

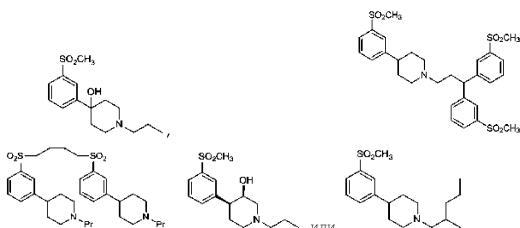
(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292125** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.10.07(51) Int. Cl. **A61K 31/451** (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2015.06.29(54) **АНАЛОГИ ПРИДОПИДИНА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ**(31) **62/019,337; 62/076,436**(32) **2014.06.30; 2014.11.06**(33) **US**(62) **201790101; 2015.06.29**(71) Заявитель:
**ПРИЛИНИЯ
НЬЮРОТЕРАПЬЮТИКС ЛТД. (IL)**(72) Изобретатель:
**Шмидт Малле, Пэри Малле, Лаос
Марит, Масалу Антс, Кальйусте
Калле (EE)**(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном изобретении представлено выделенное соединение, имеющее структуру



или его соль. В данном изобретении также представлен способ получения 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-4-ола, 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)пропил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидона, 1,4-бис((3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана, (3R,4S)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-3-ола, 1-оксида 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидина, 1-(2-метилпентил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина, 4-(3-(метилсульфинил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина. В данном изобретении также представлена примесь или ее соль для применения, в качестве ссылочного стандарта, для определения следов примеси в фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль. В данном изобретении также представлен способ получения лекарственного продукта придопидина, включающий получение лекарственного вещества придопидина и смешивания лекарственного вещества придопидина с подходящими наполнителями с получением лекарственного продукта придопидина. В данном изобретении также представлен способ получения лекарственного продукта придопидина. В данном изобретении также представлен способ продажи лекарственного продукта придопидина.

A1

202292125

202292125

A1

АНАЛОГИ ПРИДОПИДИНА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

В данной заявке заявлен приоритет к предварительной заявке на патент США № 62/076,436, поданной 6 ноября 2014, и предварительной заявке на патент США №, поданной 30 июня 2014, полное содержание которых включено сюда в качестве ссылки.

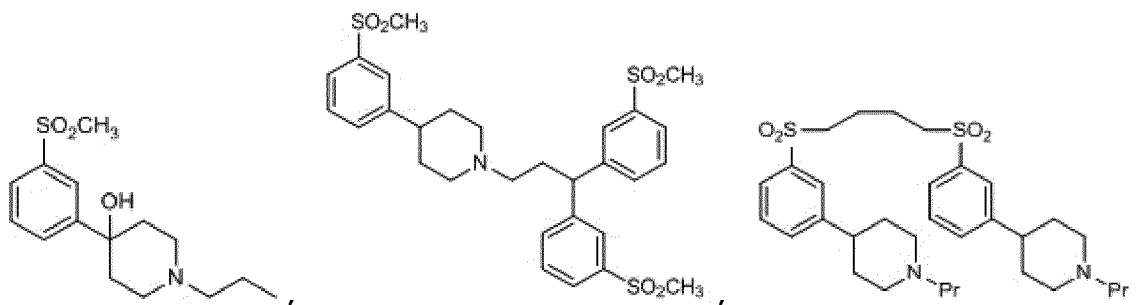
Описания публикаций, цитируемых в этой заявке полностью, включены сюда в качестве ссылок для того, чтобы более полно описать состояние уровня техники на дату изобретения, описанного здесь.

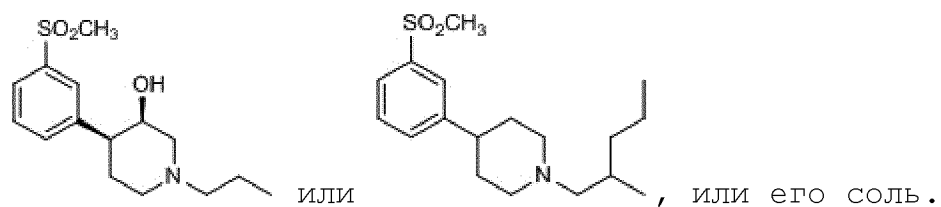
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Придопидин (ACR16, TV-7820, Huntexil) представляет собой уникальное соединение, разработанное для лечения пациентов с двигательными симптомами, связанными с болезнью Хантингтона. Его химическое наименование 4-(3-(Метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин, и его номер в Химическом реестре 882737-42-0 (публикация заявки на патент США № US-2013-0267552-A1). Способы синтеза придопидина и его фармацевтически приемлемой соли описаны в патенте США № 7,923,459. В патенте США № 6,903,120 описан придопидин для лечения болезни Паркинсона, дискинезий, дистоний, болезни Туретта, ятрогенного и не ятрогенного психозов и галлюцинозов, расстройств настроения и тревоги, расстройства сна, расстройств аутичного спектра, СДВГ, болезни Хантингтона, возрастного ухудшения познавательной способности и расстройств, связанных с алкогольной зависимостью и наркотической зависимостью.

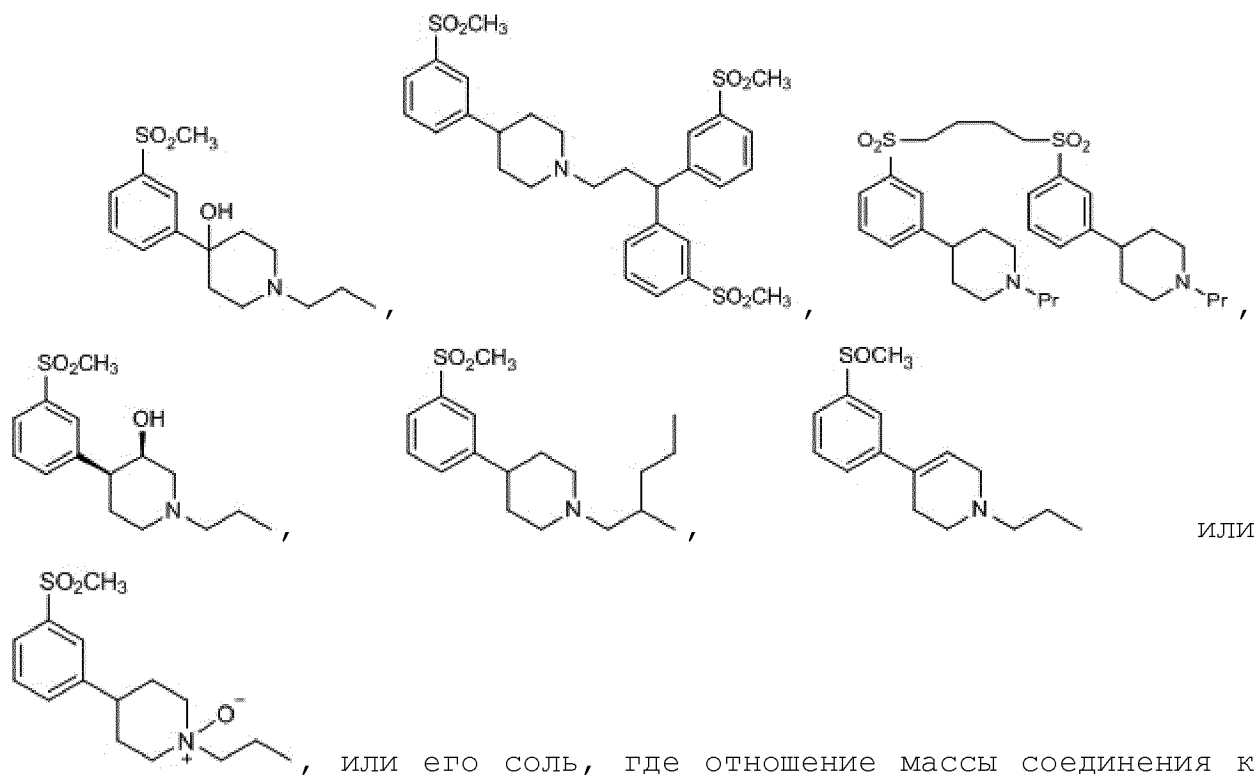
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В изобретении представлено выделенное соединение, имеющее структуру:



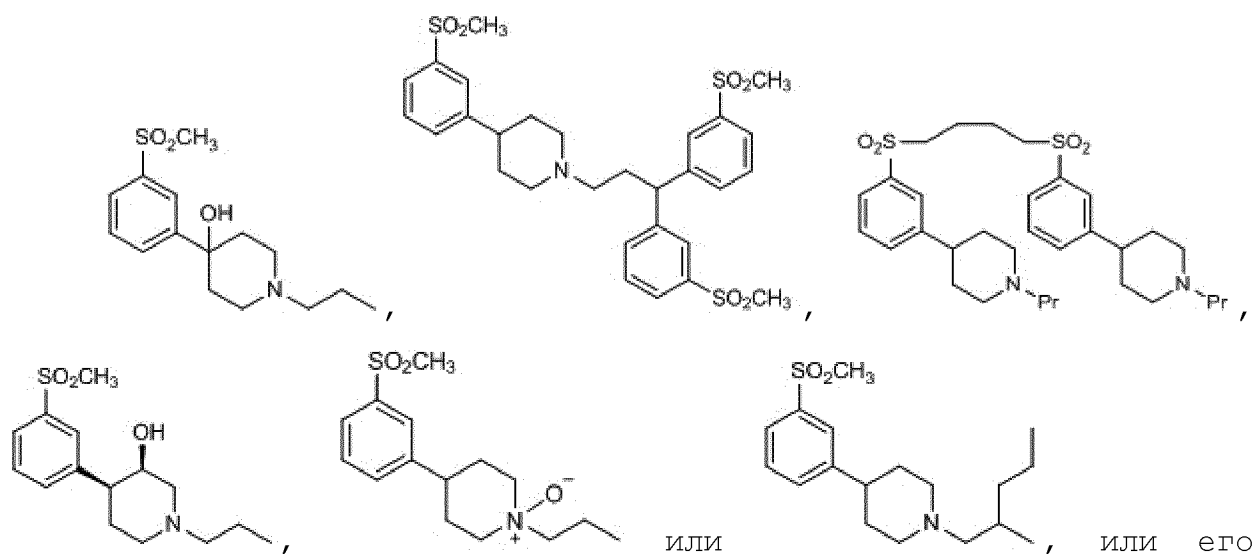


В данном изобретении также представлена композиция, содержащая придопидин и соединение, которое имеет структуру:



массе придопидина в композиции составляет от 99:1 до 1:99.

В данном изобретении также представлена композиция, содержащая соединение, имеющее структуру:



соль, где композиция не содержит придопидин или его соль.

В изобретении также представлена фармацевтическая

композиция, содержащая некоторое количество придопидина и, по крайней мере, одно из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5, Соединения 6 и Соединения 7, где

a) Соединение 1 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

b) Соединение 2 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

c) Соединение 3 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

d) Соединение 4 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

e) Соединение 5 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

f) Соединение 6 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

g) Соединение 7 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 1, включающий стадию окисления хлорида 4-гидрокси-4-(3-(метилтио)фенил)-1-пропилпиперидин-1-ия с применением окисляющего агента с получением Соединения 1.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 2, включающий стадии:

a) взаимодействия 3-бромтиоанизол с этил 3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноатом с получением 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола,

b) дегидратирования 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола,

полученного на стадии а), с дегидратирующим агентом с получением 1-(3,3-бис(3-(метилтио)фенил)аллил)-4-(3-(метилтио)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина,

с) окисления 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии b), окисляющим агентом с получением 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, и

d) гидрирования 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии с), гидрирующим агентом с получением Соединения 2.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 3, включающий стадии:

a) взаимодействия 3-бромтиофенола и 1,4-дибромбутана с получением 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана,

b) окисления 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана, полученного на стадии a), окисляющим агентом с получением 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутана,

c) взаимодействия 4-пиридинилбороновой кислоты с 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутаном, полученным на стадии b), с получением 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана,

d) взаимодействие 1-йодпропан с 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутаном, полученным на стадии c), с получением йодида 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфони́л)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиридин-1-ия),

e) добавления восстанавливающего агента к йодиду 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфони́л)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиридин-1-ия), полученному на стадии d), с получением 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана, и

f) гидрирования 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана, полученного на стадии e), гидрирующим агентом с получением Соединения 3.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 4 включающий стадии:

а) эпоксидирования 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин эпоксидирующим агентом с получением (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептана, и

б) нуклеофильное раскрытие эпоксиды (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептана со стадии а) нуклеофилом с получением Соединения 4.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 5, включающий стадию взаимодействия придопирина с перекисью с получением Соединения 5.

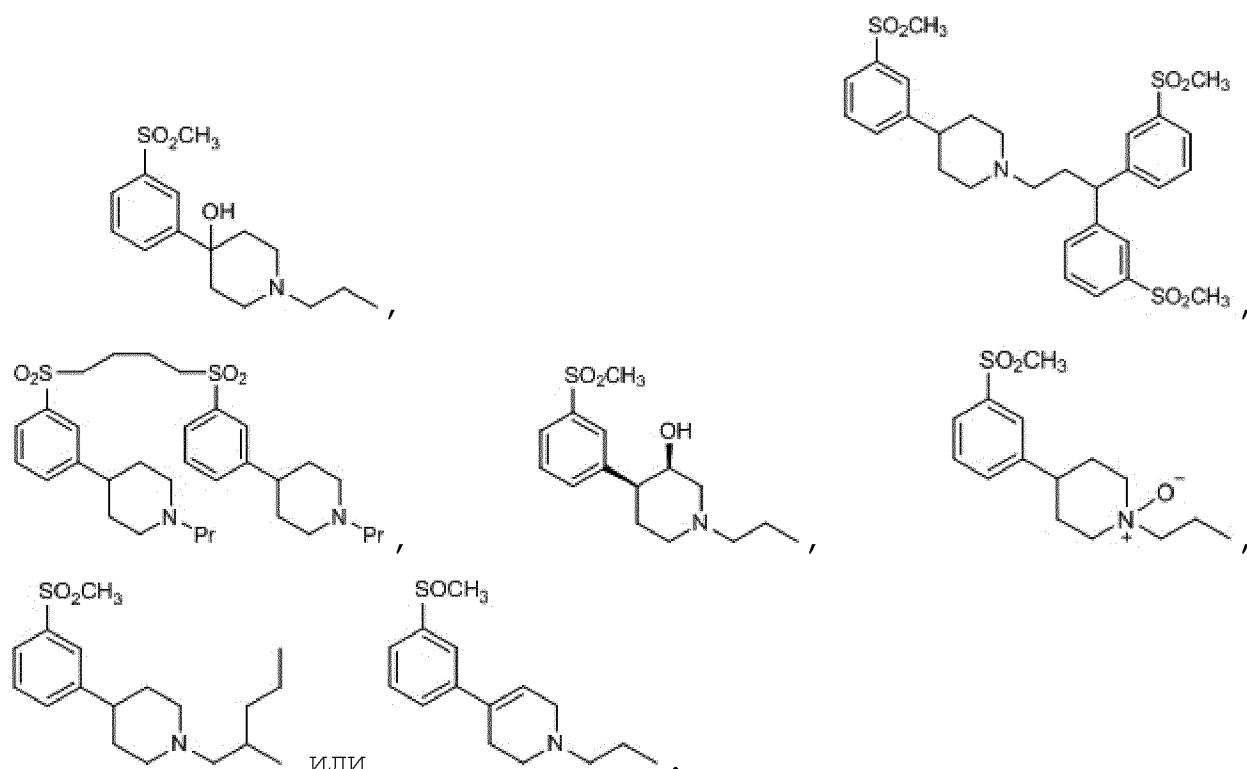
В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 6, включающий стадию взаимодействия 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина с 1-хлор-2-метилпентаном с получением Соединения 6.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 7, включающий стадии:

а) дегидратирования хлорида 4-гидрокси-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-1-ия дегидратирующим агентом с получением гидросульфата 4-(3-(метилтио)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ия,

б) окисления гидросульфата 4-(3-(метилтио)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ия со стадии б) окисляющим агентом с получением Соединения 7. В одном варианте, дегидратирующим агентом является сильная кислота, предпочтительно, серная кислота. В другом варианте, дегидратирующим агентом является сильная кислота. В другом варианте, дегидратирующим агентом является серная кислота. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись, предпочтительно, перекись водорода. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись водорода.

В данном изобретении также представлен способ тестирования того, содержит ли образец или композиция, содержащая придопирин, нежелательные примеси, который включает стадию определения того, содержит ли образец соединение, имеющее структуру:



В данном изобретении также представлен способ получения лекарственного продукта придопидина, включающий получение лекарственного вещества придопидина и смешивание лекарственного вещества придопидина с подходящими наполнителями с получением лекарственного продукта придопидина, где лекарственное вещество придопидина включает:

i) количество Соединения 1 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) количество Соединения 2 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) количество Соединения 3 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) количество Соединения 4 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) количество Соединения 5 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) количество Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина.

В этом изобретении также представлен способ получения лекарственного продукта придопидина для коммерческой продажи, включающий получение партии лекарственного продукта придопидина, которая содержит:

i) количество Соединения 1 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) количество Соединения 2 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) количество Соединения 3 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) количество Соединения 4 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) количество Соединения 5 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) количество Соединения 6 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина, и

получение партии лекарственного продукта придопидина для коммерческой продажи.

В этом изобретении также представлен способ продажи лекарственного продукта придопидина, содержащего лекарственное вещество придопидина, включающий

a) получение лекарственного продукта придопидина, где лекарственное вещество придопидина содержит:

i) количество Соединения 1 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) количество Соединения 2 в лекарственном веществе

придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) количество Соединения 3 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) количество Соединения 4 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) количество Соединения 5 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) количество Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина; и

b) продажу лекарственного продукта придопидина, содержащего лекарственное вещество придопидина.

В данном изобретении также представлен способ продажи лекарственного продукта придопидина, включающий:

a) получение лекарственного продукта придопидина, который включает:

i) количество Соединения 1 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) количество Соединения 2 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) количество Соединения 3 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) количество Соединения 4 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) количество Соединения 5 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) количество Соединения 6 в лекарственном продукте

придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина; и

b) продажу лекарственного продукта придопидина.

В данном изобретении также представлена примесь или ее соль для применения в качестве ссылочного стандарта для определения следов примесей в фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, где примесь выбирают из группы, включающей Соединение 1, Соединение 2, Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 и Соединение 6.

В данном изобретении также представлен способ определения концентрации примеси в фармацевтической композиции, содержащей придопидин, где способ включает:

a) получение раствора образца из фармацевтической композиции,

b) получение раствора разбавителя, содержащего метанол и воду,

c) получение раствора стандарта, содержащего придопидин и раствор разбавителя,

d) получение раствора для разделения, содержащего придопидин и примесь,

e) получение буферного раствора растворением формиата аммония в воде и доведением до pH $9,0 \pm 0,10$ добавлением водного гидроксида аммония или муравьиной кислоты,

f) введение в ВЭЖХ раствора разбавителя, раствора для разделения, раствора стандарта и раствора образца,

g) проведение ВЭЖХ с применением УФ поглощения при 190–400 нм или 268 нм и смеси буферного раствора, метанола и воды в качестве подвижной фазы,

h) определение времени удержания (ВУ) и площадей пиков примесей в хроматограммах раствора образца, и

i) проведение количественной оценки примесей относительно соответствующих пиков в хроматограммах раствора образца,

где примесью являются Соединение 1, Соединение 2, Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 или Соединение 6.

В данном изобретении также представлен способ определения

концентрации примеси в фармацевтической композиции, содержащей придопидин, где способ включает

a) получение раствора образца из фармацевтической композиции,

b) получение раствора разбавителя, содержащего метанол и воду,

c) получение раствора стандарта, содержащего примесь,

d) получение раствора для разделения, содержащего придопидин и примесь,

e) получение буферного раствора растворением формиата аммония в воде и доведением до pH $9,0 \pm 0,10$ добавлением водного гидроксида аммония или муравьиной кислоты,

f) введение в ВЭЖХ раствора разбавителя, раствора для разделения, раствора стандарта и раствора образца,

g) проведение ВЭЖХ с применением УФ поглощения при 190–400 нм или 268 нм и смеси буферного раствора, метанола и воды в качестве подвижной фазы,

h) определение времени удержания (V_У) и площадей пиков примесей в хроматограммах раствора образца, и

i) проведение количественной оценки примесей относительно соответствующих пиков в хроматограммах раствора стандарта,

где примесью являются Соединение 1, Соединение 2, Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 или Соединение 6.

В данном изобретении также представлен способ определения концентрации примеси в фармацевтической композиции, содержащей придопидин и фармацевтически приемлемый носитель, где способ включает

a) получение раствора образца из фармацевтической композиции,

b) получение раствора разбавителя, содержащего метанол и воду,

c) получение раствора стандарта, содержащего придопидин и раствор разбавителя,

d) получение раствора для разделения, содержащего придопидин и примесь,

е) получение буферного раствора растворением формиата аммония в воде и доведением до pH $9,0 \pm 0,10$ добавлением водного гидроксида аммония или муравьиной кислоты,

ф) введение в ВЭЖХ раствора разбавителя, раствора для разделения, раствора стандарта и раствора образца,

г) проведение ВЭЖХ с применением УФ поглощения при 190–400 нм или 268 нм и смеси буферного раствора, метанола и воды в качестве подвижной фазы,

h) определение времени удержания (ВУ) и площадей пиков примесей в хроматограммах раствора образца, и

і) проведение количественной оценки примесей относительно соответствующих пиков в хроматограммах раствора образца,

где примесью являются Соединение 1, Соединение 2, Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 или Соединение 6.

В данном изобретении также представлен способ определения концентрации примеси в фармацевтической композиции, содержащей придопидин и фармацевтически приемлемый носитель, где способ включает

а) получение раствора образца из фармацевтической композиции,

б) получение раствора разбавителя, содержащего метанол и воду,

с) получение раствора стандарта, содержащего примесь,

д) получение раствора для разделения, содержащего придопидин и примесь,

е) получение буферного раствора растворением формиата аммония в воде и доведением до pH $9,0 \pm 0,10$ добавлением водного гидроксида аммония или муравьиной кислоты,

ф) введение в ВЭЖХ раствора разбавителя, раствора для разделения, раствора стандарта и раствора образца,

г) проведение ВЭЖХ с применением УФ поглощения при 190–400 нм или 268 нм и смеси буферного раствора, метанола и воды в качестве подвижной фазы,

h) определение времени удержания (ВУ) и площадей пиков примесей в хроматограммах раствора образца, и

i) проведение количественной оценки примесей относительно соответствующих пиков в хроматограммах раствора стандарта,

где примесью являются Соединение 1, Соединение 2, Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 или Соединение 6.

В данном изобретении также представлен способ лечения пациента, пораженного нейродегенеративным заболеванием или нейродегенеративным расстройством, включающий введение пациенту фармацевтической композиции.

В изобретении также представлен способ лечения пациента, пораженного болезнью Хантингтона, включающий введение пациенту фармацевтической композиции.

В данном изобретении также представлен способ утверждения партии фармацевтического продукта, содержащего придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для продажи, включающий:

a) определение количества, по крайней мере, одного из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6; и

b) утверждения партии для продажи только если

i) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина.

В данном изобретении также представлен способ получения утвержденной фармацевтической композиции, содержащей придопидин, включающий:

a) получение партии лекарственного вещества придопидина;

b) определение количества, по крайней мере, одного из

Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6; и

с) получение фармацевтической композиции из партии, только если

i) определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина.

В данном изобретении также представлен способ получения фармацевтической композиции, содержащей придопидин, включающий

a) получение партии лекарственного продукта придопидина;

b) проведение тестирования стабильности образца партии;

с) определение общего количества, по крайней мере, одного из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в образце партии после тестирования стабильности, методом ВЭЖХ; и

d) получение фармацевтической композиции из партии после тестирования стабильности, если образец партии после тестирования стабильности содержит:

i) не более 0,15% Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) не более 0,15% Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) не более 0,15% Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

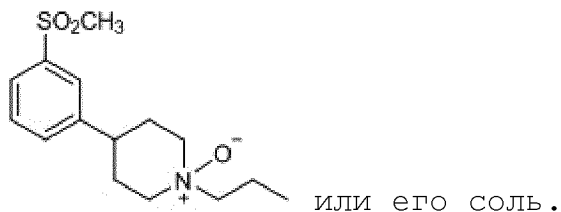
iv) не более 0,15% Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) не более 0,15% Соединения 5, по отношению к концентрации

придопидина, или

vi) не более 0,15% Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина.

В данном изобретении также представлено выделенное соединение, имеющее структуру:



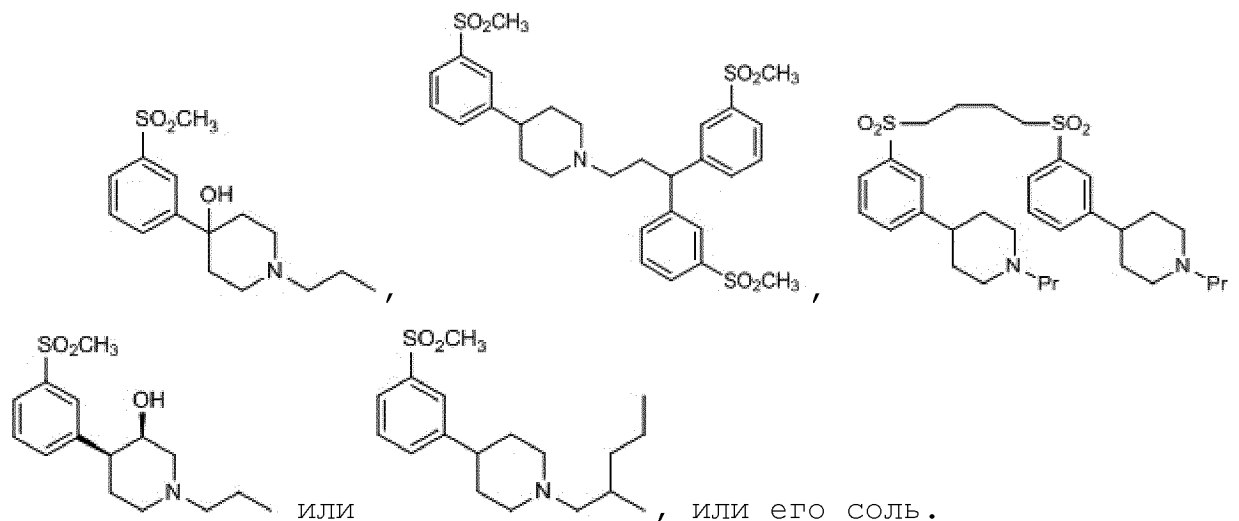
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ВИДОВ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1: Типовая хроматограмма контрольного образца 1a.

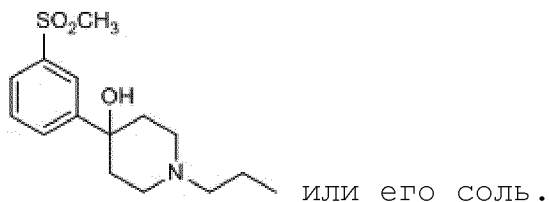
Фигура 2: Типовая хроматограмма контрольного образца 2b.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

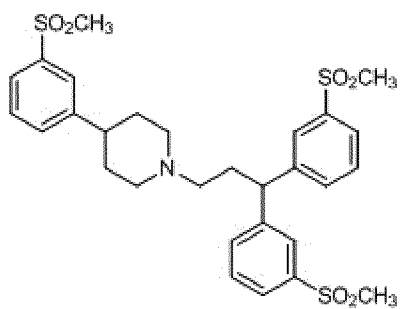
В данном изобретении представлено выделенное соединение, имеющее структуру:



В одном варианте данного изобретения, выделенное соединение имеет структуру:

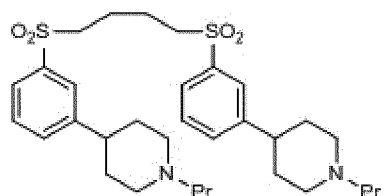


В одном варианте, выделенное соединение имеет структуру:



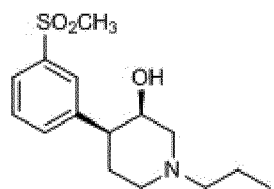
или его соль.

В одном варианте, выделенное соединение имеет структуру:



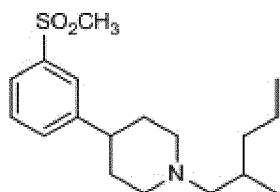
или его соль.

В одном варианте, выделенное соединение имеет структуру:



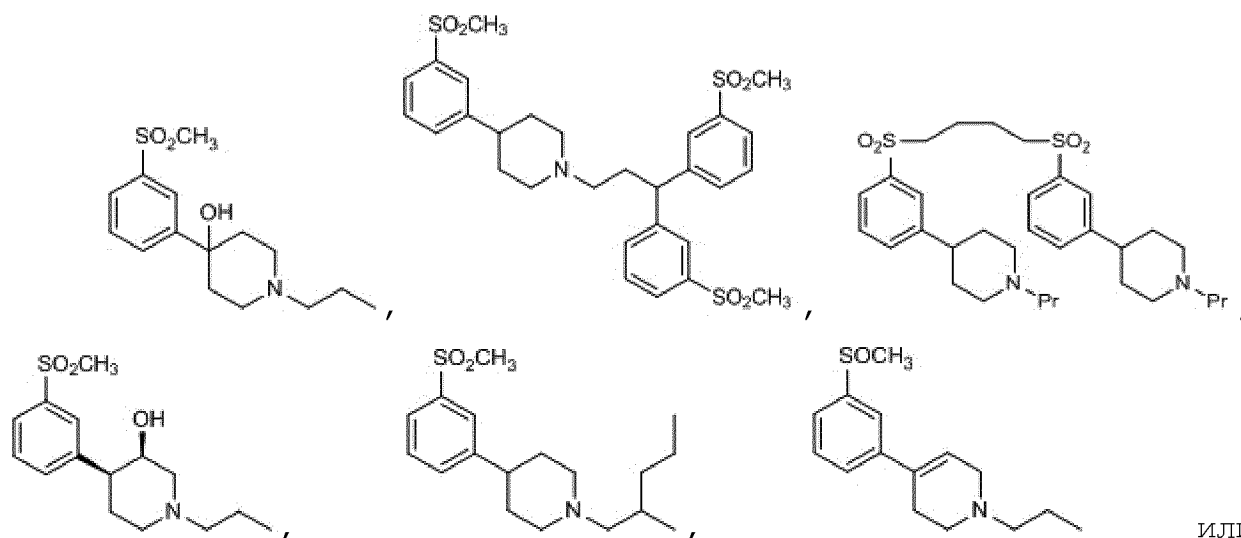
или его соль.

В одном варианте, выделенное соединение имеет структуру:

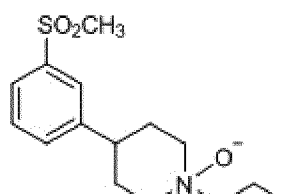


или его соль.

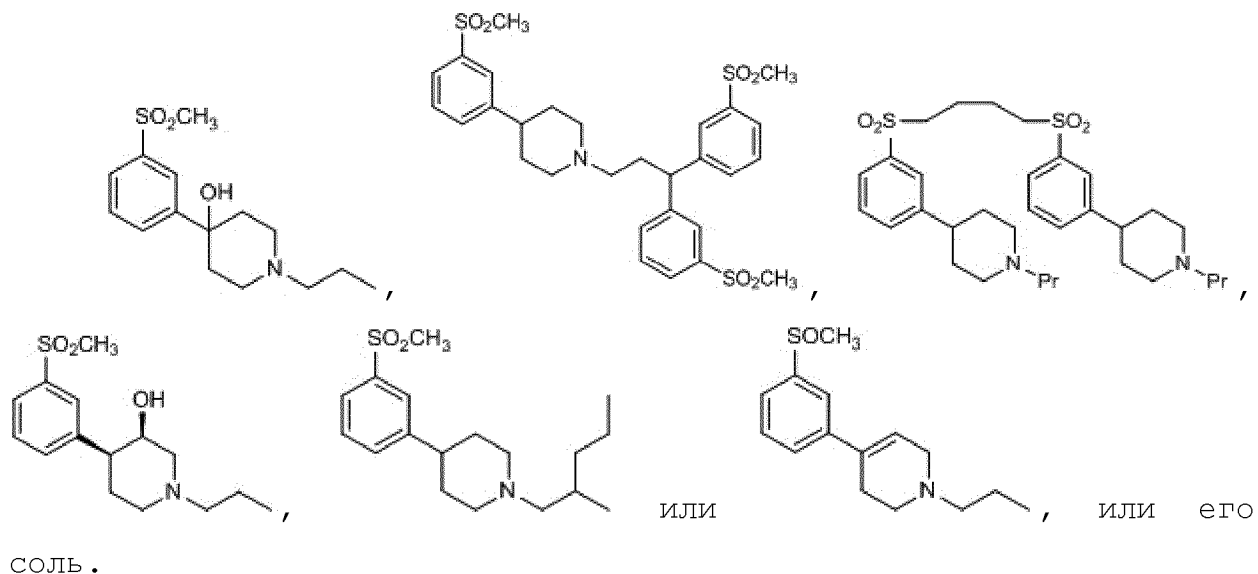
В данном изобретении также представлена композиция, содержащая придопидин и соединение, которое имеет структуру:



ИЛИ

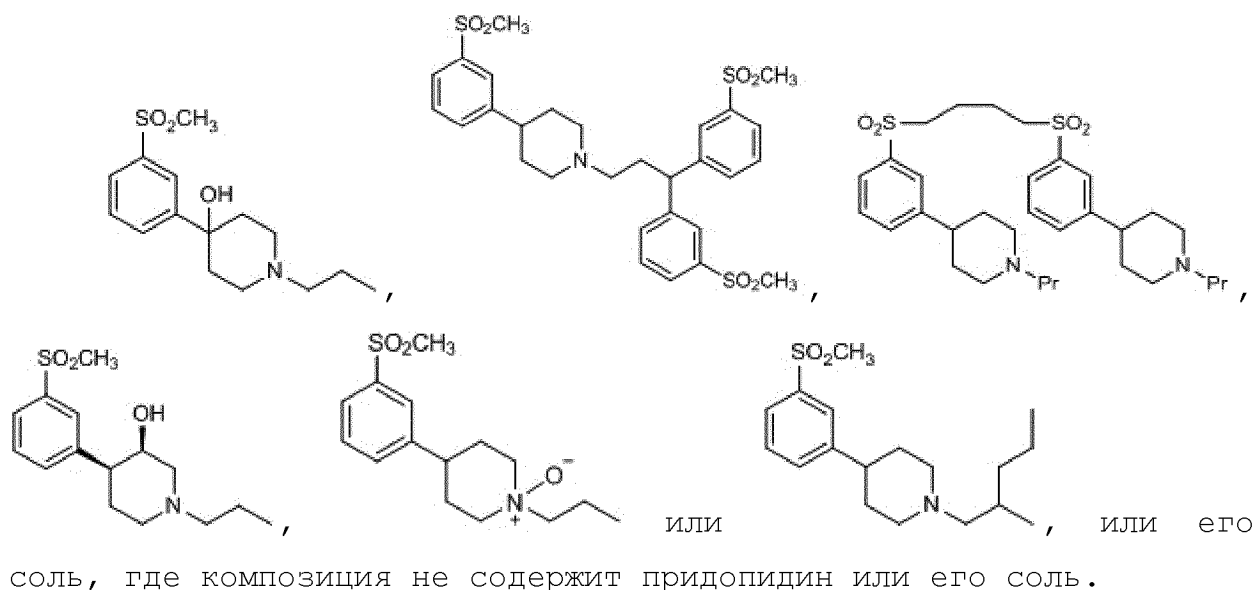
 , или его соль, где отношение массы соединения к массе придопида в композиции составляет от 99:1 до 1:99.

В одном варианте, соединение имеет структуру:

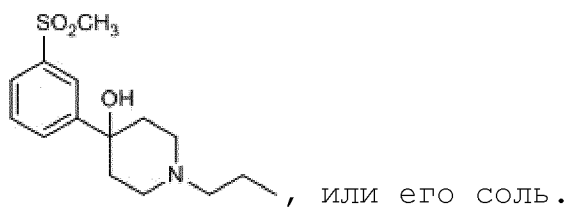


В одном варианте, отношение массы соединения к массе придопида в композиции составляет от 90:10 до 10:90 или 85:15 или 15:85.

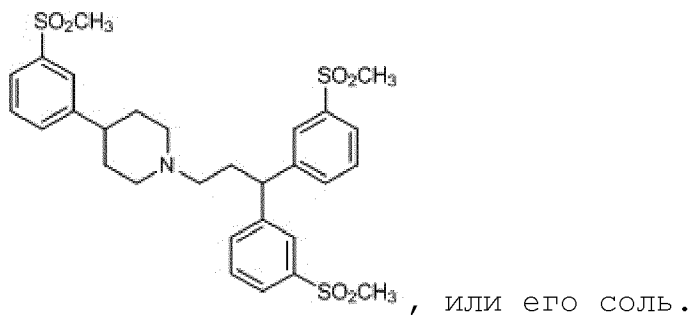
В данном изобретении также представлена композиция, содержащая соединение, имеющее структуру:



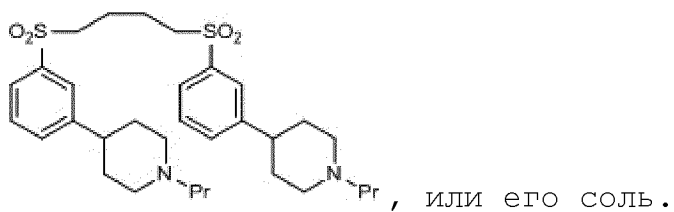
В одном варианте, соединение имеет структуру:



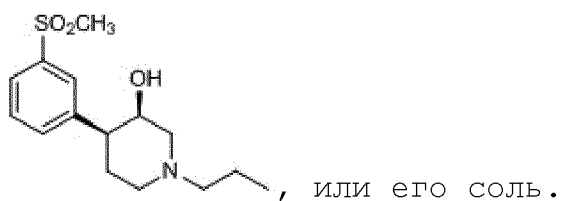
В одном варианте, соединение имеет структуру:



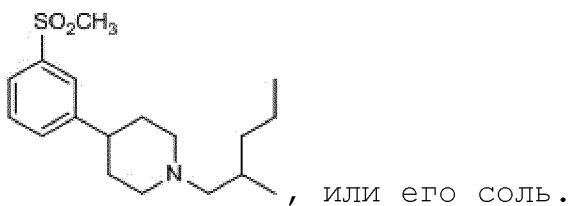
В одном варианте, соединение имеет структуру:



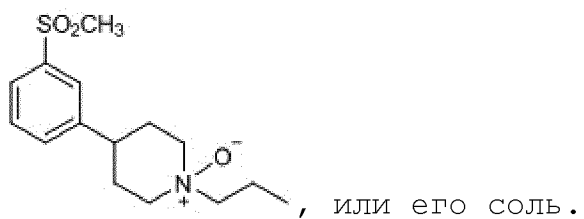
В одном варианте, соединение имеет структуру:



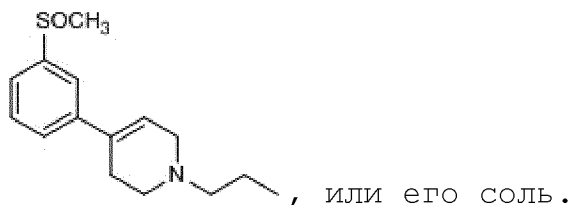
В одном варианте, соединение имеет структуру:



В одном варианте, соединение имеет структуру:



В одном варианте, соединение имеет структуру:



В изобретении также представлена фармацевтическая композиция, содержащая некоторое количество придопидина и, по крайней мере, одно из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5, Соединения 6 и Соединения 7, где

a) Соединение 1 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

b) Соединение 2 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

c) Соединение 3 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

d) Соединение 4 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

e) Соединение 5 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

f) Соединение 6 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

g) Соединение 7 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ.

В одном варианте,

a) Соединение 1 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

b) Соединение 2 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% площади по отношению к концентрации

придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

с) Соединение 3 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

d) Соединение 4 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

е) Соединение 5 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

f) Соединение 6 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ.

В другом варианте,

a) Соединение 1 присутствует в фармацевтической композиции в количестве более 0,01% площади, и не более 0,15% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

b) Соединение 2 присутствует в фармацевтической композиции в количестве более 0,01% площади, и не более 0,15% площади, по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

с) Соединение 3 присутствует в фармацевтической композиции в количестве более 0,03% площади, и не более 0,15% площади, по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

d) Соединение 4 присутствует в фармацевтической композиции в количестве более 0,01% площади, и не более 0,15% площади, по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

е) Соединение 5 присутствует в фармацевтической композиции в количестве более 0,01% площади, и не более 0,15% площади, по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

f) Соединение 6 присутствует в фармацевтической композиции в количестве более 0,01% площади, и не более 0,15% площади, по

е) Соединение 5 присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее 0,01% площади по отношению к концентрации

придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

f) Соединение 6 присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее 0,01% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ.

В одном варианте, по крайней мере, присутствуют два из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6. В другом варианте, по крайней мере, присутствуют три из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6. В другом варианте, по крайней мере, присутствуют четыре из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6. В другом варианте, по крайней мере, присутствуют пять из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6. В другом варианте, присутствуют Соединение 1, Соединение 2, Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 и Соединение 6. В другом варианте, по крайней мере, присутствует Соединение 1. В другом варианте, по крайней мере, присутствует Соединение 3. В другом варианте, по крайней мере, присутствует Соединение 4.

В одном варианте, фармацевтическая композиция содержит гидрохлорид придопидина.

В одном варианте, фармацевтическая композиция имеет форму капсулы, таблетки или жидкой суспензии. В другом варианте, фармацевтическая композиция имеет пероральную лекарственную форму.

В одном варианте, пероральная лекарственная форма фармацевтической композиции содержит 22,5–315 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит 45–250 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит 45–135 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит 90–315 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 22,5 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 45 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 67,5 мг придопидина. В другом варианте пероральная лекарственная форма

содержит около 90 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 100 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 112,5 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 125 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 135 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 150 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 180 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 200 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 250 мг придопидина. В другом варианте, пероральная лекарственная форма содержит около 315 мг придопидина. В другом варианте, пероральную лекарственную форму получают для введения один раз в сутки. В другом варианте, пероральную лекарственную форму получают для введения более одного раза в сутки.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 1, включающий стадию окисления хлорида 4-гидрокси-4-(3-(метилтио)фенил)-1-пропилпиперидин-1-ия окисляющим агентом с получением Соединения 1. В одном варианте, окисляющим агентом является перекись, предпочтительно, перекись водорода. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись водорода.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 2 включающий стадии:

а) взаимодействия 3-бромтиоанизола с этил 3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноатом с получением 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола,

б) дегидратирования 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола, полученного на стадии а), дегидратирующим агентом с получением 1-(3,3-бис(3-(метилтио)фенил)аллил)-4-(3-(метилтио)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина,

с) окисления 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина,

полученного на стадии b), окисляющим агентом с получением 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, и

d) гидрирования 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии c), гидрирующим агентом с получением Соединения 2.

В одном варианте, дегидратирующим агентом является сильная кислота, предпочтительно, серная кислота. В одном варианте, дегидратирующим агентом является сильная кислота. В другом варианте, дегидратирующим агентом является серная кислота. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись водорода. В другом варианте, гидрирующим агентом является водород.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 3, включающий стадии:

a) взаимодействия 3-бромтиофенола и 1,4-дибромбутана с получением 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана,

b) окисления 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана, полученного на стадии a), окисляющим агентом с получением 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутана,

c) взаимодействия 4-пиридинилбороновой кислоты с 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутаном, полученным на стадии b), с получением 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана,

d) взаимодействия 1-йодпропана с 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутаном, полученным на стадии c), с получением йодида 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфонил)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиридин-1-ия),

e) добавления восстанавливающего агента к йодиду 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфонил)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиридин-1-ия), полученному на стадии d), с получением 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана, и

f) гидрирования 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана, полученного на стадии e), гидрирующим агентом с получением Соединения 3.

В одном варианте, окисляющим агентом является перекись, предпочтительно, перекись водорода. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись водорода. В другом варианте, восстанавливающим агентом является боргидрид натрия. В другом варианте, гидрирующим агентом является водород.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 4, включающий стадии:

а) эпексидирования 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина эпексидирующим агентом с получением (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептан, и

б) нуклеофильного открытия эпексида (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептана со стадии а) с нуклеофилом с получением Соединения 4.

В одном варианте, эпексидирующим агентом является бромат натрия. В другом варианте, нуклеофилом является водород.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 5, включающий стадию взаимодействия придопида с перекисью с получением Соединения 5. В одном варианте, перекисью является перекись водорода.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 6, включающий стадию взаимодействия 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина с 1-хлор-2-метилпентана с получением Соединения 6.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 7, включающий стадии:

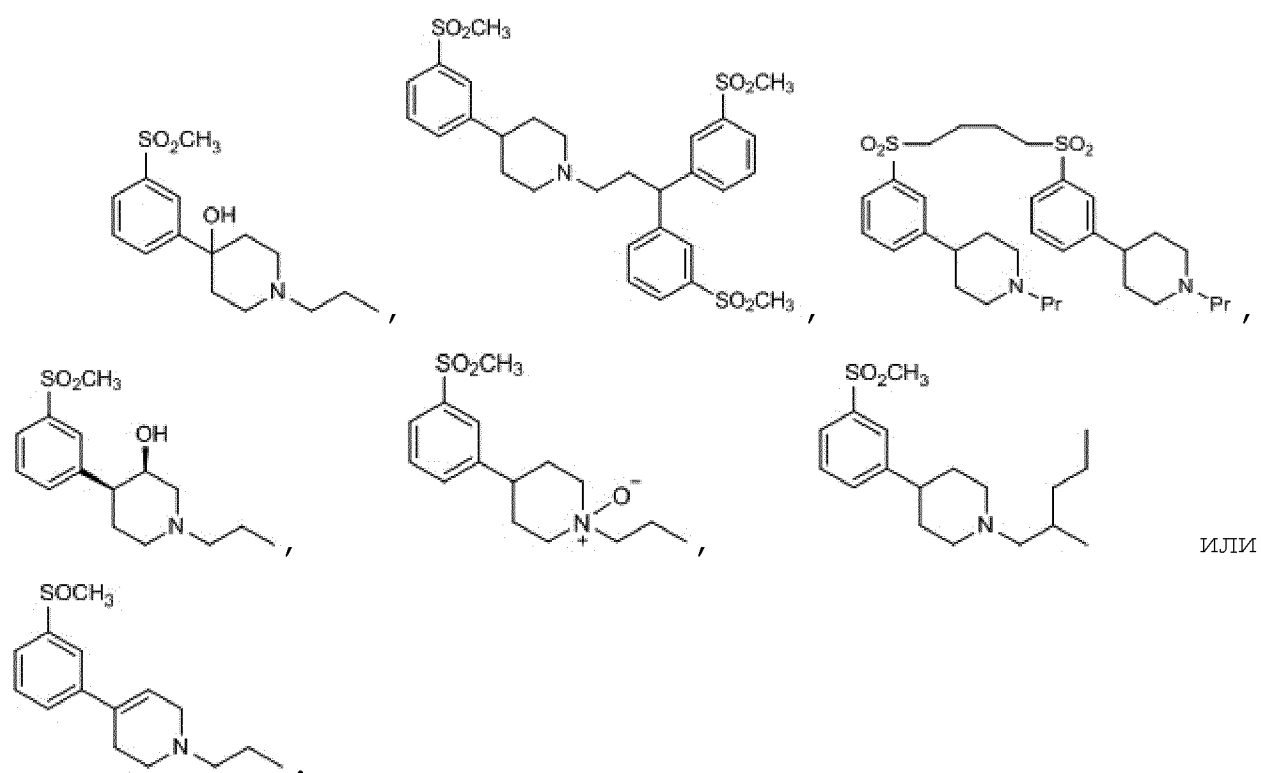
а) дегидратирования хлорида 4-гидрокси-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-1-ия дегидратирующим агентом с получением гидросульфата 4-(3-(метилтио)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ия,

б) окисления гидросульфата 4-(3-(метилтио)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ия со стадии б) окисляющим агентом с получением Соединения 7.

В одном варианте, дегидратирующим агентом является сильная

кислота, предпочтительно, серная кислота. В другом варианте, дегидратирующим агентом является сильная кислота. В другом варианте, дегидратирующим агентом является серная кислота. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись, предпочтительно, перекись водорода. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись водорода.

В данном изобретении также представлен способ тестирования того, содержит ли образец композиции, содержащей придопидин, нежелательную примесь, которая включает стадию определения того, содержит ли образец соединение, имеющее структуру:



В данном изобретении также представлен способ получения лекарственного продукта придопидина, включающий получение лекарственного вещества придопидина и смешивание лекарственного вещества придопидина с подходящими наполнителями с получением лекарственного продукта придопидина, где лекарственное вещество придопидина содержит:

i) количество Соединения 1 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) количество Соединения 2 в лекарственном веществе

придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) количество Соединения 3 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) количество Соединения 4 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) количество Соединения 5 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) количество Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина.

В одном варианте, способ также включает определение количества, по крайней мере, одного из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина. В другом варианте, способ также включает определение количества, по крайней мере, двух из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина. В другом варианте, способ также включает определение количества, по крайней мере, трех из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина. В другом варианте, способ также включает определение количества, по крайней мере, четырех из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина. В другом варианте, способ также включает определение количества, по крайней мере, пяти из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина. В другом варианте, способ также включает определение количества Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина. В другом варианте, способ также включает

тестирование стабильности образца лекарственного вещества придопидина до стадии определения количества, по крайней мере, одного из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина.

В изобретении также представлен способ получения лекарственного продукта придопидина для коммерческой продажи, включающий получение партии лекарственного продукта придопидина, которая содержит:

i) количество Соединения 1 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) количество Соединения 2 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) количество Соединения 3 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) количество Соединения 4 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) количество Соединения 5 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) количество Соединения 6 в партии лекарственного продукта придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина, и

получение партии лекарственного продукта придопидина для коммерческой продажи.

В одном варианте, способ также включает определение количества, по крайней мере, одного из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в партии лекарственного продукта придопидина. В другом варианте, способ также включает определение количества, по крайней мере, двух из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в партии лекарственного продукта

придопидина. В одном варианте, способ также включает определение количества, по крайней мере, трех из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в партии лекарственного продукта придопидина. В одном варианте, способ также включает определение количества, по крайней мере, четырех из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в партии лекарственного продукта придопидина. В одном варианте, способ также включает определение количества, по крайней мере, пяти из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в партии лекарственного продукта придопидина. В одном варианте, способ также включает определение количества Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в партии лекарственного продукта придопидина. В другом варианте, способ также включает тестирование стабильности образца партии лекарственного продукта придопидина до определения количества, по крайней мере, одного из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в образце партии лекарственного продукта придопидина.

В данном изобретении также представлен способ продажи лекарственного продукта придопидина, содержащего лекарственное вещество придопидина, включающий:

а) получение лекарственного продукта придопидина, где лекарственное вещество придопидина содержит:

i) количество Соединения 1 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) количество Соединения 2 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) количество Соединения 3 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) количество Соединения 4 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) количество Соединения 5 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) количество Соединения 6 в лекарственном веществе придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина; и

b) продажу лекарственного продукта придопидина, содержащего лекарственное вещество придопидина.

В данном изобретении также представлен способ продажи лекарственного продукта придопидина, включающий

a) получение лекарственного продукта придопидина, который содержит:

i) количество Соединения 1 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) количество Соединения 2 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) количество Соединения 3 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) количество Соединения 4 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) количество Соединения 5 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) количество Соединения 6 в лекарственном продукте придопидина, составляющее не более 0,15% площади Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина; и

b) продажу лекарственного продукта придопидина.

В данном изобретении также представлена примесь или ее соль для применения в качестве ссылочного стандарта для определения следов примесей в фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, где примесь выбирают из группы, включающей Соединение 1, Соединение 2,

Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 и Соединение 6.

В данном изобретении также представлен способ определения концентрации примеси в фармацевтической композиции, содержащей придопидин, где способ включает

- a) получение раствора образца из фармацевтической композиции,
 - b) получение раствора разбавителя, содержащего метанол и воду,
 - c) получение раствора стандарта, содержащего придопидин и раствор разбавителя,
 - d) получение раствора для разделения, содержащего придопидин и примесь,
 - e) получение буферного раствора растворением формиата аммония в воде и доведением до pH $9,0 \pm 0,10$ добавлением водного гидроксида аммония или муравьиной кислоты,
 - f) введение в ВЭЖХ раствора разбавителя, раствора для разделения, раствора стандарта и раствора образца,
 - g) проведение ВЭЖХ с применением УФ поглощения при 190–400 нм или 268 нм и смеси буферного раствора, метанола и воды в качестве подвижной фазы,
 - h) определение времени удержания (ВУ) и площадей пиков примесей в хроматограммах раствора образца, и
 - i) проведение количественной оценки примесей относительно соответствующих пиков в хроматограммах раствора образца,
- где примесью являются Соединение 1, Соединение 2, Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 или Соединение 6.

В данном изобретении также представлен способ определения концентрации примеси в фармацевтической композиции, содержащей придопидин, где способ включает

- a) получение раствора образца из фармацевтической композиции,
- b) получение раствора разбавителя, содержащего метанол и воду,
- c) получение раствора стандарта, содержащего примесь,
- d) получение раствора для разделения, содержащего

придопидин и примесь,

е) получение буферного раствора растворением формиата аммония в воде и доведением до pH $9,0 \pm 0,10$ добавлением водного гидроксида аммония или муравьиной кислоты,

ф) введение в ВЭЖХ раствора разбавителя, раствора для разделения, раствора стандарта и раствора образца,

г) проведение ВЭЖХ с применением УФ поглощения при 190–400 нм или 268 нм и смеси буферного раствора, метанола и воды в качестве подвижной фазы,

h) определение времени удержания (ВУ) и площадей пиков примесей в хроматограммах раствора образца, и

и) проведение количественной оценки примесей относительно соответствующих пиков в хроматограммах раствора стандарта,

где примесью являются Соединение 1, Соединение 2, Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 или Соединение 6.

В данном изобретении также представлен способ определения концентрации примеси в фармацевтической композиции, содержащейridoпидин и фармацевтически приемлемый носитель, где способ включает

а) получение раствора образца из фармацевтической композиции,

б) получение раствора разбавителя, содержащего метанол и воду,

с) получение раствора стандарта, содержащегоridoпидин и раствор разбавителя,

д) получение раствора для разделения, содержащегоridoпидин и примесь,

е) получение буферного раствора растворением формиата аммония в воде и доведением до pH $9,0 \pm 0,10$ добавлением водного гидроксида аммония или муравьиной кислоты,

ф) введение в ВЭЖХ раствора разбавителя, раствора для разделения, раствора стандарта и раствора образца,

г) проведение ВЭЖХ с применением УФ поглощения при 190–400 нм или 268 нм и смеси буферного раствора, метанола и воды в качестве подвижной фазы,

h) определение времени удержания (ВУ) и площадей пиков примесей в хроматограммах раствора образца, и

i) проведение количественной оценки примесей относительно соответствующих пиков в хроматограммах раствора образца,

где примесью являются Соединение 1, Соединение 2, Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 или Соединение 6.

В данном изобретении также представлен способ определения концентрации примеси в фармацевтической композиции, содержащей придопидин и фармацевтически приемлемый носитель, где способ включает,

a) получение раствора образца из фармацевтической композиции,

b) получение раствора разбавителя, содержащего метанол и воду,

c) получение раствора стандарта, содержащего примесь,

d) получение раствора для разделения, содержащего придопидин и примесь,

e) получение буферного раствора растворением формиата аммония в воде и доведением до pH $9,0 \pm 0,10$ добавлением водного гидроксида аммония или муравьиной кислоты,

f) введение в ВЭЖХ раствора разбавителя, раствора для разделения, раствора стандарта и раствора образца,

g) проведение ВЭЖХ с применением УФ поглощения при 190–400 нм или 268 нм и смеси буферного раствора, метанола и воды в качестве подвижной фазы,

h) определение времени удержания (ВУ) и площадей пиков примесей в хроматограммах раствора образца, и

i) проведение количественной оценки примесей относительно соответствующих пиков в хроматограммах раствора стандарта,

где примесью являются Соединение 1, Соединение 2, Соединение 3, Соединение 4, Соединение 5 или Соединение 6.

В данном изобретении также представлен способ лечения пациента, пораженного нейродегенеративным заболеванием или нейродегенеративным расстройством, включающий введение пациенту фармацевтической композиции.

В данном изобретении также представлен способ лечения пациента, пораженного болезнью Хантингтона, включающий введение пациенту фармацевтической композиции.

В данном изобретении также представлен способ утверждения партии фармацевтического продукта, содержащего придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для продажи, включающий:

а) определение количества, по крайней мере, одного из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6; и

б) утверждение партии для продажи, только если

i) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

iv) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) определено, что партия имеет не более 0,15% площади Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина.

В данном изобретении также представлен способ получения утвержденной фармацевтической композиции, содержащей придопидин, включающий:

а) получение партии лекарственного вещества придопидина;

б) определение количества, по крайней мере, одного из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6; и

с) получение фармацевтической композиции из партии, только если

определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

определено, что партия имеет не более 0,15% Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина.

В данном изобретении также представлен способ получения фармацевтической композиции, содержащей придопидин, включающий

a) получение партии лекарственного продукта придопидина;
b) проведение тестирования стабильности образца партии;
c) определение общего количества, по крайней мере, одного из Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6 в образце партии после тестирования стабильности методом ВЭЖХ; и

d) получение фармацевтической композиции из партии после тестирования стабильности, если образец партии после тестирования стабильности содержит:

i) не более 0,15% Соединения 1, по отношению к концентрации придопидина, или

ii) не более 0,15% Соединения 2, по отношению к концентрации придопидина, или

iii) не более 0,15% Соединения 3, по отношению к концентрации придопидина, или

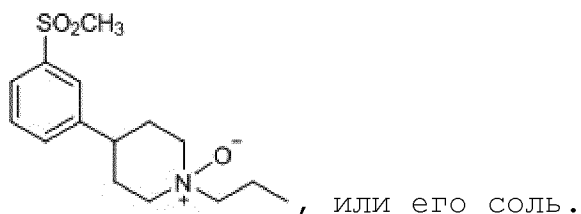
iv) не более 0,15% Соединения 4, по отношению к концентрации придопидина, или

v) не более 0,15% Соединения 5, по отношению к концентрации придопидина, или

vi) не более 0,15% Соединения 6, по отношению к концентрации придопидина.

В одном варианте, способ также включает стадию e) продажи партии, если на стадии d) партию утверждают для продажи.

В данном изобретении также представлено выделенное соединение, имеющее структуру:



Каждый вариант, описанный здесь, рассматривается как применяемый к каждому из других описанных вариантов. Таким образом, все сочетания различных вариантов, описанных здесь, включены в объем данного изобретения.

Например, элементы, указанные в вариантах упаковки и фармацевтической композиции, могут применяться в вариантах способа и применения, описанных здесь.

ТЕРМИНЫ

В данном описании и если не указано иначе, каждый из представленных ниже терминов имеет определение, указанное ниже.

В данном описании, "придиопидин" означает основание придопидина или его фармацевтически приемлемую соль, включая гидрохлорид придопидина. Предпочтительно, в любых вариантах данного изобретения, как описано, придопидин имеет форму гидрохлорида.

В данном описании, "лекарственное вещество" относится к активному ингредиенту в лекарственном продукте или к композиции, содержащей активный ингредиент до того, как ее превращают в лекарственный продукт, который обеспечивает фармакологическую активность или другой прямое действие при диагностике, лечении, смягчении, лечении или профилактике заболевания, или влияет на структуру или любую функцию тела человека или животного.

В данном описании, "лекарственный продукт" относится к составленной или конечной лекарственной форме, содержащей лекарственное вещество, а также, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

В данном описании, "выделенным" соединением является соединение, выделенное из неочищенной реакционной смеси после положительного акта выделения. Акт выделения включает отделение соединения от других известных компонентов неочищенной реакционной смеси, с некоторыми примесями, неизвестными

побочными продуктами и остаточными количествами других известных компонентов неочищенной реакционной смеси, которые позволительно составлять. Очистка является примером положительного акта выделения.

В данном описании, "тестирование стабильности" относится к тестам, проводимым в определенные интервалы времени и в различных условиях окружающей среды (например, температуры и влажности) для того, чтобы посмотреть, разлагается ли, и до какой степени, лекарственный продукт при превышении указанного срока годности. Конкретные условия и время тестирования таковы, что они усиливают условия, в которые предположительно попадает лекарственное средство в течение срока действия. Например, подробные требования к тестированию стабильности для готовых фармацевтических средств кодифицированы в 21 C.F.R 211,166, полное содержание которой включено сюда в качестве ссылки.

В данном описании, "около" в контексте численного значения или интервала, означает $\pm 10\%$ от численного значения или указанного интервала.

В данном описании, "приблизительно" в контексте численного значения или интервала, означает $\pm 5\%$ от численного значения или указанного интервала.

В данном описании, "количество" соединения, измеренное в миллиграммах, означает миллиграммы соединения, присутствующие в препарате, независимо от формы препарата. "Количество соединения, составляющее 40 мг" означает то, что количество соединения в препарате составляет 40 мг, независимо от формы препарата. Таким образом, когда форма содержит носитель, масса носителя, необходимого для обеспечения дозы 40 мг соединения, будет больше 40 мг из-за присутствия носителя.

В данном описании, "лечить" и "лечение" включает, например, ингибирование, регрессию или стаз заболевания, расстройства или состояния. "Уменьшение интенсивности" или "облегчение" заболевания или состояния в данном описании означает ослабление или уменьшение симптомов этого заболевания или состояния.

"Ингибирование" развития заболевания или осложнения заболевания у пациента в данном описании означает предотвращение или снижение развития заболевания и/или осложнения заболевания у пациента.

"Введение пациенту" означает подачу, отпуск или нанесение лекарственных средств, лекарственных препаратов или лечебных средств пациенту для облегчения, лечения или снижения симптомов, связанных с состоянием, например, патологическим состоянием.

Лекарственное вещество в соответствии с данным изобретением, например, гидрохлорид придопидина, может вводиться в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, добавками, наполнителями или носителями (все вместе названо здесь фармацевтически приемлемым носителем), подходящим образом выбранными с учетом предполагаемой формы введения и в соответствии с обычными фармацевтическими практиками. Капсулы или таблетки могут содержать подходящие связующие агенты, смазывающие агенты, разрыхляющие агенты, разбавители, красящие агенты, антислеживающие агенты и вещества, понижающие температуру замерзания.

Стандартная лекарственная форма соединений, применяемых в способе в соответствии с данным изобретением, может содержать одно соединение или их смесь с дополнительными терапевтическими агентами.

"Доза" или "стандартная лекарственная форма" придопидина, измеренная в миллиграммах, относится к миллиграммам гидрохлорида придопидина, присутствующего в препарате, независимо от формы препарата. Стандартная лекарственная форма может содержать одно соединение или смесь соединений. Стандартная лекарственная форма может быть приготовлена для пероральных лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки и гранулы. Например, "доза" или "стандартная лекарственная форма" придопидина может составлять 22,5, 45 или 67,5 мг.

В данном описании, "фармацевтически приемлемым" компонентом является такой, который подходит для применения у человека и/или животных, не вызывая нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция) с разумным

соотношением польза/риск.

Данное изобретение также включает все изотопы атомов, имеющих в соединениях, описанных здесь, включая примеси. Изотопы включают атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера, и без ограничений, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

В данном описании, "предел обнаружения" для аналитического метода, применяемого при скрининге или тестировании присутствия соединения в образце, является порогом, ниже которого соединение в образце не может быть определено применяемым аналитическим методом. Пределы обнаружения данного метода ВЭЖХ для определения примеси в образце, содержащем придопидин, могут варьироваться в зависимости от метода и определяемой примеси или примесей. Например, предел обнаружения типового метода ВЭЖХ для определения Соединений 1, 2, 4, 5 и 6 составляет 0,01% площади, и предел обнаружения для определения Соединения 3 составляет 0,03% площади.

В данном описании, "предел количественного определения" для аналитического метода, применяемого при скрининге или тестировании присутствия соединения в образце, представляет собой порог, ниже которого соединение в образце не может быть количественно определено применяемым аналитическим методом. Пределы количественного определения для данного метода ВЭЖХ для определения примеси в образце, содержащем придопидин, могут варьироваться в зависимости от определяемой примеси или примесей. Например, предел количественного определения типового метода ВЭЖХ для количественного определения Соединений 1, 4, 5 и 6 составляет 0,04% площади, и предел количественного определения для Соединения 3 составляет 0,05% площади. Предел количественного определения для Соединения 2 составляет 0,05% площади.

Характеристика соединения относится к любому качеству, которое демонстрирует соединение, например, пики времени удержания, определенные ^1H ядерной магнитной спектроскопией, масс

спектроскопией, инфракрасной, ультрафиолетовой или флуоресцентной спектрофотометрией, газовой хроматографией, тонкослойной хроматографией, высокоэффективной жидкостной хроматографией, элементным анализом, тестом Эймса, растворение, стабильность и любое другое качество, которое может быть определено аналитическим методом. Как только характеристики соединения становятся известны, информация может быть использована, например, для скрининга или тестирования присутствия соединения в образце.

В данном описании, "НВЧ" означает не более чем. В данном описании, "МЧ" означает менее чем.

Количество примесей измеряют ВЭЖХ с обращенной фазой, если не указано иначе.

В данном описании, термин "эффективное количество" относится к количеству компонента, которое является достаточным для получения желаемой терапевтической реакции без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергическая реакция) с разумным соотношением польза/риск при применении в способе в соответствии с данным изобретением, т.е. терапевтически эффективному количеству. Конкретное эффективное количество варьируется в соответствии с такими факторами, как конкретное лечимое состояние, физическое состояние пациента, тип лечимого млекопитающего, длительность лечения, природа сопутствующей терапии (если имеется) и конкретные применяемые композиции и структура соединений и их производных.

В данном описании, "получение лекарственного продукта для коммерческой продажи" означает действия, предпринимаемые для получения для коммерческой продажи. Примеры включают, но не ограничены ими, окрашивание, кодирование, штамповка, упаковка лекарственного продукта.

Понятно, что если дан интервал параметра, все целые числа в пределах этого интервала и их десятичные доли, также представлены в данном изобретении. Например, "20-40 мг" включают 20,0 мг, 20,1 мг, 20,2 мг, 20,3 мг, и т.д., вплоть до 40,0 мг.

Фармацевтически приемлемые соли

Активные соединения для применения в соответствии с данным изобретением могут быть представлены в любой форме, подходящей для предполагаемого введения. Подходящие формы включают фармацевтически (т.е. физиологически) приемлемые соли и пре- или пролекарства в соответствии с данным изобретением.

Примеры фармацевтически приемлемых аддитивных солей включают, без ограничений, не токсичные неорганические и органические кислотно-аддитивные соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, фумарат, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, миндалят, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат, толуол-п-сульфонат и подобные. Такие соли могут быть получены методами, хорошо известными и описанными в данной области техники.

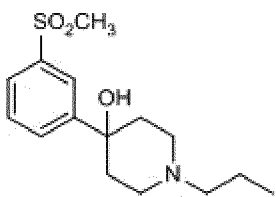
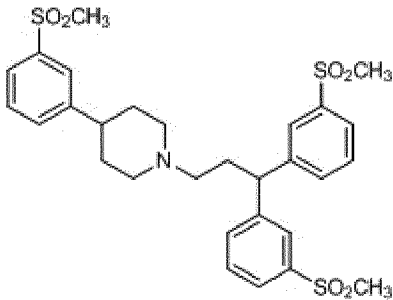
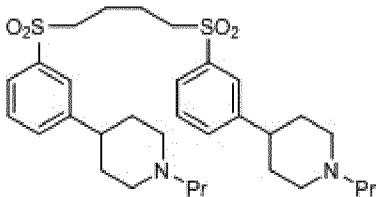
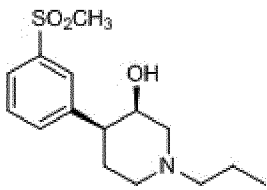
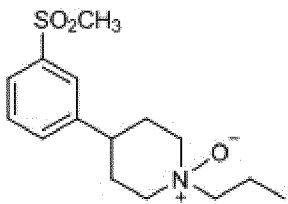
Фармацевтические композиции

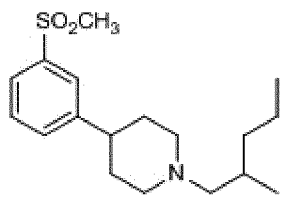
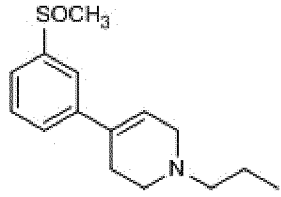
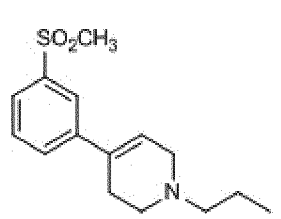
Хотя соединения для применения в соответствии с данным изобретением могут вводиться в форме неочищенного соединения, предпочтительно вводить активные ингредиенты, необязательно в форме физиологически приемлемых солей, в фармацевтической композиции вместе с одним или более адъювантами, наполнителями, носителями, буферами, разбавителями и/или другими обычными фармацевтическими добавками.

В одном варианте, в изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие активные соединения или их фармацевтически приемлемые соли или производные вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, поэтому, и необязательно, другие терапевтические и/или профилактические ингредиенты известны и применяются в данной области техники. Носитель (и) должны быть "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и отсутствия вреда для реципиента.

В таблице 1 показаны структуры Соединений 1-8.

Таблица 1

Соединение 1	Потенциальная примесь в придопидине.		4-(3-(метилсульфо нил) фенил) - 1- пропилпипери дин-4-ол
Соединение 2	Потенциальная примесь в придопидине.		1-(3,3- бис(3-(метилсульфо нил) фенил) пр опил) -4-(3-(метилсульфо нил) фенил) пи перидон
Соединение 3	Потенциальная примесь в придопидине.		1,4-бис((3-(1- пропилпипери дин-4- ил) фенил) сул ьфонил) бутан
Соединение 4	Потенциальная примесь в придопидине.		(3R, 4S) -4-((3-(метилсульфо нил) фенил) - 1- пропилпипери дин-3-ол
Соединение 5	Потенциальная примесь в придопидине.		1-оксид 4-((3-(метилсульфо нил) фенил) - 1- пропилпипери дина

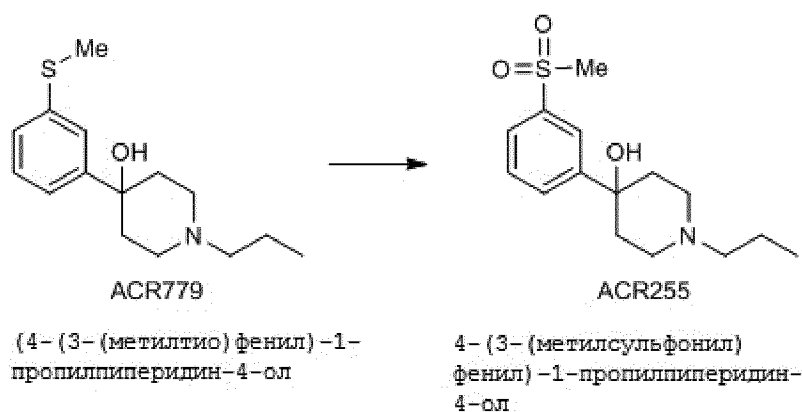
Соединение 6			1-(2-метилпентил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин
Соединение 7			4-(3-(метилсульфинил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
Соединение 8			4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин

Это изобретение будет более понятно при прочтении подробного описания экспериментов, которое представлено ниже, но специалист в данной области техники легко поймет, что описанные подробно конкретные эксперименты являются только иллюстративными для данного изобретения, которое более полно описано в формуле изобретения, представленной ниже.

Подробное описание экспериментов

Примеры

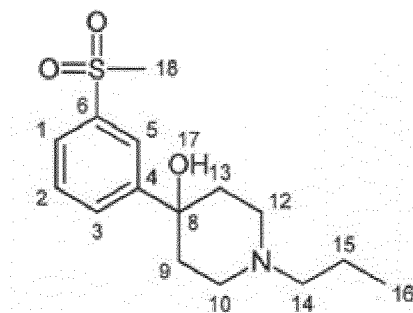
Пример 1 – Получение Соединения 1 (4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-4-ол)



К суспензии хлорида 4-гидрокси-4-(3-(метилтио)фенил)-1-пропилпиперидин-1-ия (140 г, 348 ммоль) в 710 мл воды добавляют 1,5 г дигидрата вольфрамата натрия, и смесь нагревают до 45°C. 102 мл 33% H₂O₂ добавляют в течение 20 мин при 45-55°C. Суспензия растворяется после добавления 20 мл. Затем раствор перемешивают при 48-51°C в течение 30 мин, после чего ВЭЖХ показывает отсутствие исходного материала и два новых пика, один при ВУ 2,68 мин (82,3%) и другой при ВУ 3,66 мин (11,8%). После дополнительного перемешивания в течение 2 ч и 45 мин ВЭЖХ показала, что пик при ВУ 2,68 мин понизился до 7,5%, и пик при ВУ 3,66 мин повысился до 88,5%. Через еще 45 мин смесь охлаждают до 20°C, и в реакционную смесь добавляют 500 мл толуола и 150 мл 5М NaOH. После перемешивания в течение 5 мин, смесь выливают в делительную воронку. Растворимость продукта в толуоле является низкой. Большая часть продукта оседает в виде очень вязкой жидкости на дне. Водную фазу (и основную часть продукта) отделяют, толуольную фазу промывают последовательно 5% раствором Na₂SO₃ и насыщенным раствором соли и сушат на MgSO₄. Водную фазу экстрагируют 500 мл ДХМ. Органическую фазу отделяют и промывают последовательно 5% раствором Na₂SO₃ и водой и сушат на MgSO₄. Оба экстракта концентрируют на роторном испарителе. 500 мл гептана добавляют к обоим остаткам, и суспензии перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадки фильтруют, промывают гептаном и сушат. Из ДХМ экстракта получают 83,8 г белого порошка, чистота по ВЭЖХ 98,8%, ¹H-ЯМР анализ 97,9%. (Из толуольного экстракта получают 13,7 г белого порошка, чистота по

ВЭЖХ 98,0%) .

ЯМР идентификационный анализ Соединения 1



Соединение 1:

Данные, представленные в таблицах 2 и 3, определяют с применением образца 78,95 мг Соединения 1, растворителя 0,55 мл ДМСО- D_6 , 99,9% атом D и используют инструмент Bruker Avance III 400 МГц.

Таблица 2: Отнесение 1H ЯМР^{a,c}

1H сдвиг (ч/млн)	Интеграл	Мульти- плетность	Отнесение	КС кросс- пики	ГМК кросс- пики
8,07	1	т, $J=1,7$ Гц	H5	H1 ^b , H3 ^b	C1, C3, C4 ^b , C6 ^b , C8
7,82	1	д, $J=7,9$ Гц	H3	H2, H5 ^b	C1, C4 ^b , C5, C8
7,79	1	д, $J=7,9$ Гц	H1	H2, H5 ^b	C3, C4 ^b , C5
7,59	1	т, $J=7,9$ Гц	H2	H1, H3	C3, C4, C5 ^b , C6, C8 ^b
5,08	1	с	H17	–	C8, C9, C13
3,21	3	с	H18	–	C6 ^b
2,67	2	д, $J=11,5$ Гц	H10, H12	H10, H12, H13, H9	C8 ^b , C9 ^b , C10, C12, C13 ^b
2,37	2	т, $J=11,6$ Гц	H10, H12	H10, H12, H13, H9	C8 ^b , C9 ^b , C10, C12, C13 ^b , C14

2,28	2	т, J=7,3 Гц	H14	H15	C10, C12. C15, C16
1,97	2	дт, J=12,5 и 4,1 Гц	H9, H13	H10, H12, H13, H9	C9, C10, C12, C13
1,60	2	д, J=12,8 Гц	H9, H13	H10, H12, H13, H9	C8, C9, C13
1,46	2	гекс, J=7,5 Гц	H15	H14, H16	C14, C15
0,87	3	т, J=7,5 Гц	H16	H15	C14, C15

^a Отнесение основано на шаблоне образования пар сигналов, констант сочетания и химических сдвигов.

^b Слабый сигнал.

^c Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (2,5 ч./млн.).

Таблица 3: Отнесение ¹³C ЯМР^{a,b}

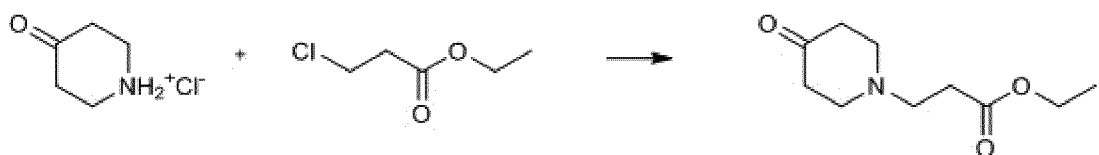
¹³ C сдвиг (ч./млн.)	Отнесение		¹³ C Сдвиг (ч./млн.)	Отнесение
151,9	C4		60,2	C14
140,6	C6		49,0	C10, C12
130,1	C3		43,6	C18
129,0	C2		38,0	C9, C13
124,9	C1		19,8	C15
123,3	C5		12,0	C16
70,0	C8			

^a Отнесение основано на химических сдвигах и ¹H-¹³C сочетаниях, полученных в ГСОПГ и ГМК экспериментах.

^b Спектр выверяется пиком растворителя (39,54 ч./млн.)

Пример 2 – Получение Соединения 2 (1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)пропил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин)

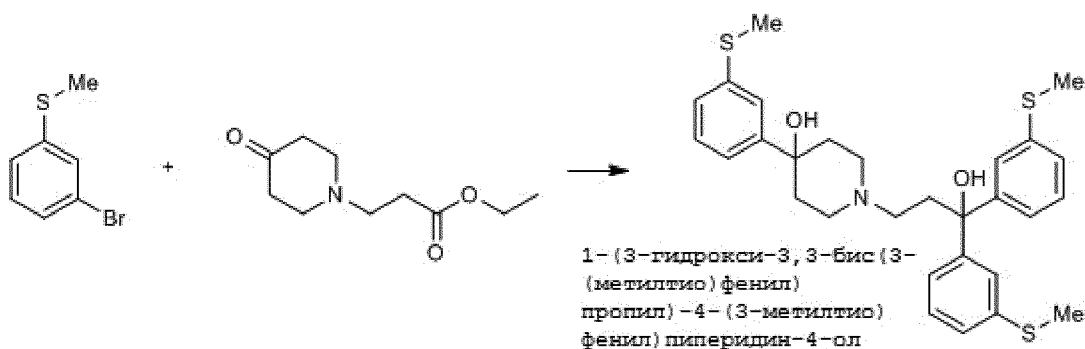
Получение этил 3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноата (исходный материал для Соединения 2)



3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноат

Этанол (1550 мл) выливают в 4-литровую трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную верхней мешалкой, затем добавляют 125 г (814 ммоль, 1 экв.) моногидрата 4-пиперидона и 225 г (1628 ммоль, 2 экв.) карбоната калия. Добавляют этил 3-хлорпропаноат (111 г, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, после чего ВЭЖХ показывает, что продукт достиг только 10% площади. Добавляют еще 0,5 экв. K_2CO_3 (56,2 г) и перемешивание продолжают при 24°C. После 45 ч суммарно продукт достигает 86% площади (ВЭЖХ). Добавляют еще 0,2 экв. K_2CO_3 и реакционную смесь перемешивают в течение еще 4,5 ч при 35°C после чего ВЭЖХ показывает 96% площади продукта. Смесь фильтруют через фильтр из спеченного стекла, промывают 200 мл этанола и концентрируют в вакууме до 156 г желтого масла, которое дистиллируют в вакууме 2 мм рт. ст. на бане 156°C. Основная фракция дистиллируется при 120°C с получением 97,8 г (60%) 99,3% площади (ВЭЖХ).

Получение 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола (Соединение 2, 1-е промежуточное соединение)

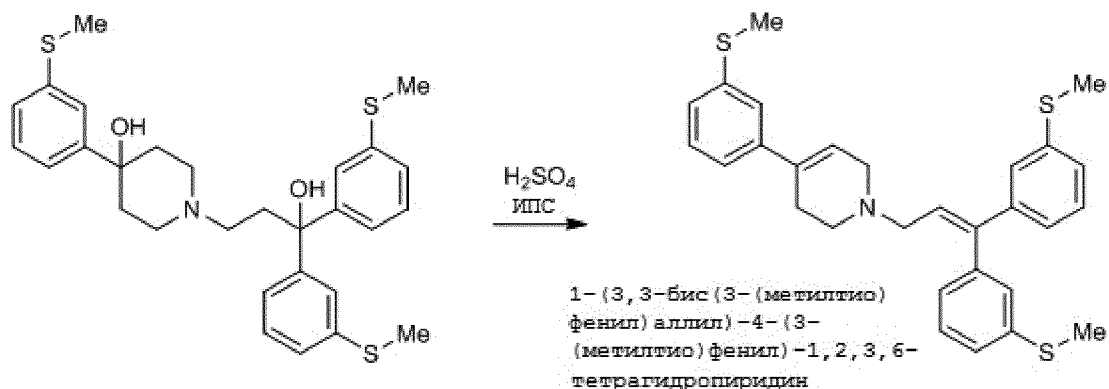


1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ол

3-Бромтиоанизол (170,3 г; 0,84 моль, 3,2 экв.) и ТГФ (700 мл) загружают в 2-литровую колбу, перемешиваемую под азотом, и охлаждают на сухой бане лед/ацетон до -74°C. Добавляют раствор н-гексиллития в гексане (2,3 М; 237,4 г; 0,77 моль, 3,0 экв.), и реакционная смесь становится слегка желтоватой. Перемешивание

продолжают в течение еще 30 мин при -74°C . Раствор этил 3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноата (50,2 г; 0,26 моль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляют в течение 1 ч 15 мин к реакционной смеси, и перемешивание продолжают в течение еще 30 мин при -74°C с получением прозрачного желтого раствора. Охлаждение останавливают, и реакционную смесь нагревают до -40°C . Раствор HCl (33%; 90 г, 0,82 моль, 3,1 экв.) в воде (100 мл) добавляют по каплям в течение 20 мин с получением светло-желтой эмульсии при $+8^{\circ}\text{C}$. Светло-желтую органическую фазу отделяют, промывают водой (3×200 мл) и дважды экстрагируют водной HCl (33% HCl 40 г/300 мл воды) с получением нижней желтой фазы (234 г). Органическую верхнюю светлую фазу выпаривают вплоть до 159 г раствора, и осадок, полученный во время концентрации, фильтруют с получением 19,1 г желтого липкого осадка. Осадок объединяют с нижней желтой фазой, добавляют метанол (50 мл) и ТГФ (200 мл) и дистиллируют (67°C , 248 г дистиллировано). Добавляют гептан (200 мл), две жидкие фазы перемешивают в течение 20 мин при 40°C и охлаждают до КТ. Верхнюю гептановую фазу отбрасывают и добавляют воду (200 мл) к вязкому желтому остатку. После остановки перемешивания и декантирования бесцветной воды получают 182 г очень вязкого светло-желтого остатка (ВЭЖХ: 82% площади).

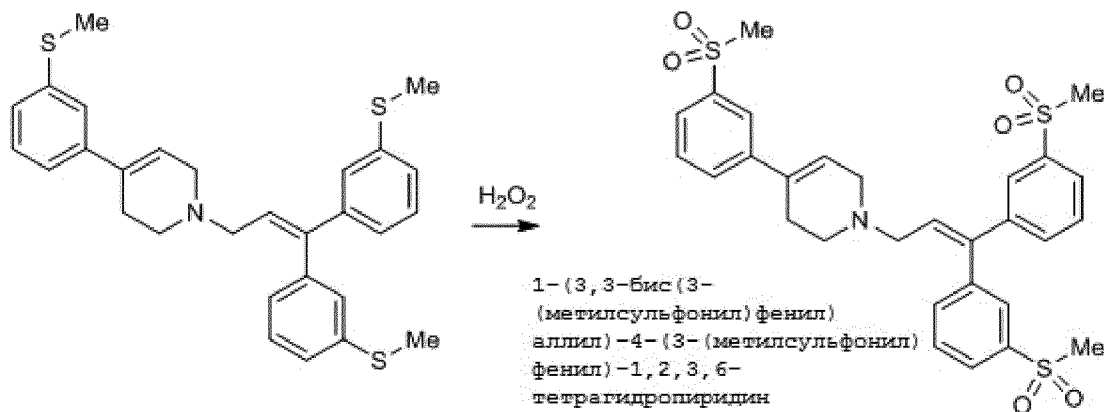
Получение	1-(3,3-бис(3-(метилтио)фенил)аллил)-4-(3-(метилтио)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (Соединение 2, 2-е промежуточное соединение)
-----------	---



В вязкий светло-желтый остаток добавляют 2-пропанол (200 мл) и реакционную смесь дистиллируют при атмосферном давлении с получением 200 мл азеотропного дистиллята, с получением темно-

желтого масла, в которое добавляют метанол (50 мл), 2-пропанол (350 мл) и конц. серную кислоту (36,5 г, 0,35 моль, 1,35 экв.). Реакционную смесь нагревают в течение 26 часов (температура смеси 81–84°C, температура пара 79°C) и собирают около 440 мл дистиллята. В конце температура достигает 87°C и реакционная смесь пенится. После охлаждения добавляют толуол (100 мл) и воду (200 мл), и реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником (87°C). Нагревание останавливают, и после охлаждения формируются три фазы. Нижнюю масляную фазу промывают водой (2×200 мл) и концентрируют вакуумной дистилляцией с получением темно-желтого вязкого остатка. Добавляют воду (300 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают до 40°C и водную фазу декантируют с получением около 200 г оранжевой мутной жидкости (ВЭЖХ: 82% площади), которую применяют на следующей стадии.

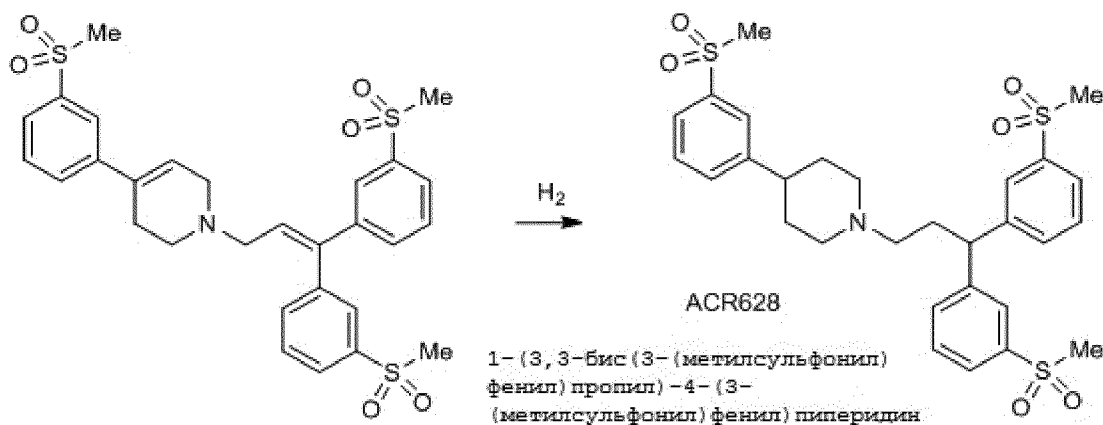
Получение 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (Соединение 2, 3-е промежуточное соединение)



К 200 г оранжевой мутной жидкости с предыдущей стадии добавляют 500 мл воды, дигидрат вольфрата натрия (2 г, 6 ммоль) и концентрированную серную кислоту (20 мл). Смесь нагревают до 35°C и добавляют 33% H_2O_2 по каплям в течение 1 ч, во время чего желтая вязкая масса на бане колбы медленно растворяется и температура повышается до 55°C, затем медленно снижается до 42°C. Реакционную смесь нагревают до 50°C в течение 2 ч и добавляют еще 32 г 33% H_2O_2 . Реакцию продолжают в течение еще 4 ч при 50°C и

добавляют дополнительные 20 г 33% H_2O_2 . Через 2 ч реакционную смесь охлаждают (25°C) и подщелачивают до pH 12 50% раствором NaOH. Добавляют воду (300 мл), и через 20 мин механического перемешивания удаляют. Добавляют еще 200 мл воды, перемешивают механически в течение 20 мин и удаляют с получением 158,2 г очень вязкой желтой массы (ВЭЖХ: 75,4% площади). Эту массу нагревают в течение 30 мин 4 раза с бутанолом (200 мл при 95°C , 200 мл при 100°C , 400 мл при 100°C и 700 мл при 114°C) и дважды уксусной кислотой (8 мл и 250 мл при 95°C) с получением светло-коричневого масла, которое применяют на следующей стадии (114,9 г, ВЭЖХ: 89% площади).

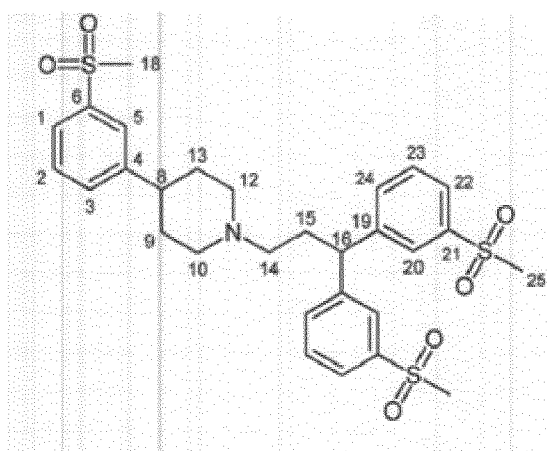
Получение 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)пропил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина (Соединение 2)



Светло-коричневое масло с предыдущей стадии (114,9 г, ВЭЖХ: 89% площади) добавляют в 2-литровый автоклав с 550 мл уксусной кислоты и катализатором 10% Pd/C (25 г, 23,5 ммоль). Вводят водород (120 ф/д²) и реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 16 ч. После охлаждения катализатор фильтруют, промывают уксусной кислотой (50 мл) и прозрачный желтоватый фильтрат концентрируют в вакууме с получением 134 г коричневого вязкого остатка (ВЭЖХ: 82% площади). Добавляют воду (300 мл), подщелачивают (40% NaOH, pH>12) и экстрагируют 120 мл дихлорметаном и, после концентрации, получают 77,2 г коричневой липкой массы (ВЭЖХ: 83% площади). Остаток обрабатывают бутанолом (5×100мл, 95°C), охлаждают, и бутанольную фазу над водной фазой фильтруют. Получают всего 74,9 г твердой фазы, которую растворяют в 200 мл ацетона, и прозрачный желтый раствор

выпаривают с получением 70,1 г темно-желтого прозрачного вязкого раствора. Остаток обрабатывают гептаном (2×100мл, 95°C), охлаждают и декантируют. После выпаривания на роторном испарителе получают бледно-желтое пенистое твердое вещество (65,1 г, ВЭЖХ: 84% площади). Твердое вещество растворяют в 200 мл дихлорметана, добавляют 85 г двуокиси кремния, и смесь выпаривают и загружают в 1,32 кг колонку с силикагелем, которую элюируют дихлорметаном с 0,5–3,0% метанола и 0,5% триэтиламина. Соединение 2 выделяют с получением 25,8 г, ВЭЖХ: 93,2% площади, ¹H-ЯМР анализ: 91,2%.

ЯМР анализ идентичности Соединения 2



Соединение 2:

Данные, представленные в таблицах 4 и 5, определяют с применением образца 62,03 мг Соединения 2, растворителя 0,6 мл CDCl₃, 99,8% атом D и инструментом является Bruker Avance III 400 МГц.

Таблица 4: Отнесение ¹H ЯМР^{a,c}

¹ H сдвиг (ч/млн)	Интеграл	Мульти- плетность	Отнесение	КС кросс- пики	ГМК кросс- пики
7,87	2	c	H20	H22 ^b , H24 ^b	C16, C21 ^b , C22, C24
7,72– 7,80	4	m	H1, H5, H22	H2, H23	C1, C3, C5, C8, C20, C24
7,47–	6	m	H2, H3,	H1, H3,	C1, C4,

7,56			H23, H24	H20, H22	C5, C6, C8, C16, C19, C21, C20, C22, C24 ^b
4,33	1	т, J=7,1 Гц	H16	H15	C14 ^b , C15, C19, C20, C24
3,05	9	с	H18, H25	–	–
2,94	4	д, J=11,5 Гц	H10, H12	H10, H12, H9, H13	C8, C9 ^b , C10, C12, C13 ^b
2,53– 2,62	1	м	H8	H9, H13	C3 ^b , C4, C5 ^b , C9, C13, C10 ^b , C12 ^b
2,24– 2,34	4	м	H14, H15	H16	C10, C12, C14, C15, C16, C19
2,02	2	т, J=11,5 Гц	H10, H12,	H10, H12, H9, H13	C8, C9 ^b , C10, C12, C13 ^b , C14
1,72– 1,85	4	м	H9, H13	H8, H10, H12	C4 ^b , C8, C9, C10 ^b , C12 ^b , C13

^a Отнесение основано на шаблоне образования пар сигналов, констант сочетания и химических сдвигов.

^b Слабый сигнал.

^c Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (7,28 ч./млн.).

Таблица 5: Отнесение ¹³C ЯМР^{a,b}

¹³ C сдвиг (ч./млн.)	Отнесение		¹³ C Сдвиг (ч./млн.)	Отнесение
148,0	C4		125,6	C5
145,5	C19		125,2	C1

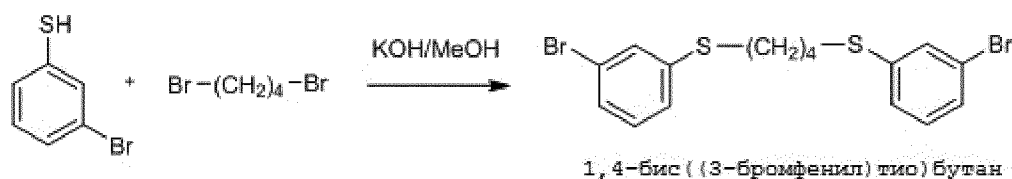
141,0	C21		55,9	C14
140,6	C6		54,0	C10, C12
133,2	C24		48,2	C16
132,3	C3		44,51	C18
129,9	C23		44,48	C25
129,5	C2		42,4	C8
126,7	C20		32,3	C9, C13
125,7	C22		31,8	C15

^a Отнесение основано на химических сдвигах и ¹H-¹³C сочетаниях, полученных в ГСОПГ и ГМК экспериментах.

^b Спектр выверяется пиком растворителя (77,16 ч./млн.)

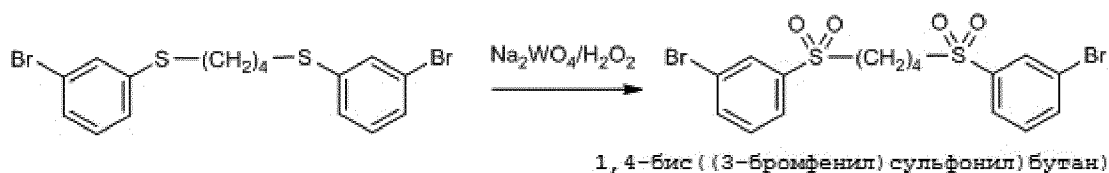
Пример 3 - Получение Соединения 3 (1,4-бис((3-(1-пропилпиперидин-4-ил) фенил) сульфонил) бутан)

Получение 1,4-бис((3-бромфенил) тио) бутана (Соединение 3, 1-е промежуточное соединение)



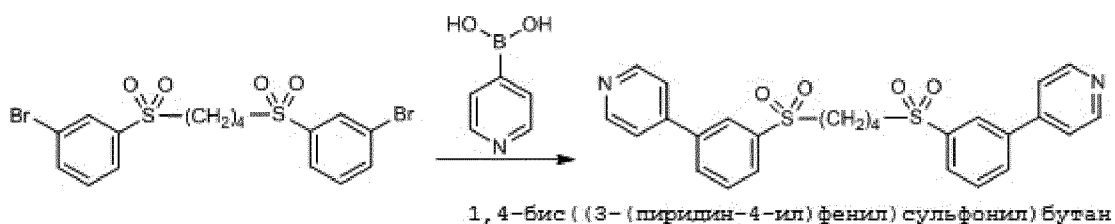
КОН (56,2 г) добавляют в метанол (1200 мл) в течение 15 мин. Прозрачный раствор охлаждают на водяной бане до 0°C. Добавляют раствор 3-бромтиофенола (150,2 г, 0,79 моль) в метаноле (200 мл) в течение 50 мин, сохраняя температуру 1-3°C. Добавляют раствор 1,4-дибромбутана (86,5 г; 0,40 моль) в метаноле (150 мл) в течение 40 мин с получением желтой мутной смеси. После перемешивания в течение дополнительных 4 часов реакционная смесь становится мутной, и ее перемешивают в течение еще 20 ч при 25°C. Суспензию фильтруют и промывают водой (3×100 мл) и метанолом (2×100 мл) с получением 239 г влажного белого твердого вещества, которое сушат до 163,6 г (94,6% выход, ВЭЖХ: 97,9%).

Получение 1,4-бис((3-бромфенил) сульфонил) бутана (Соединение 3, 2-е промежуточное соединение)



К раствору 1,4-бис-(3-бромфенилтио)бутана (155,0 г, 0,358 моль) в уксусной кислоте (1500 мл) добавляют дигидрат вольфрамата натрия (2,5 г, 0,0075 моль), и суспензию нагревают на водяной бане до 45°C. По каплям добавляют 50% H₂O₂ (300 мл, 5,28 моль) в реакционную смесь в течение 3,5 ч, сохраняя температуру 45–55°C. Реакционную смесь перемешивают в течение еще 3 ч при 45°C и 16 ч при 23°C. Беловатую суспензию фильтруют, промывают водой (3×200 мл) и сушат на воздухе с получением 179,6 г (99% выход неочищенного продукта, ВЭЖХ: 92,2% продукта, 7,1% побочного продукта). Неочищенный продукт (175 г) добавляют в толуол (1400 мл) и нагревают до >85°C для дистилляции. Дистилляцию останавливают, когда вода больше не дистиллируется (180 мл толуола и 10 мл воды). Прозрачную реакционную смесь охлаждают и фильтруют после перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды. Яркие бесцветные кристаллы промывают (150 мл толуола) и сушат с получением 156,1 г продукта (86,7% выход, ВЭЖХ: продукт 96,0%, основной побочный продукт 3,5%).

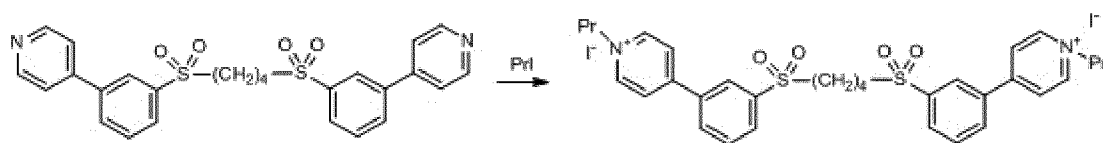
Получение 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана
(Соединение 3 3-е промежуточное соединение)



К раствору 1,4-бис-(3-бромфенил)сульфонил)бутана (92,0 г, 185 ммоль) и бутанола (1,0 л) добавляют 4-пиридинилбороновую кислоту (75,0 г, 610 ммоль), карбонат калия (172 г, 1,24 моль) и катализатор транс-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (2,0 г; 2,8 ммоль). Фиолетовую суспензию нагревают при перемешивании под азотом до 90–95°C в течение 1 ч. Реакционная смесь становится коричневой, и нагревание продолжают в течение более 4 ч.

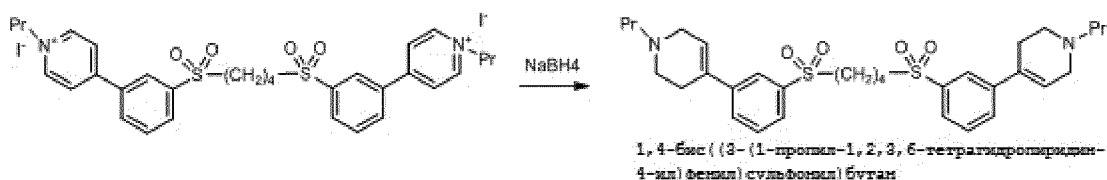
Добавляют еще 4-пиридинилбороновую кислоту (3,5 г, 28 ммоль), и реакционную смесь нагревают вплоть до 100°C в течение 1 ч. Нагревание останавливают, добавляют воду (600 мл) и температуру резко снижают до 60°C. Полученную темно-серую суспензию перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды и фильтруют (медленно). Фильтровальную лепешку промывают водой (100 мл) с получением 153 г влажного твердого вещества, которое суспендируют в горячем ацетоне (2×1 л, 50°C). Затем твердое вещество суспендируют с 0,5 л воды при 65°C, затем 2×1 и суспензии ацетона. Раствор в ацетоне объединяют и концентрируют на роторном испарителе с получением 90,3 г бледно-желтого твердого вещества (выход: 91%, ВЭЖХ: 91,8% площади).

Получение йодид 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфонил) бис(3,1-фенилен)) бис(1-пропилпиридин-1-ия) (Соединение 3 4-е промежуточное соединение)



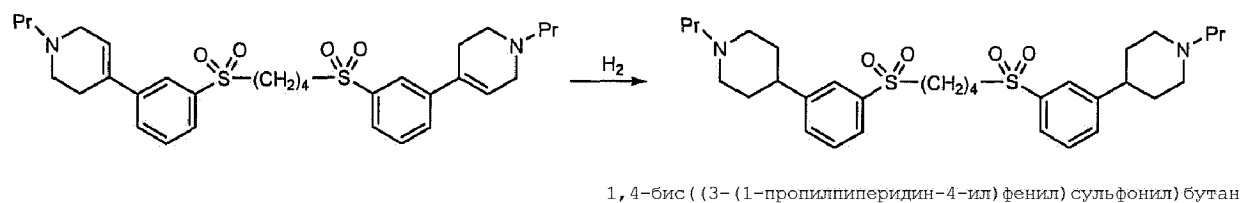
К раствору 1,4-бис-((3-(пиридин-4-ил) фенил) сульфонил) бутана (85,8 г, 160 ммоль) и бутанола (450 мл) добавляют 1-йодпропан (91,7 г, 540 ммоль). Перемешиваемую смесь нагревают вплоть до 90-95°C в атмосфере азота и выдерживают при этой температуре в течение 6 часов. Темно-желтую суспензию затем охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при этой температуре в течение 15 ч. Желтый прозрачный раствор затем декантируют и добавляют бутанол (300 мл). Смесь нагревают до 70°C, при этом она растворяется. Нагревание продолжают до 95°C и получают светло-коричневую суспензию. Нагревание останавливают, и смесь охлаждают до 40°C. Желтую мутную жидкость декантируют, и темно-желтую твердую массу фильтруют с получением 173,5 г (ВЭЖХ: 84% площади), которую используют на следующей стадии как есть.

Получение 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) фенил) сульфонил) бутана (Соединение 3, 5-е промежуточное соединение)



К твердому неочищенному исходному материалу (173,5 г с предыдущей стадии) добавляют метанол (450 мл), и смесь нагревают до кипения с обратным холодильником с получением темного желтовато-красного прозрачного раствора, который после охлаждения дает две фазы, нижняя с массой 150 г (ВЭЖХ: 88,4% площади, выход, скорректированный до % площади: 131 г, 157 ммоль). Добавляют метанол (400 мл), и смесь охлаждают (0°C). Добавляют боргидрид натрия (23,75 г, 624 ммоль, 4 экв.), и реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение еще 9 ч. Обработка включает концентрирование фильтратов и осаждение из бутанола и метанола, несколько суспензий в бутаноле, экстрагирование горячим бутанолом из воды и, наконец, обработку активным углеродом продукта, растворенного в горячем бутаноле с получением 63,0 г (ВЭЖХ: 85% площади), который применяют на следующей стадии как есть.

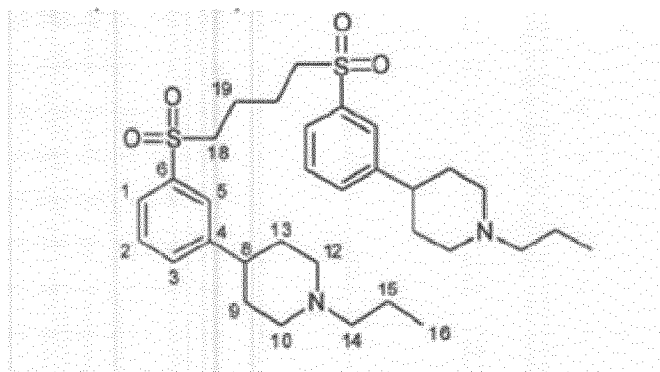
Получение 1,4-бис((3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана (Соединение 3)



Продукт с предыдущей стадии (60,0 г, 51 г по ВЭЖХ составляет 85% площади, 87 ммоль) добавляют в автоклав с 350 мл уксусной кислоты. Добавляют суспензию 10% Pd/C катализатора (10 г, 9,4 ммоль) в воде (80 мл). Воздух меняют на азот и затем вводят водород (150 ф/д²) и реакционную смесь нагревают до 85°C в течение 6 ч. После охлаждения катализатор фильтруют, промывают уксусной кислотой (2×30 мл) и водой (2×30 мл) и концентрируют в вакууме с получением 98 г слегка коричневатого вязкого остатка. Остаток растворяют с водой (200 мл), фильтруют (для удаления следов угля) и промывают 50 мл воды. К слегка коричневатому

раствору добавляют концентрированный NaOH вплоть до pH 13, и смесь перемешивают в течение 30 мин. Значительный осадок фильтруют с получением 78,1 г слегка бежевого влажного твердого вещества. Влажное твердое вещество смешивают с водой (100 мл) и толуолом (300 мл), нагревают вплоть до 87°C в течение 30 мин, и темно-желтую водную фазу отделяют. Органическую фазу фильтруют и охлаждают до 30°C. Через 4 ч суспензию фильтруют, промывают 20 мл толуола и сушат с получением 40,8 г беловатого твердого вещества (ВЭЖХ: 74,4% площади). Затем твердое вещество суспендируют в толуоле (260 мл) и воде (40 мл) и нагревают до 85°C. Бесцветную водную фазу отделяют, и толуольную фазу фильтруют, охлаждают до 5°C в течение 2 ч и фильтруют с получением, после сушки, 38,0 г беловатого твердого вещества (ВЭЖХ: 81,5% площади). Твердое вещество затем дважды кристаллизуют из толуола (300 мл, нагревают до 90°C, охлаждают до 3°C, фильтруют, промывают 30 мл толуола, сушат) с получением 31,2 г, ВЭЖХ: 96,9% площади, ¹H-ЯМР анализ: 93,9%.

ЯМР Анализ идентичности Соединения 3



Соединение 3:

Данные, представленные в таблицах 6 и 7, определяют с применением образца 47,82 мг Соединения 3, растворителя 1,0 мл ДМСО- D_6 , 99,9% атом D и инструментом является Bruker Avance III 400 МГц.

Таблица 6: Отнесение ¹H ЯМР^{a,c}

¹ H сдвиг (ч/млн)	Интеграл	Мульти- плетность	Отнесение	КС кросс- пики	ГМК кросс- пики
7,68–	2	м	H5	H1 ^b , H3 ^b	C1, C3,

7,70					C8
7,66	2	дт, J=7,5 и 1,2 Гц	H1	H5 ^b , H2	C3, C5
7,63	2	д, J=7,7 Гц	H3	H2, H5 ^b	C1, C5, C8
7,55	2	т, J=7,5 Гц	H2	H1, H3	C1 ^b , C3 ^b , C4, C6
3,30– 3,37	4	м	H18	H19	C19
2,95	4	д, J=11,5 Гц	H10, H12	H10, H12, H9, H13	C8 ^b
2,61	2	т, J=11,9 Гц	H8	H9, H13	–
2,25	4	т, J=7,2 Гц	H14	H15	C10, C12, C15, C16
1,96	4	т, J=11,9 Гц	H10, H12	H10, H12, H9, H13	–
1,76	4	д, J=12,6 Гц	H9, H13	H8, H9, H10, H12, H13	–
1,62– 1,71	4	м	H9, H13	H8, H9, H10, H12, H13	C10 ^b , C12 ^b , C9 ^b , C13 ^b
1,59– 1,65	4	м	H19	H18	C19 ^b
1,43	4	секстет, J=7,3 Гц	H15	H14, H16	C14, C16
0,86	3	т, J=7,2 Гц	H16	H15	C14, C15

^a Отнесение основано на шаблоне образования пар сигналов, констант сочетания и химических сдвигов. Из-за низкой концентрации растворенного материала некоторые ожидаемый ГМК сигналы были скрыты фоновым шумом.

^b Слабый сигнал.

^c Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (2,5

ч./млн.).

Таблица 7: Отнесение ^{13}C ЯМР^{a,b}

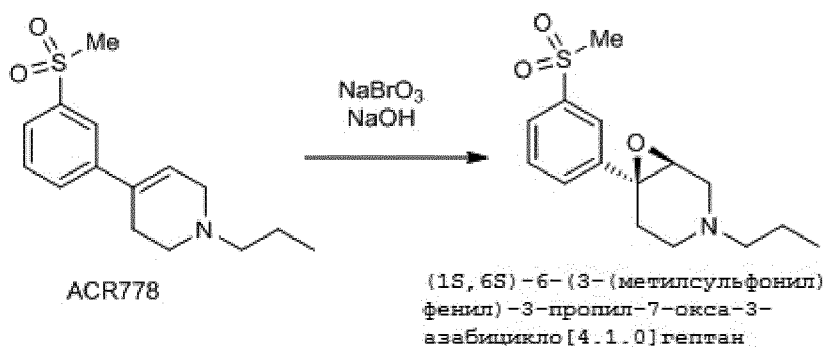
^{13}C сдвиг (ч./млн.)	Отнесение		^{13}C Сдвиг (ч./млн.)	Отнесение
147,9	C6		53,7	C10, C12, C18
139,2	C4		41,7	C8
132,2	C3		32,8	C9, C13
129,4	C2		20,7	C19
125,7	C5		19,7	C15
125,2	C1		11,9	C16
60,2	C14			

^a Отнесение основано на химических сдвигах и ^1H - ^{13}C сочетаниях, полученных в ГСОПГ и ГМК экспериментах.

^b Спектр выверяется пиком растворителя (39,54 ч./млн.).

Пример 4 – Получение Соединения 4 ((3R,4S)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-3-ол)

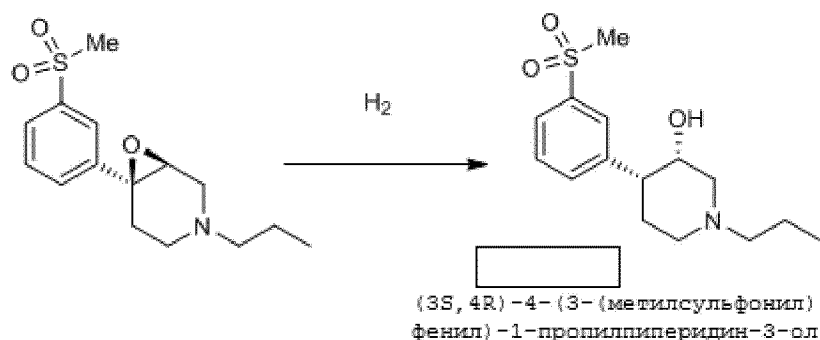
Получение (1S, 6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептана



В 4-литровый реактор добавляют при комнатной температуре Соединение 8 (229 г, 820 ммоль, 1 экв.) и 2N серную кислоту (1147 мл, 112 г серной кислоты, 1,147 моль, 1,4 экв.). Светло-желтую реакционную смесь перемешивают и добавляют бромат натрия (126 г, 836 ммоль, 1,02 экв.). Смесь становится желтой, и температура падает (эндотермическое растворение). Через 30 мин реакционная температура достигает 35°C, и смесь далее нагревают до 40°C в течение 6 ч с получением темно-желтого раствора с осадком на дне реактора. Добавляют толуол (2 л) и NaOH (24%, 546

г, 131 г NaOH, 3,28 моль, 4,0 экв.), и реакционную смесь энергично перемешивают в течение 1 часа при 42°C. Реакционную смесь затем выливают в 4 л делительную воронку. Темную водную фазу удаляют, и темно-красную органическую фазу промывают 1,1 л 5% раствора сульфита натрия и 1 л 20% насыщенного раствора соли. Органическую фазу затем концентрируют на роторном испарителе (50°C, 90-65 мбар, наконец, при 45 мбар) с получением 111 г темно-красного масла с кристаллами в колбе. ГХ анализ (5 мг красного масла, растворенного в 0,6 мл толуола) показал продукта 53% площади, неизвестные пики 29% и 5,2% площади и 0,4% Соединения 8. Продукт восстанавливают на следующей стадии.

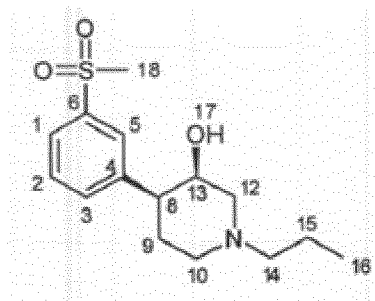
Получение (3S, 4R) -4- (3- (метилсульфонил) фенил) -1-пропилпиперидин-3-ола (Соединение 4)



Эпоксид с предыдущей стадии (111 г 53% чистота по ГХ, 62,0 г, 210 ммоль, 1 экв.) растворяют в этаноле (1,2 л) в течение 1 ч. Красную смесь выливают в 2 л реактора Парра и добавляют раствор 10% Pd/C (14,6 г, сухой) в этаноле (50 мл). Смесь подвергают взаимодействию с водородом (4 бар) при 30°C в течение 10 ч. Pd/C фильтруют через Целит, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением 108 г красного масла (65% площади продукт по ГХ). Продукт добавляют к 200 г силикагеля, добавляют 0,5% триэтиламина в дихлорметане и смесь концентрируют и загружают на колонку с 620 г силикагеля. Очистку проводят с 0,5% триэтиламина в дихлорметане с получением 28 г твердого остатка (97,0% площади по ГХ). Остаток нагревают до кипения с обратным холодильником в 34 мл дихлорметана до полного растворения с получением прозрачного красного раствора, который медленно охлаждают при параллельном удалении некоторого

количества растворителя в потоке азота над растворителем. Осадок фильтруют и промывают дихлорметаном (5 мл) с получением 20 г белого твердого вещества, ВЭЖХ: 99,0% площади, ^1H -ЯМР анализ: 99,4%.

ЯМР Анализ идентичности Соединения 4



Соединение 4:

Данные, представленные в таблицах 8 и 9, определяют с применением образца 54,06 мг Соединения 4, растворителя 0,55 мл $\text{DMSO}-d_6$, 99,9% атом D и инструментом является Bruker Avance III 400 МГц.

Таблица 8: Отнесение ^1H ЯМР^{a,c}

^1H сдвиг (ч/млн)	Интеграл	Мульти- плетность	Отнесение	КС кросс- пики	ГМК кросс- пики
7,85	1	с	H5	H1 ^b , H2 ^b , H3 ^b	C1, C3, C8
7,75	1	д, J=7,9 Гц	H1	H2 H3 ^b , H5 ^b	C5, C3, C2 ^b
7,65	1	д, J=7,7 Гц	H3	H2, H1 ^b , H5 ^b	C1, C5, C8
7,55	1	т, J= 7,6 Гц	H2	H1, H3, H5 ^b	C4, C6
4,15	1	д, J=7,5 Гц	H17	H13	C12 ^b , C13
3,78	1	д, J=6,6 Гц	H13	H12 ^b , H17	C9 ^b
3,18	3	с	H18	–	C6
2,92– 2,97	2	м	H10, H12	H9, H10, H12	C8, C10, C13 ^b
2,76	1	дт, J=13,0	H8	H9	C3 ^b , C4,

		и 3,3 Гц			C5 ^b
2,19– 2,32	3	м	H14,H9	H9, H10, H15	C10, C12, C15, C16
2,16	1	д, J=11,5 Гц	H12	H12	C10, C14
2,00	1	т, J=11,2 Гц	H10	H9, H10	C8 ^b , C12
1,54	1	д, J=12,3 Гц	H9	H9, H10	C13 ^b
1,46	2	секстет, J=7,3 Гц	H15	H14, H16	C14, C16
0,88	3	т, J=7,3 Гц	H16	H15	C14, C15

^a Отнесение основано на шаблоне образования пар сигналов, констант сочетания и химических сдвигов.

^b Слабый сигнал.

^c Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (2,5 ч./млн.).

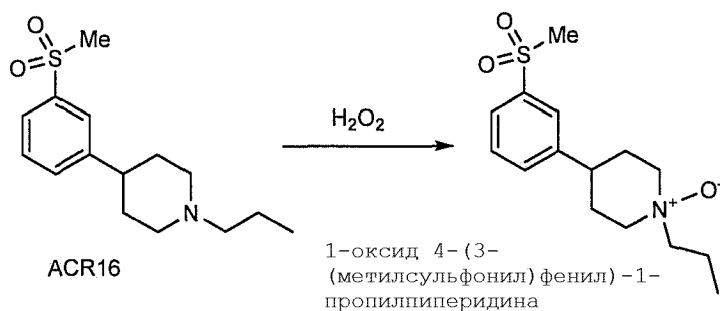
Таблица 9: Отнесение ¹³C ЯМР^{a,b}

¹³ C сдвиг (ч./млн.)	Отнесение		¹³ C Сдвиг (ч./млн.)	Отнесение
145,6	C4		59,8	C14
140,4	C6		53,3	C10
133,3	C3		45,6	C8
128,8	C2		43,6	C18
126,3	C5		25,2	C9
124,4	C1		19,3	C15
67,8	C13		11,9	C16
60,1	C12			

^a Отнесение основано на химических сдвигах и ¹H-¹³C сочетаниях, полученных в ГСОПГ и ГМК экспериментах.

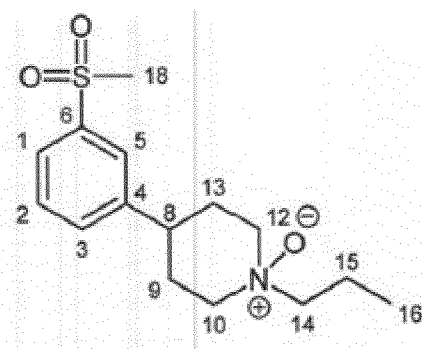
^b Спектр выверяется пиком растворителя (39,54 ч./млн.).

Пример 5 – Получение Соединения 5 (1-оксид 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидина)



Придопидин (50,0 г, 178 ммоль, 1 экв.) растворяют в метаноле (250 мл) и 33% перекиси водорода (20 мл, 213 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревают и выдерживают при 40°C в течение 20 ч. Реакционную смесь затем концентрируют на роторном испарителе с получением 71 г светло-желтого масла. Добавляют воду (400 мл), и суспензию экстрагируют изопропилацетатом (150 мл), который после отделения содержит непрореагировавший придопидин, а водная фаза содержит 91% площади Соединения 5 (ВЭЖХ). Продукт затем промывают дихлорметаном (400 мл), затем доводят pH водной фазы до 9 гидроксидом натрия. После разделения фаз водную фазу промывают снова дихлорметаном (200 мл) с получением 100% площади Соединения 5 в водной фазе (ВЭЖХ). Затем продукт экстрагируют из водной фазы в бутанол (1×400 мл, 3×200 мл), и бутанольные фазы объединяют и концентрируют на роторном испарителе с получением 80 г желтого масла (ВЭЖХ: 100% площади Соединения 5). Масло промывают водой (150 мл) для удаления солей, и воду экстрагируют бутанолом. Органические фазы объединяют и концентрируют на роторном испарителе с получением 43 г белого твердого вещества, которое суспендируют в МТВЭ в течение 1 ч, фильтруют и сушат с получением 33 г твердого вещества, которое плавится при выстаивании на воздухе. После сушки в высоком вакууме (2 мбар, 60°C, 2,5 ч) получают 32,23 г чистого Соединения 5 (ВЭЖХ: 99,5% площади, 1H-ЯМР анализ: 97,4%).

ЯМР Анализ идентичности Соединения 5



Соединение 5:

Данные, представленные в таблицах 10 и 11, определяют с применением образца 63,06 мг Соединения 5, растворителя 1,2 мл ДМСО- D_6 , 99,9% атом D, и инструментом является Bruker Avance III 400 МГц.

Таблица 10: Отнесение ^1H ЯМР^{а,с}

^1H сдвиг (ч/млн)	Интеграл	Мульти- плетность	Отнесение	КС кросс- пики	ГМК кросс- пики
7,81	1	шс	H5	–	C1, C3, C8
7,78– 7,80	1	м	H1	H2	C3, C5
7,63– 7,66	1	м	H3	H2	C1, C4 ^b , C5, C8
7,59– 7,63	1	м	H2	H1, H3	C1 ^b , C4, C6
3,27	2	т, J=11,2 Гц	H10, H12	H9, H10, H12, H13	C8, C9, C13
3,23	3	с	H18	–	C1 ^b , C6
3,07– 3,11	2	м	H14	H15	C10, C12, C15, C16
3,02	2	д, J=13,1 Гц	H10, H12	H9, H10, H12, H13	C8, C9 ^b , C13 ^b
2,81	1	т, J=12,7 Гц	H8	H9, H13	C3 ^b , C4, C5 ^b , C9, C13, C10, C12
2,39–	2	м	H9, H13	H8, H9,	C4, C8,

2,50				H10, H12, H13	C10, C12,C9, C13
1,79– 1,89	2	м	H15	H14, H16	C14,C16
1,64	2	д, J=12,8 Гц	H9, H13	H8 ^b , H9, H10 ^b , H12 ^b , H13	C4b, C8b, C10b, C12b
0,90	3	т, J=7,5Гц	H16	H15	C14,C15

^a Отнесение основано на шаблоне образования пар сигналов, констант сочетания и химических сдвигов.

^b Слабый сигнал.

^c Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (2,5 ч./млн.).

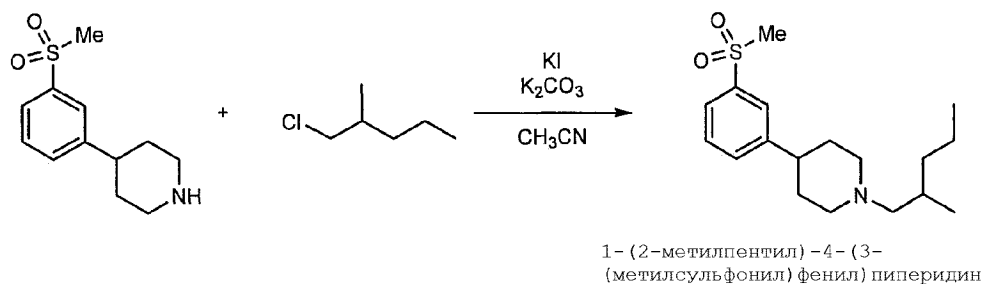
Таблица 11: Отнесение ¹³C ЯМР^{a,b}

¹³ C сдвиг (ч./млн.)	Отнесение		¹³ C Сдвиг (ч./млн.)	Отнесение
146,9	C4		63,4	C10, C12
141,0	C6		43,5	C18
132,1	C3		39,4	C8
129,6	C2		27,3	C9, C13
125,0	C1		15,1	C15
124,9	C5		11,3	C16
72,4	C14			

^a Отнесение основано на химических сдвигах и ¹H-¹³C сочетаниях, полученных в ГСОПГ и ГМК экспериментах.

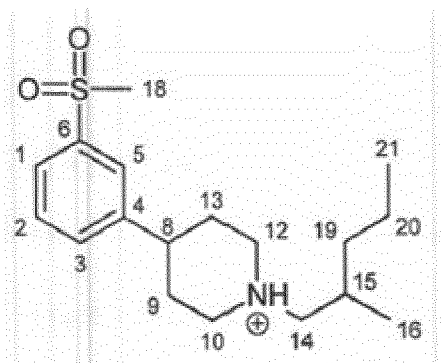
^b Спектр выверяется пиком растворителя (39,54 ч./млн.).

Пример 6 – Получение Соединения 6 (1-(2-метилпентил)-4-(3-(метилсульфонил) фенил) пиперидин)



В 1-литровый автоклав добавляют KI (28,4 г, 171 ммоль, 1 экв.) and карбонат калия (47,4 г, 343 ммоль, 2 экв.). 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин (41 г, 171 ммоль, 1 экв.) растворяют в ацетонитриле (420 мл), и смесь добавляют в автоклав с последующим добавлением 1-хлор-2-метилпентана (25,8 мл, 188 ммоль, 1,1 экв.). Автоклав закрывают, и реакционную смесь нагревают в атмосфере азота до 120°C в течение 30 ч. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют. Лепешку промывают ацетонитрилом, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением 70 г неочищенного продукта со следующими ВЭЖХ площадями: 60% Соединения 6, 1% 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина и 10% побочного продукта. Неочищенный продукт растворяют в толуоле (350 мл) и фильтруют около 20 г твердого продукта. Толуольную фазу промывают водой (200 мл) и концентрируют на роторном испарителе с получением 35,5 г (73% площади продукта по ВЭЖХ). Остаток затем растворяют в этилацетате (180 мл) и охлаждают на ледяной бане. В реакционную смесь затем добавляют 33 мл 18% раствора HCl в этилацетате в течение 1 ч, и смесь перемешивают в течение еще 1 ч. Затем полученный осадок фильтруют, промывают этилацетатом и сушат с получением 36,3 г белого твердого вещества (ВЭЖХ: 94% площади). Продукт перекристаллизовывают растворением в метаноле (290 мл), нагреванием до 70°C, добавлением этилацетата (400 мл) и охлаждением до комнатной температуры. Осадок фильтруют, промывают этилацетатом (60 мл) и сушат в вакууме при 50°C с получением 28,3 г Соединения 6 (ВЭЖХ: 99,5% площади, 1H-ЯМР анализ: 99,6%).

ЯМР Анализ идентичности Соединения 6



Соединение 6:

Данные, представленные в таблицах 12 и 13, определяют с применением образца 33,93 мг Соединения 6, растворителя 8 мл DMSO-D₆, 99,9% атом D, и инструментом является Bruker Avance III 400 МГц. При комнатной температуре наблюдают два конформера (около 10:1). Из-за наложения протоновых сигналов большего и меньшего конформеров и относительно слабого сигнала меньшего изомера в 2D спектре даны только некоторые пики меньшего изомера на 1H спектре и соответствующих 1H-1H COSY перекрестных пиков. Из-за низкой растворимости продукта в D₆-DMSO некоторые из ожидаемых ГМК сигналов скрыты фоновым шумом.

Таблица 12: Отнесение ^1H ЯМР^{a,с}

¹ H сдвиг (ч/млн)	Интеграл	Мульти- плетность	Отнесение	КС кросс- пики	ГМК кросс- пики
9,88	1	шс	NH	H10, H12, H14	–
7,79– 7,84	2	м	H1, H5	H2, H3	C1, C3, C5, C8
7,62– 7,66	2	м	H2, H3	H1, H5	C1, C4, C5, C6, C8 ^b
3,53– 3,63	2	м	H10, H12	H10, H12	–
3,23	3	с	H18	–	C5 ^b , C6
2,87– 3,11	5	м	H8, H10, H12, H14	H9, H10, H12, H13, H15	C9, C12 ^b , C13, C15, C16, C19 ^b
2,17–	2	м	H9, H13	H8, H9,	–

2,34				H10, H12, H13	
1,94- 2,02	3	м	H9, H13, H15	H8, H9, H10, H12,	-
1,22- 1,45	3	м	H19, H20	H15, H19, H20, H21	C20
1,10- 1,21	1	м	H19	H15, H20	C16, C20, C21
1,02	3	д, J=6,7 Гц	H16	H15	C14, C15, C19
0,90	3	т, J=6.S Гц	H21	H20	C19, C20
Меньший изомер					
10,14	1	шс	NH	H10, H12	-
7,88	1	с	H5	-	-
7,75	1	д, J=5,5 Гц	H1	H2	-
3,24- 3,31	4	м	H10, H12	H9, H13	-
1,86- 1,84	3	м	H9, H13, H15	H10, H12, H16	-

^a Отнесение основано на шаблоне образования пар сигналов, констант сочетания и химических сдвигов.

^b Слабый сигнал.

^c Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (2,5 ч./млн.).

Таблица 13: Отнесение ¹³C ЯМР^{a,b}

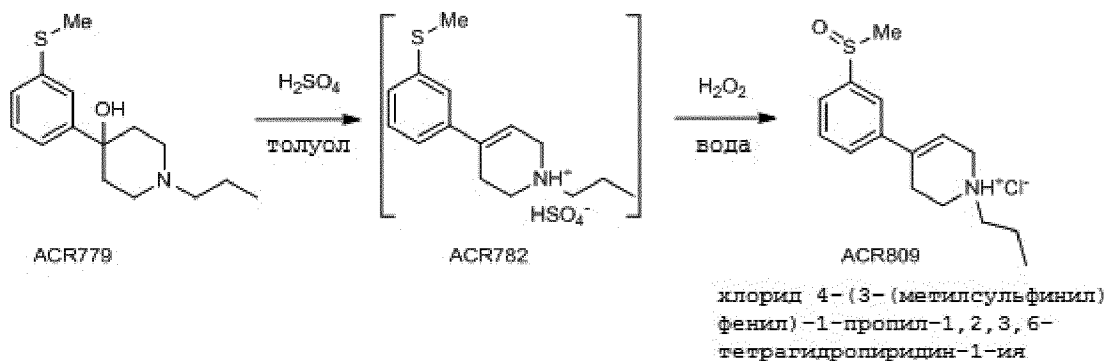
¹³ C сдвиг (ч./млн.)	Отнесение		¹³ C Сдвиг (ч./млн.)	Отнесение
145,9	C4		43,5	C18
141,1	C6		38,5	C8
131,9	C3		36,4	C19
129,8	C2		29,20 и 29,24	C9, C13
125,3	C1		27,5	C15
124,9	C5		19,1	C20

62,5	C14		18,0	C16
53,1	C10		14,0	C21
51,8	C12			

^a Отнесение основано на химических сдвигах и ^1H - ^{13}C сочетаниях, полученных в ГСОПГ и ГМК экспериментах.

^b Спектр выверяется пиком растворителя (39,54 ч./млн.).

Пример 7 – Получение Соединения 7 (4-(3-(метилсульфинил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропирidin)

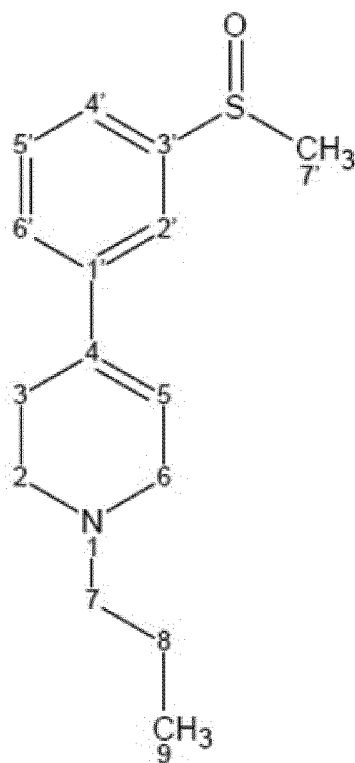


Серную кислоту (42,23 г, 0,431 моль, 1 экв.) добавляют к смеси хлорида 4-гидрокси-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-1-ия (130 г, 0,431 моль, 1 экв.) и толуола (650 мл) при комнатной температуре. Полученный двухфазный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, и ВЭЖХ показывает, что продукт достигает 95% площади. Реакционную смесь охлаждают до 20°C, и толуольную фазу декантируют с получением вязкого остатка, который разбавляют водой (600 мл) и нейтрализуют 2N NaOH до pH $\square$ 4,2. Перекись водорода (50%, 32,21 г, 0,474 моль, 1,1 экв.) добавляют по каплям в водную фазу, и смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч, после чего продукт достигает 96% площади (ВЭЖХ).

Толуол (600 мл) добавляют к реакционной смеси и подщелачивают сначала 25% NaOH (60 г) и, наконец, 10% NaOH вплоть до pH 12. Фазы разделяют, и водную фазу повторно экстрагируют толуолом (2×100 мл). Объединенные толуольные фазы промывают 5% сульфитом натрия (150 мл), насыщенным раствором соли (150 мл) и водой (150 мл). Толуольную фазу затем концентрируют под вакуумом на роторном испарителе с получением 111,3 г масла (ВЭЖХ площадь: 96,6%). Метанол (50 мл) добавляют к

остатку, и смесь фильтруют и охлаждают на ледяной бане. Сухую HCl в этилацетате добавляют вплоть до pH 1-2 (120 мл) и добавляют 100 мл этилового эфира с получением двухфазной смеси. Смесь засевают продуктом, и начинается выпадение осадка. Реакционную смесь перемешивают на ледяной бане (2-5°C) в течение еще 1 ч, фильтруют и промывают 1/3 смесью этилацетата/простого эфира (100 мл) с получением 140 г очень гигроскопичного светло-желтого твердого вещества, которое сушат на роторном испарителе в течение 2 ч и хранят под азотом в состоянии глубокой заморозки. Сухой 4-(3-(метилсульфинил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-HCl представляет собой слегка желтоватое твердое вещество (94,1 г, 79% выход, ВЭЖХ (254 нм): 96,3% площадь, 1H-ЯМР анализ: 97,5%).

ЯМР Анализ идентичности Соединения 7



Соединение 7:

Данные, представленные в таблицах 14 и 15, определяют с применением образца Соединения 7, растворителя CDCl₃, и инструментами являются Bruker AMX500 и Avance III 800 МГц.

Таблица 14: Отнесение ¹H ЯМР^a

^1H сдвиг (ч./млн)	^1H сдвиг (ч./млн)	Интеграл	Мультиплетность	Отнесение	КС кросс- пики
2,63	2,66	2	т, 2×5,7 до Н3	Н2	Н3
2,51	2,55	2	м	Н3	Н2, Н5, Н6
6,10	6,13	1	тт, 2×3,6 до Н6, 2×1,5 до Н3	Н5	Н3, Н6
3,09	3,13	2	м	Н6	Н3, Н5
2,35	2,39	2	м	Н7	Н8
1,51	1,54	2	м	Н8	Н7, Н9
0,86	0,89	3	т, 2×7,4 до Н8	Н9	Н8
7,60	7,49	1	дт, 0,4 до Н5', 2×1,8 до Н4' и Н6'	Н2'	Н4', Н5', Н6'
7,37	7,40	1	ддд, 1,4 до Н6', 1,8 до Н5', 7,6 до Н2'	Н4'	Н2', Н5', Н6'
7,36	7,37	1	дт, 0,4 до Н2', 2×7,6 до Н4' и Н6'	Н5'	Н2' Н4', Н6'
7,41	7,44	1	ддд, 1,4 до Н4', 1,8 до Н5', 7,6 до Н2'	Н6'	Н2', Н4', Н5'
2,62	2,66	3	с	Н7'	–

^a Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (2,5 ч./млн.).

^b после добавления небольшого количества C_6D_6

Таблица 15: Отнесение ^{13}C ЯМРА,

^{13}C Сдвиг (ч./млн.)	Отнесение	ГМК ^1H кросс- пики		^{13}C Сдвиг (ч./млн.)	Отнесение	ГМК ^1H кросс- пики
49,89	С2	С4, 6, 7		142,00	С1'	–
27,68	С3	С2, 4, 5		119,41	С2'	С4, 6, 3', 4'
133,67	С4	–		145,52	С3'	–
123,57	С5	С3, 6, 1'		121,51	С4'	С2'6'
52,90	С6	С2, 4, 5, 7		128,97	С5'	–
60,04	С7	С2, 6, 8, 9		127,19	С6'	С2', 4', 4
20,02	С8	С7, 9		43,70	С7'	3'
11,72	С9	С7, 8				

^a Спектр выверяется пиком растворителя (77,0 ч./млн.)

Пример 8 - Анализ количеств Соединений 1, 2, 3, 4, 5 и 6 в образце лекарственного вещества придопидина.

Соединения 1-7 применяют для определения чистоты композиции, содержащей придопидин.

Методом, применяемым для определения анализа и родственных веществ в придопидине HCl, является метод ВЭЖХ с обращенной фазой с применением X-bridge фенильной колонки (или эквивалента) и градиентного элюирования с УФ определением при 268 нм. Подвижная фаза состоит из смеси метанола и буфера на основе формиата аммония.

Аппарат

ВЭЖХ с градиентным насосом, термостатом для колонки и УФ датчиком. Колонка: Waters, X-bridge Phenyl, 75×4,6 мм, 2,5 мкм; или эквивалентная колонка.

Инструкция по проведения анализа

Реагенты и растворы

Растворители: метанол, степень чистоты для ВЭЖХ; вода, MilliQ-water или эквивалент

Реагенты: формиат аммония, чистый; гидроксид аммония, 30% А.С.С; муравьиная кислота, ра

Буфер на основе формиата аммония, 1,00 мМ, рН 8,90-9,10: отмеряют точно 6,3-6,4 г формиата аммония в 1000 мл мерной колбе и добавляют 2,5 мл 30% раствор гидроксида аммония. Растворяют и разбавляют milliQ-water до 900 мл. Измеряют рН раствора. рН должен быть от 8,90 до 9,10, в противном случае, доводят гидроксидом аммония или муравьиной кислотой. Разбавляют до объема и фильтруют через 0,45 мкм HVLP-фильтр.

Ссылочные вещества: контрольный образец 1a: (придопидин) (см. фигуру 1); контрольный образец 2b (Соединение 5, Соединение 1, Соединение 4, придопидин, Соединение 8, Соединение 2, Соединение 6, Соединение 3)

Таблица 16

Фаза	Растворитель	Количество
Подвижная фаза А	Буфер на основе формиата аммония, 100 мМ, рН 9,0	100 мл

	MilliQ-water	900 мл
Подвижная фаза В	Буфер на основе формиата аммония, 100 мМ, pH 9,0	100 мл
	MilliQ-water	50 мл
	Метанол	850 мл
Фаза разбавления	Метанол	150 мл
	MilliQ-water	850 мл

Таблица 17: Условия проведения анализа

Поток	0,8 мл/мин	
Градиент	Время (мин)	Подвижная фаза В (%)
	0	50
	10	100
	12	100
	Время уравнивания 3 мин.	
Длина волны	268 нм (ширина полосы 4 нм; отключенное эталонное напряжение)	
	190-400 нм (только для информации в исследованиях стабильности).	
Объем впрыска	20 мкл	
Промывка иглы	Промывочные циклы установлены на два. Применение фазы для разбавления в промывочной колбе.	
Температура	40°C	

Таблица 18: Приблизительное время удержания

Вещество	Время (мин)
Соединение 5	1,9
Соединение 1	2,4
Соединение 4	3,5
Придопидин	4,6
Соединение 8	6,1
Соединение 2	7,5
Соединение 6	8,8
Соединение 3	9,9

Контрольный препарат: Применяют фазу для разбавления.
Двойные пробирки для контрольного препарата (А и В).

Ссылочный препарат А (только для родственных веществ)

Применяют контрольный образец 2b. Впрыскивают как есть.

Раствором контрольного образца 2b является раствор придопидина (0,44 мг/мл свободного основания), с добавлением приблизительно 1% каждой из примесей: Соединения 5, Соединения 1, Соединения 4, Соединения 8, Соединения 2, Соединения 6 и Соединения 3.

Ссылочный препарат В (только для анализа)

Двойной препарат (В1 и В2).

Взвешивают 43–45 мг ссылочного придопидина в 50 мл мерной колбой. Добавляют 25 мл фазы для разбавления и встряхивают или обрабатывают ультразвуком при температуре окружающей среды до тех пор, пока ссылочное вещество не растворится. Доводят до объема фазой для разбавления. Концентрация: 0,9 мг/мл придопидина. Стандартный раствор является стабильным в течение 48 часов при хранении при дневном свете и при комнатной температуре.

Ссылочный препарат С (только для родственных веществ)

Один препарат (С).

Разбавляют 1 мл ссылочного препарата В1 до 100 мл фазой для разбавления. Далее разбавляют 1 мл этого раствора до 20 мл фазой для разбавления (стандарт чувствительности, концентрация, соответствующая 0,05% концентрации образца).

Препарат образца

Двойной препарат (образец А и В).

Взвешивают 43–45 мг образца придопидина в 50 мл мерной колбе. Добавляют 25 мл фазы для разбавления и встряхивают или обрабатывают ультразвуком при температуре окружающей среды до тех пор, пока образец не растворится. Доводят до объема фазой для разбавления. Концентрация: 0,9 мг/мл придопидина. Раствор образца должен быть приготовлен непосредственно перед применением.

Порядок определений

Когда система уравновешена, впрыскивают растворы в следующем порядке:

Таблица 19:

Раствор	Количество определений/инъекций	
	Анализ	Родственные вещества
Контрольный А	3 (по крайней мере)	1 (по крайней мере)
Контрольный В	1	1
Ссылочный А	Н/П	1
Ссылочный С	Н/П	1
Ссылочный В1	5	Н/П
Ссылочный В2	1	Н/П
Образец А	1	1
Образец В	1	1
...	...	...
Ссылочный В2	1	Н/П

Расчет

Стабильность системы

Для родственных веществ:

R1) Контрольный В не должен иметь накладывающиеся пики при времени удержания Соединения 5, Соединения 1, Соединения 4, придопида, Соединения 8, Соединения 2, Соединения 6 и Соединения 3.

R2) Время удержания для пика придопида должно быть $4,6 \pm 0,5$ мин.

R3) Соединение 5, Соединение 1, Соединение 4, придопидин, Соединение 8, Соединение 2, Соединение 6 и Соединение 3 в контрольном образце 2b должны быть идентифицируемы согласно фигуре 2.

R4) Пик придопида в ссылочном С должен иметь отношение сигнал-помеха более или равное 3.

R5) Рассчитывают количество идеальных тарелок (N) и коэффициент асимметрии пика (T) для пика придопида в ссылочном А. Количество идеальных тарелок 2: 8000 и коэффициент асимметрии пика 0,7–1,0.

R6) Рассчитывают степень разделения пиков между Соединением 5 и Соединением 1 в контрольном образце 2b, она должна быть более или равной 1,5.

R7) Если возникает проблема с раздвоенными пиками

Соединения 1 и Соединения 4, они должны быть рассчитаны как сумма каждого раздвоенного пика.

Для анализа:

A1) Контрольный В не должен содержать накладывающийся пик при времени удержания для придопидина.

A2) Время удержания для пика придопидина должно быть $4,6 \pm 0,5$ мин.

A3) Рассчитывают % ОСО пяти площадей ссылочного В1. ОСО должно быть $\leq 2,0\%$.

A4) Рассчитывают анализ каждого впрыска ссылочного В2. Анализ должен быть в интервале 99-101% масс./масс. анализа ссылочного В1.

A5) Рассчитывают количество идеальных тарелок (N) и коэффициент асимметрии пика (T) для пика придопидина в первом впрыске ссылочного В1. Количество идеальных тарелок 2: 8000 и коэффициент асимметрии пика 0,7-1,0.

A6) Рассчитывают отклонение между двумя аналитическими определениями (образец А и В) согласно уравнению 1. Отклонение должно быть меньше или равно 2%.

$$\frac{|\text{Анализ}_A - \text{Анализ}_B| \times 100}{(\text{Анализ}_A + \text{Анализ}_B) \times 0.5} \leq 2\% \quad (\text{уравнение 1})$$

Описание аналитического метода, представленное здесь, усовершенствовано для того, чтобы включить критерии приемлемости для количества идеальных тарелок (N) и коэффициента асимметрии пика (T) для пика придопидина.

Результат

Для родственных веществ:

Содержание родственных веществ должно быть рассчитано как % площади и скорректировано с относительным коэффициентом чувствительности детектора, и указано как % согласно уравнению 2.

$$\%_x = \% \text{ площади}_x \times \text{ОКЧД}_x \quad (\text{уравнение 2})$$

$\%_x$ процентное содержание примеси «х»

$\% \text{ площади}_x$ % площади примеси «х», рассчитанный из

хроматограммы

ОКЧД_x относительный коэффициент чувствительности
детектора примеси «х»

Применяют следующие коэффициенты чувствительности
детектора:

Таблица 20

Наименование	Коэффициент чувствительности детектора
Соединение 8	0,2
Соединение 2	0,7

Оставшиеся родственные вещества корректируют на ОКЧД 1.

Для анализа:

Рассчитывают анализ придопидина в % масс./масс. с применением методики внешнего стандарта (см. ниже). Применяют средний коэффициент чувствительности детектора, полученный для пяти впрысков ссылочного В1 для расчета.

$$f_x = \frac{C_{xR}}{A_{xR}} \quad (\text{уравнение 3})$$

$$\frac{A_{xS} \times f_x \times 100}{C_{xS}} = \text{придопидин (\% масс./масс.)} \quad (\text{уравнение 4})$$

f_x средний коэффициент чувствительности детектора
придопидина из ссылочного раствора В1

C_{xR} концентрация придопидина в ссылочном растворе
(мг/мл)

C_{xS} концентрация раствора образца (мг/мл)

A_{xR} площадь придопидина в каждом впрыске ссылочного
раствора В1

A_{xS} площадь придопидина в хроматограмме образца

Таблица 21: Аналитические методы для определения примесей в
лекарственном веществе

Параметр	Номер примера	Тип метода	Предел количест- венного определения (% масс.)	Предел количест- венного определения (% площади)	Предел определения (% площади)
Соединение	Пример 8	ОФ-ВЭЖХ	0,04	0,04	0,01

1					
Соединение 2	Пример 8	ОФ-ВЭЖХ	0,03	0,05	0,01
Соединение 3	Пример 8	ОФ-ВЭЖХ	0,05	0,05	0,03
Соединение 4	Пример 8	ОФ-ВЭЖХ	0,04	0,04	0,01
Соединение 5	Пример 8	ОФ-ВЭЖХ	0,04	0,04	0,01
Соединение 6	Пример 8	ОФ-ВЭЖХ	0,04	0,04	0,01

Во время подтверждения, коэффициенты чувствительности детектора для Соединения 5, Соединения 1, Соединения 4, Соединения 8, Соединения 2, Соединения 6 и Соединения 3 были оценены и сравнены с коэффициентом чувствительности детектора для придопидина. Относительные коэффициенты чувствительности детектора примесей представлены в таблице 22:

Таблица 22: Относительные коэффициенты чувствительности детектора

Наименование	Относительный коэффициент чувствительности детектора (α придопидина/ $\square$ примеси)
Соединение 5	0,91
Соединение 1	1,01
Соединение 4	1,02
Соединение 8	0,16
Соединение 2	0,65
Соединение 6	1,05
Соединение 3	0,99

Пример 9 – Спецификация гидрохлорида лекарственного вещества придопидина

Таблица 23

Наименование	Время удержания (мин)	Разделение (тангенциальный метод)
Соединение 5	1,99	Н/П
Соединение 1	2,42	3,3

Соединение 4	3,58	6,6
придопидин	4,68	4,9
Соединение 8	6,09	7,5
Соединение 2	7,36	11,2
Соединение 6	8,69	11,8
Соединение 3	9,92	10,1

Придопидин HCl представляет собой порошок белого или почти белого цвета. Спецификации придопидина HCl следующие:

Таблица 24: Спецификация гидрохлорида лекарственного вещества придопидина

Тест	Критерий приемлемости	Метод
Описание	Белый или почти белый порошок	Визуальная оценка
Отсутствие кусков	Проходит	Визуальный и тактильный
Идентификация		
ИК	Соответствует ссылочному ИК спектру	ИК
Рентгеновская дифрактограмма	Соответствует ссылочной рентгеновской дифрактограмме	ПРД
Хлорид	Положительный	Ph. Eur.
Анализ, ВЭЖХ, % масс./масс.	98,0–102,0	ВЭЖХ
Родственные вещества, ВЭЖХ, % площади		
Соединение 5	≤0,15	ВЭЖХ
Соединение 1	≤0,15	ВЭЖХ
Соединение 4	≤0,15	ВЭЖХ
Соединение 8	≤0,15	ВЭЖХ
Соединение 3	≤0,15	ВЭЖХ

Тест	Критерий приемлемости	Метод
Соединение 2	$\leq 0,15$	ВЭЖХ
Соединение 6	$\leq 0,15$	ВЭЖХ
Неизвестные примеси, каждая	$\leq 0,10$	ВЭЖХ
Примесей всего	$\leq 0,50$	ВЭЖХ

Пример 10 - Усиленная и долговременная стабильность в лекарственном продукте придопидина HCl.

Партии 1, 2 и 3 производят согласно текущим правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств и в масштабе, соответствующем ожидаемому коммерческому масштабу. Партии 4 и 5 производят согласно текущему способу синтеза.

Программа стабильности для каждой партии подробно описана ниже в таблице 25.

Таблица 25: Программа тестирования стабильности придопидина HCl

Партия	1	2	3	4	5
Размер партии (кг)	99,7	97,2	96,6	14,9	105,4
Исследование стабильности					
Условия хранения и интервалы тестирования	<u>25°C/60% ОВ:</u> 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 и 60 месяцев <u>30°C/65% ОВ:</u> 0, 3, 6, 9 и 12 месяцев <u>40°C/75% ОВ:</u> 0, 3 и 6 месяцев			<u>25°C/60% ОВ:</u> 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 и 60 месяцев <u>30°C/65% ОВ:</u> 0, 3, 6, 9 и 12 месяцев <u>40°C/75% ОВ:</u> 0, 3 и 6 месяцев	
Параметры тестирования	Внешний вид, идентификация, кристаллическая форма, анализ, примеси, содержание воды, микробиологический			Внешний вид, идентификация, кристаллическая форма, анализ,	

	норматив	примеси, содержание воды, микробиологический норматив
--	----------	--

Данные стабильности для партий 1, 2, 3, 4 и 5 представлены
в таблицах 26-37:

Таблица 26: Данные стабильности партии 1 придопидина HCl, хранящейся при 25°C/60% ОВ

[illegible]

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)								
		0	3	6	9	12	18	24	36	48
примеси каждая										
Всего	≤0,50	0,14	0,15	0,14	0,14	0,14	0,08	0,08	0,09	0,08
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	0,03	0,03	0,02	0,01	0,02	<0,05	<0,05	0,06	<0,05
Микробиологич еская чистота [КОЕ/г]										
ОКАМ	≤1000	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется
ОКДИПГ	≤10	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется
E. Coli	Отсутствует	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Таблица 27: Данные стабильности партии 1 придопицина HCl, хранящейся при 40°C/75% ОВ

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)		
		0	3	6
Внешний вид	Цвет и форма	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Идентификация (по ИК)	Соответствует ссылочному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по ПРД))	Соответствует ссылочной дифрактограмме	Совпадает	Совпадает	Совпадает

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)		
		0	3	6
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0–102,0	99,9	99,7	100,1
Примеси (по ВЭЖХ) [% площади]				
Соединение 1	≤0,15	0,05	0,05	0,05
Соединение 4	≤0,15	0,09	0,09	0,09
Каждая (Соединение 8, Соединение 3, Соединение 2, Соединение 6 и Соединение 5	≤0,15	<0,05	<0,05	<0,05
Неизвестные примеси каждая	≤0,10	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	≤0,50	0,14	0,14	0,14
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	<0,1	<0,1	<0,1
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]				
ОКАМ	≤1000	<10	Не планируется	Не планируется
ОКДИПГ	≤10	<10	Не планируется	Не планируется
E. Coli	Отсутствует	--	--	--

Таблица 28: Данные стабильности партии 2 придопидина HCl, хранящейся при 25°C/60% ОВ

[illegible]

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)								
		0	3	6	9	12	18	24	36	48
Идентификация (по ИК)	Соответствует ссылочному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по ПРД)	Соответствует ссылочной дифрактограмме	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Не планируется	Не планируется	Не планируется
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0-102,0	100,1	99,9	100,4	100,3	100,2	100,1	100,4	99,7	100,5
Примеси (по ВЭЖХ) [% площади]										
Соединение 4	≤0,15	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05
Каждая (Соединение 1, Соединение 8, Соединение 3, Соединение 2, Соединение 6 и Соединение 5)	≤0,15	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Неизвестные примеси каждая	≤0,10	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	≤0,50	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	0,03	0,02	0,01	0,01	0,02	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)								
		0	3	6	9	12	18	24	36	48
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]										
ОКАМ	≤1000	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется
ОКДИПГ	≤10	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется
E. Coli	Отсутствует	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Таблица 29: Данные стабильности партии 2 придопидина HCl, хранящейся при 40°C/60% ОВ

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)		
		0	3	6
Внешний вид	Цвет и форма	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Идентификация (по ИК)	Соответствует ссылочному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по ПРД))	Соответствует ссылочной дифрактограмме	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0–102,0	100,1	99,6	100,6
Примеси (по ВЭЖХ) [% площади]				
Соединение 4	≤0,15	0,05	0,05	0,05
Каждая (Соединение 1, Соединение 8, Соединение 3, Соединение 2, Соединение 6 и Соединение 5)	≤0,15	<0,05	<0,05	<0,05

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)		
		0	3	6
Неизвестные примеси каждая	≤0,10			
Всего	≤0,50	0,05	0,05	0,05
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	<0,1	<0,1	<0,1
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]				
ОКАМ	≤1000	<10	Не планируется	Не планируется
ОКДИПГ	≤10	<10	Не планируется	Не планируется
E. Coli	Отсутствует	--	--	--

Таблица 30: Данные стабильности партии 3 придопидина HCl, хранящейся при 25°C/60% ОВ

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)								
		0	3	6	9	12	18	24	36	48
Внешний вид	Цвет и форма	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Идентификация (по ИК)	Соответствует сыссылчному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по ПРД))	Соответствует сыссылчной дифрактограмме	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Не планируется	Не планируется	Не планируется
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0-102,0	100,5	99,8	100,4	100,6	100,0	100,1	100,5	100,2	100,5
Примеси (по ВЭЖХ)	[% площади]									

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)								
		0	3	6	9	12	18	24	36	48
Соединение 4	≤0,15	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05
Каждая (Соединение 1, Соединение 8, Соединение 3, Соединение 2, Соединение 6 и Соединение 5)	≤0,15	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Неизвестные примеси каждая	≤0,10	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	≤0,50	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	0,03	0,03	0,01	0,01	0,01	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]										
ОКАМ	≤1000	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется
ОКДИПГ	≤10	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется
E. Coli	Отсутствует	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Таблица 31: Данные стабильности партии 3 придопида HCl, хранящейся при 40°C/60% ОВ

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)		
		0	3	6
Внешний вид	Цвет и форма	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Идентификация (по ИК)	Соответствует ссылочному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по ПРД))	Соответствует ссылочной дифрактограмме	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0–102,0	100,5	99,7	100,5
Примеси (по ВЭЖХ) [% площади]				
Соединение 4	≤0,15	0,06	0,06	0,06
Каждая (Соединение 1, Соединение 8, Соединение 3, Соединение 2, Соединение 6 и Соединение 5)	≤0,15	<0,05	<0,05	<0,05
Неизвестные примеси каждая	≤0,10	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	≤0,50	0,06	0,06	0,06
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	<0,1	<0,1	<0,1
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]				
ОКАМ	≤1000	<10	Не планируется	Не планируется
ОКДИПГ	≤10	<10	Не планируется	Не планируется
E. Coli	Отсутствует	--	--	--

Таблица 32: Данные стабильности партии 4 придопида HCl, хранящейся при 25°C/60% ОВ

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	36

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
Внешний вид	Цвет и форма	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Идентификация (по ИК)	Соответствует сылочному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по ПРД))	Соответствует сылочной дифрактограмме	Совпадает	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Не планируется
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0-102,0	100,4	98,6	99,8	99,7	99,5	99,9	99,8	100,1
Примеси (по ВЭЖХ) [% площади]									
Соединение 4	≤0,15	0,06	0,06	0,07	0,06	0,07	0,06	0,06	0,06
Соединение 3	≤0,15	0,06	<0,05	0,06	0,08	0,06	0,07	0,06	0,05
Соединение 8	≤0,15	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Каждая (Соединение 1, Соединение 2, Соединение 6, Соединение 5 и Неизвестные примеси каждая)	≤0,10	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	≤0,50	0,12	0,06	0,13	0,14	0,13	0,14	0,13	0,11
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]									

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
ОКАМ	≤1000	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется
ОКДИПГ	≤10	<10	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется
E. Coli	Отсутствует	Не опреде- ляется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется	Не плани- руется

Таблица 33: Данные стабильности партии 4 придопида HCl, хранящейся при 40°C/60% ОВ

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)				
		0	3	6	9	12
Внешний вид	Цвет и форма	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Идентификация (по ИК)	Соответствует ссылочному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по ПРД))	Соответствует ссылочной дифрактограмме	Совпадает	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Совпадает
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0-102,0	100,4	99,0	99,5	100,0	99,6
Примеси (по ВЭЖХ) [% площади]						
Соединение 4	≤0,15	0,06	0,07	0,07	0,06	0,06
Соединение 3	≤0,15	0,06	<0,05	0,07	0,07	0,06
Соединение 8	≤0,15	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)				
		0	3	6	9	12
Каждая (Соединение 1, Соединение 2, Соединение 6, Соединение 5 и Неизвестные примеси каждая)	$\leq 0,15$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Всего	$\leq 0,50$	0,12	0,07	0,13	0,13	0,12
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	$< 0,1$	$< 0,1$	$< 0,1$	$< 0,1$	$< 0,1$
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]						
ОКАМ	≤ 1000	< 10	Не планируется	Не планируется	Не планируется	< 10
ОКДИПГ	≤ 10	< 10	Не планируется	Не планируется	Не планируется	< 10
E. Coli	Отсутствует	Не определяется	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Не определяется

Таблица 34: Данные стабильности партии 4 придопидина HCl, хранящейся при 40°C/75% ОВ

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)		
		0	3	6
Внешний вид	Цвет и форма	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Идентификация (по ИК)	Соответствует ссылочному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по ПРД))	Соответствует ссылочной дифрактограмме	Совпадает	Не планируется	Совпадает

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)		
		0	3	6
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0–102,0	100,4	99,5	99,7
Примеси (по ВЭЖХ) [% площади]				
Соединение 4	≤0,15	0,06	0,07	0,07
Соединение 3	≤0,15	0,06	<0,05	0,07
Соединение 8	≤0,15	<0,01	<0,01	<0,01
Каждая (Соединение 1, Соединение 2, Соединение 6, Соединение 5 и Неизвестные примеси каждая)	≤0,15	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	≤0,50	0,12	0,07	0,13
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	0,06	<0,05	<0,05
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]				
ОКАМ	≤1000	<10	Не планируется	<10
ОКДИПГ	≤10	<10	Не планируется	<10
E. Coli	Отсутствует	Не определяется	Не планируется	Не определяется

Таблица 35: Данные стабильности партии 5 придопидаина HCl, хранящейся при 25°C/60% ОВ

[illegible]

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)						
		0	3	6	9	12	18	24
Идентификация (по ИК)	Соответствует ссылочному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по ПРД))	Соответствует ссылочной дифрактограмме	Совпадает	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0-102,0	99,8	100,0	99,9	99,9	99,7	100,1	100,1
Примеси (по ВЭЖХ) [% площади]								
Соединение 3	≤0,15	0,10	0,09	0,07	0,09	0,11	0,11	0,07
Соединение 8	≤0,15	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Каждая (Соединение 1, Соединение 5, Соединение 4, Соединение 2, Соединение 6 и Неизвестные примеси каждая)	≤0,15	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	≤0,50	0,10	0,09	0,07	0,09	0,11	0,11	0,07
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]								

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)						
		0	3	6	9	12	18	24
ОКАМ	≤1000	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся
ОКДИПГ	≤10	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся
E. Coli	Отсутствует	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся	Не планирует-ся

Таблица 36: Данные стабильности партии 5 придопида HCl, хранящейся при 30°C/65% ОВ

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)				
		0	3	6	9	12
Внешний вид	Цвет и форма	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Идентификация (по ИК)	Соответствует ссылочному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по ПРД)	Соответствует ссылочной дифрактограмме	Совпадает	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Совпадает
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0-102,0	99,8	99,8	99,8	99,8	99,7
Примеси (по ВЭЖХ) [% площади]						
Соединение 8	≤0,15	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Соединение 3	≤0,15	0,10	0,10	0,07	0,10	0,10

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)				
		0	3	6	9	12
Каждая (Соединение 5, Соединение 4, Соединение 1, Соединение 2, Соединение 6 и Неизвестные примеси каждая)	≤0,15	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	≤0,50	0,10	0,10	0,07	0,10	0,10
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]						
ОКАМ	≤1000	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Не планируется	<10
ОКДИПГ	≤10	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Не планируется	<10
E. Coli	Отсутствует	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Не планируется	Не определяется

Таблица 37: Данные стабильности партии 5 придопидина HCl, хранящейся при 40°C/75% ОВ

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)		
		0	3	6
Внешний вид	Цвет и форма	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Идентификация (по ИК)	Соответствует сылочному спектру	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Кристаллическая форма (по	Соответствует сылочной	Совпадает	Не планируется	Совпадает

Параметры	Критерий приемлемости	Период хранения (месяцы)		
		0	3	6
ПРД))	дифрактограмме			
Анализ (по ВЭЖХ) [% масс./масс.]	98,0–102,0	99,8	99,9	99,5
Примеси (по ВЭЖХ) [% площади]				
Соединение 8	≤0,15	<0,01	<0,01	<0,01
Соединение 3	≤0,15	0,10	0,10	0,06
Каждая (Соединение 5, Соединение 4, Соединение 1, Соединение 2, Соединение 6 и Неизвестные примеси каждая)	≤0,15	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	≤0,50	0,10	0,10	0,06
Содержание воды (по КФ) [% масс./масс.]	Прогоняют и записывают	<0,05	<0,05	<0,05
Микробиологическая чистота [КОЕ/г]				
ОКАМ	≤1000	Не планируется	Не планируется	<10
ОКДИПГ	≤10	Не планируется	Не планируется	<10
E. Coli	Отсутствует	Не планируется	Не планируется	Не определяется

Обобщенные результаты из таблиц 26–37 и выводы:Внешний вид:

Никакого значительного изменения в цвете или форме не наблюдается при хранении при 40°C/75% ОВ в течение вплоть до 6 месяцев, при 30°C/65% ОВ в течение вплоть до 12 месяцев или при 25°C/60% ОВ в течение вплоть до 48 месяцев.

Кристаллическая форма:

Никакого изменения в полиморфной форме не наблюдается при хранении придопида HCl при 40°C/75% ОВ в течение вплоть до 6 месяцев, и при 30°C/65% ОВ в течение вплоть до 12 месяцев. Рентгеновские дифрактограммы, записанные после 18 месяцев при 25°C/60% ОВ показали отсутствие изменений. Рентгеновские анализы проводят снова в конце программы оценки долговременной стабильности (60 месяцев).

Анализ:

При хранении придопида HCl при 40°C/75% ОВ в течение вплоть до 6 месяцев значительные изменения в анализе не наблюдаются. Также значительные изменения не наблюдаются при хранении при 30°C/65% ОВ в течение вплоть до 12 месяцев, или при 25°C/60% ОВ в течение вплоть до 48 месяцев.

Примеси:

Разложение придопида HCl не наблюдается при хранении лекарственного вещества при 40°C/75% ОВ в течение вплоть до 6 месяцев, при 30°C/65% ОВ в течение вплоть до 12 месяцев или при 25°C/60% ОВ в течение вплоть до 48 месяцев.

Содержание воды:

Никаких значительных изменений в содержании воды не наблюдается при хранении придопида HCl при 40°C/75% ОВ в течение вплоть до 6 месяцев, при 30°C/65% ОВ в течение вплоть до 12 месяцев или при 25°C/60% ОВ в течение вплоть до 48 месяцев.

Вывод:

Никаких доказательств значимых изменений тестируемых параметров не было отмечено при любых условиях хранения. Придопидин HCl считается физически и химически стабильным при

хранении при 40°C и 75% ОВ в течение вплоть до 6 месяцев, при 30°C/65% ОВ в течение вплоть до 12 месяцев и при 25°C и 60% ОВ в течение вплоть до 48 месяцев.

Пример 11 – анализ форсированной деградации

Анализ форсированной деградации проводят для лекарственного продукта и лекарственного вещества придопидина HCl. Изучаемый продукт подвергают кислотному и щелочному гидролизу, тепловому стрессу в виде твердого вещества и в растворе, окислению, стрессу, вызванному влажностью, и фотолизу.

Исследование показало, что придопидин HCl является очень стабильным в большинстве исследуемых условий, за исключением окислительных условий, в которых наблюдается значительное разложение. Основным продуктом разложения является Соединение 5. Также имеется некоторое разложение при щелочном гидролизе, но только незначительное общее разложение наблюдается, когда идентифицируют основной продукт разложения.

Также исследуют материальный баланс и обнаруживают, что он является хорошим для всех изучаемых условий.

Итог и выводы из примеров 10-11

Количества органических примесей остаются ниже предельно допустимых во всех тестированных условиях в течение всех периодов времени, как показано в примере 10. Соединение 5, которое является единственным известным потенциальным продуктом разложения (Пример 11), остается низким во всех тестируемых условиях, как показано в примере 10.

Пример 12 – Спецификация лекарственного продукта Придопидина HCl.

Как подробно описано в примере 10, никаких продуктов разложения не было определено в придопидине HCl в любых условиях хранения. Кроме того, никаких дополнительных примесей не образовалось во время получения лекарственного продукта. Поэтому, те же количества органических примесей, Соединения 1, Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4, Соединения 5 и Соединения 6, которые контролируются в лекарственном веществе, остаются в лекарственном продукте, и критерии приемлемости,

относящиеся к органическим примесям Соединению 1, Соединению 2, Соединению 3, Соединению 4, Соединению 5 и Соединению 6, которые подробно описаны в таблице 22, применимы к лекарственному продукту.

Пример 13 - Посерийный анализ лекарственного вещества Придопидина HCl

Несколько партий лекарственного вещества Придопидина HCl производят на различных производственных мощностях и затем анализируют. Все партии содержат известные примеси Соединение 5, Соединение 1, Соединение 4, Соединение 8 Соединение 6 и Соединение 3 в количествах ниже предела аттестации 0,15%.

Таблица 38: Анализ содержания каждой из примесей Соединения 5, Соединения 1, Соединения 4, Соединения 8 Соединения 6 и Соединения 3 в партиях АФИ, применяемых для исследований токсичности.

Примесь/№ партии	Z	Y	X
Соединение 5	НП	НП	<0,05
Соединение 1	НП	НП	0,06
Соединение 4	НП	<0,05	0,06
Соединение 8	0,02	НП	<0,05
Соединение 6	НП	<0,05	<0,05
Соединение 2	НП	НП	<0,05
Соединение 3	НП	<0,05	<0,05
Наибольшая примесь	0,15	<0,05	<0,05

НП-не проводят

Пример 14 - Посерийный анализ лекарственного продукта Придопидина HCl

Несколько партий лекарственного продукта Придопидина HCl производят на различных производственных мощностях и затем анализируют.

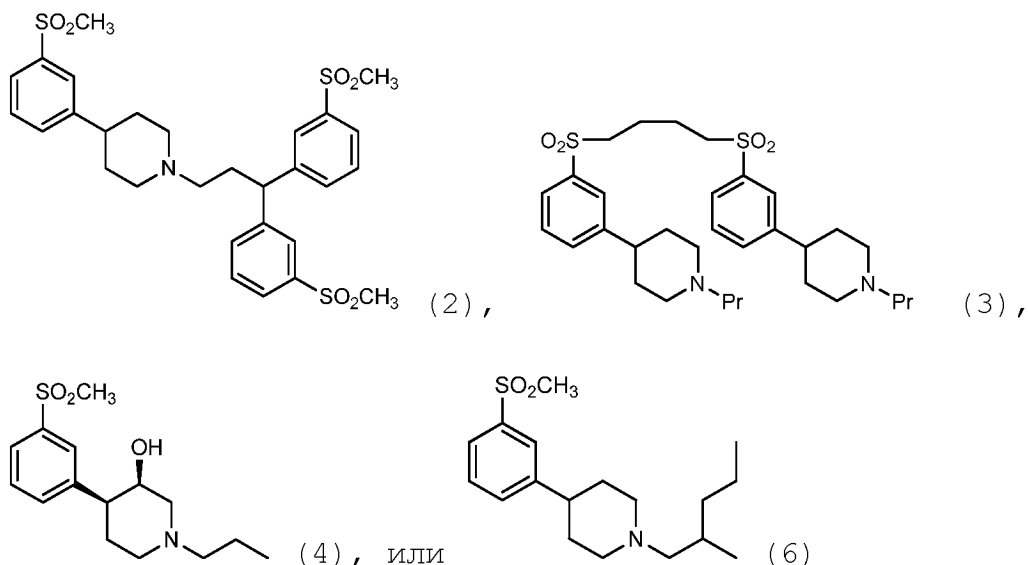
Таблица 39: Анализ партий Придопидина HCl, применяемых для не клинических и клинических исследований

Номер партии	Родственные вещества по ВЭЖХ [% площади]									
	Соединение 5	Соединение 1	Соединение 4 (пик 1)	Соединение 8	Соединение 3 (пик 2)	Соединение 2	Соединение 6 (пик 3)	Соединение 9	Неизвестные примеси	Всего примесей
Критерий приемлемости	≤0,15	≤0,15	≤0,15	≤0,15	≤0,15	≤0,15	≤0,15	Записанное значение	≤0,10 каждая	≤0,50
A	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,51
B	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,26
C	--	--	<0,05	--	0,06	--	<0,05	--	<0,05	0,06
D	--	--	<0,05	--	<0,05	--	<0,05	--	<0,05	<0,05
E	--	--	<0,05	--	<0,05	--	<0,05	--	0,09 ¹	0,09
F	--	--	<0,05	--	<0,05	--	<0,05	--	0,07Ошибка! Источники сылки не найдены.	0,07
1	--	--	0,09	--	НО	--	НО	--	0,05	0,14
2	--	--	0,05	--	НО	--	НО	--	НО	0,05
3	--	--	0,05	--	НО	--	НО	--	НО	0,06
4	<0,05	<0,05	0,08	<0,05	0,07	<0,05	<0,05	<1	<0,05	0,15
5	<0,05 ²	<0,05	<0,05	<0,05	0,10	<0,05	<0,05	<1	<0,05	0,10
G	<0,05	0,06	<0,05	<0,01	0,10	<0,05	<0,05	<1	<0,05	0,15
H	<0,05	0,07	<0,05	<0,01	0,08	<0,05	<0,05	<1	<0,05	0,14
I	<0,05	<0,05	0,06	<0,01	0,11	<0,05	<0,05	<1	<0,05	0,17
J	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	1	<0,05	<0,05
K	<0,05	0,07	<0,05	<0,01	0,08	<0,05	<0,05	<1	<0,05	0,15

Соединением 9 является хлорид 4-гидрокси-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-1-ия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение по п.1.

4. Композиция по п.3, где композиция содержит количество придопидина и по меньшей мере одно из Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4 и Соединения 6, где

a) Соединение 2 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

b) Соединение 3 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

c) Соединение 4 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

d) Соединение 6 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 10% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ.

5. Композиция по п.3, где композиция содержит количество придопидина и по меньшей мере одно из Соединения 2, Соединения 3, Соединения 4 и Соединения 6, где

е) Соединение 2 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

ф) Соединение 3 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

г) Соединение 4 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ, или

h) Соединение 6 присутствует в фармацевтической композиции в количестве не более 0,15% площади по отношению к концентрации придопидина, на основе определения методом ВЭЖХ.

6. Композиция по любому из п.п.3-5, содержащая гидрохлорид придопидина.

7. Композиция по п.4, в форме капсулы, таблетки или жидкой суспензии, предпочтительно, в пероральной стандартной лекарственной форме.

8. Композиция по п.7, где пероральная лекарственная форма содержит 22,5-315 мг придопидина, 45-250 мг придопидина, 45-135 мг придопидина, 90-315 мг придопидина.

9. Композиция по п.7, где пероральная лекарственная форма содержит около 22,5 мг придопидина, около 45 мг придопидина, около 67,5 мг придопидина, около 90 мг придопидина, около 100 мг придопидина, около 112,5 мг придопидина, около 125 мг придопидина, около 135 мг придопидина, около 150 мг придопидина, около 180 мг придопидина, около 200 мг придопидина, около 250 мг придопидина или около 315 мг придопидина.

10. Композиция по любому из п.п.3-9, где пероральную стандартную лекарственную форму готовят для введения раз в сутки или более одного раза в сутки.

11. Способ получения Соединения 2, включающий стадии:

а) взаимодействия 3-бромтиоанизола с этил 3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноатом с получением 1-(3-гидрокси-3,3-

бис (3- (метилтио) фенил) пропил) -4- (3- (метилтио) фенил) пиперидин-4-ола,

b) дегидратирования 1- (3-гидрокси-3,3-бис (3- (метилтио) фенил) пропил) -4- (3- (метилтио) фенил) пиперидин-4-ола, полученного на стадии а), дегидратирующим агентом с получением 1- (3,3-бис (3- (метилтио) фенил) аллил) -4- (3- (метилтио) фенил) -1,2,3,6-тетрагидропиридина,

с) окисления 1- (3,3-бис (3- (метилсульфонил) фенил) аллил) -4- (3- (метилсульфонил) фенил) -1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии b), окисляющим агентом с получением 1- (3,3-бис (3- (метилсульфонил) фенил) аллил) -4- (3- (метилсульфонил) фенил) -1,2,3,6-тетрагидропиридина, и

d) гидрирования 1- (3,3-бис (3- (метилсульфонил) фенил) аллил) -4- (3- (метилсульфонил) фенил) -1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии с), гидрирующим агентом с получением Соединения 2.

12. Способ по п.11, где дегидратирующим агентом является сильная кислота, более предпочтительно, серная кислота, и/или

где окисляющим агентом является перекись, предпочтительно, перекись водорода, и/или

где гидрирующим агентом является водород.

13. Способ получения Соединения 3, включающий стадии:

a) взаимодействия 3-бромтиофенола и 1,4-дибромбутана с получением 1,4-бис ((3-бромфенил) тио) бутана,

b) окисления 1,4-бис ((3-бромфенил) тио) бутана, полученного на стадии a), окисляющим агентом с получением 1,4-бис ((3-бромфенил) сульфонил) бутана,

с) взаимодействия 4-пиридинилбороновой кислоты с 1,4-бис ((3-бромфенил) сульфонил) бутаном, полученным на стадии b), с получением 1,4-бис ((3- (пиридин-4-ил) фенил) сульфонил) бутана,

d) взаимодействия 1-йодпропана с 1,4-бис ((3- (пиридин-4-ил) фенил) сульфонил) бутаном, полученным на стадии с), с получением йодида 4,4'- ((бутан-1,4-диилдисульфонил) бис (3,1-фенилен)) бис (1-пропилпиперидин-1-ия),

e) добавления восстанавливающего агента к йодиду 4,4'- ((бутан-1,4-диилдисульфонил) бис (3,1-фенилен)) бис (1-

пропилпиридин-1-ия), полученного на стадии d) с получением 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана, и

f) гидрирования 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана, полученного на стадии e), гидрирующим агентом с получением Соединения 3.

14. Способ по п.1, где окисляющим агентом является перекись, более предпочтительно, перекись водорода, и/или

где восстанавливающим агентом является богидрид натрия, и/или

где гидрирующим агентом является водород.

15. Способ получения Соединения 4, включающий стадии:

a) эпексидирования 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина эпексидирующим агентом с получением (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептана, и

b) нуклеофильного раскрытия эпексида (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептана со стадии a) нуклеофилом с получением Соединения 4,

где предпочтительно, эпексидирующим агентом является бромат натрия, и/или

где нуклеофилом является водород.

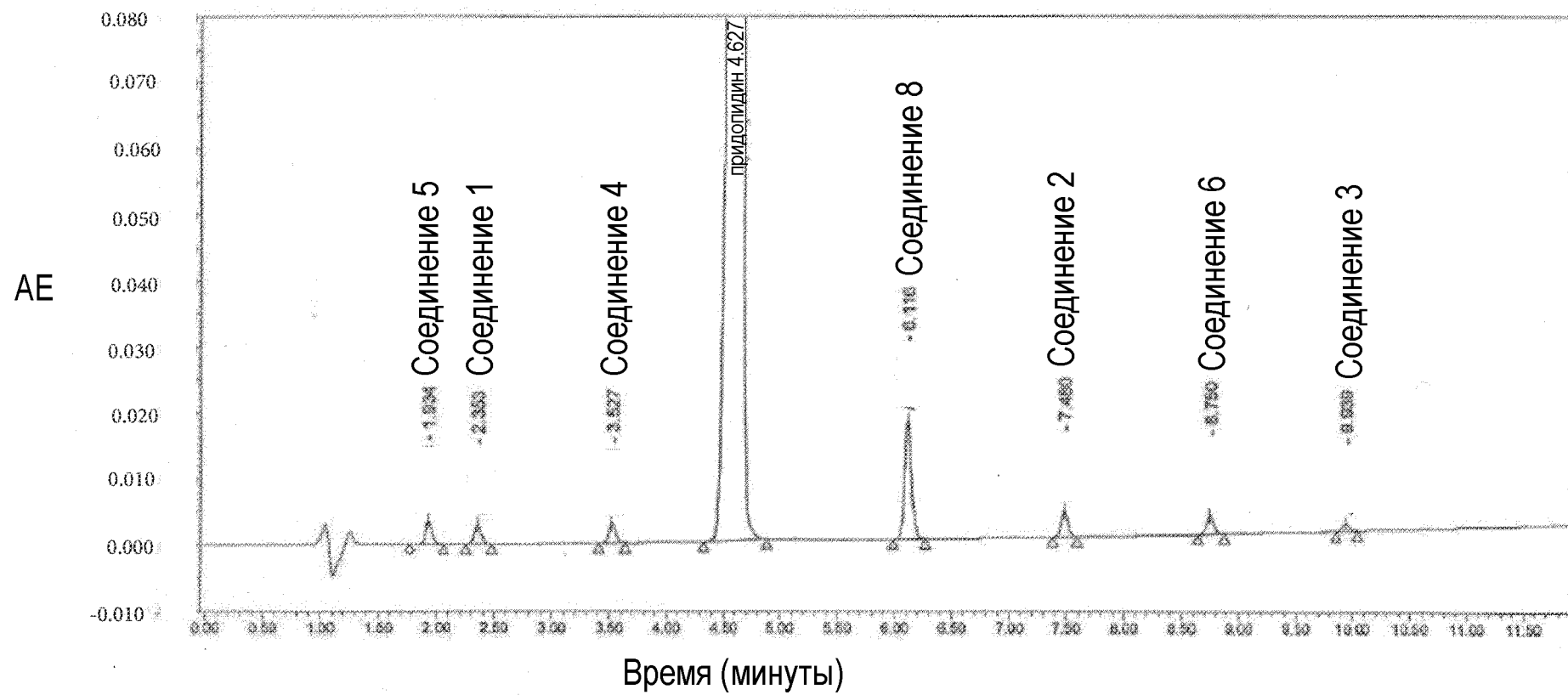
16. Способ получения Соединения 6, включающий стадию взаимодействия 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина с 1-хлор-2-метилпентаном с получением Соединения 6.

17. Способ лечения пациента, пораженного нейродегенеративным заболеванием или нейродегенеративным расстройством, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из п.п.2-16.

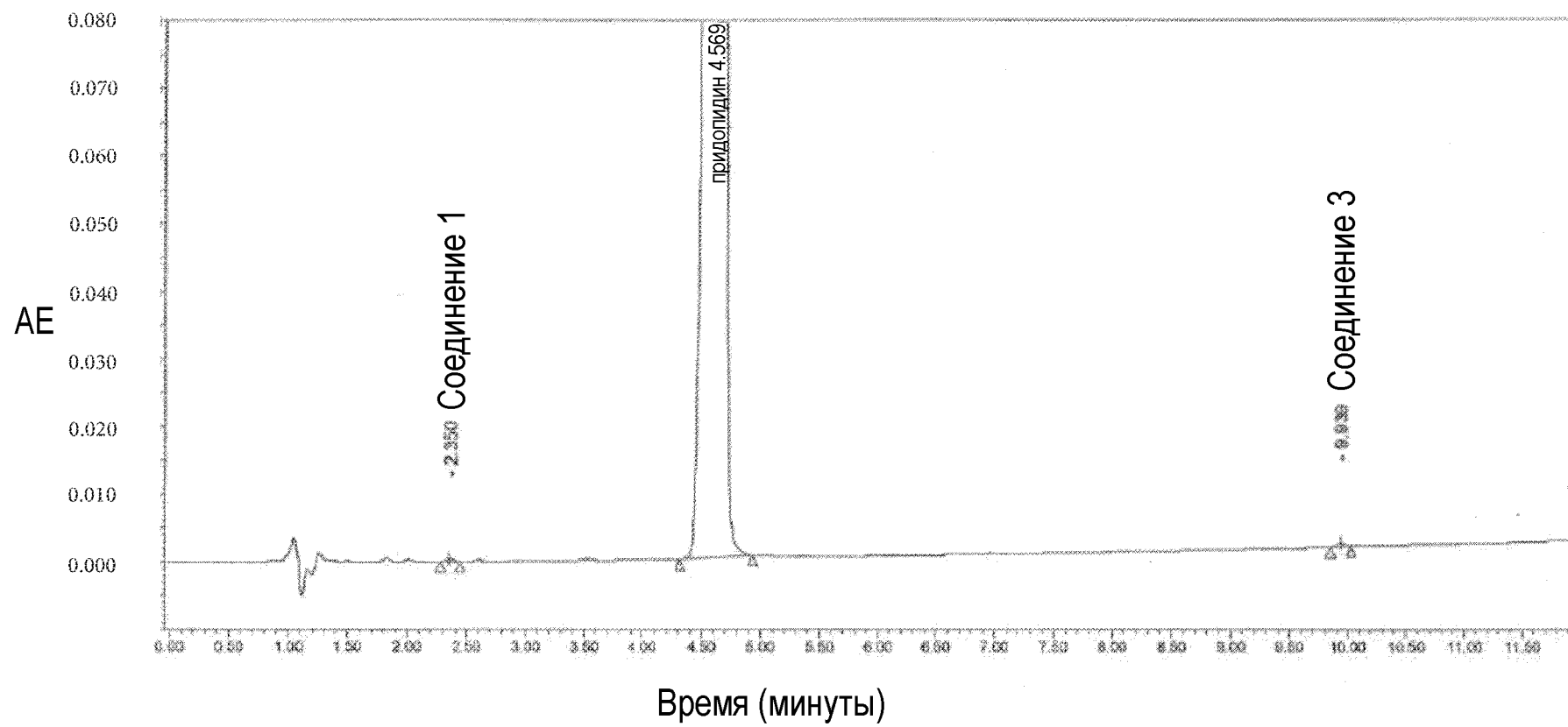
18. Способ лечения пациента, пораженного болезнью Хантингтона, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из п.п.2-16.

По доверенности

ФИГ. 1



ФИГ. 2



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 86568-A-PCT/JPW/GJG/ARM	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2015/038349	International filing date (day/month/year) 29 June 2015	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30 June 2014
Applicant TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 9 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed.



a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2015/038349

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 8-13, 36, 37
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2015/038349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/451 (2015.01) CPC - C07D 211/24 (2015.09) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 31/451; A61P 25/28; C07D 211/20, 211/24 (2015.01) CPC - A61K 31/451; C07D 211/20, 211/24 (2015.09) (keyword delimited) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/317; 546/192, 236 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBasé, Google Patents, STN, Google Scholar, PubChem Search terms used: pridopidine, 4-(3-(methylsulfonyl)phenyl)-1-propylpiperidine, methylsulfonyl, methylthio, propylpiperidine, derivatives, analogs, compositions, preparation, manufacture, drug stability testing amines, drug commercialization process, batch		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 7,579,474 B2 (SONESSON et al) 25 August 2009 (25.08.2009) entire document	1
Y		2, 3
X	US 2010/0105736 A1 (WIKSTRÖM) 29 April 2010 (29.04.2010) entire document	4, 20, 33, 41
X	US 7,923,459 B2 (GAUTHIER et al) 12 April 2011 (12.04.2011) entire document	22, 23
Y	US 2014/0088140 A1 (HAYDEN et al.) 27 March 2014 (27.03.2014) entire document	2, 3
A	US 2010/0197712 A1 (CARLSSON et al) 05 August 2010 (05.08.2010) entire document	1-7, 14-35, 38-41
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 August 2015		Date of mailing of the international search report 30 SEP 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774