



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008105289/04, 11.07.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.07.2006(30) Конвенционный приоритет:
14.07.2005 HU P0500683

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2009

(45) Опубликовано: 20.03.2010 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 0367141 A2, 09.05.1990. WO 2004/106322
A2, 09.12.2004. RU 2003101334 A, 10.05.2004.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 14.02.2008(86) Заявка РСТ:
HU 2006/000056 (11.07.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/007132 (18.01.2007)

Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО
"Ляпунов и партнеры", пат.пов.
Ю.В.Кузнецовой

(72) Автор(ы):

ПОНГО Ласло (HU),
ШИМИГ Дьюла (HU),
ДАНЧО Андраш (HU),
МОРОВЬЯН Дьёрдь (HU)

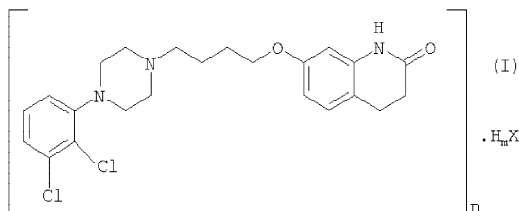
(73) Патентообладатель(и):

ЭГИШ ДЬЁДСЕРДЬЯР Ньильваношан
Мюкеде Ресвеньтаршапаг (HU)

(54) СОЛИ АРИПИПРАЗОЛА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение описывает новые
соли арипипразола общей формулы (I)



образованные с двухосновными органическими кислотами, камфорсульфокислотой, фосфорной кислотой, и способы их получения. Кроме того, описаны фармацевтические композиции, содержащие вышеуказанные новые соли арипипразола. Технический результат: получены и описаны высокочистые соли арипипразола, которые имеют выгодные свойства для получения фармацевтических композиций. 11 н. и 3 з.п. ф-лы, 2 табл., 1 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

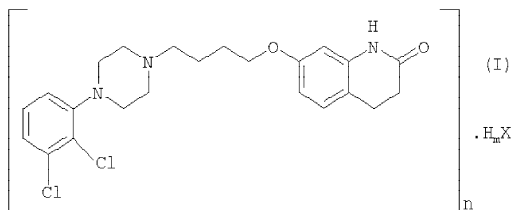
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2008105289/04, 11.07.2006**
 (24) Effective date for property rights:
11.07.2006
 (30) Priority:
14.07.2005 HU P0500683
 (43) Application published: **20.08.2009**
 (45) Date of publication: **20.03.2010 Bull. 8**
 (85) Commencement of national phase: **14.02.2008**
 (86) PCT application:
HU 2006/000056 (11.07.2006)
 (87) PCT publication:
WO 2007/007132 (18.01.2007)
 Mail address:
191002, Sankt-Peterburg, a/ja 5, OOO "Ljapunov i partnery", pat.pov. Ju. V. Kuznetsovoj

(72) Inventor(s):
**PONGO Laslo (HU),
ShIMIG D'jula (HU),
DANChO Andrash (HU),
MOROV'JaN D'erd' (HU)**
 (73) Proprietor(s):
**EhGISh D'ED'SERD'JaR N'il'vanoshan Mjukede
Resven'tarshashag (HU)**

(54) **ARIPIPRAZOLE SALTS**

(57) Abstract:
FIELD: chemistry.
SUBSTANCE: disclosed are new aripiprazole salts of general formula



(I), formed with dibasic organic acids, camphorsulfonic acid, phosphoric acid, and a method of producing said salts. Also described are pharmaceutical compositions containing the said aripiprazole salts.

EFFECT: high-purity aripiprazole salts having suitable properties for preparing pharmaceutical compositions are obtained and described.

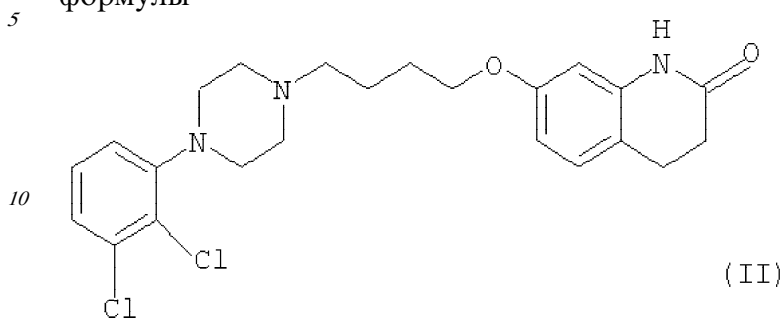
14 cl, 7 ex, 2 tbl, 1 dwg

RU 2 384 572 C2

RU 2 384 572 C2

Соединение

7-{4-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]бутокси}-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон,
соответствующее международному непатентованному названию "арипипразол",
формулы



15 является антипсихотическим фармацевтически активным ингредиентом.

Настоящее изобретение относится к новым солям аripипразола, образованным
двухосновными органическими кислотами, камфорсульфоокислотой, фосфорной
кислотой, и к способам получения указанных солей. Дополнительно объекты
настоящего изобретения представляют собой фармацевтические композиции,
20 содержащие указанные новые соли аripипразола, и, кроме того, применение этих
солей при лечении психотических заболеваний центральной нервной системы.

Соли аripипразола могут быть получены по настоящему изобретению с высокой
чистотой и с превосходными свойствами с точки зрения фармацевтической технологии.

Предшествующий уровень техники

25 Аripипразол связывается с несколькими рецепторами центральной нервной
системы. Он имеет высокое сродство к D_2 и D_3 -рецепторам допамина, $5HT_{1A}$ и
 $5HT_{2A}$ -рецепторам серотонина, также связывается с D_4 -рецепторами допамина и $5HT_{2C}$
и $5HT_{7}$ -рецепторами серотонина, кроме того, связывается с $\alpha 1$ -адренергическими
30 H_1 -рецепторами гистамина и активными центрами обратного захвата серотонина.
Аripипразол не связывается с холинергическими рецепторами мускарина.

Хотя механизм действия аripипразола еще не известен, за исключением большого
спектра взаимодействий с различными рецепторами, его воздействие на психотические
35 заболевания можно объяснить агонистическими взаимодействиями с D_2 -рецепторами
допамина, $5HT_{1A}$ -рецепторами серотонина и антагонистическим эффектом по
отношению к $5HT_{2A}$ -рецепторам серотонина.

Преимущества применения аripипразола при лечении шизофрении и биполярных
40 расстройств доказаны клиническими испытаниями.

7-{4-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]бутокси}-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон
формулы (II) и его соли известны из Европейского Патента №367141. Гидратная
форма аripипразола описана в патентной заявке Японии №2003212852.

45 Новая полиморфная форма аripипразола, отличная от трех полиморфных форм,
известных из основного патента (EP 367141), описана в международной заявке WO
2004/106322.

50 Фармацевтические продукты должны соответствовать большому количеству
строгих критериев органов здравоохранения, причем эти критерии постоянно
становятся все более строгими. Кроме того, доказательства соответствия
требованиям, представляемые полномочным органам, должны быть подкреплены
соответствующей документацией. Указанные критерии касаются активного
фармацевтического ингредиента, а также свойств фармацевтической композиции. Эти

критерии учитываются вместе в ходе разработки фармацевтических композиций, а также при оценке регистрационной документации полномочными органами.

Известно, что применение различных полиморфных форм фармацевтически активных ингредиентов, имеющих плохую растворимость в воде, например, в случае применения основания арипипразола формулы (II), приводит к различиям в профилях растворения соответствующих фармацевтических композиций, вызывая трудности в осуществлении того требования, что профиль растворения должен быть однородным даже при длительном хранении.

Дополнительной проблемой, относящейся к способам получения соответствующей фармацевтической лекарственной формы, являются гидрофобные свойства фармацевтически активного ингредиента. Поэтому активные ингредиенты обычно превращают в их соли с органическими или неорганическими кислотами и соли, полученные таким образом, преобразуют в фармацевтические композиции.

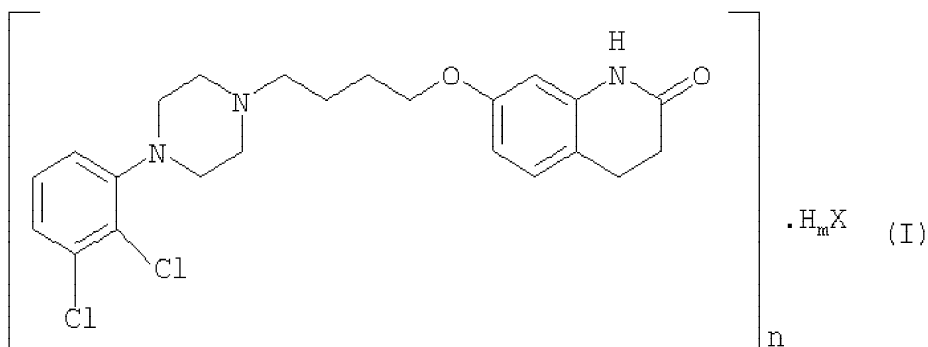
Дополнительные преимущества применения солей представляют собой лучшую растворимость в воде, лучшие свойства смачивания солей, кроме того, в большинстве случаев соли могут быть получены с более высокой чистотой, чем соответствующие основания.

Назначение настоящих исследований состояло в получении высокочистых солей арипипразола, имеющих выгодные свойства для получения фармацевтических композиций, которые легко могут быть получены в промышленном масштабе воспроизводимым способом, обеспечивающим защиту окружающей среды.

Цель, описанная выше, была достигнута согласно настоящему изобретению.

Краткое описание изобретения

Неожиданно было обнаружено, что соли арипипразола с двухосновными органическими кислотами, камфорсульфокислотой и фосфорной кислотой формулы



имеют очень выгодную растворимость и соответствующие гидрофобные свойства, и их применение очень выгодно в фармацевтической промышленности.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соли арипипразола с двухосновными органическими кислотами общей формулы (I), где X означает кислотные радикалы двухосновной органической кислоты, n равно 1 или 2, m равно 1 или 2, при условии, что соли не являются арипипразола малеатом и арипипразола фумаратом, представляют собой объекты настоящего изобретения.

С точки зрения технологии приготовления лекарственного средства эти соединения имеют более выгодные свойства, чем сам арипипразол или его известные соли.

Малеиновая кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, винная кислота, малоновая кислота, щавелевая кислота или фталевая кислота могут применяться в качестве кислот для получения солей арипипразола. Предпочтительно могут применяться щавелевая кислота, винная кислота или янтарная кислота. Также

объектами настоящего изобретения являются соли арипипразола с камфорсульфокислотой и фосфорной кислотой. Эти соединения имеют выгодные свойства, подобные свойствам солей, образованных двухосновными органическими кислотами.

5 Также объектом настоящего изобретения является способ получения солей арипипразола общей формулы (I). Соли арипипразола по настоящему изобретению получают реакцией основания арипипразола с соответствующей кислотой в подходящем органическом растворителе. Выпавший в осадок продукт реакции
10 отфильтровывают и промывают органическим растворителем или смесью органического растворителя и воды, если это необходимо.

Подходящими растворителями, которые могут применять в данном способе, являются низшие спирты, содержащие 1-4 атома углерода, простые или сложные эфиры, предпочтительно диэтиловый эфир, этилацетат, метанол, этанол, 2-пропанол
15 или их смеси, или их смеси с водой.

Кислоты для получения солей арипипразола могут использовать в молярном соотношении 0,5-1,3 относительно молярного количества используемого основания арипипразола, предпочтительно кислоты применяют в эквимолекулярном количестве.

20 Также объектами настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие соли арипипразола общей формулы (I), и известные фармацевтические носители и вспомогательные агенты.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат 0,1-95 мас.%, предпочтительно 1-50 мас.%, более предпочтительно 5-30 мас.%, активного
25 ингредиента относительно массы композиции.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально (например, порошки, таблетки, пленочные таблетки, капсулы, микрокапсулы, растворы, суспензии или эмульсии), парентерально (например,
30 внутривенные, внутримышечные, подкожные или интраперитонеальные инъекции или инфузионные композиции) или ректально (например, свечи), трансдермально (например, пластыри), или как имплантант, или местно (например, крема, мази или пластыри).

Стандартные лекарственные формы по настоящему изобретению представляют собой галеновы формы, например таблетки, инъекции или свечи, которые содержат соответствующее количество активного ингредиента.
35

Как твердые, так и жидкие фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены известными способами согласно существующему
40 уровню техники.

Твердые фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие соединение общей формулы (I), могут содержать носители и наполнители (например, лактозу, глюкозу, крахмал, фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу), связующие агенты (например, желатин, сорбит, натрий карбоксиметилкрахмал,
45 кросповидон), дезинтегрирующие агенты (например, кроскарамеллозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, кросповидон), вспомогательные вещества, применяемые при изготовлении таблетки (например, стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль, силикагель или двуокись кремния) и поверхностно-активные вещества (например,
50 натрий лаурилсульфат).

Жидкие фармацевтические композиции для перорального применения могут представлять собой растворы, суспензии или эмульсии и могут содержать суспендирующие агенты (например, желатин, карбоксиметилцеллюлозу),

эмульгаторы (например, сорбитан моноолеат), растворители (например, воду, масла, глицерин, пропиленгликоль, этанол), буферные агенты (ацетатный, фосфатный, цитратный буферы) и стабилизаторы (например, метил-4-гидрокси-бензоат).

Жидкие лекарственные формы, пригодные для парентерального применения, содержащие соединение общей формулы (I), представляют собой асептические изотонические растворы, которые, помимо растворителей, могут содержать другие вспомогательные агенты для контроля pH и сохранения состава.

В случае мягких фармацевтических композиций, например свечей, содержащих соединение общей формулы (I), активный ингредиент равномерно распределен в носителе (например, в полиэтиленгликоле или масле какао).

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения общей формулы (I) для получения фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение общей формулы (I), могут быть получены способами, известными в фармацевтической промышленности. Активный ингредиент смешивают с подходящими твердыми или жидкими носителями и вспомогательными веществами и преобразуют в галенову форму. Подходящие носители и вспомогательные вещества, применяемые в фармацевтической промышленности, и подходящие способы получения фармацевтических композиций описаны в литературе (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990).

Фармацевтические композиции, содержащие соединение общей формулы (I) в качестве активного ингредиента, упакованы в виде стандартной лекарственной формы.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение солей арипипразола общей формулы (I) для получения фармацевтических композиций для лечения психотических заболеваний, особенно для лечения шизофрении или биполярного расстройства, отличающееся тем, что соли соединения общей формулы (I) смешивают с фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями и преобразуют в галенову форму.

Настоящее изобретение относится к лечению психотических заболеваний, особенно к лечению шизофрении и биполярных расстройств, отличающемуся тем, что фармацевтически эффективное количество соли арипипразола общей формулы (I) вводят пациенту, который нуждается в таком лечении.

Дальнейшие примеры демонстрируют в деталях объект настоящего изобретения, при этом примеры не ограничивают объем охраны настоящего изобретения.

Пример 1

Способ получения арипипразола оксалата (1:1)

В аппарат, снабженный интенсивной мешалкой, добавляют 20 мл безводного этанола, который затем нагревают до кипения. При кипении и интенсивном перемешивании добавляют и растворяют 1 г (2,2 ммол) арипипразола, затем добавляют 0,3 г (2,2 ммол) щавелевой кислоты при 70°C. Смесь нагревают до температуры кипения, затем ей дают охладиться до комнатной температуры. Выпавший в осадок кристаллический продукт отфильтровывают и промывают этанолом.

Таким образом получают 1,15 г (91,3%) белых кристаллов.

Температура плавления 202-205°C

Анализ на основе химической формулы соединения $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ (538,43):

Вычислено:

C: 55,77

H: 5,43

Cl: 13,17

N: 7,80

ИК спектр (KBr): 2453, 1683, 1626, 1380, 1170 cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., 500 МГц): 10,00 (ш.с, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,05 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,50 (д.д, $J_1=2,6$ Гц, $J_2=8,2$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,93 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,21 (м, 8H), 3,04 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,79 (~кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,42 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,76 (м, 4H).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 170,46, 164,26, 157,92, 150,10, 139,40, 132,89, 128,77, 128,57, 126,25, 125,25, 119,95, 115,80, 107,74, 101,94, 67,05, 55,85, 51,63, 48,66, 30,93, 26,25, 24,18, 20,92, 18,74.

Пример 2

Способ получения арипипразола тартрата (1:1)

В аппарат, снабженный интенсивной мешалкой, добавляют 20 мл безводного этанола, который затем нагревают до кипения. При кипении и интенсивном перемешивании добавляют и растворяют 1 г (2,2 ммоль) арипипразола, затем добавляют 0,33 г (2,2 ммоль) L-(+)-винной кислоты при 70°C. Смесь нагревают до температуры кипения, затем ей дают охладиться до комнатной температуры. Выпавший в осадок кристаллический продукт отфильтровывают и промывают этанолом.

Таким образом получают 1,23 г (93,2%) белых кристаллов. Температура плавления 190-193°C

Анализ на основе химической формулы соединения $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ (598,49):

Вычислено:	C: 54,19	H: 5,56	Cl: 11,85	N: 7,02
Найдено:	C: 54,15	H: 5,50	Cl: 11,77	N: 7,02

ИК спектр (KBr): 3367, 2604, 1673, 1375, 1119 cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., 500 МГц): 9,98 (ш.с, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,04 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,49 (д.д, $J_1=2,6$ Гц, $J_2=8,3$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,93 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,04 (м, 4H), 2,78 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,72 (м, 4H), 2,57 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,41 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,73 (~квин, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,64 (~квин, $J=6,8$ Гц, 2H).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 173,64, 170,46, 158,03, 151,04, 139,37, 132,81, 128,65, 128,56, 126,20, 124,70, 119,79, 115,68, 107,74, 101,90, 72,22, 67,35, 57,03, 52,57, 50,45, 30,94, 26,64, 24,18, 22,34.

Пример 3

Способ получения арипипразола гемисукцината (2:1)

В аппарат, снабженный интенсивной мешалкой, добавляют 20 мл безводного этанола, затем его нагревают до кипения. При кипении и интенсивном перемешивании добавляют и растворяют 1 г (2,2 ммоль) арипипразола, затем добавляют 0,24 г (2,2 ммоль) янтарной кислоты при 70°C. Смесь нагревают до температуры кипения, затем ей дают охладиться до комнатной температуры. Выпавший в осадок кристаллический продукт отфильтровывают и промывают этанолом.

Таким образом получают 1,01 г (80,8%) белых кристаллов. Температура плавления 154-156°C

Анализ на основе химической формулы соединения $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$ (507,44):

Вычислено:	C: 59,18	H: 5,96	Cl: 13,97	N: 8,28
Найдено:	C: 59,15	H: 6,09	Cl: 14,06	N: 8,20

ИК спектр (KBr): 2943, 1689, 1628, 1378, 957 cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., 500 МГц): 11,74 (ш.с, 1H), 9,15 (ш.с, 1H), 7,18 (д.д, $J_1=2,0$ Гц, $J_2=8,1$ Гц, 1H), 7,15 (~т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,96 (д.д, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=7,7$ Hz), 6,50 (д.д, $J_1=2,5$ Гц, $J_2=8,2$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,97 (м, 2H), 3,16 (м, 4H), 2,91 (м, 4H), 2,87 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,61 (с, 2H), 2,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,80 (м, 4H).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 177,46, 172,43, 158,33, 150,36, 138,12, 134,03, 128,57, 127,53, 127,47, 125,01, 118,72, 115,64, 109,01, 102,11, 67,45, 57,41, 52,52, 50,05, 30,91, 30,89, 26,74, 24,43, 22,15.

Пример 4

Способ получения арипипразола камфорсульфоната

В аппарат, снабженный интенсивной мешалкой, добавляют 20 мл безводного этанола, затем его нагревают до кипения. При кипении и интенсивном перемешивании добавляют и растворяют 1 г (2,2 ммол) арипипразола, затем добавляют 0,55 г (2,2 ммол) моногидрата 1(S)-(+)-камфорсульфонокислоты при 70°C. Смесь нагревают до температуры кипения, затем ей дают охладиться до комнатной температуры.

Выпавший в осадок кристаллический продукт отфильтровывают и промывают этанолом.

Таким образом получают 1,33 г (86,4%) белых кристаллов. Температура плавления 190-192°C

Анализ на основе химической формулы соединения $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (680,70)

Вычислено:	C: 58,23	H: 6,37	Cl: 10,42	N: 6,17
Найдено:	C: 58,28	H: 6,33	Cl: 10,32	N: 6,26

ИК спектр (KBr): 3252, 1739, 1700, 1186, 1030 cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., 500 МГц): 10,98 (ш.с, 1H), 8,73 (ш.с, 1H), 7,23 (д.д, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=7,9$ Гц, 1H), 7,18 (~т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (д.д, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=7,9$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,48 (д.д, $J_1=2,5$ Гц, $J_2=8,3$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,77 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,33 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,25 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,89 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 2,86 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,58 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,32 (м, 1H), 2,05 (м, 4H), 1,88 (м, 3H), 1,77 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 0,83 (с, 3H).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 217,03, 171,54, 158,10, 149,07, 138,53, 133,99, 128,49, 127,89, 127,57, 126,02, 119,59, 115,98, 108,75, 102,48, 67,17, 58,44, 57,17, 52,38, 48,06, 47,94, 47,60, 42,93, 42,58, 31,04, 26,98, 26,25, 24,57, 20,82, 19,88, 19,79.

Пример 5

Способ получения арипипразола фосфата моногидрата (1:1)

В аппарат, снабженный интенсивной мешалкой, добавляют 20 мл безводного этанола, затем его нагревают до кипения. При кипении и интенсивном перемешивании добавляют и растворяют 1 г (2,2 ммол) арипипразола, затем добавляют 0,25 г (4,4 ммол) 85% фосфорной кислоты при 70°C. Смесь нагревают до температуры кипения, затем ей дают охладиться до комнатной температуры. Выпавший в осадок кристаллический продукт отфильтровывают и промывают этанолом.

Таким образом получают 0,78 г (65,0%) белых кристаллов. Температура плавления 189-192°C

ИК спектр (KBr): 2942, 1655, 1592, 1192, 1077, 956 cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., 500 МГц): 10,01 (ш.с, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,04 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,50 (д.д, $J_1=2,6$ Гц, $J_2=8,3$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,93 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,08 (м, 4H), 2,78 (м, 6H), 2,64 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,41 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 170,48, 158,01, 150,88, 139,37, 132,82, 128,68, 128,56, 126,21, 124,80, 119,84, 115,70, 107,77, 101,92, 67,33, 56,80, 52,36, 30,94, 26,58, 24,18, 22,04.

Пример 6

Получение 7-(4-бромобутоксид)-3,4-дигидрокарбостирил формулы (III) по примеру 6 Европейского патента №367141.

4,0 г карбоната калия растворяли в 400 мл воды и к данному раствору добавляли 40 г 7-гидрокси-3,4-дигидрокарбостирила и 158 г 1,4-дибромбутана. Смесь кипятили в течение трех часов. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и выпаривали.

Полученный продукт анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии. Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что неочищенный продукт содержит примесь

1,4-бис-[3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон-7-окси]бутан формулы (IV) в концентрации 12 мас.%.
 20

Неочищенный продукт подвергали перекристаллизации из смеси гексана и этанола. Таким образом получали 47,5 г 7-(4-бромобутоксид)-3,4-дигидрокарбостирила формулы (III).
 25

Перекристаллизованный продукт анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии. Было обнаружено, что содержание примеси формулы (IV) в перекристаллизованном продукте составляет приблизительно 5 мас.%. Дальнейшая перекристаллизация не повышала чистоту продукта.
 30

5 г вещества формулы (III) в качестве неочищенного продукта очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя подвижную фазу хлороформ-этанол 9:1 (об./об.). Таким образом, получали 0,38 г 1,4-бис-[3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон-7-окси]бутан формулы (IV).
 35

Температура плавления: 215-218°C

ИК спектр (KBr): 3198, 3109, 1682, 1379, 1170 cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (DMSO, $i500$): 9,98 (bs, 2H), 7,03 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,49 (dd, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=8,2$ Гц, 2H), 6,44 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 3,95 (m, 4H), 2,78 (t, $J=7,3$ Гц, 4H), 2,41 (t, $J=7,4$ Гц, 4H), 1,83 (m, 4H) м.д..
 40

Спектр ЯМР ^{13}C : 170,44, 158,00, 139,37, 128,56, 115,72, 107,72, 101,88, 67,31, 30,92, 25,60, 24, 17 м.д.

Пример 7

Получение свободного основания арипипразола [7-{4-[-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]бутоксид}-3,4-дигидро-2(1H)хинолинон] по примеру 1, параграф 1, Европейского патента №367141.
 45

47 г 7-(4-бромобутоксид)-3,4-дигидрокарбостирила, полученного при проведении эксперимента по примеру 6, суспендировали в 300 мл ацетонитрила, добавляли 35 г иодида натрия и смесь кипятили в течение 30 минут. Затем добавляли 40 г 1-(2,3-дихлорфенил)-пиперазина и 33 мл ацетонитрила и смесь кипятили в течение трех часов. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в хлороформе и промывали водой. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния и выпаривали.
 50

Полученный арипипразол анализировали посредством высокоэффективной

жидкостной хроматографии. Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что продукт содержит 3,5 и 0,82 мас.%

1,4-бис-[3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон-7-окси]бутана формулы (IV) и

1-{4-[4-(2,3-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-7-[4-

(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-7-ил-окси)-бутокси]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она формулы (V) соответственно.

Неочищенный продукт дважды подвергали перекристаллизации из этанола. Таким образом, получали 52,4 г продукта, заявленного в заголовке (температура плавления 138-140°C).

Перекристаллизованный продукт анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии. Было обнаружено, что содержание

1,4-бис-[3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон-7-окси]бутана формулы (IV) и

1-{4-[4-(2,3-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-7-[4-

(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-7-ил-окси)-бутокси]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она формулы (V) составляет 1,2 и 0,4 мас.% соответственно.

По результатам эксперимента было обнаружено, что полученный таким способом арипипразол не пригоден для использования в качестве активного фармацевтического ингредиента, поскольку он не соответствует существующим требованиям органов здравоохранения.

5 г полученного неочищенного вещества отделяли с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя подвижную фазу хлороформ-этанол 9:1 (об./об.). Таким образом, получали 0,15 г

1,4-бис-[3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон-7-окси]бутан формулы (IV) и 40 мг

1-{4-[4-(2,3-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-7-[4-

(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-7-ил-окси)-бутокси]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она формулы (V).

Физико-химические постоянные вещества формулы (V): температура плавления 122-124°C

ИК спектр (KBr): 3221, 1685, 1614, 1363, 1165 cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , $i500$): 8J8 (bs, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,94 (dd, $J_1=2J$ Hz, $J_2=7,0$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,51 (m, 2H), 6,36 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,89 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,82 (f, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,62 (m, 8H), 2,46 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 61 (m, 2H) м.д.

Спектр ЯМР ^{13}C : 171,77, 170,25, 158,53, 158,52, 151,27, 140,52, 138,16, 133,96, 128,63, 128,39, 127,37, 124,44, 118,82, 118,55, 115,78, 108,57, 106,73, 103,30, 102,12, 67,64, 67,56, 57,94, 53,23, 51,26, 41,93, 32,24, 31,05, 25,99, 25,96, 25,07, 24,77, 24,56, 24,04 м.д.

Таблица 1

Степень чистоты полученных солей арипипразола		
Форма арипипразола	Примесь формулы (IV) (мас.%)	Примесь формулы (V) (мас.%)
Свободное основание	суммарное количество от 4 до 6 мас.%	
Арипипразола оксалат	0,11	0,02
Арипипразола тартрат	0,09	0,02
Арипипразола гемисукцинат	0,12	0,02
Арипипразола камфорсульфонат	0,08	0,02
Арипипразола фосфата моногидрат	0,13	0,02

Растворимость в воде солей арипипразола	
Вещество	Растворимость в воде (мг/мл)
Основание арипипразола	Нерастворимо
Арипипразола оксалат	4,0
Арипипразола тартрат	1,0
Арипипразола гемисукцинат	0,1
Арипипразола камфорсульфонат	2,0
Арипипразола фосфата моногидрат	1,0

10

Формула изобретения

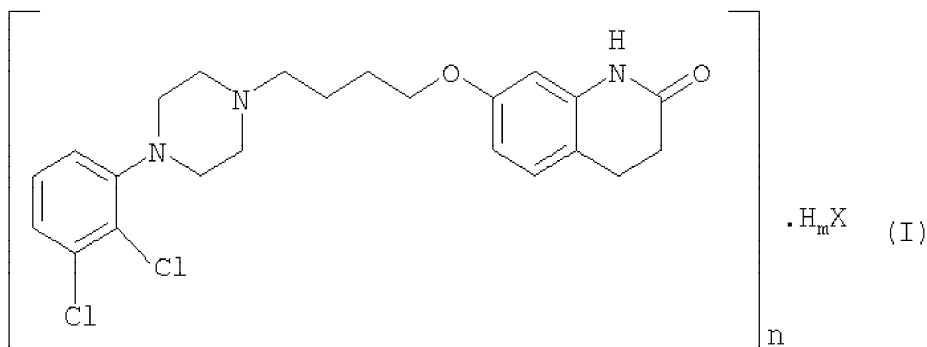
1. Соли

7-{4-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]бутокси}-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинона (арипипразола), образованные с двухосновными органическими кислотами, общей формулы

15

20

25



30

где X означает кислотные радикалы двухосновной органической кислоты, n равно 1 или 2, m равно 1 или 2 при условии, что соли не являются арипипразола малеатом и арипипразола фумаратом.

2. Соли арипипразола, образованные с двухосновными органическими кислотами, по п.1, где X означает кислотный радикал щавелевой кислоты, винной кислоты или янтарной кислоты.

35

3. Арипипразола оксалат (1:1).

4. Арипипразола тартрат (1:1).

5. Арипипразола сукцинат (2:1).

6. Арипипразола камфорсульфонат.

7. Арипипразола фосфата моногидрат (1:1).

40

8. Способ получения солей арипипразола общей формулы (I) по пп.1-7, отличающийся тем, что основание арипипразола подвергают реакции с соответствующей органической кислотой в подходящем органическом растворителе, а затем выпавшие в осадок соли выделяют.

45

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что количество органической кислоты находится в молярном соотношении 0,5-3 моль, предпочтительно 1,0 эквивалент, относительно молярного количества основания арипипразола.

10. Способ по п.8 или 9, отличающийся тем, что в качестве растворителя используют спирты, простые или сложные эфиры, содержащие 1-4 атома углерода, или их смеси, предпочтительно этанол.

50

11. Фармацевтическая композиция, обладающая агонистическим действием в отношении D2-рецепторов допамина, 5HT1a-рецепторов серотонина и антагонистическим эффектом в отношении 5HT2A-рецепторов серотонина,

содержащая соли арипипразола по любому из пп.1-7 в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемые носители.

5 12. Способ получения фармацевтической композиции по п.11, отличающийся тем, что соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-7 смешивают по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем и, если это необходимо, с дополнительными фармацевтически приемлемыми вспомогательными агентами и преобразуют в галену форму.

10 13. Применение солей арипипразола общей формулы (I) по пп.1-7 для лечения психотических заболеваний центральной нервной системы, особенно для лечения шизофрении или биполярных расстройств.

15 14. Способ лечения или предотвращения психотических заболеваний центральной нервной системы, отличающийся тем, что по меньшей мере одну соль арипипразола общей формулы (I) по пп.1-7 вводят в фармацевтически эффективном количестве пациенту, который нуждается в таком лечении.

20

25

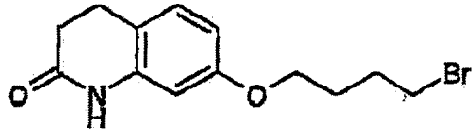
30

35

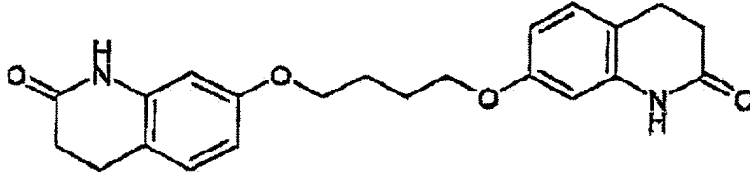
40

45

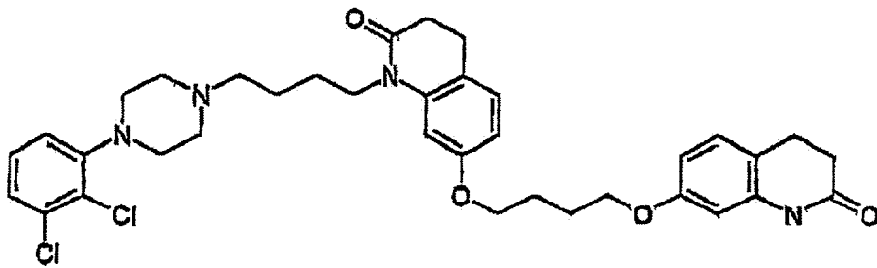
50



(III)



(IV)



(V)