

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045559

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.05

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202193156

(22) Дата подачи заявки
2020.05.29

(54) КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫЕ СОЛИ СЕЛЕКТИВНОГО АНТАГОНИСТА
ГИСТАМИНОВЫХ H3-РЕЦЕПТОРОВ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) P1900193

(56) WO-A1-2014136075

(32) 2019.05.31

(33) HU

(43) 2022.04.05

(86) PCT/IB2020/055105

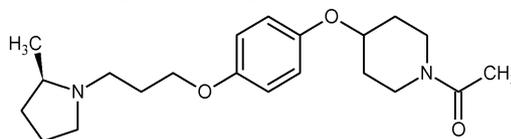
(87) WO 2020/240490 2020.12.03

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

(72) Изобретатель:
Шебок Ференц, Меистерич Анико,
Деметер Адам (HU)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к физически и химически стабильным солям селективного антагониста гистаминовых H3-рецепторов - соединения 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона формулы (I) - и/или к их полиморфам, и/или к их гидратам/сольватам, к способу их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к их применению для лечения и/или профилактики состояний, требующих модуляции гистаминовых H3-рецепторов (например, болезни Альцгеймера, ожирения, шизофрении, ишемии миокарда, мигрени, расстройства аутистического спектра).



B1

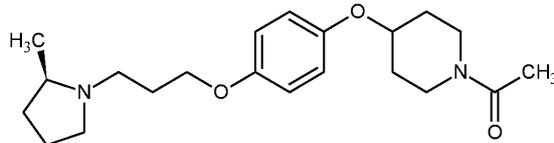
045559

045559

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к физически и химически стабильным солям селективного антагониста гистаминовых H₃-рецепторов - соединения 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона формулы 1



Формула 1

и/или к их полиморфам, и/или к их гидратам/сольватам, к способу их получения, к фармацевтической композиции, содержащим эти соединения, и к их применению при лечении и/или профилактике состояний, требующих модуляции гистаминовых H₃-рецепторов (например, болезни Альцгеймера, ожирения, шизофрении, ишемии миокарда, мигрени, расстройства аутистического спектра).

Предшествующий уровень техники

Антагонисты гистаминовых H₃-рецепторов широко исследовали с целью получения лекарственных препаратов, которые обеспечили бы лечение различных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, ожирение, шизофрения, ишемия миокарда, мигрень, заложенность носа и т.п. (Leurs et al., Nat. Rev. Drug. Disc. 2005, 4(2): 107-120; Berlin et al., J. Med. Chem. 2011, 54(1):26-53). Многие соединения продемонстрировали многообещающие результаты доклинических исследований и вошли в клиническую фазу исследований в случае таких болезней, как повышенная сонливость в дневное время (EDS; от англ.: excessive daytime sleepiness), связанная с болезнью Паркинсона, обструктивное апноэ сна, эпилепсия, шизофрения, деменция и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (Kuhne et al., Exp. Opin. Inv. Drugs 2011, 20(12): 1629-1648). Было высказано предположение, что антагонисты/обратные агонисты гистаминовых H₃-рецепторов также могут быть пригодными для фармакотерапевтического лечения расстройств сна (Barbier and Bradbury, CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2007, 6(1):31-43), но до сих пор только один антагонист гистаминовых H₃-рецепторов - питолизант (под торговой маркой Wakix) получил регистрационное удостоверение для лечения нарколепсии с катаплексией или без катаплексии у взрослых (Kollb-Sielecka et al., Sleep Med. 2017, 33:125-129).

В публикации 2014/136075 описан синтез химически модифицируемых, селективных и лекарствовподобных антагонистов и обратных агонистов H₃-рецепторов. В публикации раскрыты получение и определение свойств этих соединений, являющихся производными феноксипиперидина, которые связываются с H₃-рецепторами с высокой аффинностью и высокой селективностью и являются лекарствовподобными.

Среди соединений, раскрытых в публикации 2014/136075, обращает на себя внимание гидрохлоридная соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона формулы (1). При получении соединения способом, описанным в примере 11, исходным материалом была дигидрохлоридная соль 4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидина. После высвобождения основания реакционную смесь обработали ацетилхлоридом в дихлорметане и после водной экстракции реакционной смеси выпарили высушенный раствор полученного основания формулы (1) в дихлорметане. К раствору неочищенного продукта в дихлорметане добавили избыток соляной кислоты в этилацетате. Осадок отфильтровали от этилацетата и промыли диэтиловым эфиром с получением кристаллического продукта - гидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона.

Общее требование к активным ингредиентам при разработке фармацевтической композиции состоит в том, что активный ингредиент должен иметь соответствующие физические, физико-химические и химические параметры. Примеры таких параметров включают растворимость, в частности - растворимость в воде. Другими важными свойствами, которые следует учитывать при промышленном производстве, являются легкость обращения и хорошая выделяемость, что особенно важно для обеспечения экономичности производственного процесса. Другим важным аспектом является то, что твердая форма активного ингредиента должна иметь подходящую физическую и химическую стабильность, например - не должна быть гигроскопичной и не должна существенно разлагаться. Кроме того, различные полиморфные формы указанных солей могут иметь различные характеристики твердой фазы и различную физическую и химическую стабильность.

Исходя из перспективы разработки лекарственных препаратов, способность вещества связывать воду, то есть степень его гигроскопичности (способность к абсорбции воды), имеет важнейшее значение, так как влажность окружающей среды, наряду с температурой, оказывает значимое влияние. Степень гигроскопичности активных ингредиентов влияет на обращение, хранение, стабильность, возможность использования в композициях и на многие другие качества вещества. Существует несколько подходов и способов охарактеризовать гигроскопические свойства активных ингредиентов и определить степень их гигроскопичности, которые подробно рассмотрены в публикации Newman et al. (Newman et al., J. Pharm.

Sci. 2007, 97(3): 1047-1059). В характерном случае в литературе используют такие категории, как негигроскопичное вещество, слабо гигроскопичное, умеренно гигроскопичное, сильно гигроскопичное и деликвесцирующее (расплывающееся за счет поглощения влаги) вещество, тогда как в фармакопее (European Pharmacopoeia 9.0, 5.11 Character Section in Monographs) используют такие категории, как слабо гигроскопичное, гигроскопичное, высокогигроскопичное и деликвесцирующее вещество, в зависимости от увеличения массы при определенной температуре и относительной влажности в условиях испытания за определенное время. Существуют статические и динамические способы измерения для исследования тенденции к гигроскопичности. Среди динамических измерений, анализ динамической сорбции паров (DMS; от англ.: Dynamic Vapor Sorption) является способом, обычно используемым в фармацевтической промышленности, в котором в характерном случае измеряют изменение массы вещества (кривые сорбции и десорбции) как функцию относительной влажности в изотермических условиях, из чего можно сделать выводы о природе, механизме и фазовых переходах процесса сорбции.

При исследовании гигроскопичности активных веществ особенно важно определить, является ли вещество склонным к деликвесценции, то есть где находится точка, при которой твердый материал переходит в растворенное состояние при взаимодействии с влажностью окружающей среды (Mauer et al., Pharm. Dev. Techn. 2010, 15(6):582-594). Деликвесценция вещества происходит, когда относительная влажность (RH; от англ.: relative humidity) достигает или превышает критическую относительную влажность (CRH; от англ.: critical relative humidity), и на поверхности твердого вещества образуется пленка, соответствующая насыщенному раствору вещества. При дальнейшем увеличении влажности вещество непрерывно поглощает влагу, что приводит к стремительному увеличению массы вследствие полного растворения материала и разбавления полученного раствора. Даже небольшая поверхностная деликвесценция вещества может оказать значительный эффект на химическую стабильность соединения, поскольку в случае соединений с кислотными или основными свойствами в характерном случае может возникнуть такая микросреда, которая приведет к разложению соединений, чувствительных к кислотам или щелочам. Деликвесценция и выраженная способность кристаллических лекарственных средств поглощать влагу в характерном случае обусловлена их хорошей растворимостью.

Определение критической относительной влажности возможно гравиметрическим способом, например - посредством DVS, при этом относительную влажность изменяют выбранными подходящим способом ступенями и используют достаточно длительное время для начала установления квазиравновесия. После достижения критической относительной влажности кривая сорбции демонстрирует большее или меньшее изменение наклона, за которым обычно следует монотонное возрастание и значительное увеличение массы, величина которого и форма кривой сорбции не связаны с образованием гидратной формы.

Сущность изобретения

Основную форму солей по настоящему изобретению 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона формулы 1 невозможно выделить в кристаллической форме, только в виде масла.

Задачей настоящего изобретения было получение твердой формы (соли и/или полиморфа) 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона, которая обладала бы соответствующими свойствами в отношении указанных выше аспектов, проявляла бы достаточную физическую и химическую стабильность, была бы слегка гигроскопичной, но не деликвесцентной, за счет чего ее выделение облегчалось бы, обращение было бы более легким, и которая обладала бы превосходной растворимостью.

В процессе получения кристаллической формы гидрохлоридных кислотно-аддитивных солей основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона было обнаружено, что можно получить два кристаллических полиморфа (форма А и форма В), имеющих моногидрохлоридную стехиометрию. Кроме того, помимо моногидрохлорида, также можно получить кристаллическую дигидрохлоридную соль соединения.

Неожиданно было обнаружено, что, в отличие от моногидрохлоридных и дигидрохлоридных солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона, новые дигидробромидная, сульфатная, оксалатная, моноцитратная и дицитратная соли обладают выдающимися свойствами, являются менее гигроскопичными, легче выделяемыми, их физическая и химическая стабильность являются более благоприятными, и они обладают превосходной растворимостью. Все эти полезные свойства новых дигидробромидной, сульфатной, оксалатной, моноцитратной и дицитратной солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона делают их пригодными для разработки фармацевтической композиции для лечения заболеваний, направленного на селективную модуляцию НЗ-рецепторов.

Настоящее изобретение относится к дигидробромидной, сульфатной, оксалатной, моноцитратной и дицитратной солям 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона, и/или к их полиморфам, и/или к их гидратам/солям, к способу их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к их применению при лечении и/или профилактике состояний, требующих модуляции гистаминовых НЗ-рецепторов (например, болезни Альцгеймера, ожирения, шизофрении, ишемии миокарда, мигрени, расстройства аутистического спектра).

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 - порошковая рентгеновская дифракционная (XRPD; от англ.: X-ray powder diffraction) картина формы А моногидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 6).

Фиг. 2 - график изотермы динамической сорбции паров (DVS) формы А моногидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 6).

Фиг. 3 - порошковая рентгеновская дифракционная (XRPD) картина формы В моногидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 7).

Фиг. 4 - инфракрасный (IR; от англ.: infrared) спектр формы В моногидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 7).

Фиг. 5 - Рамановский (Raman) спектр формы В моногидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 7).

Фиг. 6 - график изотермы динамической сорбции паров (DVS) формы В моногидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 7).

Фиг. 7 - порошковая рентгеновская дифракционная (XRPD) картина дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 2).

Фиг. 8 - термогравиметрическая (TG; от англ.: thermogravimetric) кривая дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 2).

Фиг. 9 - полученная способом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC; от англ.: differential scanning calorimetry) термограмма дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 2).

Фиг. 10 - инфракрасный (IR) спектр дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 2).

Фиг. 11 - Рамановский (Raman) спектр дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 2).

Фиг. 12 - график изотермы динамической сорбции паров (DVS) дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 2).

Фиг. 13(a) и 14(b) - графики динамической сорбции паров исследованных солей (относительное изменение массы в % как функция относительной влажности в %) при 25°C: (a) деликвесцентные соли, (b) неделиквесцентные соли.

Фиг. 15 - порошковая рентгеновская дифракционная (XRPD) картина формы А моноцитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 17).

Фиг. 16 - инфракрасный (IR) спектр формы А моноцитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 17).

Фиг. 17. Рамановский (Raman) спектр формы А моноцитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 17).

Фиг. 18 - порошковая рентгеновская дифракционная (XRPD) картина формы В моноцитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 18).

Фиг. 19 - инфракрасный (IR) спектр формы В моноцитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 18).

Фиг. 20 - Рамановский (Raman) спектр формы В моноцитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 18).

Фиг. 21 - график изотермы динамической сорбции паров (DVS) моноцитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 17).

Фиг. 22 - порошковая рентгеновская дифракционная (XRPD) картина дицитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 20).

Фиг. 23 - инфракрасный (IR) спектр дицитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 20).

Фиг. 24 - Рамановский (Raman) спектр дицитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 20).

Фиг. 25 - график изотермы динамической сорбции паров (DVS) дицитратной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 20).

Фиг. 26 - порошковая рентгеновская дифракционная (XRPD) картина дигидробромидной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 9).

Фиг. 27 - инфракрасный (IR) спектр дигидробромидной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 9).

Фиг. 28 - Рамановский (Raman) спектр дигидробромидной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 9).

Фиг. 29 - график изотермы динамической сорбции паров (DVS) дигидробромидной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 9).

Фиг. 30 - порошковая рентгеновская дифракционная (XRPD) картина сульфатной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона (пример 10).

Фиг. 31 - инфракрасный (IR) спектр сульфатной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона (пример 10).

Фиг. 32 - Рамановский (Raman) спектр сульфатной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона (пример 10).

Фиг. 33 - график изотермы динамической сорбции паров (DVS) сульфатной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона (пример 10).

Фиг. 34 - порошковая рентгеновская дифракционная (XRPD) картина оксалатной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона (пример 13).

Фиг. 35 - инфракрасный (IR) спектр оксалатной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона (пример 13).

Фиг. 36 - Рамановский (Raman) спектр оксалатной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона (пример 13).

Фиг. 37 - график изотермы динамической сорбции паров (DVS) оксалатной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона (пример 13).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Основная форма солей по настоящему изобретению 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона формулы (1) не может быть выделена в кристаллической форме, только в виде масла. Основание согласно процедуре, описанной в примере 11 публикации WO 2014/136075, может быть получено посредством выпаривания раствора полученного продукта в дихлорметане или, после выделения гидрохлоридной соли, способом, известным специалистам в данной области техники, то есть посредством высвобождения основания.

Гидрохлоридные кислотнo-аддитивные соли основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона (пример 1) получены в кристаллической форме (примеры с 2 по 8). Было обнаружено, что можно получить два кристаллических полиморфа (форма А и форма В) соли, характеризующихся моногидрохлоридной стехиометрией (примеры с 4 по 8), порошковые рентгеновские дифракционные (XRPD) картины, инфракрасные (IR) спектры, рамановские спектры и графики изотерм динамической сорбции паров (DVS) которых приведены на фигурах с 1 по 6. Оба моногидрохлоридных полиморфа (форма А и форма В) являются высокогигроскопичными и подверженными деликвесценции. На основании DVS анализа при 25°C показано, что форма А при относительной влажности выше 40%, а форма В даже при относительной влажности выше 30% проявляют значительное непрерывное увеличение массы в процессе сорбции, которое вызвано деликвесценцией вещества.

В дальнейших экспериментах было обнаружено, что, кроме моногидрохлорида, можно также получить кристаллическую дигидрохлоридную соль (ди-НCl) (пример 2 и пример 3), порошковая рентгеновская дифракционная (XRPD) картина, термогравиметрическая (TG) кривая, термограмма, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), инфракрасные (IR) и рамановские спектры и график изотермы динамической сорбции паров (DVS) которой приведены на фигурах с 7 по 12. Соединение 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанон содержит один сильноосновный центр (пирролидиновый азот), который способен образовывать стехиометрическую соль с эквимолярным гидрохлоридом, поэтому образование дигидрохлоридной стехиометрии не ожидалось, исходя из кислотнo-основного характера соединения. По результатам TG и DSC анализа второе молярное количество гидрохлорида менее сильно связано с кристаллической решеткой и ведет себя как летучий компонент. Соединение имеет низкую термическую стабильность, согласно результатам TG анализа выделение летучей HCl можно наблюдать уже при комнатной температуре, но интенсивным оно становится при температуре, лежащей в диапазоне от 70 до 80°C (фиг. 8). По результатам DSC и микроскопического анализа, параллельно с этим процессом образец, начиная примерно со 100°C, расплавляется во время разложения (фиг. 9).

Другим недостатком дигидрохлоридной формы является то, что она является высокогигроскопичной; согласно результатам DVS анализа (динамической сорбции паров) при 25°C значительное монотонное увеличение массы наблюдается на кривой сорбции при относительной влажности выше 60%, что демонстрирует деликвесценцию вещества (фиг. 12).

Гигроскопичная природа моно- и дигидрохлоридных солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона создает много проблем, связанных с разработкой фармацевтических препаратов, обращением, хранением, стабильностью и возможностью использования этих веществ в рецептурах. Экспериментально установлено, что гидрохлоридные соли подвержены деликвесценции уже в условиях выделения, поэтому их выделение посредством фильтрации и обращение с ними являются проблематичными. Тенденция веществ к разложению также явно связана с их гигроскопичной природой, поскольку деацетилирование соединений может происходить под воздействием кислоты в присутствии влаги.

Поэтому необходимо было получить соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона, которые являются менее гигроскопичными, с которыми легче обращаться, и которые физически и химически более стабильны, чем моно- и дигидрохлоридные соли.

В наших экспериментах дигидробромидная соль (пример 9), сульфатная соль (примеры с 10 по 12),

оксалатная соль (пример 13 и пример 14), моноцитратная соль (примеры с 15 по 18) и дицитратная соль (примеры с 19 по 22) 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона были получены в кристаллической форме, и они являются более предпочтительными, чем моно- и дигидрохлоридные соли, поскольку они являются менее гигроскопичными (табл. 1), поэтому их легче выделять и легче обращаться с ними, и их стабильность является гораздо более благоприятной (табл. 2).

Результаты порошковой рентгеновской дифрактометрии, инфракрасной и рамановской спектроскопии, подходящие для описания свойств полиморфов кристаллических солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона, приведены в таблицах с 3 по 5.

Соответственно, настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым, менее гигроскопичным кислотно-аддитивным солям 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона, которые могут быть получены с использованием органических или неорганических кислот, и/или к их полиморфам, и/или к их гидратам/сольватам. Примеры кислотно-аддитивных солей, которые могут быть получены с использованием органических или неорганических кислот, включают соли, являющиеся производными бромистоводородной кислоты, серной кислоты, щавелевой кислоты или лимонной кислоты.

Предпочтительно, настоящее изобретение относится к дигидробромидной, сульфатной, оксалатной, моноцитратной и дицитратной солям 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона, и/или к их полиморфам, и/или к их гидратам/сольватам.

Настоящее изобретение также относится к получению фармацевтически приемлемых, менее гигроскопичных кислотно-аддитивных солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона, которые могут быть получены с использованием органических или неорганических кислот, предпочтительно - к получению его дигидробромидной, сульфатной, оксалатной, моноцитратной и дицитратной солей, и/или их полиморфов, и/или их гидратов/сольватов.

Настоящее изобретение также относится к дигидробромидной, сульфатной, оксалатной, моноцитратной и дицитратной солям 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона для применения при лечении и/или профилактике состояний, требующих модуляции гистаминовых H₃-рецепторов.

Настоящее изобретение относится к применению солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона при производстве фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дигидробромидной, сульфатной, оксалатной, моноцитратной и дицитратной солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции из предыдущего абзаца при лечении и/или профилактике состояний, требующих модуляции гистаминовых H₃-рецепторов, предпочтительно - при лечении и/или профилактике расстройства аутистического спектра.

Например, получение солей из основания можно выполнить следующим образом: основание 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанон растворяют в подходящем растворителе или смеси растворителей, после чего добавляют кислоту, или ее соль, образованную с основанием, более слабым, чем 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанон, или их раствор к смеси. Кроме того, основание 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанон можно получить из его соли, и после высвобождения основания и после соответствующего разделения и/или замены растворителя получают желаемую соль посредством добавления кислоты без выделения основания. В случае необходимости реакционную смесь концентрируют, выпавший в осадок продукт отделяют посредством фильтрации при комнатной температуре или после охлаждения, затем, в случае необходимости, сушат при соответствующей температуре. В случае необходимости полученную соль кристаллизуют из ее раствора посредством добавления подходящего антирастворителя при комнатной температуре или после рефлюкса и выпавший в осадок продукт выделяют посредством фильтрации, затем, в случае необходимости, сушат при соответствующей температуре.

Соли по настоящему изобретению можно легко выделить, и согласно способу по настоящему изобретению их можно получить с высокой степенью чистоты, что придает им особенную ценность для фармацевтического применения. Что касается осуществления настоящего изобретения, то моноцитратная и дицитратная соли являются особо предпочтительными для приготовления фармацевтической композиции, поскольку в этом случае получают продукт наивысшего качества и наиболее стабильный с превосходными выходами. Моноцитратная и дицитратная соли являются слабогигроскопичными, не проявляют деликвесценции, их физическая и химическая стабильность, а также растворимость являются превосходными.

Обе цитратные соли имеют более высокую температуру плавления, чем дигидрохлоридная соль. В случае моноцитрата можно наблюдать повышение температуры плавления примерно на 15°C, тогда как в случае дицитрата - примерно на 30°C, что свидетельствует о более высокой стабильности и является бо-

лее предпочтительным для приготовления фармацевтической композиции. Моноцитратная соль является стабильной в нормальных лабораторных условиях в форме моногидрата (форма А моноцитрата), однако при повышении температуры от комнатной температуры до температуры, лежащей в диапазоне от примерно 70°C до примерно 90°C, она теряет слабо связанную структурную воду и преобразуется в ангидратную (безводную) форму (форма В моноцитрата). Высушенный образец также относительно быстро поглощает стехиометрическое количество воды при взаимодействии с влагой окружающей среды. Дицитратная соль стабильная в форме ангидрата, не преобразуется в гидратную форму и имеет благоприятную с точки зрения разработок достаточно высокую температуру плавления.

Сравнение кривых динамической сорбции паров, измеренной при 25°C у исследованных солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси} феноксипиперидин-1-ил)этанона, показано на фиг. 13 (а) и фиг. 14 (b), которые демонстрируют относительное изменение массы (изменение массы в процентах относительно массы при 0% относительной влажности) как функцию относительной влажности (RH%).

Согласно кривой сорбции моногидрохлоридной соли формы А (фиг. 2), она связывает примерно 3% воды до 40% RH, и затем разжижается при более высокой влажности (95% RH - относительное изменение массы: 97%).

Согласно кривой сорбции моногидрохлоридной соли формы В (фиг. 6), она связывает всего 0,3% воды до 30% RH, предположительно - посредством поверхностной адсорбции, и затем разжижается при более высокой влажности (95% RH - относительное изменение массы: 61%).

Согласно кривой сорбции дигидрохлоридной соли (фиг. 12), она связывает примерно 0,7% воды в пересчете на сухую массу до 60% RH, а затем разжижается при более высокой влажности (при 70% RH относительное увеличение массы уже равно 17%, при 90% RH относительное увеличение массы равно 63%). В случае DVS измерения дигидрохлоридной соли, в отличие от общего описания способа, не было проведено измерений в цикле измерений при относительной влажности, равной 5 и 95%, но это отличие не оказывает существенного влияния на определение начала деликвесценции (см. ниже).

Согласно кривой сорбции дигидробромидной соли (фиг. 29), она абсорбирует примерно 6% влаги до 70% RH и затем разжижается при более высокой влажности (95% RH - относительное изменение массы: 90%).

Согласно кривой сорбции сульфатной соли (фиг. 33), она связывает примерно 5% воды до 80% RH и затем разжижается при более высокой влажности (95% RH - относительное изменение массы: 53%).

Согласно кривой сорбции оксалатной соли (фиг. 37), относительное увеличение массы, равное примерно 4,7% от сухой массы, наблюдается в диапазоне RH от 10 до 50%, которое, по-видимому, остается постоянным до примерно 70% RH. Это изменение массы связано с образованием гидратной формы, имеющей стехиометрию, близкую к стехиометрии моногидрата. Дальнейший захват воды начинается при относительной влажности, превышающей 80% RH, однако оксалатная соль не проявляла деликвесценции даже при относительной влажности, превышавшей 90% RH, в условиях испытания. В цикле десорбции в диапазоне от 20% RH до 70% RH она стабилизировалась на уровне относительного увеличения массы, лежавшего в диапазоне от 7,1 до 7,3%, что свидетельствует об образовании стехиометрии, соответствующей дигидратной форме. Таким образом, оксалатная соль стабилизируется в форме гидрата, имеющего различный состав в зависимости от влажности.

Согласно DVS кривым моноцитратной соли (фиг. 21), моногидратное (форма А) и ангидратное (форма В) состояния образца легко можно выделить. При RH, превышающей 30%, соль захватывает от 2,6 до 4,3% воды от сухой массы вещества, что близко к теоретическому расчетному значению для моноцитрата моногидрата (3,2%). Показано, что моногидратная форма является настолько стабильной, что во время десорбции моногидратная форма А преобразуется в ангидратную форму В только при относительной влажности ниже 10% RH.

Моногидратная соль не проявляет деликвесценции даже при относительной влажности выше 90% RH.

Согласно кривой сорбции дицитратной соли (фиг. 25), она связывает 3,2% воды до 80% RH, 6,8 до 90% RH, не проявляет деликвесценции при относительной влажности выше 90% RH, и ее масса обратно уменьшается во время фазы десорбции.

Обычно наблюдаемая гигроскопическая природа солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси} феноксипиперидин-1-ил)этанона, среди прочего, связана с их хорошей растворимостью. В модельном желудочном соке (SGF (от англ.: simulated gastric fluid) без пепсина, pH = 1,3) дигидрохлоридная соль имеет растворимость, превышающую 59 мМ, растворимость моноцитратной соли превышает 44 мМ, а растворимость дицитратной соли равна 469 мМ.

Тенденция каждой соли к деликвесценции характеризуется значением критической относительной влажности (CRH; от англ.: critical relative humidity) (табл. 1), которое определили на основании кривых сорбции, полученных при параметрах измерения, указанных ниже, посредством DVS анализа в изотермических условиях при 25°C, согласно указанному ниже.

Производную кривой сорбции получали из кривой сорбции в диапазоне от 10% RH до 90% RH посредством определения разностей относительных изменений массы при изменении на 10% RH:

$$\Delta m = m_2 - m_1,$$

где m_1 и m_2 являются квазиравновесными относительными изменениями массы (изменение массы в % относительно массы при относительной влажности, равной 0%) при данном проценте относительной влажности RH_1 и RH_2 согласно кривым сорбции, и

$$\Delta RH = RH_2 - RH_1 = 10.$$

Если для данного шага сорбции $\Delta m/\Delta RH \geq 0,5$, то RH_1 принимают за значение критической относительной влажности (CRH), указывающее на конечную точку физической стабильности вещества. Определенное таким образом значение хорошо соответствует началу значимого монотонного увеличения массы, наблюдаемого визуально на кривой сорбции. При значениях относительной влажности, превышающих критическую относительную влажность, идет процесс деликвесценции вещества, который определяет увеличение массы, наблюдаемое на кривой сорбции.

Таблица 1

Значения критической относительной влажности (CRH) и $\Delta m/\Delta RH$, полученные на основании DVS анализа при 25°C и характеризующие деликвесценцию исследованных солей

Соль	моноНСI		динСI	динВг	сульфат	оксалат	моноцитрат	дицитрат
	Форма В	Форма А						
CRH	30%	40%	60%	70%	80%	Неделиквесцентные		
RH_1	$\Delta m/\Delta RH$							
0%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0
10%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
20%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0
30%	0,6	0,3	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0
40%	0,7	1,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0
50%	0,4	0,5	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
60%	0,6	0,6	1,7	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
70%	0,9	1,1	2,4	3,1	0,1	0,0	0,0	0,0
80%	1,5	2,6	2,1	3,3	1,6	0,1	0,0	0,1

Можно отметить, что по сравнению с моногидрохлоридными солями, ди-НВг и сульфатная соли начинают проявлять деликвесценцию при значительно более высоких значениях критической относительной влажности, что свидетельствует о снижении тенденции к гигроскопичности, связанном с их большей физической стабильностью. Неожиданно было обнаружено, что оксалатная, моноцитратная и дицитратная соли не деликвесцировали при условиях DVS анализа и оказались физически наиболее стабильными солями.

Повышенная стабильность по отношению к влажности окружающей среды предпочтительна для длительной физической и химической стабильности активного ингредиента. Связь между сниженной гигроскопической природой и связанной с ней повышенной химической стабильностью показана для наиболее предпочтительных цитратных солей по сравнению с дигидрохлоридной солью.

В табл. 2 показаны результаты испытания на чистоту посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC; от англ.: high performance liquid chromatography) после 10-дневного испытания дигидрохлоридной, моноцитратной и дицитратной солей на стабильность твердого вещества под напряжением. Из результатов видно, что дихлоридная соль слегка разлагается под действием тепла, но значительно разлагается при комбинированном действии тепла и влажности. В противоположность этому, моноцитратная и дицитратная соли являются стабильными в этих условиях и поэтому гораздо более предпочтительны.

Таблица 2

Результаты HPLC испытания на чистоту дигидрохлоридной, моноцитратной и дицитратной солей после 10-дневного испытания на стабильность твердого вещества под напряжением

Условия хранения	Исходный образец	Условия			
		40°C, 75%RH	50°C, 75%RH	50°C	75°C
		Открытый сосуд	Открытый сосуд	Закрытый сосуд	Закрытый сосуд
Форма соли	Все загрязнения (площадь в %)				
Дигидрохлорид	0,85%	59,56%	51,32%	0,98%	1,50%
Моноцитрат	0,19%	0,19%	0,19%	0,20%	0,19%
Дицитрат	0,23%	0,24%	0,25%	0,23%	0,24%

Характеристики порошковой рентгеновской дифракции кристаллических солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона и их полиморфов

Дигидрохлорид		
Положение пика [°2 тета]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
2,8	31,5	20
14,2	6,3	6
15,2	5,8	98
15,8	5,6	67
16,8	5,3	57
17,0	5,2	36
17,7	5,0	9
18,8	4,7	12
19,7	4,5	7
20,3	4,4	15
22,0	4,0	37
25,6	3,5	100
26,1	3,4	15
28,7	3,1	19
30,7	2,9	9
31,2	2,9	11

Моногидрохлорид Форма А		
Положение пика [°2 тета]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
6,0	14,7	15
12,1	7,3	13
14,4	6,2	9
15,0	5,9	9
15,3	5,8	44
16,1	5,5	100
16,7	5,3	31
17,6	5,0	8
18,1	4,9	10
18,6	4,8	39
19,2	4,6	39
20,8	4,3	52
21,2	4,2	16
21,5	4,1	13
22,5	4,0	29
22,6	3,9	24
23,0	3,9	11
24,0	3,7	26
25,5	3,5	12
25,7	3,5	15
27,0	3,3	24
27,7	3,2	19
30,2	3,0	8
30,9	2,9	7

Моногидрохлорид Форма В		
Положение пика [°2 тета]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
15,3	5,8	91
15,6	5,7	50
16,0	5,5	100
16,3	5,5	47
16,8	5,3	42
17,3	5,1	20
17,9	5,0	21
18,1	4,9	25
20,0	4,4	20
21,3	4,2	49
22,1	4,0	8
23,3	3,8	8
24,5	3,6	10
25,9	3,4	71
27,0	3,3	12
27,7	3,2	13
28,1	3,2	7
28,5	3,1	11
30,0	3,0	6
30,6	2,9	9

Дицитрат		
Положение пика [°2 тета]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
10,1	8,7	40
12,0	7,4	100
12,8	6,9	39
14,1	6,3	28
15,9	5,6	24
16,8	5,3	12
17,1	5,2	32
17,9	5,0	11
18,2	4,9	17
19,0	4,7	58
19,3	4,6	45
19,6	4,5	52
20,2	4,4	13
20,5	4,3	66
21,1	4,2	21
22,1	4,0	8
22,8	3,9	41
23,5	3,8	16
24,1	3,7	11
25,9	3,4	9
26,2	3,4	13
27,0	3,3	15
27,4	3,3	11
28,8	3,1	8
30,4	2,9	8

Моноцитрат Форма А		
Положение пика [°2 тета]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
3,4	26,2	14
9,4	9,4	35
10,2	8,7	6
11,1	8,0	54
11,8	7,5	12
12,1	7,3	23
13,5	6,6	59
15,9	5,6	20
16,2	5,5	13
16,6	5,3	25
18,0	4,9	47
18,8	4,7	32
19,5	4,5	100
19,8	4,5	82
20,3	4,4	34
21,5	4,1	58
22,3	4,0	8
24,3	3,7	22
24,6	3,6	22
25,8	3,5	18
26,5	3,4	8
26,6	3,3	10
27,9	3,2	12
30,3	3,0	15
32,3	2,8	11
33,4	2,7	8

Моноцитрат Форма В		
Положение пика [°2 тета]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
3,4	25,5	18
9,5	9,3	27
10,4	8,5	7
11,3	7,8	38
11,9	7,5	14
12,2	7,2	11
13,4	6,6	12
13,7	6,4	28
14,0	6,3	28
15,5	5,7	13
15,8	5,6	17
16,4	5,4	20
17,8	5,0	32
18,1	4,9	13
19,1	4,7	100
19,5	4,6	27
19,9	4,5	35
20,4	4,3	48
21,0	4,2	7
21,9	4,1	10
22,3	4,0	38
22,7	3,9	12
24,4	3,6	20
25,1	3,6	17
26,0	3,4	17
28,3	3,2	10
31,2	2,9	8
32,4	2,8	5

Дигидробромид		
Положение пика [°2 тета]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
2,8	31,6	18
5,6	15,7	17
8,4	10,5	8
11,3	7,8	24
14,1	6,3	7
14,9	6,0	23
15,4	5,8	17
16,4	5,4	33
16,7	5,3	63
17,0	5,2	100
17,7	5,0	17
19,5	4,5	9
20,2	4,4	22
21,6	4,1	7
22,0	4,0	33
23,7	3,8	11
24,7	3,6	88
26,0	3,4	35
27,2	3,3	7
28,5	3,1	38
29,0	3,1	10
29,9	3,0	21
30,4	2,9	7
31,0	2,9	11
32,1	2,8	7

Оксалат		
Положение пика [°2 тета]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
4,1	21,4	8
8,5	10,4	44
9,3	9,5	11
14,6	6,1	13
14,8	6,0	23
15,4	5,8	30
16,5	5,4	24
16,6	5,3	22
17,4	5,1	30
18,7	4,7	13
20,8	4,3	100
21,6	4,1	12
22,3	4,0	29
22,5	3,9	50
23,6	3,8	23
26,7	3,3	14
27,4	3,3	14
29,0	3,1	37
37,0	2,4	8

Сульфат		
Положение пика [°2 тета]	d-расстояние [Å]	Отн. инт. [%]
7,8	11,4	5
11,4	7,7	8
11,7	7,6	10
12,6	7,0	6
13,4	6,6	3
14,2	6,2	2
14,7	6,0	6
15,6	5,7	19
16,1	5,5	3
16,5	5,4	18
17,1	5,2	9
17,7	5,0	9
18,0	4,9	37
18,5	4,8	77
19,6	4,5	40
19,9	4,5	55
21,0	4,2	5
21,6	4,1	3
22,5	4,0	11
22,9	3,9	100
23,9	3,7	9
24,4	3,6	4
25,2	3,5	12
25,5	3,5	8
27,5	3,2	13
28,3	3,2	12
28,7	3,1	4
30,4	2,9	3
32,8	2,7	3

Характеристические пики, измеренные в ИК-спектрах кристаллических солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил]этанона и их полиморфов [см⁻¹]

Пики	Дигидрат	Моноцитрат		Оксалат	Сульфат	диHCl	HCl	
		Форма А	Форма В				Форма В	диHBr
1	3523	3466	2962	3431	3389	3364	3429	3419
2	3038	3011	2872	2938	2955	3044	2953	3043
3	2951	2962	1732	2881	2615	2959	2695	2958
4	2521	2859	1637	2513	2513	2931	1621	2930
5	1966	1731	1595	1987	1590	2903	1507	2901
6	1727	1618	1508	1706	1507	2874	1456	2843
7	1687	1594	1477	1693	1487	2604	1392	2614
8	1587	1507	1452	1624	1453	2519	1366	2520
9	1507	1479	1398	1507	1374	2184	1271	1840
10	1489	1454	1367	1470	1360	1773	1218	1685
11	1475	1394	1316	1455	1269	1682	1131	1616
12	1426	1318	1288	1367	1220	1616	1118	1508
13	1394	1285	1271	1220	1112	1508	1038	1469
14	1358	1270	1217	1134	1044	1468	998	1441
15	1315	1217	1172	1044	1010	1441	970	1413
16	1276	1175	1131	1008	975	1422	829	1337
17	1216	1133	1068	976	924	1337	781	1284
18	1130	1043	1043	948	855	1285	748	1232
19	1116	1004	1000	832	816	1232	595	1133
20	1062	974	975	805	777	1162	527	1117
21	1030	937	951	752	722	1118		1091
22	1000	908	908	722	646	1092		1074
23	962	847	818	648	624	1075		1053
24	948	806	746	593	591	1053		1033
25	933	771	664	478	516	1030		1005
26	872	746	601		448	1006		938
27	825	665	521		436	975		949
28	805	601	489			939		938
29	782	535	434			918		817
30	736	488				897		755
31	695	434				818		718
32	661					754		670
33	606					722		584
34	588					671		571
35	497					576		516
36	477					516		495
37	443					496		

Таблица 5

Характеристические пики, измеренные в рамановских спектрах кристаллических солей 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона и их полимерфов [см⁻¹]

Пики	Дидитрат	Моноцитрат Форма А	Моноцитрат Форма В	Оксалат	Сульфат	диНСI	НСI Форма В	диНВг
1	3070	3065	3086	3077	3076	3073	3074	3072
2	3011	3012	3011	3033	3059	3048	3051	3045
3	2971	2979	2982	2984	2992	3023	2981	3022
4	2933	2961	2961	2935	2935	2958	2932	2983
5	1719	2931	2930	2883	2907	2935	2875	2958
6	1611	2905	2881	2757	2893	2878	2767	2935
7	1585	2888	2853	1733	1613	2766	1615	2902
8	1489	2849	1718	1707	1584	1662	1583	2876
9	1457	1715	1628	1611	1487	1614	1469	1687
10	1394	1618	1615	1477	1453	1583	1442	1613
11	1274	1603	1586	1443	1378	1468	1362	1583
12	1256	1585	1476	1364	1360	1442	1311	1469
13	1191	1480	1454	1305	1304	1325	1257	1442
14	1158	1457	1365	1268	1257	1312	1164	1265
15	1132	1438	1307	1246	1172	1266	1133	1198
16	1053	1370	1251	1203	1152	1198	1095	1164
17	1031	1304	1169	1178	1133	1163	1041	1034
18	1000	1283	1134	1157	1106	1093	1005	910
19	936	1252	1043	1137	1053	1068	910	852
20	910	1242	999	1108	1011	1034	886	843
21	854	1169	930	1068	961	911	853	719
22	782	1134	857	1044	926	853	837	671
23	720	1053	718	1009	854	809	724	638
24	660	1039	665	981	821	722	668	519
25	640	1006	647	958	792	706	638	378
26	607	950	602	928	723	672	518	319
27	516	935	513	858	706	638	464	261
28	460	859	380	842	644	517	413	
29	371	840	308	807	625	496	378	
30	314	804	253	745	581	466		
31	257	722		725	519	418		
32		665		708	482	379		
33		642		648	469	299		
34		619		621	420			
35		515		514	381			
36		470		489				
37		389		456				
38		309		428				
39		265		382				
40				329				
41				298				
42				222				

Для аналитических исследований в твердой фазе использовали следующие экспериментальные условия.

Параметры измерений посредством
ИК-спектроскопии с преобразованием Фурье

Прибор	Thermo-Nicolet 6700
Фаза	Пластинки из KBr
Спектральное разрешение	4 см ⁻¹
Детектор	DTGS
Расщепитель луча	ХТ-KBr
Скорость движения зеркала	0,6329
Число сканов	100

Параметры измерений посредством рамановской
спектроскопии с преобразованием Фурье

Прибор	Thermo-Nicolet NXR9650
Диапазон измерения	От 3500 см ⁻¹ до 200 см ⁻¹
Спектральное разрешение	4 см ⁻¹
Детектор	Ge
Расщепитель луча	CaF ₂
Скорость движения зеркала	0,1581
Число сканов	256
Режим работы лазера	500 мВт

Параметры измерений посредством порошковой рентгеновской дифрактометрии

Прибор	PANalytical X'Pert PRO MPD
Излучение	CuK α
Ускоряющее напряжение	40 кВ
Анодный ток	40 мА
Гониометр	PW3050/60
Скорость сканирования	0,0305 °/с
Приращение	0,0131 °
Держатель образцов	PW1818/25 & 40 (трансмиссионный, образец между листами фольги)
Устройство для вращения держателя образцов	PW3064/60 (отражательно-трансмиссионное устройство)
Скорость вращения держателя образцов	1 оборот/с
Детектор	PIXcel (PW3018/00)
Неопределенность измерения 2 θ	$\pm 0,2$ °

Параметры термогравиметрических (TG) измерений

Прибор	TA Instruments TGA Q5000 или Discovery TGA 5500
Скорость нагрева	10 °С/мин
Масса образца	От примерно 5 мг до примерно 10 мг
Атмосфера	60 мл/мин N ₂

Параметры измерений посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)

Прибор	TA Instruments DSC Q1000 или Discovery DSC 2500
Скорость нагрева	10 °С/мин
Масса образца	От примерно 1 мг до примерно 2 мг
Тип контейнера	Открытый Al контейнер
Атмосфера	50 мл/мин N ₂

Параметры измерений динамической сорбции паров (DVS)

Прибор	SMS DVS Advantage 1
Критерий dm/dt	0,002 %/мин
Лимит времени макс./мин.	360 мин/10 мин
Температура	25 °С
Цикл	0-5-10-20-30-40-50-60-70-80-90-95-90-80-70-60-50-40-30-20-10-5-0 % RH
Объемная скорость газа	150 мл/мин N ₂
Растворитель	Вода

Фармацевтические композиции.

Соли по настоящему изобретению можно применять любым фармацевтически приемлемым способом, например - орально, парентерально, буккально, сублингвально, назально, ректально или трансдермально в соответствии с составом фармацевтической композиции. Терапевтически эффективная доза лежит в диапазоне от 0,01 мг/день до 40 мг/день.

Приведенные ниже примеры рецептур иллюстрируют фармацевтические композиции по настоящему изобретению. Тем не менее, настоящее изобретение не ограничено этими композициями.

А) Твердая лекарственная форма для орального применения. Таблетка

Активный ингредиент (или ингредиенты)	0,005%-90%
Наполнитель	1%-99,9%
Связующее	0%-20%
Дезинтегрант	0%-20%
Смазочное средство	0%-10%
Другое специфическое вспомогательное вещество (или вещества)	0%-50%

В) Лекарственная форма для парентерального введения. Внутривенная инъекция

Активный ингредиент (или ингредиенты)	0,001%-50%
Растворитель	10%-99,9%
Соразтворитель	0%-99,9%
Осмотическое средство	0%-50%
Буфер	Сколько нужно

С) Другая лекарственная форма. Суппозиторий

Активный ингредиент (или ингредиенты)	0,0003%-50%
Основа суппозитория	1%-99,9%
Поверхностно-активные агенты	0%-20%
Смазочное средство	0%-20%
Консервант	Сколько нужно

Описание примеров осуществления изобретения

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано следующими эталонными и рабочими примерами, не ограничивающими объем настоящего изобретения.

Эталонные примеры.

Пример 1. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанон.

40 г гидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона, полученной согласно Примеру 11 из публикации WO 2014/136075, растворили в 480 мл дихлорметана при температуре, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, и затем добавили 168 мл 1 М водного раствора NaOH. После перемешивания в течение 10 мин разделили водную и органическую фазы и органическую фазу два раза промыли 120 мл деионизированной воды, высушили над 25 г сульфата натрия и профильтровали. Раствор сконцентрировали под вакуумом до масла. Остаток после испарения: 32,8 г масла.

Пример 2. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона дигидрохлоридная соль.

2,0 г (5,55 ммоль) 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона растворили в 20 мл ацетона при комнатной температуре. Смесь охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, и по каплям добавили 0,8 мл раствора соляной кислоты с концентрацией, большей или равной 37%. После перемешивания в течение 30 мин при температуре, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, кристаллы выделили посредством фильтрации, покрыли 1,5 мл холодного ацетона и высушили при комнатной температуре. Белый кристаллический материал. Выход: 1,7 г.

Пример 3. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона дигидрохлоридная соль.

0,548 г 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона растворили в 1,1 мл изопропанола при комнатной температуре. К раствору основания по каплям при комнатной температуре добавили 0,391 г раствора соляной кислоты в изопропанол с концентрацией, равной 30%. Выпавшую в осадок суспензию выделили посредством фильтрации и затем высушили в течение 2 ч под вакуумом в атмосфере азота при 40°C. Выход: 0,42 г.

Пример 4. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона моногидрохлоридная соль формы А.

11,831 мг дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона отвесили в платиновый контейнер и провели термическую обработку в приборе TA Instruments TGA Q50 до удаления 1 моль HCl согласно следующей программе.

1. Нагревание до 90°C со скоростью нагрева, равной 10°C/мин.
2. Выдерживание при 90°C в течение 103,7 мин.
3. Нагревание до 95°C со скоростью нагрева, равной 10°C/мин.
4. Выдерживание при 95°C в течение 12,9 мин.
5. Нагревание до 100°C со скоростью нагрева, равной 10°C/мин.
6. Выдерживание при 100°C в течение 180 мин.

Пример 5. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона моногидрохлоридная соль формы А.

0,4 мл водного раствора бикарбоната натрия (97,5 мг NaHCO₃/1 мл H₂O) добавили к 0,2 г дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона. При использовании эквивалентного количества основания высвобождается 1 моль HCl во время бурного вспенивания раствора. К раствору добавили 1 мл 1,4-диоксана и после выпаривания получили масло. От 20 мг до 30 мг масла смешали с 0,5 мл метилэтилкетона, профильтровали и осадили 0,5 мл диизопропилового эфира с получением масла. В качестве затравки в масло ввели моногидрохлоридную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона, полученную посредством термической обработки в примере 4. После кристаллизации продукт выделили посредством фильтрации и высушили при комнатной температуре. Выход: 27 мг.

Пример 6. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона моногидрохлоридная соль формы А.

0,1 г дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси} фенокси)пиперидин-1-ил]этанона растворили в 0,2 мл деионизированной воды и добавили 0,2 мл водного раствора бикарбоната натрия (97,5 мг NaHCO₃/1 мл H₂O). Полученный раствор сконцентрировали при 50°C и 70 мбар, затем растворили в 5 мл метилэтилкетона, профильтровали и промыли 1 мл метилэтилкетона.

К раствору добавили 11,5 мл диизопропилового эфира и использовали в качестве затравки продукт из примера 4, наблюдалось осаждение маслянистого вещества. Раствор сконцентрировали до сухости, "остаток" растворили в 1 мл диметилформамида, добавили 15 мл метил-трет-бутилового эфира и использовали в качестве затравки продукт из примера 5. На следующий день выпавший в осадок кристаллический продукт выделили посредством фильтрации. Выход: 25 мг.

Пример 7. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона моногидрохлоридная соль формы В.

2,0 г основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона растворили в 20 мл ацетона при комнатной температуре. Смесь охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, и по каплям добавили 0,4 мл раствора соляной кислоты с концентрацией, большей или равной 37%. После перемешивания в течение 30 мин при температуре, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, смесь сконцентрировали до постоянной массы в водяной бане при 40°C под вакуумом. Затем два раза выпарили по 30 мл толуола. Белый кристаллический материал. Выход: 1,5 г.

Пример 8. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона моногидрохлоридная соль формы В.

0,548 г основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона растворили в 0,55 мл метил-трет-бутилового эфира при комнатной температуре. Медленно по каплям к раствору основания добавили 0,18 г 30%-ного раствора соляной кислоты в изопропанол при комнатной температуре. Первоначально двухфазная смесь стала смешивающейся при перемешивании и затем превратилась в густую суспензию кристаллов. Выпавшую в осадок суспензию выделили посредством фильтрации и высушили в течение 2 ч под вакуумом в атмосфере азота при 40°C. Выход: 0,33 г.

Рабочие примеры.

Пример 9. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона дигидробромидная соль.

0,53 г основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона растворили в 5 мл этилацетата при комнатной температуре, после добавления раствора уксусной кислоты, насыщенного 0,8 мл гидробромистой кислоты, образовалась соль. После выделения посредством фильтрации ее два раза промыли 1 мл уксусной кислоты, насыщенной гидробромистой кислотой. Масса высушенного продукта была равна 0,65 г.

Пример 10. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона сульфатная соль.

0,1 г масла основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона растворили в 9 мл ацетона при комнатной температуре и затем медленно, по каплям добавили 0,125 мл 20,4%-ного раствора H₂SO₄. Полученный раствор вначале стал опалесцирующим, затем была получена кристаллическая суспензия, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Продукт выделили посредством фильтрации и два раза промыли 0,5 мл ацетона. Его высушили под вакуумом при 40°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Выход: 0,08 г.

Пример 11. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона сульфатная соль.

0,99 г масла основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона растворили в 20 мл ацетона, затем добавили 1,3 мл 18,4%-ного раствора H₂SO₄. В смесь в качестве затравки добавили продукт из примера 10 (с добавлением 0,05 мл воды). Продукт осадили 20 мл ацетона, перемешивали в течение получаса, выделили посредством фильтрации, промыли и высушили при 40°C в атмосфере азота. Выход: 0,814 г. Температура плавления продукта (на основании DSC пика): 79,5°C.

Пример 12. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона сульфатная соль.

1,008 г масла основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона смешали с 0,935 мл 3M раствора H₂SO₄ и перемешивали в течение 15 мин. Добавили 20 мл ацетона и использовали в качестве затравки продукт из примера 11, после чего перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт выделили посредством фильтрации и высушили при 40°C в атмосфере азота до постоянной массы. Выход: 0,895 г. Температура плавления продукта (на основании DSC пика): 79,3°C.

Пример 13. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона оксалатная соль.

0,1 г масла основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона растворили в 0,1 мл ацетона при комнатной температуре и добавили раствор 0,055 г щавелевой кислоты в 0,5 мл ацетона. Продукт осадили 0,3 мл этилацетата. Продукт выделили посредством фильтрации и затем высушили в атмосфере азота до постоянной массы. Выход: 128 мг. Температура плавления продукта (на основании DSC пика): 54,2°C.

Пример 14. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона оксалатная соль.

0,5 г масла основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона растворили в 0,5 мл ацетона и затем добавили раствор 0,275 г щавелевой кислоты в 1,5 мл ацетона и 0,05 мл воды. Выпавший в осадок материал выделили посредством фильтрации и затем перемешивали в смеси 0,05 мл воды и 2,75 мл ацетона в присутствии 0,1755 г щавелевой кислоты. Полученный продукт выделили посредством фильтрации и высушили. Выход: 392 мг.

Пример 15. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона моноцитратная соль формы А.

К 0,13 г масла основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона добавили 0,081 г лимонной кислоты моногидрата при комнатной температуре и перемешивании. Добавили 0,5 мл ацетона и перемешивали в течение ночи. На следующий день, после добавления еще 1 мл ацетона, смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин, затем профильтровали и промыли 0,5 мл ацетона. Полученный образец высушили под вакуумом в атмосфере азота при 25°C. Выход: 0,163 г.

Пример 16. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона моноцитратная соль формы А.

К 0,513 г масла основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона добавили раствор 0,315 г лимонной кислоты моногидрата в 5 мл ацетона при комнатной температуре и перемешивании. В раствор в качестве затравки добавили продукт из примера 15. После перемешивания в течение двух часов добавили еще 2 мл ацетона и перемешивали в течение выходных дней. Смесь профильтровали и промыли 5 мл ацетона. Полученный кристаллический материал высушили под вакуумом в атмосфере азота при 25°C. Выход: 0,63 г. Содержание воды по Карлу Фишеру: 3,1%.

Пример 17. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона моноцитратная соль формы А.

1,020 г масла основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона отвесили в реактор объемом 100 мл и перемешивали с 15 мл ацетона при комнатной температуре. К этому раствору при комнатной температуре добавили 15 мл раствора лимонной кислоты моногидрата (0,872 г лимонной кислоты моногидрата, растворенного в 20 мл ацетона). Тем временем, в раствор в качестве затравки добавили суспензию моноцитратной соли, полученной в примере 16 (0,0767 г, суспензированные в 0,5 мл ацетона). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем выпавшую в осадок соль выделили посредством фильтрации и промыли 10 мл ацетона. Полученный кристаллический материал высушили при 25°C в атмосфере азота. Выход: 1,385 г. Температура плавления продукта (начало DSC): 114,3°C. Содержание воды по Карлу Фишеру: 3,5%.

Пример 18. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона моноцитратная соль формы В.

Моноцитратную соль формы В из примера 17 высушили при температуре, лежавшей в диапазоне от 70 до 90°C, в атмосфере азота до постоянной массы.

Пример 19. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона дицитратная соль.

0,5 г масла основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона растворили в 1 мл ацетона, затем добавили раствор 0,962 г лимонной кислоты моногидрата в 4 мл ацетона. После перемешивания в течение 1 ч 15 мин при температуре рефлюкса смесь охладили до комнатной температуры, затем профильтровали и промыли 10 мл ацетона. Полученный образец высушили в течение ночи при 25°C под вакуумом в атмосфере азота. Выход: 0,832 мг.

Пример 20. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона дицитратная соль.

1,928 г лимонной кислоты моногидрата добавили в реактор объемом 100 мл и растворили в 15 мл ацетона при комнатной температуре. К этому раствору добавили суспензию в ацетоне (0,1039 г/0,5 мл) дицитратной соли, полученной в примере 19. К этому раствору добавили раствор 15 мл основания в ацетоне (1,695 г масла основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона, растворенные в 17,5 мл ацетона). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем выделили продукт посредством фильтрации и промыли 10 мл ацетона. Полученный образец высушили в течение 1 дня при 25°C в атмосфере азота. Выход: 2,81 г. Температура плавления продукта (начало DSC): 133,1°C. Содержание воды по Карлу Фишеру: 0,4%.

Пример 21. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона дицитратная соль.

17,6 кг дихлорметана поместили в реактор, инерттизировали азотом и установили температуру в диапазоне от 0 до 5°C. Добавили 1,1 кг 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона дигидрохлорида и затем добавили смесь 5,7 кг очищенной воды и 0,19 кг NaOH, при этом температуру поддерживали в диапазоне от 0 до 5°C. По истечении времени реакции, лежавшего в диапазоне от 15 до 20 мин, органическую фазу переместили в другой реактор, который

также был инертизирован азотом. К органической фазе добавили 2200 мл дихлорметана и после перемешивания в течение периода времени, лежавшего в диапазоне от 30 до 40 мин, органическую фазу снова отделили. Следующую стадию повторили два раза: к органической фазе добавили 3300 мл очищенной воды и после перемешивания в течение периода времени, лежавшего в диапазоне от 30 до 40 мин, органическую фазу снова отделили. К отделенной органической фазе добавили раствор 0,66 кг NaCl в 2,6 л очищенной воды и после перемешивания в течение периода времени, лежавшего в диапазоне от 30 до 40 мин, органическую фазу снова отделили. Органическую фазу сконцентрировали под вакуумом при давлении, равном 0,5 бар, при температуре, не превышавшей 35°C, до предельного объема перемешивания (от 3 л до 4 л). Три раза повторили процедуру с добавлением 8,8 кг ацетона и концентрированием высвободившегося основания под вакуумом при давлении, равном 0,7 бар, и при температуре, не превышавшей 45°C, до предельного объема перемешивания (от 3 л до 4 л). 1,1 кг лимонной кислоты моногидрата растворили в 7,0 кг ацетона, поддерживая температуру раствора в диапазоне от 20 до 25°C. К полученному раствору лимонной кислоты добавили 5,0 г затравочных кристаллов 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона дицитрата. К полученному раствору добавили раствор концентрированного основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в ацетоне в течение периода времени, лежавшего в диапазоне от 110 до 130 мин, при этом температуру поддерживали в диапазоне от 20 до 25°C. После добавления смесь нагрели до температуры, лежавшей в диапазоне от 55 до 60°C, и перемешивали при этой температуре в течение периода времени, лежавшего в диапазоне от 10 до 12 минут, после чего охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от 20 до 25°C, и выдержали в течение дополнительных 10 ч. По окончании периода перемешивания материал отделили посредством центрифугирования и высушили. Выход: 1,398 кг. Температура плавления продукта (начало DSC): 132,7°C.

Пример 22. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона дицитратная соль.

70 г дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона отвесили и растворили в 840 мл дихлорметана при температуре, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, после чего добавили раствор 11,9 г NaOH в 350 мл деионизированной воды. После перемешивания в течение 15 мин смесь разделили и водную фазу перенесли в 140 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу дважды экстрагировали 210 мл деионизированной воды и затем 210 мл насыщенного солевого раствора. Раствор сконцентрировали до масла под вакуумом (при температуре, не превышавшей 35°C). Смесь три раза разбавили 700 мл ацетона и выпарили. Остаток после выпаривания довели ацетоном до 560 мл. Раствор 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в ацетоне добавили к раствору 64 г лимонной кислоты ангидрата в 560 мл ацетона и 6 мл воды (с температурой от 20 до 25°C) в течение двух часов, поддерживая температуру в диапазоне от 20 до 25°C. После перемешивания в течение 15 мин с обратным холодильником суспензию охладили до комнатной температуры и после дополнительного перемешивания в течение 2 ч осадок выделили посредством фильтрации, два раза промыли 60 мл ацетона и высушили при 50°C под вакуумом. Выход: 101,6 г. Температура плавления продукта (начало DSC): 132,6°C.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона, отличающаяся тем, что на основании результатов анализа динамической сорбции паров (DVS) при 25°C она:

а) демонстрирует деликвесценцию только при относительной влажности выше 70%, то есть значение критической относительной влажности (CRH), определенное в диапазоне от 10% относительной влажности (RH) до 90% относительной влажности (RH) по кривой сорбции, свидетельствующее о начале деликвесценции, равно по меньшей мере 70%; или

б) не демонстрирует деликвесценцию, то есть отличается значением $0,5 > \Delta m / \Delta RH$ в диапазоне от 10 до 90% RH по кривой сорбции, причем

$\Delta m = m_2 - m_1$, разность квазиравновесных относительных изменений массы m_2 и m_1 , соответствующих значениям относительной влажности RH2 и RH1, и

$$\Delta RH = RH_2 - RH_1 = 10,$$

причем соль выбрана из группы, состоящей из дигидробромидной соли, солей, образованных с серной кислотой, щавелевой кислотой и лимонной кислотой.

2. Соль по п.1, отличающаяся тем, что соль является моноцитратной солью.

3. Соль по п.2, отличающаяся тем, что представляет собой моноцитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме А, имеющей характеристические рефлексы в ее порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренные при длине волны $\text{CuK}\alpha$, представленные в диапазонах значений углов рассеяния, равных 9,4; 11,1; 13,5; 18,0; 19,5; 19,8; $21,5 \pm 0,2^\circ$ 2 θ .

4. Соль по п.2, отличающаяся тем, что представляет собой моноцитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме А, имею-

шей полосы поглощения в ее инфракрасных спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3466; 3011; 2962; 1731; 1618; 1594; 1507; 1217; 1043; $665 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

5. Соль по п.2, отличающаяся тем, что представляет собой моноцитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме А, имеющей полосы поглощения в ее рамановских спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3065; 2961; 2931; 1715; 1618; 1480; 1242; 1134; 859; 840; $722 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

6. Соль по п.2, отличающаяся тем, что представляет собой моноцитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме В, имеющей характеристические рефлексы в ее порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренные при длине волны $\text{CuK}\alpha$, представленные в диапазонах значений углов рассеяния, равных 9,5; 11,3; 13,4; 13,7; 14,0; 17,8; 19,1; 20,4; $22,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

7. Соль по п.2, отличающаяся тем, что представляет собой моноцитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме В, имеющей полосы поглощения в ее инфракрасных спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 2962; 2872; 1732; 1637; 1595; 1508; 1217; 1068; 1043; $818 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

8. Соль по п.2, отличающаяся тем, что представляет собой моноцитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме В, имеющей полосы поглощения в ее рамановских спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3086; 2930; 2881; 1718; 1628; 1476; 1251; 857; $718 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

9. Соль по п.1, отличающаяся тем, что соль является дицитратной солью.

10. Соль по п.9, отличающаяся тем, что представляет собой дицитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме, имеющей характеристические рефлексы в ее порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренные при длине волны $\text{CuK}\alpha$, представленные в диапазонах значений углов рассеяния, равных 10,2; 12,0; 12,8; 14,1; 19,0; 19,3; 20,5; $22,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

11. Соль по п.9, отличающаяся тем, что представляет собой дицитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме, имеющей полосы поглощения в ее инфракрасных спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3523; 3038; 2521; 1727; 1687; 1587; 1507; 1216; 782; $661 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

12. Соль по п.9, отличающаяся тем, что представляет собой дицитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме, имеющей полосы поглощения в ее рамановских спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3070; 2971; 2933; 1611; 1489; 936; 854; 782; 720; $660 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

13. Соль по п.1, отличающаяся тем, что соль является дигидробромидной солью.

14. Соль по п.13, отличающаяся тем, что представляет собой дигидробромидную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме, имеющей характеристические рефлексы в ее порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренные при длине волны $\text{CuK}\alpha$, представленные в диапазонах значений углов рассеяния, равных 5,6; 11,3; 16,4; 16,7; 17,0; 24,7; $28,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

15. Соль по п.13, отличающаяся тем, что представляет собой дигидробромидную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме, имеющей полосы поглощения в ее инфракрасных спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3419; 2930; 2614; 1685; 1616; 1508; 1232; $817 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

16. Соль по п.13, отличающаяся тем, что представляет собой дигидробромидную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме, имеющей полосы поглощения в ее рамановских спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3072; 3022; 3045; 2935; 1613; 1265; 1164; $852 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

17. Соль по п.1, отличающаяся тем, что соль является сульфатной солью.

18. Соль по п.17, отличающаяся тем, что представляет собой сульфатную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме, имеющей характеристические рефлексы в ее порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренные при длине волны $\text{CuK}\alpha$, представленные в диапазонах значений углов рассеяния, равных 7,8; 11,7; 15,6; 18,0; 18,5; 19,6; 19,9; $22,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

19. Соль по п.17, отличающаяся тем, что представляет собой сульфатную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме, имеющей полосы поглощения в ее инфракрасных спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3389; 2955; 2615; 2513; 1590; 1507; 1220; 1044; 855; $591 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

20. Соль по п.17, отличающаяся тем, что представляет собой сульфатную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона в кристаллической форме, имеющей полосы поглощения в ее рамановских спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3076; 3059; 2935; 1613; 1584; 1453; 1257; 1053; 854; $723 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

21. Соль по п.1, отличающаяся тем, что соль является оксалатной солью.

22. Соль по п.21, отличающаяся тем, что представляет собой оксалатную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона в кристаллической форме, имеющей характеристические рефлексы в ее порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренные при длине волны $\text{CuK}\alpha$, представленные в диапазонах значений углов рассеяния, равных 8,5; 14,8; 15,4; 16,5; 17,4; 20,8; $22,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

23. Соль по п.21, отличающаяся тем, что представляет собой оксалатную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона в кристаллической форме, имеющей полосы поглощения в ее инфракрасных спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3431; 2513; 1987; 1706; 1693; 1507; 1220; 832; $722 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

24. Соль по п.21, отличающаяся тем, что представляет собой оксалатную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона в кристаллической форме, имеющей полосы поглощения в ее рамановских спектрах, представленные в диапазонах значений, равных 3077; 2935; 2883; 1611; 1477; 1443; 858; 842; $725 \pm 4 \text{ см}^{-1}$.

25. Способ получения соли по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что основание 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанон растворяют в подходящем растворителе или смеси растворителей, после чего добавляют кислоту или ее соль, образованную с основанием, более слабым, чем 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанон, или их раствор к смеси; затем или повышают концентрацию реакционной смеси, или не повышают ее; продукт, выпавший в осадок при комнатной температуре или после охлаждения, выделяют посредством фильтрации.

26. Способ получения соли по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что основание 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанон растворяют в подходящем растворителе или смеси растворителей, после чего добавляют кислоту или ее соль, образованную с основанием, более слабым, чем 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанон, или их раствор к смеси; затем кристаллизуют соль с использованием подходящего антирастворителя, добавляемого к полученному раствору при комнатной температуре или после охлаждения, и выпавший в осадок продукт выделяют посредством фильтрации.

27. Способ по п.25, отличающийся тем, что соль представляет собой моноцитратную или дицитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона по пп.2-12, причем:

(i) растворение основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона осуществляют в ацетоне и

(ii) кристаллизацию цитратной соли осуществляют посредством добавления раствора лимонной кислоты в ацетоне к раствору основания в ацетоне.

28. Способ по п.25, отличающийся тем, что соль представляет собой моноцитратную или дицитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона по пп.2-12, причем:

(i) растворение основания 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона осуществляют в ацетоне и

(ii) кристаллизацию цитратной соли осуществляют посредством добавления раствора основания в ацетоне к раствору лимонной кислоты в ацетоне.

29. Способ по п.25, отличающийся тем, что соль представляет собой дицитратную соль 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона по пп.9-12, причем:

(i) начиная с дигидрохлоридной соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона, высвобождают основание и выпаривают раствор после замены растворителя на ацетон; и

(ii) кристаллизацию дицитратной соли осуществляют посредством добавления раствора основания в ацетоне к раствору лимонной кислоты в ацетоне.

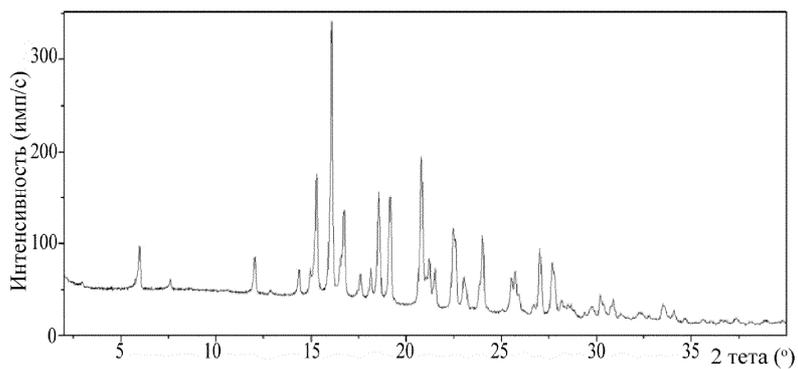
30. Применение соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона по любому из пп.1-31 для лечения и/или профилактики состояний, требующих модуляции гистаминовых H_3 -рецепторов.

31. Применение соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона по любому из пп.1-24 для производства фармацевтической композиции.

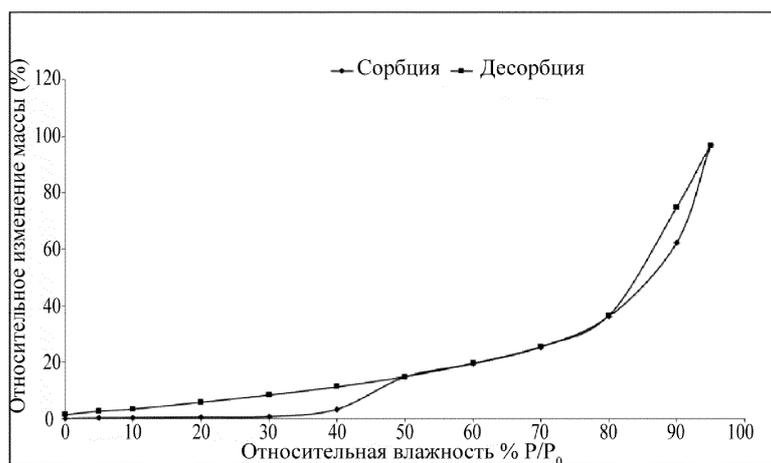
32. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соли 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этанона по любому из пп.1-24 совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

33. Применение фармацевтической композиции по п.32 для лечения и/или профилактики состояний, требующих модуляции гистаминовых H_3 -рецепторов.

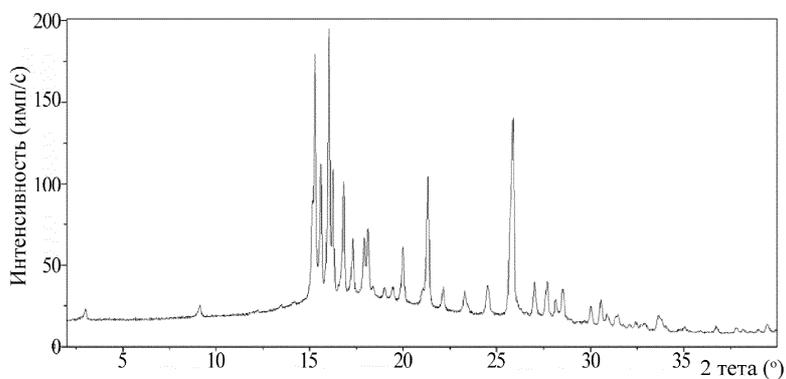
34. Применение фармацевтической композиции по п.32 для лечения и/или профилактики расстройства аутистического спектра.



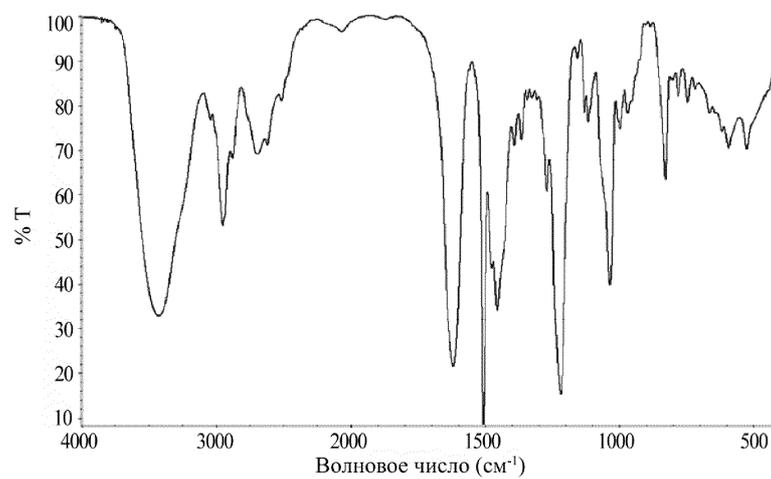
Фиг. 1



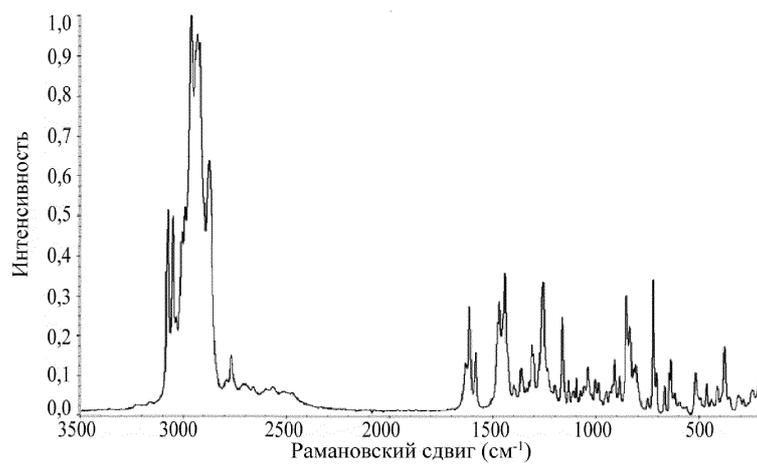
Фиг. 2



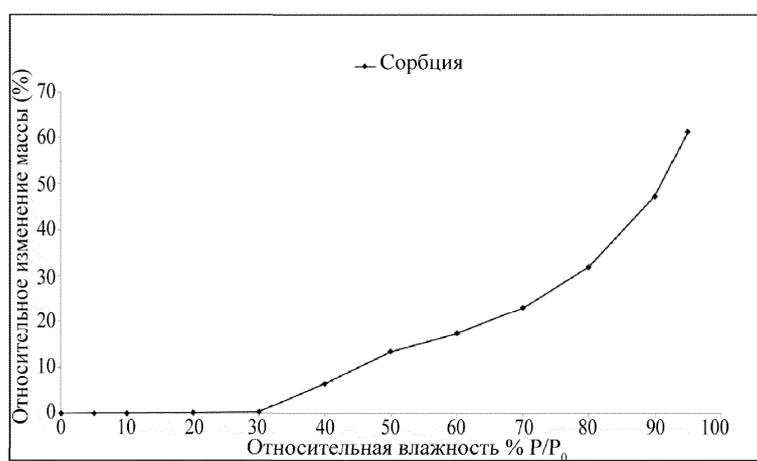
Фиг. 3



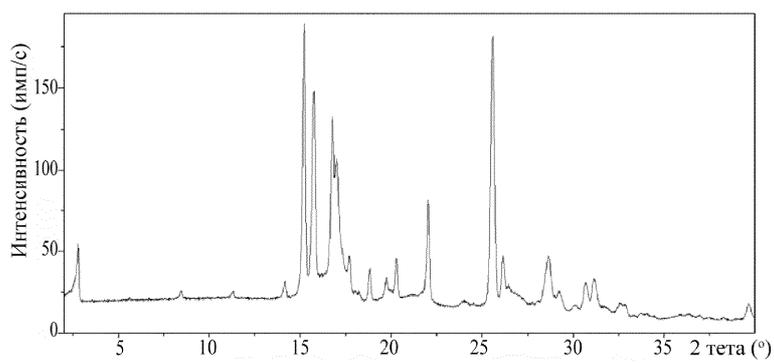
Фиг. 4



Фиг. 5

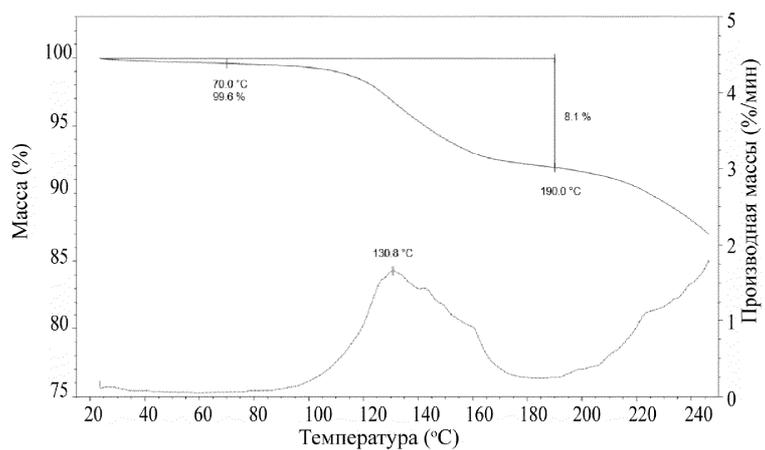


Фиг. 6

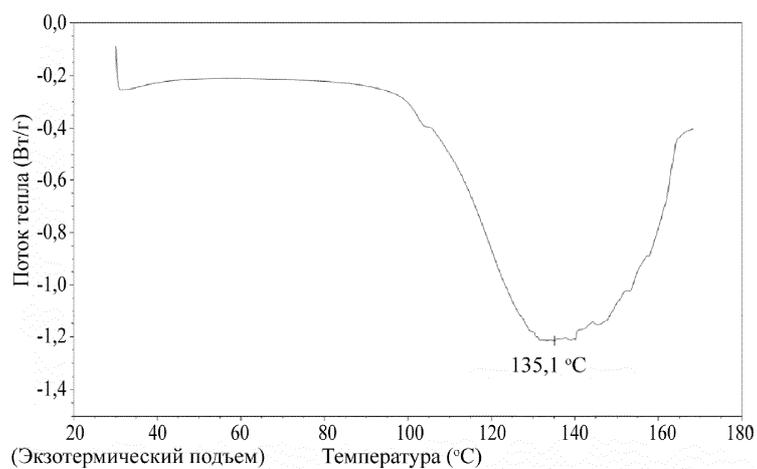


Фиг. 7

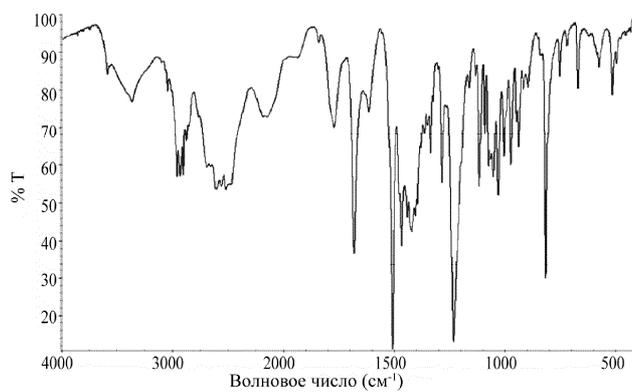
045559



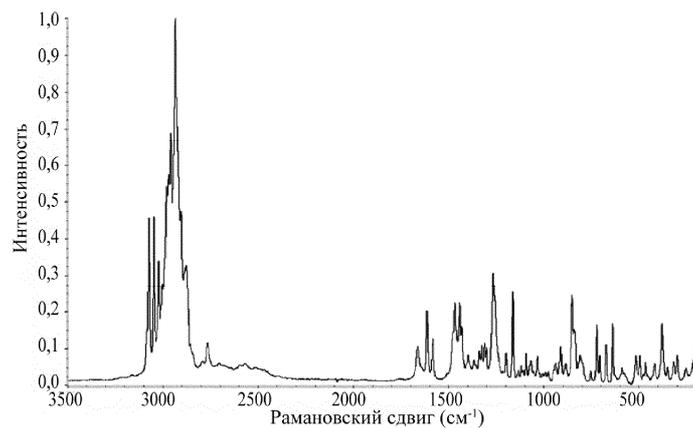
Фиг. 8



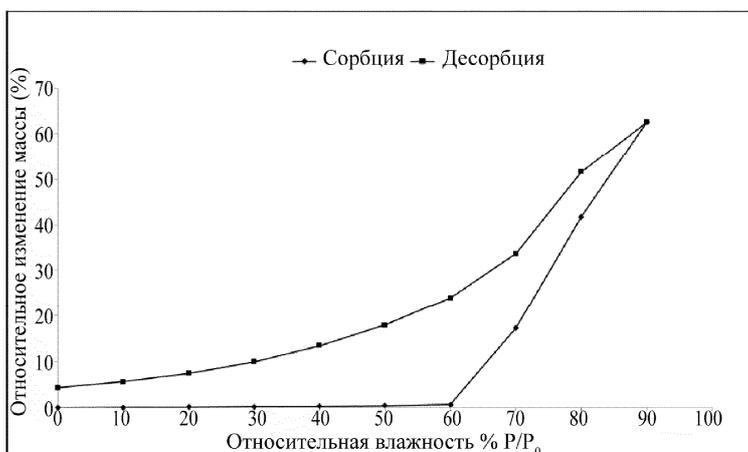
Фиг. 9



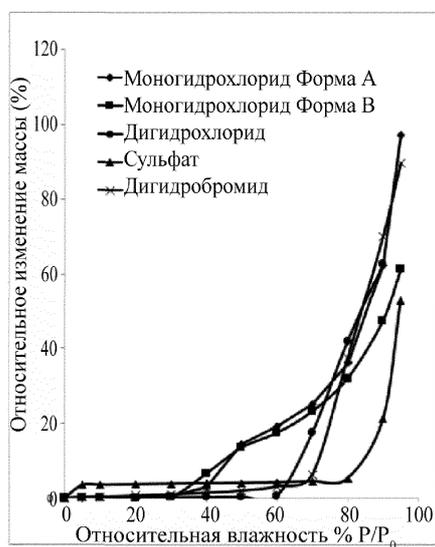
Фиг. 10



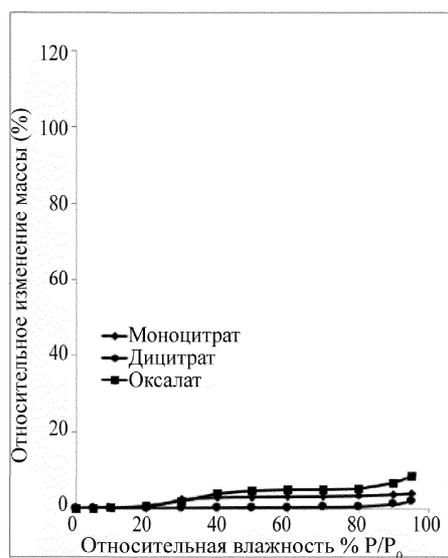
Фиг. 11



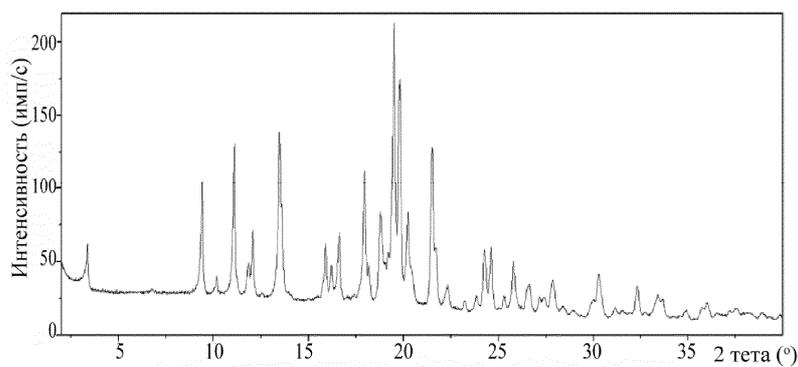
Фиг. 12



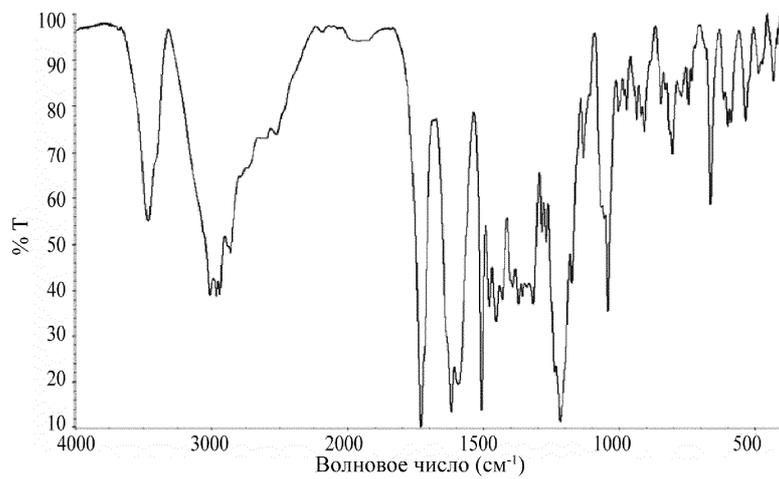
Фиг. 13а



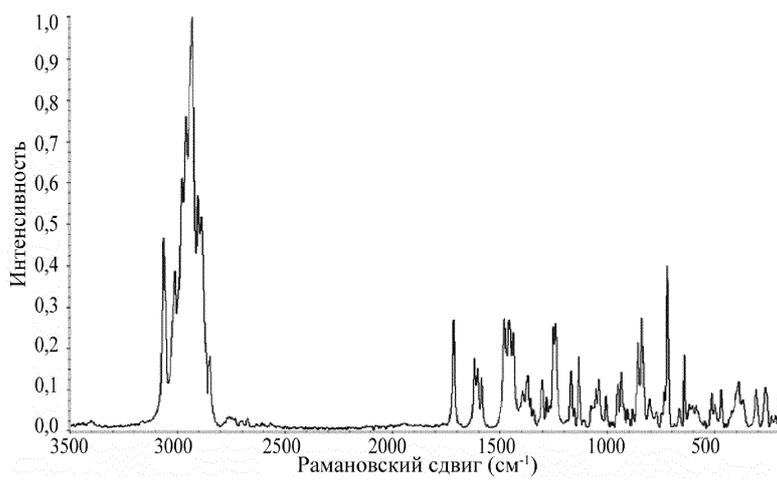
Фиг. 14b



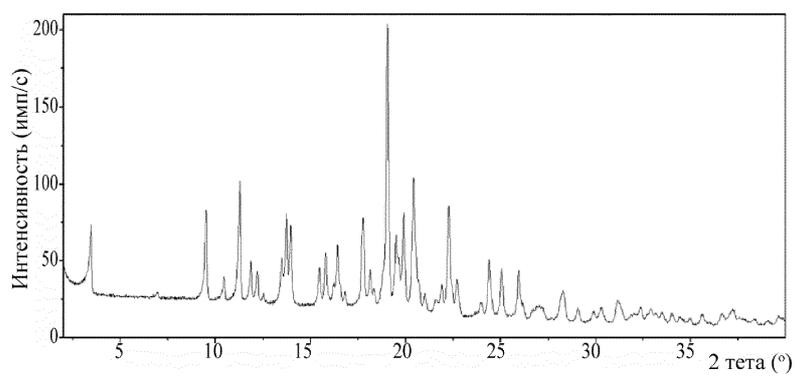
Фиг. 15



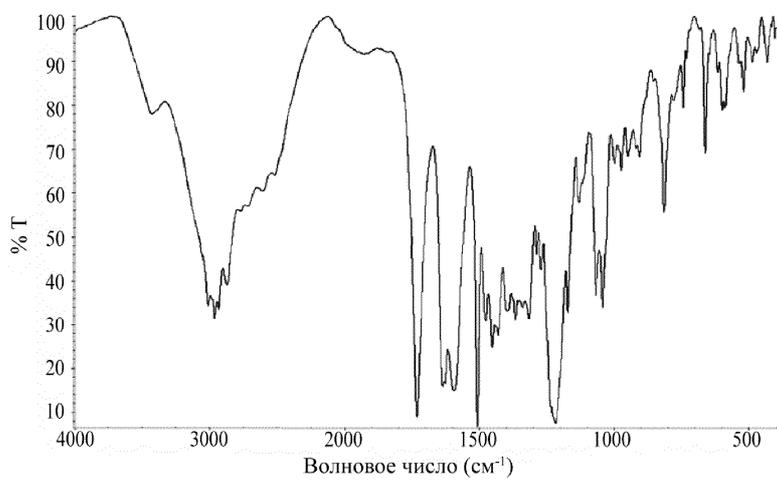
Фиг. 16



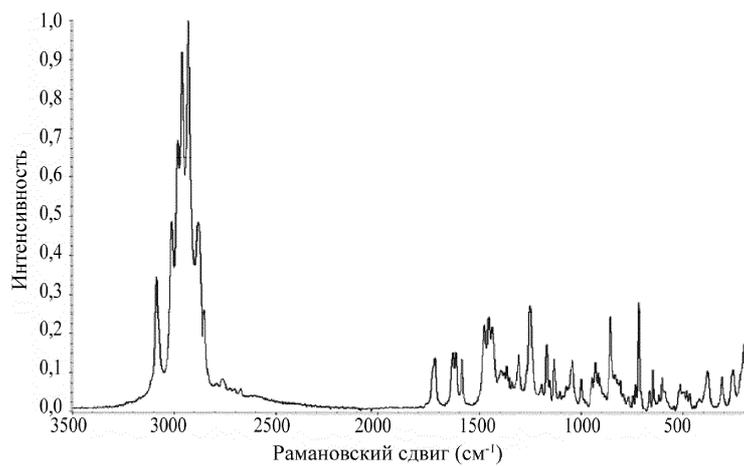
Фиг. 17



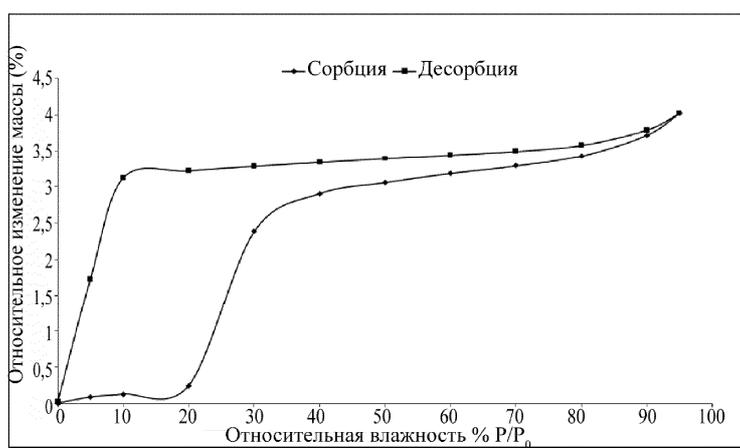
Фиг. 18



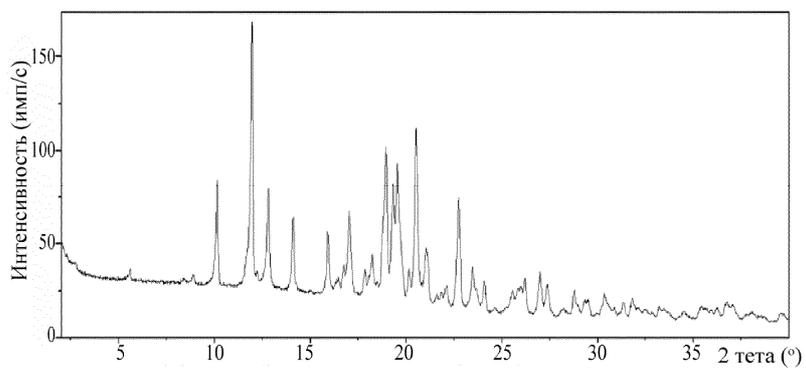
Фиг. 19



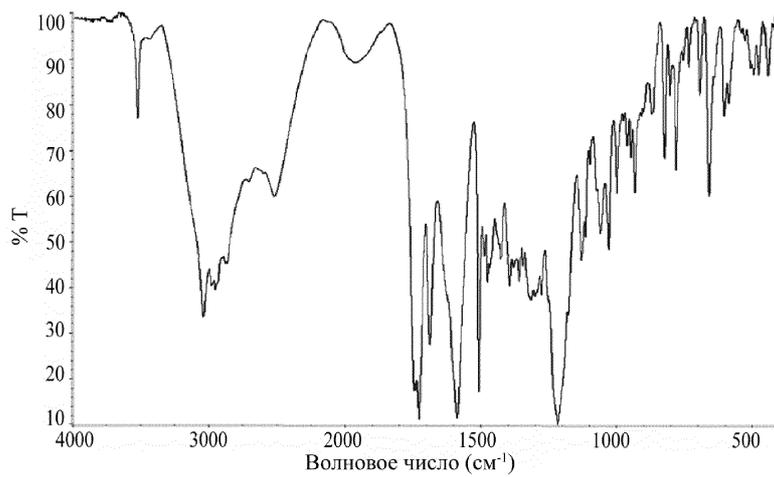
Фиг. 20



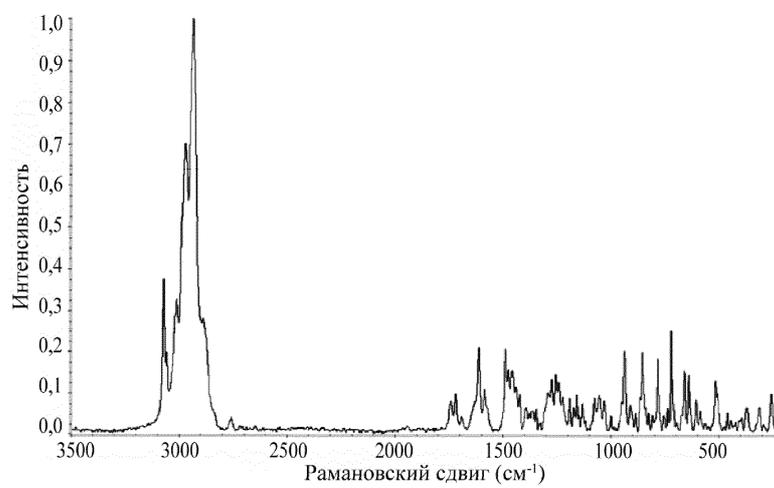
Фиг. 21



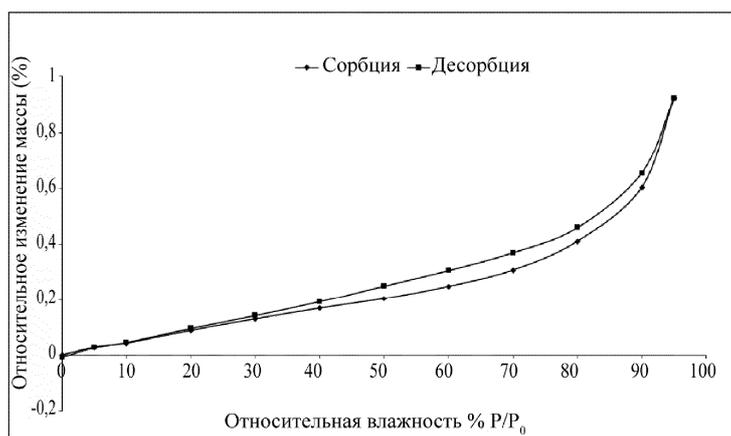
Фиг. 22



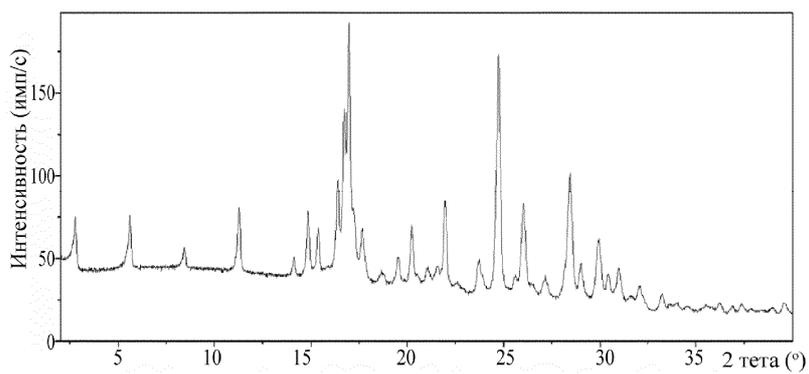
Фиг. 23



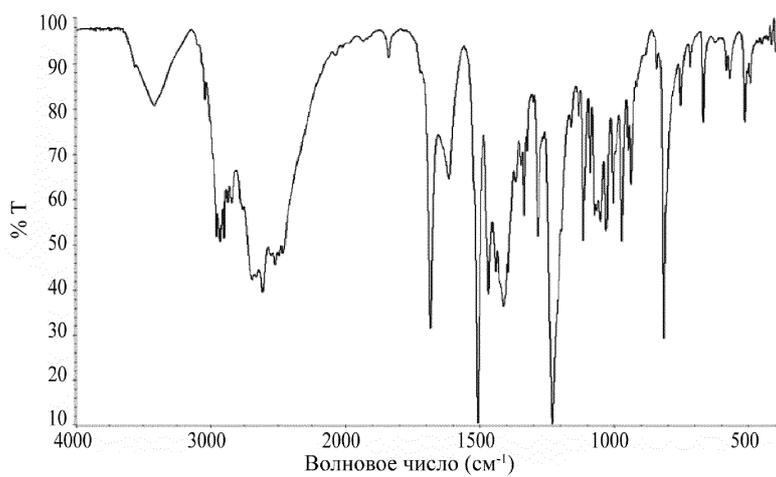
Фиг. 24



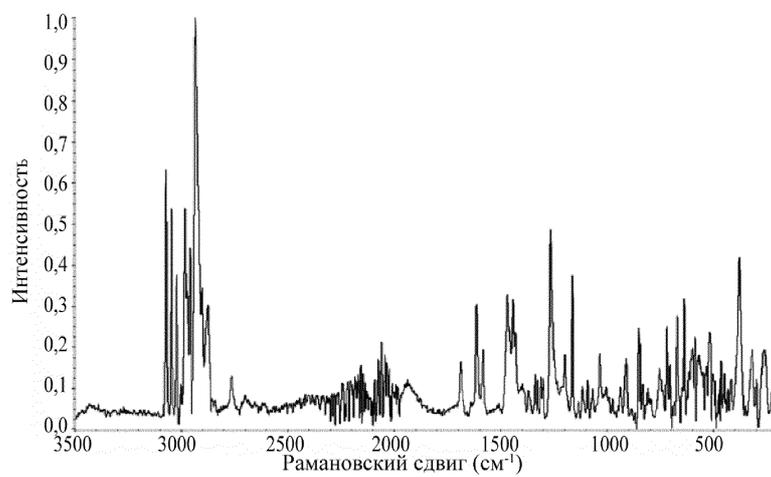
Фиг. 25



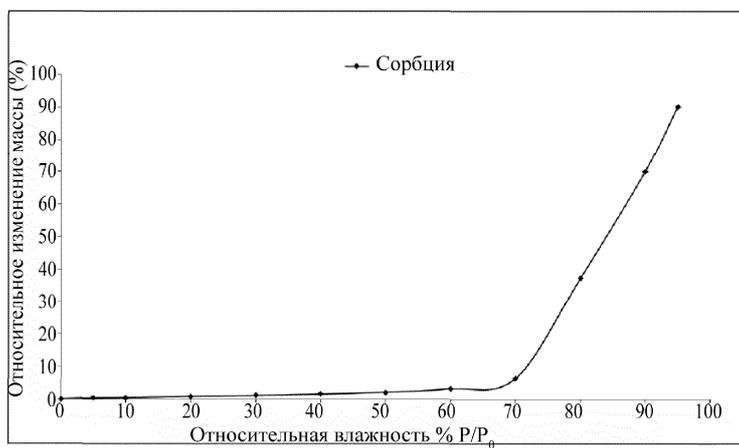
Фиг. 26



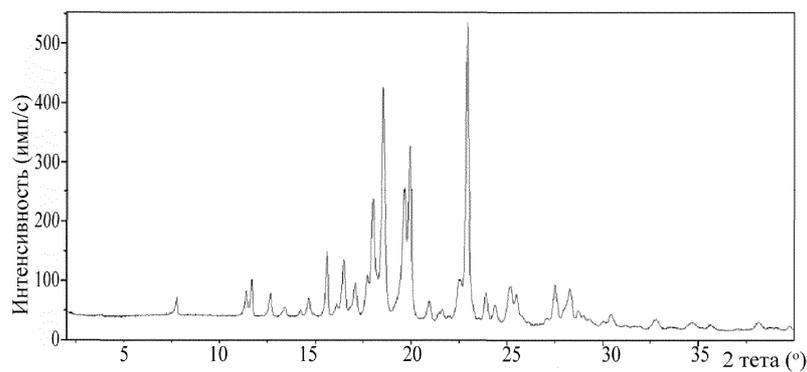
Фиг. 27



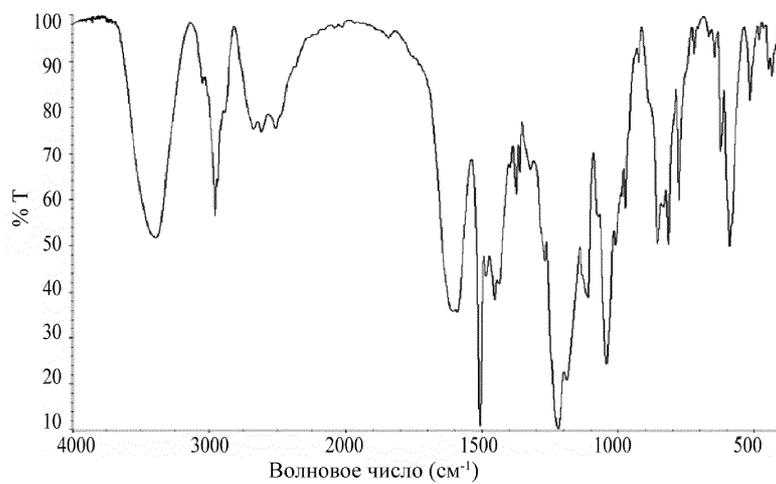
Фиг. 28



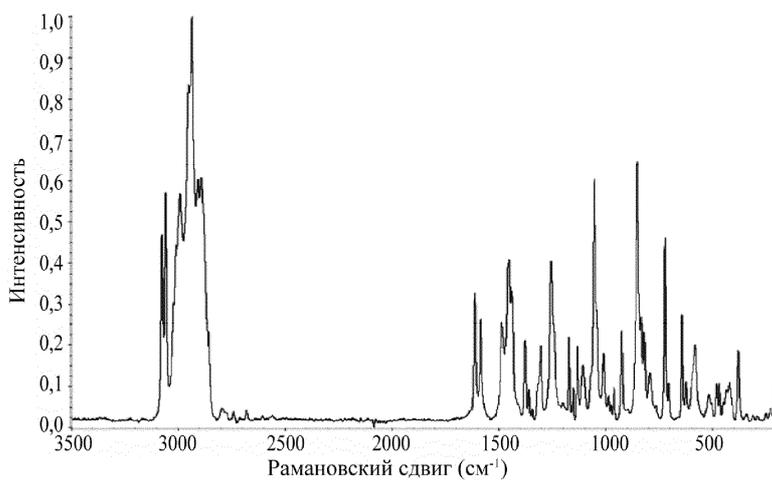
Фиг. 29



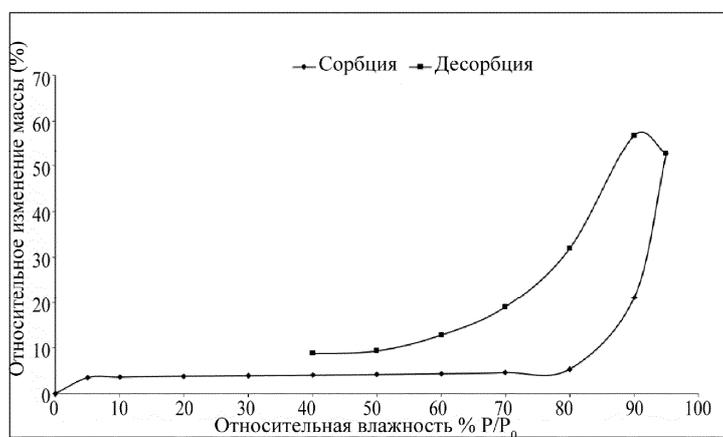
Фиг. 30



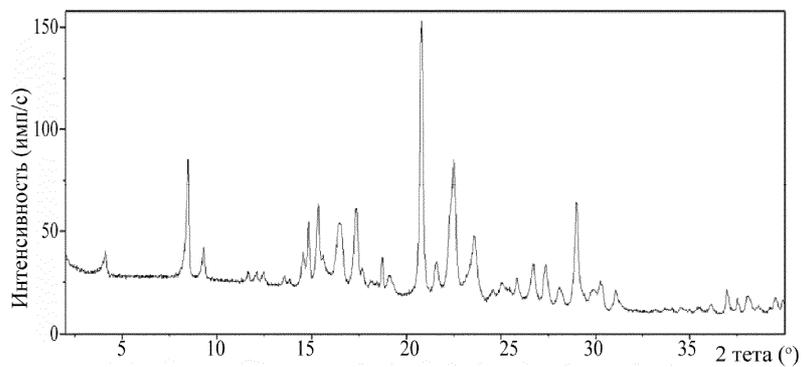
Фиг. 31



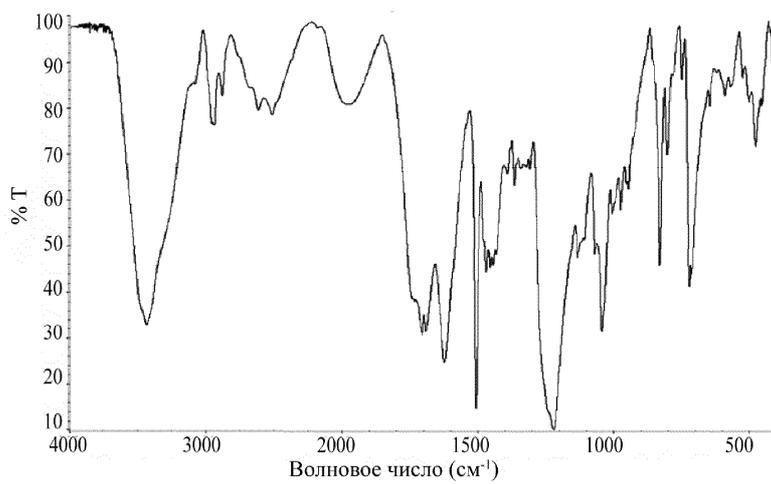
Фиг. 32



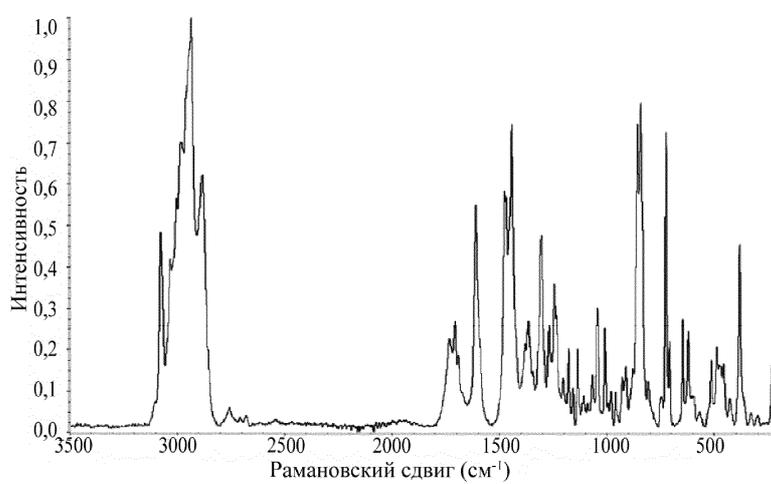
Фиг. 33



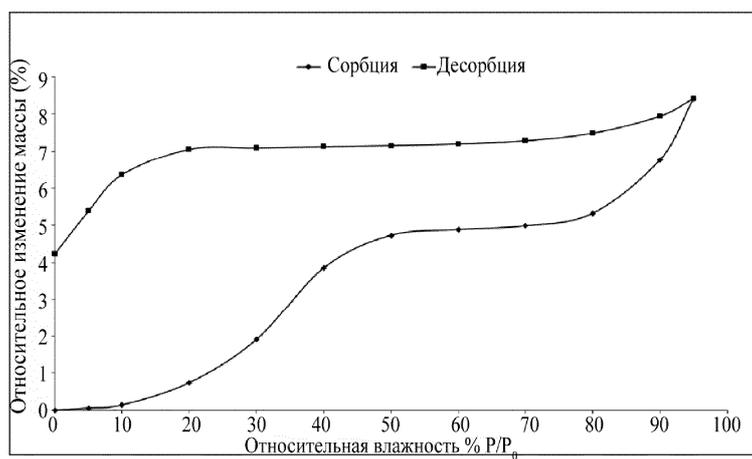
Фиг. 34



Фиг. 35



Фиг. 36



Фиг. 37

