. el 10 de Septiembre de 2009
7. por Cámara de Notarías de Ley Civil de Hungría
8. bajo el No. A01/2009/4506
9. Sello/Stampilla: Magyar Országos Közjegyzői Kamara
10. Firmado Ilegible

Dr. Gyimóthy Eszter



solucion
8694/78
justicia
Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ENGLISH - FRANÇAIS - ESPAGNOL

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

Richter Gedeon Nyrt.

located at

Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest,
HUNGARY

declares that it hereby grants to

ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO and/or
OLGA GEORGETTE OTERO

of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; recordal of license of use agreements, liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of all matters relating to domain names; filing and prosecution of oppositions, cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, precautionary injunctions, infringement actions, and all administrative and judicial actions available for the prosecution of proceedings related to industrial property matters, unfair competition and protection of consumers,

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce to intellectual property rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandates sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Budapest

On the 9th day of September of 2009

Richter Gedeon Nyrt.

Dr. CSUTORÁS Lászlóné
Dr. CSUTORÁS Lászlóné
Manager, Intellectual
Property Department
TÓTHNÉ HAZSLINSZKY Agnes
TÓTHNÉ HAZSLINSZKY Agnes
Area Manager

Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

Richter Gedeon Nyrt.

domiciliada en

Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest,
HUNGARY

declara por el presente que otorga a

ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o
RICARDO METKE MENDEZ y/o
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o
OLGA GEORGETTE OTERO

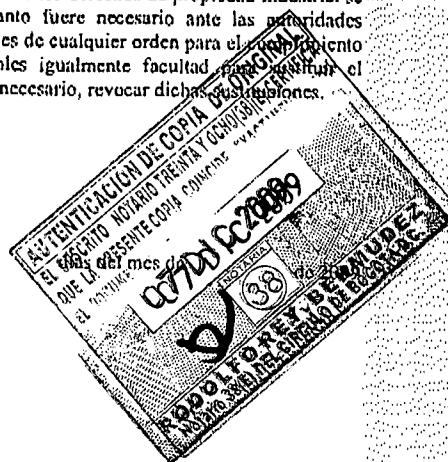
de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A. miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y ensañas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, inscripción de licencias de uso, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de todos los asuntos relacionados con nombres de dominio; presentación y tramitación de oposiciones, acciones de cancelación, acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho, medidas cautelares, acciones por infracción de derechos, y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección del consumidor,

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos de propiedad industrial, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de los derechos de propiedad industrial se presenten y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los



Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On 9th day of September
this

2009, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That 1.) Dr. CSUTORÁS Lászlóné
2.) TÓTHNÉ HAZSLINSZKY Ágnes

of legal age and 1.) 2093 Budajenő, Szőlő u. 25.
domiciled in 2.) 1196 Budapest, Jókai u. 76.

set his hand on the foregoing
document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document
as
1.) Manager, Intellectual Property Department
2.) Area Manager
of the corporate person

4. That the corporate person

Richter Gedeon Nyrt.

having its home office in H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

is duly organized, has present legal existence and that the
purposes for which the power of attorney is granted are within the scope
of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that
his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following
authentic documents for such purpose exhibited to me and which I
mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of
incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors
and their dates, on which the notary relied to grant the
certification)

Trade register Extract issued by the Ministry of Justice and Law
Enforcement on 25 August 2009

Notary Public

Notarial certification enclosed

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de

de 20, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado
en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el
otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter
de

de la persona jurídica

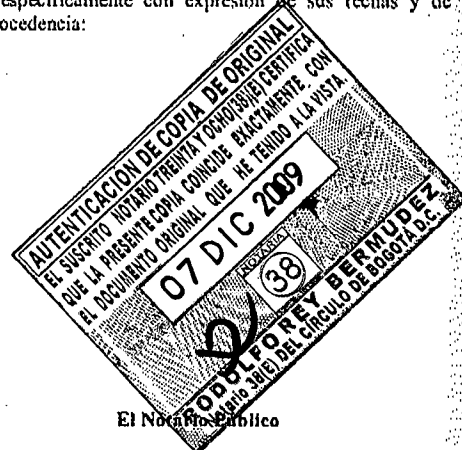
4. Que la persona
jurídica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que
el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta
y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes
documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que
menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:



El Notario Público



Dr. Bókai Judit közjegyző

Budapest, II. ker. Kapás u. 31., V. em. 43.

Postacím: 1277 Budapest, Pf. 86.

Tel: 201-5083, 212-4265, Fax: 212-4275



English Licence No: 35.167/1991.IM.III.

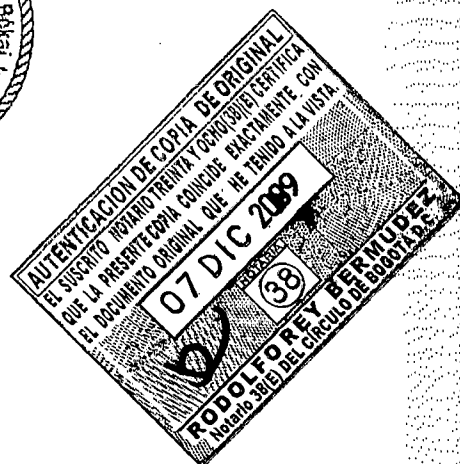
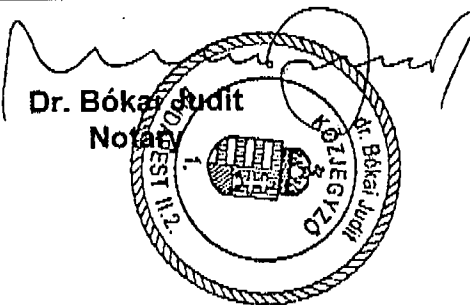
File No.: 111015/ 6440 - 6439 /2009.

--- I hereby certify that the document attached hereto was signed by **Dr. Csutorás Lászlóné** (born Szigetvár, on 24th of January 1953., mother's name: Gaál Erzsébet), identified by her Hungarian Passport No. BB1741234, residing in Hungary, H-2093 Budajenő, Szőlő u. 25., and by

Ms. Tóthné Hazslinszky Ágnes Katalin (born: Budapest, on 18th of September 1955., mother's name: dr. Tamásy Lenke Vilma), identified by her Hungarian Identity Card No. 956848BA, residing in Hungary, 1196 Budapest, Jókai u. 76.

--- I further certify that **Dr. Csutorás Lászlóné and Ms. Tóthné Hazslinszky Ágnes Katalin** are entitled to act as Manager, Intellectual Property Department, and Area Manager of Richter Gedeon Nyrt. of H-1103 Budapest, Gyömrői u.19-21., Hungary, identified by the Trade Register Extract of the Metropolitan Court as Court of Registration under the registration No.01-10-040944.

--- Budapest, this 09th (ninth) day of September in the year of 2009 (two thousand and nine).



55

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Ország: **MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Country: **REPUBLIC OF HUNGARY**

Ezt a közokiratot
This public document

2. Írta alá: **dr. Bókai Judit**
Has been signed by:

3. Minőségében eljárva: **közjegyző / Notary**
Acting in the capacity of:

4. Az okirat pecsétjével
(bélyegzőlenyomatával) van ellátva: **dr. Bókai Judit közjegyző / Notary**
Bears the seal/ Stamp of:

Tanúsítja
Certified

5. Helység: **Budapest**
At:

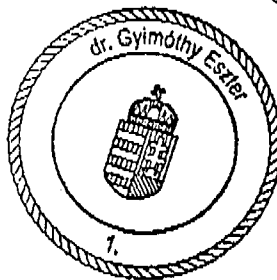
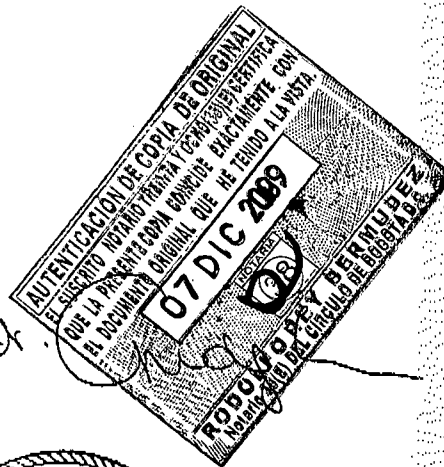
6. Időpont: **2009. szeptember 10.**
Date: (év) (hónap) (nap)
(year) (month) (day)

7. Kiállító: **Magyar Országos Közjegyzői Kamara**
By: **Hungarian Chamber of Civil Law Notaries**

8. Ügyszám: **A01/2009/4506**
No.:

9. Pecsét (bélyegzőlenyomat):
Seal/tamp:

10. Aláírás:
Signature:



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 241/04, A61K 31/495, A61P 25/00		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) RICHTER GEDEON NYRT		
(30) Prioridad	(31) No.	32) Fecha	(33) País	
	P07 00339	11.05.2007	HU	(72) Inventor(es) ÁGAINÉ CSONGOR, Éva; CZIBULA, László y otros
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 11/12/2009			(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 20.11.2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 13.05.2008			N° publicación: WO/2008/139235
No. de solicitud PCT/HU2008/000044				
(54) Título: SALES NOVEDOSAS DE PIPERAZINA COMO ANTAGONISTAS D3/D2				

Reivindicación(es):

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

57

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 241/04, A61K 31/495, A61P 25/00

(71) Solicitante(s) RICHTER GEDEON NYRT

(72) Inventor(es) ÁGAINÉ CSONGOR, Éva; CZIBULA, László; SEBÖK, Ferenc; DOMÁNY, György;
GREINER, István

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>
	P07 00339	11.05.2007	HU

(85) Fecha inicio fase nacional: 11/12/2009

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 20.11.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 13.05.2008

N° publicación: WO/2008/139235

No. de solicitud PCT/HU2008/000044

(54) Título:

SALES NOVEDOSAS DE PIPERAZINA COMO ANTAGONISTAS D3/D2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

58

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07D 241/04, A61K 31/495, A61P 25/00			
(71) Solicitante(s) RICHTER GEDEON NYRT			
(72) Inventor(es) AGAINÉ CSONGOR, Éva; CZIBULA, László; SEBÖK, Ferenc; DOMÁNY, György; GREINER, István			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	P07 00339	11.05.2007	HU
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11/12/2009		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 20.11.2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 13.05.2008		No. Publicación: WO/2008/139235	
No. de solicitud PCT/HU2008/000044			

(54) Título:
SALES NOVEDOSAS DE PIPERAZINA COMO ANTAGONISTAS D3/D2

(57) Resumen: La presente invención se refiere a sales novedosas monoclóhidrato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleato y metanosulfonato de trans 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sus hidratos y/o solvatos. Además, la invención se refiere al proceso de preparación de las sales y sus hidratos y/o solvatos, a su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos que requieren la modulación de receptores de dopamina y a composiciones farmacéuticas que las contienen.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139912- -00000-0000

Fecha: 2009-12-07 16:18:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
RICHTER GEDEON NYRT

REFERENCIA	Radicación No.	9 139912
	Solicitud internacional	PCT/HU2008/000044
	Fecha inicio fase nacional	11/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	407

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.



~~JESUS FERNEL GARCIA GARCIA~~
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 18.12.2010
adpall