



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60307

(13) C2

(51) 7 C07D211/32, A61K31/445, A61P25/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІМОРФНІ МОДИФІКАЦІЇ ДОНЕПЕЗИЛУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1	2
(21) 99010107	18 84
(22) 06 06 1997	19 34
(24) 15 10 2003	19 84
(86) PCT/JP97/01932, 06 06 1997	21 16
(31) 8/146293	22 40
(32) 07 08 1996	23 18
(33) JP	24 02
(31) PCT/JP96/03881	24 92
(32) 27 12 1996	25 72
(33) WO	26 40
(31) 08/774,802	27 22
(32) 30 12 1996	14,
(33) US	длины волн (см ⁻¹) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия
(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р	699, 748, 762, 845, 947, 1009, 1035, 1067, 1103, 1118, 1129, 1174, 1193, 1206, 1222, 1247, 1267, 1317, 1365, 1422, 1436, 1456, 1465, 1502, 1592, 1607, 1688, 2412, 2489, 2627, 2846, 2868, 2913, 2928, 3435, см ⁻¹ ,
(72) Имаи Акио, JP, Ватанабе Хідеаки, JP, Кадзіма Такасі, JP, Ісіхама Ясусі, JP, Охтсука Акіо, JP, Танака Томохіде, JP, Нарабу Юкіо, JP	(2) полиморфная модификация (III), где пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца
(73) ЕЙСАЙ КО, ЛТД, JP	углы дифракции (2θ, °) интенсивность (I/I ₀)
(56) US, A, 4 895 841, 23 01 1990, кл. A61K 31/55 EP, A2, 0 296 560, 28 12 1988, кл. C07D 211/26 EP, A1, 0 673 927, 27 09 1995, кл. C07D 211/22 RU, C1, 2 009 128, 15 03 1994, кл. C07D 211/18	6 56 30
(57) 1 Донепезил гидрохлорид, 1-бензил-4-[(5,6-диметокси-1-инданон)-2-ил]метилпиперидина гидрохлорид, в виде полиморфных модификаций, выбираемых из группы, состоящей из (II), (III), (IV) и (V), каждая из полиморфных модификаций может быть определена по пикам на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца, при показанных ниже углах дифракции с указанной ниже интенсивностью, выраженной как I/I ₀ , и по показанным ниже пикам поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия, выраженным как обратные сантиметры	9 94 8
(1) полиморфная модификация (II), где пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца	13 00 17
углы дифракции (2θ, °) интенсивность (I/I ₀)	15 00 47
7 40 8	15 28 14
9 88 100	15 74 6
12 36 13	16 48 35
15 54 40	17 42 4
16 10 38	18 10 21
16 22 38	18 50 56
16 48 35	19 50 17
17 30 17	20 10 32
18 04 20	20 94 21
18 44 17	21 66 100
	22 32 25
	22 92 17
	23 92 19
	24 68 17
	26 00 44
	27 20 23
	28 02 29
	28 22 40
	28 60 13,
	длины волн (см ⁻¹) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

(19) UA (11) 60307 (13) C2

559, 641, 648, 702, 749, 765, 786, 807, 851, 872, 927, 949, 966, 975, 982, 1007, 1034, 1071, 1080, 1111, 1119, 1131, 1177, 1190, 1205, 1217, 1230, 1250, 1265, 1292, 1313, 1367, 1389, 1420, 1438, 1453, 1461, 1470, 1500, 1589, 1605, 1697, 2407, 2419, 2461, 2624, 2641, 2651, 2667, 2837, 2848, 2873, 2924, 2954, 2961, 2993, 3007, 3377, 3433 см⁻¹

(3) полиморфная модификация (IV), где пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца

углы дифракции (2θ, °)	интенсивность (I/I ₀)
6 24	15
9 66	12
11 04	22
12 12	24
12 54	67
12 76	61
13 98	27
14 42	15
14 88	11
16 34	12
17 46	100
18 12	25
18 60	32
19 06	15
19 98	74
20 42	41
20 62	34
21 30	48
21 80	63
22 58	78
23 04	46
24 00	32
24 54	49
25 14	90
25 36	99
26 06	34
28 10	41
28 58	39
29 30	31
29 44	28

длины волн (см⁻¹) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

401, 431, 459, 467, 490, 506, 518, 561, 586, 606, 631, 651, 709, 758, 766, 857, 944, 1009, 1041, 1106, 1119, 1132, 1213, 1225, 1265, 1304, 1318, 1429, 1458, 1470, 1500, 1589, 1605, 1630, 1647, 1683, 2562, 2577, 2608, 2634, 2689, 2717, 2836, 2924, 2949, 2989, 3007, 3032, 3061, 3322, 3376, 3422 см⁻¹

(4) полиморфная модификация (V), где пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца

углы дифракции (2θ, °)	интенсивность (I/I ₀)
6 58	7
6 86	27
10 12	32
12 54	33
12 90	43
13 64	64
15 58	27
17 22	69
18 44	72
18 96	19
19 30	25

19 64	19
19 74	25
20 30	19
20 46	17
21 10	15
21 96	100
22 24	32
24 22	63
24 86	98
25 36	60
26 14	15
26 82	44
27 52	24
27 96	15
28 20	49
29 58	13
29 66	17
29 76	17

длины волн (см⁻¹) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

506 5, 559 7, 594 4, 698 0, 740 8, 805 1, 861 9, 948 5, 972 1, 1039 9, 1120 8, 1220 7, 1264 8, 1314 6, 1364 1, 1458 0, 1499 5, 1542 5, 1560 2, 1592 1, 1692 9, 2500 1, 2924 2, 2998 9, 3422 1 см⁻¹

2 Донепезил гидрохлорид по п 1, который находится в виде полиморфной модификации (II)

3 Донепезил гидрохлорид по п 1, который находится в виде полиморфной модификации (III)

4 Донепезил гидрохлорид по п 1, который находится в виде полиморфной модификации (IV)

5 Донепезил гидрохлорид по п 1, который находится в виде полиморфной модификации (V)

6 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила гидрохлорида в этаноле и добавления к раствору диэтилового эфира

7 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила гидрохлорида в метилпепхлориде и добавления к раствору н-гексана

8 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в ацетоне и добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода

9 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в этилацетате и добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода

10 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в этаноле, добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода и добавления к смеси растворителя, выбранного из диэтилового эфира, изопропилового эфира и н-гексана

11 Способ по п 10, в котором растворитель представляет собой изопропиловый эфир, а выпавшие кристаллы фильтруются спустя один или более часов после их преципитации

12 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, путем на-

гrevания полиморфной модификаций (I) или (II), определенных в п 1

13 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в метаноле, добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода и последующего добавления ацетона

14 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в этаноле, добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода и добавления к раствору трет-бутилметилового эфира

15 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в ацетонитриле и добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода

16 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в более чем 6-кратном объеме тетрагидрофурана и добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода

17 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в смеси ацетона и воды и добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода

18 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в N,N-диметилформамиде и добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода

19 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в диметилсульфоксиде и добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода и добавления трет-бутилметилового эфира

20 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила в толуоле и добавления к раствору соляной кислоты или хлористого водорода

21 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадию кристаллизации донепезила гидрохлорида из метанола при температуре не ниже 10°C

22 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила гидрохлорида в метаноле и добавления к гомогенному раствору трет-бутилметилового эфира

23 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила гидрохлорида в метаноле и добавления к раствору ацетонитрила

24 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила гидрохлорида в этаноле и добавления к раствору трет-бутилметилового эфира при температуре выше 30°C

25 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадию кристаллизации донепезила гидрохлорида из изопропилового спирта

26 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила гидрохлорида в N,N-диметилформамиде и добавления к раствору трет-бутилметилового эфира

27 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадии растворения донепезила гидрохлорида в диметилсульфоксиде и добавления трет-бутилметилового эфира

28 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадию превращения в растворителе полиморфной модификации (I) донепезила гидрохлорида

29 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадию превращения в растворителе полиморфной модификации (II) донепезила гидрохлорида

30 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадию превращения в растворителе полиморфной модификации (IV) донепезила гидрохлорида

31 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадию превращения в растворителе полиморфной модификации (V) донепезила гидрохлорида

32 Способ получения полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида по п 1, который включает стадию превращения в растворителе аморфной формы донепезила гидрохлорида

33 Способ по любому из пп 28-32, в котором растворитель выбирается из метанола, этанола, этилацетата или ацетона

34 Способ лечения заболевания, сопровождающегося активностью ацетилхолинэстеразы путем введения больному человеку фармакологически эффективного количества донепезила гидрохлорида в виде полиморфной модификации, как описано в п 1, для торможения активности ацетилхолинэстеразы

35 Способ по п 34, в котором заболевание представляет собой старческое слабоумие

36 Способ по п 34, в котором заболевание представляет собой старческое слабоумие типа болезни Альцгеймера

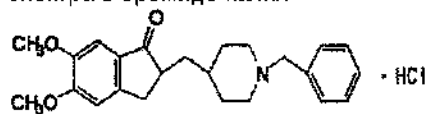
Настоящее изобретение относится к стабильным полиморфным модификациям донепезила гидрохлорида, представляющего собой 1-бензил-4-[(5,6-диметокси-1-инданон)-2-ил]метилпиперидина гидрохлорид, описанный в примере 4 US-A 4,895,841 или EP-A 296560, которые высоко эффективны как фармацевтические препараты, и к промышленным способам их получения

Донепезил гидрохлорид проявляет активность ингибитора ацетилхолинэстеразы и применим для лечения всех форм старческого слабоумия и в особенности пригодно для предотвращения, лечения и облегчения течения болезни Альцгеймера. Донепезил гидрохлорид вводится обычно перорально, он может раздаваться больным, храниться в течение определенного времени, предшествующего введению. Он может храниться в доме больного максимум в течение около одного месяца вследствие характера болезни, подлежащей лечению. Очень важна устойчивость этого медицинского препарата (основных фармацевтических химических компонентов) к нагреванию и влаге в период хранения. Таким образом, желательно иметь более стабильный медицинский препарат донепезила гидрохлорида. Полиморфные модификации донепезила гидрохлорида неизвестны. Не обнаружено достаточно устойчивого медицинского препарата донепезила гидрохлорида.

В примере 4 US-A 4,895,841 показано, что перекристаллизация смеси сырых продуктов донепезила гидрохлорида из этанола/изопропилового эфира позволяет получить очищенный донепезил гидрохлорид. Если есть форма донепезила гидрохлорида более стабильная в течение длительного времени, это более практично для распределения и хранения.

Принимая во внимание упомянутые выше проблемы, изобретатели настоящего изобретения провели широкомасштабное исследование. В результате этого было найдено, что могут быть получены новые полиморфные модификации донепезила гидрохлорида от (I) до (IV) и (V), что они имеют прекрасную стабильность, доказанную в настоящем изобретении. В настоящем изобретении предлагается пять форм или видов новых полиморфных модификаций донепезила гидрохлорида и прекрасный промышленный способ их получения.

Более подробно, настоящее изобретение относится к пяти полиморфным модификациям от (I) до (V) донепезила гидрохлорида, представленных в виде следующей химической структуры, полиморфные модификации могут быть определены по пикам, появляющимся на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца, и по поглощению в инфракрасной области спектра в бромиде калия.



(Метод и проведение измерения паттернов дифракции рентгеновских лучей)

(1) Метод измерения

Картини дифракции рентгеновских лучей измеряли для каждых 100мг образцов при следующих условиях

(2) Условия измерения

Мишень, Cu

Фильтр, монохромный

Напряжение, 40кВ

Ток, 20мА

Щель, DS1, RS 0 15, SS 1

Скорость сканирования, 2 градуса/мин

Диапазон, 5-30

Шаг/образец 0 02 градуса

(Метод и условия измерения поглощения в инфракрасной области спектра)

Поглощение в инфракрасной области спектра в бромиде калия измеряли в соответствии с обычным методом, описанным в японской фармакопее

(1) Полиморфная модификация (I)

Пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца

Углы дифракции (2 θ , °)	Интенсивность (I/I ₀)
9 94	24
10 60	19
12 66	69
13 12	55
13 66	44
13 86	40
14 92	49
15 26	17
16 08	35
16 86	34
17 50	34
17 58	42
18 42	20
19 28	27
19 80	45
19 94	45
21 22	100
22 00	32
22 54	31
22 98	49
23 60	56
23 78	75
23 92	78
26 46	33
28 02	25
29 50	37

Длины волн (см⁻¹) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

463, 502, 563, 589, 804, 701, 750, 759, 799, 860, 922, 947, 972, 1012, 1038, 1104, 1120, 1128, 1175, 1192, 1218, 1250, 1267, 1316, 1368, 1410, 1433, 1440, 1455, 1472, 1502, 1591, 1606, 1644, 1684, 2412, 2530, 2559, 2595, 2620, 2717, 2840, 2858, 2924, 3004, 3074, 3259, 3373, 3547, 3589 см⁻¹

(2) Полиморфная модификация (II)

Пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца

Углы дифракции (2θ , °)	Интенсивность (I/I_0)
7 40	8
9 88	100
12 36	13
15 54	40
16 10	38
16 22	38
16 48	35
17 30	17
18 04	20
18 44	17
18 84	19
19 34	19
19 84	47
21 16	24
22 40	19
23 18	33
24 02	22
24 92	25
25 72	27
26 40	18
27 22	14

Длины волн (см^{-1}) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

699, 748, 762, 845, 947, 1009, 1035, 1067, 1103, 1118, 1129, 1174, 1193, 1206, 1222, 1247, 1267, 1317, 1365, 1422, 1436, 1456, 1485, 1502, 1592, 1607, 1688, 2412, 2489, 2627, 2846, 2888, 2913, 2928, 3435 см^{-1}

(3) Полиморфная модификация (III)

Пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца

Углы дифракции (2θ , °)	Интенсивность (I/I_0)
6 56	30
9 94	8
13 00	17
15 00	47
15 26	14
15 74	6
16 48	35
17 42	4
18 10	21
18 50	56
19 50	17
20 10	32
20 94	21
21 66	100
22 32	25
22 92	17
23 92	19
24 68	17
26 00	44
27 20	23
28 02	29
28 22	40
28 60	13

Длины волн (см^{-1}) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

559, 641, 648, 702, 749, 765, 786, 807, 851, 872, 927, 949, 968, 975, 982, 1007, 1034, 1071, 1080,

1111, 1119, 1131, 1177, 1190, 1205, 1217, 1230, 1250, 1265, 1292, 1313, 1367, 1389, 1420, 1438, 1453, 1461, 1470, 1500, 1589, 1605, 1697, 2407, 2419, 2461, 2624, 2641, 2651, 2667, 2837, 2848, 2873, 2924, 2954, 2961, 2993, 3007, 3377, 3433 см^{-1}

(4) Полиморфная модификация (IV)

Пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца

Углы дифракции (2θ , °)	Интенсивность (I/I_0)
6 24	15
9 66	12
11 04	22
12 12	24
12 54	67
12 76	61
13 98	27
14 42	15
14 88	11
16 34	12
17 46	100
18 12	25
18 60	32
19 06	15
19 98	74
20 42	41
20 62	34
21 30	48
21 80	63
22 58	78
23 04	46
24 00	32
24 54	49
25 14	90
25 36	99
26 06	34
28 10	41
28 58	39
29 30	31
29 44	28

Длины волн (см^{-1}) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

401, 431, 459, 467, 490, 506, 518, 561, 586, 606, 631, 651, 709, 758, 766, 857, 944, 1009, 1041, 1106, 1119, 1132, 1213, 1225, 1265, 1304, 1318, 1429, 1458, 1470, 1500, 1589, 1605, 1630, 1647, 1683, 2562, 2577, 2608, 2634, 2689, 2717, 2836, 2924, 2949, 2989, 3007, 3032, 3061, 3322, 3376, 3422 см^{-1}

Результаты дополнительного анализа полиморфных модификаций с (I) по (V) представлены ниже

(1) Полиморфная модификация (I)

Пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца

Углы дифракции (2 Θ , °)	Интенсивность (I/I ₀)
9 82	13
10 48	18
12 52	93
13 02	69
13,52	34
13 74	37
14 78	31
16 00	45
16 76	37
17 46	34
19 18	26
19 66	32
21 04	100
21 16	82
22 92	52
23 82	72
24 14	32

Длины волн (см⁻¹) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

562 7, 603 2, 700 4, 749 6, 798 1, 859 2, 896 0, 921 3, 946 3, 971 8, 1038 0, 1119 3, 1216 9, 1266 0, 1315 4, 1367 7, 1454 1, 1501 5, 1537 8, 1555 9, 1590 7, 1643 7, 1681 9, 2350 9, 2534 0, 2922 1, 3381 8, 3585 2 см⁻¹

(2) Полиморфная модификация (II)

Пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца

Углы дифракции (2 Θ , °)	Интенсивность (I/I ₀)
10 10	76
12 64	14
15 74	85
15 82	86
16 20	100
16 46	87
17 40	50
17 50	48
17 88	31
18 36	28
18 58	51
18 66	46
19 48	42
20 18	81
20 80	36
22 26	45
23 38	86
23 52	59
24 06	34
24 32	55
25 14	44
25 44	50
25 72	39
25 96	35
26 14	25
28 06	25
28 20	34
28 38	34

Длины волн (см⁻¹) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

560 1, 698 9, 749 1, 846 2, 947 6, 1036 1, 1119 3, 1222 7, 1266 4, 1318 7, 1364 1, 1458 3,

1500 9, 1522 3, 1534 0, 1542 6, 1560 2, 1570 3, 1592 0, 1637 0, 1647 9, 1654 4, 1689 5, 1718 3, 1734 7, 1751 7, 1773 9, 1793 8, 1830 7, 1846 0, 1870 1, 2345 1, 2489 9, 2927 9, 3448 1 см⁻¹

(3) Полиморфная модификация (III)

Пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца

Углы дифракции (2 Θ , °)	Интенсивность (I/I ₀)
6 48	21
9 84	7
12 98	19
14 94	45
15 20	13
16 44	31
18 04	20
18 46	55
19 44	17
20 02	30
20 86	20
21 02	13
21 58	100
22 22	23
22 90	15
23 92	13
24 64	15
25 92	40
26 18	17
27 14	21
28 14	37
28 58	11
29 94	12

Длины волн (см⁻¹) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

558 3, 641 1, 702 4, 748 5, 765 0, 786 1, 807 3, 850 8, 872 0, 926 8, 974 9, 1034 1, 1071 5, 1111 6, 1190 1, 1216 6, 1265 4, 1291 9, 1312 9, 1364 4, 1420 2, 1438 1, 1458 8, 1499 1, 1522 2, 1542 6, 1560 1, 1570 2, 1589 1, 1638 8, 1647 8, 1654 3, 1697 3, 1718 1, 1734 5, 1751 4, 1773 7, 1793 5, 1845 1, 2345 3, 2461 6, 2924 2, 3447 9 см⁻¹

(4) Полиморфная модификация (IV)

Пики на картине дифракции рентгеновских лучей порошкового образца

Углы дифракции (2 Θ , °)	Интенсивность (I/I ₀)
9 64	11
10 92	11
12 46	63
12 72	17
13 86	27
14 42	12
17 36	100
18 54	39
19 90	37
21 18	35
21 74	39
22 48	60
22 96	36
24 10	17
25 28	70
28 00	27
28 50	27

Длины волн (см^{-1}) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

561 5, 709 0, 766 2, 786 3, 804 9, 857 0, 944 3, 979 3, 1041 5, 1118 7, 1264 6, 1318 7, 1364 1, 1458 1, 1499 2, 1542 5, 1560 1, 1588 1, 1636 6, 1647 8, 1654 3, 1684 3, 1718 2, 1734 4, 1751 4, 1773 7, 1793 5, 1830 5, 1845 8, 1870 1, 2344 8, 2369 3, 2719 2, 2922 9, 3324 0 см^{-1}

(5) Полиморфная модификация (V)

Углы дифракции ($2\theta, ^\circ$)	Интенсивность (I/I_0)
6 58	7
6 86	27
10 12	32
12 54	33
12 90	43
13 64	84
15 58	27
17 22	69
18 44	72
18 96	19
19 30	25
19 64	19
19 74	25
20 30	19
20 46	17
21 10	15
21 98	100
22 24	32
24 22	83
24 66	96
25 38	80
26 14	15
26 82	44
27 52	24
27 96	15
28 20	49
29 58	13
29 66	17
29 76	17

Длины волн (см^{-1}) поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия

506 5, 559 7, 594 4, 698 0, 740 8, 805 1, 861 9, 9418 5, 972 1, 1039 9, 1120 8, 1220 7, 1264 8, 1314 6, 1364 1, 1458 0, 1499 5, 1542 5, 1580 2, 1592 1, 1692 9, 25000 1, 2924 2, 2998 9, 3422 1 см^{-1}

Точки плавления новых полиморфных модификаций с (I) по (V), настоящего изобретения, отличаются от представленных в примере 4 US-A 4,895,841

Точка плавления в US-A-4,895,841 составляет 211-212°C (с разложением)

Точка плавления полиморфной модификации (I) 225-226°C (разложение)

Точка плавления полиморфной модификации (II) 224-226°C (разложение)

Точка плавления полиморфной модификации (III) 229-231°C (разложение)

Точка плавления полиморфной модификации (IV) 226-228°C (разложение)

Точка плавления полиморфной модификации

(V) 218-220°C (разложение)

[Точка плавления аморфной формы 220-222°C (разложение)]

Более того, термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) настоящих полиморфных модификаций, проведенный в следующих условиях, выявил их типы, отличающиеся от известных ранее. Соответственно следует отметить, что их кристаллические формы полностью отличны от известных ранее.

[Метод и условия термогравиметрического и дифференциального термического анализа ((TG-DTA)]

Отбирали приблизительно от 3 до 6 мг образцов и подвергали их термическому анализу в следующих условиях

Сравнение без нагрузки

Скорость сканирования 5°C/мин

Отбирание образцов 0.7 сек

Верхний предел 300°C

Нижний предел комнатная температура

Способы получения новых полиморфных модификаций подробно описаны ниже. В этих способах «Донепезил» обозначает свободное основание донепезила гидрохлорида, то есть 1-бензил-4-[(5,6-диметокси-1-инданон)-2-ил]метилпиперидин.

(1) Способы получения полиморфной модификации (I) представляют собой

(1-1) Перекристаллизацию донепезила гидрохлорида из метанола,

(1-2) Растворение донепезила гидрохлорида в метаноле с последующим добавлением диэтилового эфира или диизопропилового эфира,

(1-3) Растворение донепезила в метаноле с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода,

(1-4) Растворение донепезила в этаноле, за которым следует добавление диизопропилового эфира и последующее добавление соляной кислоты или хлористого водорода, или

(1-5) Растворение донепезила в этаноле, за которым следует добавление соляной кислоты или хлористого водорода и последующее добавление диизопропилового эфира, затем фильтрация кристаллов непосредственно после их выпадения.

Предпочтителен способ (1-5). Этот способ иллюстрируется в примере 7.

(2) Способы получения полиморфной модификации (II) представляют собой

(2-1) Растворение донепезила гидрохлорида в этаноле с последующим добавлением диэтилового эфира или диизопропилового эфира,

(2-2) Растворение донепезила гидрохлорида в этаноле с последующим добавлением диизопропилового эфира, затем фильтрации кристаллов через 10-30 минут после их выпадения,

(2-3) Растворение донепезила и соляной кислоты или хлористого водорода в этаноле с последующим добавлением диэтилового эфира,

(2-4) Растворение донепезила в этаноле с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода и затем концентрирование,

(2-5) Растворение донепезила в этаноле, за которым следует добавление соляной кислоты или хлористого водорода и последующее добав-

ление диизопропилового эфира, или

(2-6) Растворение донепезила в этаноле, за которым следует добавление соляной кислоты или хлористого водорода и последующее добавление диизопропилового эфира, затем фильтрация кристаллов через 10 - 60 минут, предпочтительно через 10-30 минут после их выпадения

Предпочтителен способ (2-6) Этот способ иллюстрируется в примере 14

(3) Способы получения полиморфной модификации (III) представляют собой

(3-1) Растворение донепезила гидрохлорида в этаноле с последующим добавлением диэтилового эфира,

(3-2) Растворение донепезила гидрохлорида в дихлорметане с последующим добавлением н-гексана,

(3-3) Растворение донепезила в ацетоне с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода,

(3-4) Растворение донепезила в этилацетате с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода,

(3-5) Растворение донепезила в этаноле с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода, затем с добавлением по крайней мере одного растворителя, выбранного из диэтилового эфира, диизопропилового эфира и н-гексана,

(3-6) Получение согласно способу (3-5) в котором выбранный растворитель представляет собой диизопропиловый эфир, фильтрация кристаллов через 1 час, предпочтительно через 2 часа, более предпочтительно через 6 часов после их выпадения, или

(3-7) Нагревание полиморфной модификации (I) или (II)

Предпочтительны способы (3-5) и (3-6) Эти способы иллюстрируются в примерах 23 и 18 соответственно

(4) Способы получения полиморфной модификации (IV) представляют собой

(4-1) Увлажнение полиморфной модификации (II)

Способ (4-1) иллюстрируется в примере 24

Упомянутые выше способы (1-5), (2-8) и (3-8) включают растворение донепезила в этаноле с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода и затем с добавлением диизопропилового эфира При любом из этих способов могут быть получены полиморфные модификации (I), (II) или (III) путем контроля интервала времени между перекристаллизацией и отделением кристаллов с помощью фильтрации Эти лаг-периоды могут отличаться в зависимости от условий кристаллизации, таких как температура, скорость перемешивания и объем растворителя Обычно могут применяться следующие условия

(1) Фильтрация кристаллов непосредственно после выпадения, что позволяет получить полиморфную модификацию (1)

(2) Фильтрация кристаллов через 10-60 минут, предпочтительно через 10 - 30 минут после выпадения, что позволяет получить полиморфную модификацию (II)

(3) Фильтрация кристаллов через 1 час, пред-

почтительно через 2 часа, более предпочтительно через 6 часов после выпадения, что позволяет получить полиморфную модификацию (III)

Далее подробно описываются способы получения новых полиморфных модификаций, представляющие собой следующее

(1) Способы получения полиморфной модификации (I) представляют собой

(1-6) Растворение донепезила в метаноле с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода,

(1-7) Растворение донепезила в метаноле, за которым следует добавление соляной кислоты или хлористого водорода и последующее добавление трет-бутилметилового эфира, диизопропилового эфира или этилацетата,

(1-8) Растворение донепезила в этаноле, тетрагидрофуране или ацетонитриле с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода,

(1-9) Растворение донепезила гидрохлорида в метаноле с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира, этилацетата или н-гексана,

(1-10) Перекристаллизация донепезила гидрохлорида из этанола, или

(1-11) Растворение донепезила гидрохлорида в этаноле с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира

Предпочтителен способ (1-7) Этот способ иллюстрируется в примерах 30, 31 и 32

Предпочтителен также способ (1-9) Этот способ иллюстрируется в примерах 39, 40 и 41

(2) Способы получения полиморфной модификации (II) представляют собой

(2-7) Растворение донепезила в этаноле, за которым следует добавление соляной кислоты или хлористого водорода с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира,

(2-8) Растворение донепезила в изопропиловом спирте, ацетоне или тетрагидрофуране с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода,

(2-9) Растворение донепезила в метилхлориде, за которым следует добавление соляной кислоты или хлористого водорода с последующим добавлением диизопропилового эфира,

(2-10) Растворение донепезила гидрохлорида в этаноле с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира или диизопропилового эфира и перемешивание при температуре ниже 10°C,

(2-11) Растворение донепезила гидрохлорида в метилхлориде с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира или диизопропилового эфира, или

(2-12) Нагревание полиморфной модификации (I) или аморфной формы донепезила гидрохлорида

Предпочтителен способ (2-7) Этот способ иллюстрируется в примере 45

Предпочтителен также способ (2-10) Этот способ иллюстрируется в примерах 52, 53 и 54

(3) Способы получения полиморфной модификации (III) представляют собой

(3-8) Растворение донепезила в метаноле, за

которым следует добавление соляной кислоты или хлористого водорода с последующим добавлением ацетона,

(3-9) Растворение донепезила в этаноле, за которым следует добавление соляной кислоты или хлористого водорода с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира,

(3-10) Растворение донепезила в ацетонитриле, ацетоне, смеси ацетона с водой, тетрагидрофуране или N,N-диметилформамиде с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода,

(3-11) Растворение донепезила в этилацетате, за которым следует добавление соляной кислоты или хлористого водорода с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира,

(3-12) Растворение донепезила в диметилсульфоксиде, за которым следует добавление соляной кислоты или хлористого водорода с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира,

(3-13) Растворение донепезила в толуоле с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода,

(3-14) Перекристаллизация донепезила гидрохлорида из метанола при температуре не ниже 10°C,

(3-15) Растворение донепезила гидрохлорида в метаноле с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира или ацетонитрила,

(3-16) Растворение донепезила гидрохлорида в этаноле с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира или ацетонитрила и перемешивание при температуре не ниже 10°C,

(3-17) Растворение донепезила гидрохлорида в N,N-диметилформамиде или диметилсульфоксиде с последующим добавлением трет-бутилметилового эфира,

(3-18) Перекристаллизация донепезила гидрохлорида из изопропилового спирта,

(3-19) Перевод полиморфной модификации (I), (II), (IV), (V) или аморфной формы донепезила гидрохлорида в растворитель или

(3-20) Получение согласно способу (3-19), в котором растворитель выбирается из метанола, этанола, этилацетата или ацетона

Предпочтителен способ (3-11) Этот способ иллюстрируется в примере 59

Предпочтителен также способ (3-16) Этот способ иллюстрируется в примере 72

Предпочтителен также способ (3-19) Этот способ иллюстрируется в примерах с 76 по 95

(4) Способы получения полиморфной модификации (IV) представляют собой

(4-2) Растворение донепезила в соляной кислоте с последующей фильтрацией отделенных кристаллов,

(4-3) Растворение донепезила в соляной кислоте с последующим добавлением тетрагидрофурана,

(4-4) Растворение донепезила в смеси воды с тетрагидрофураном с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода,

(4-5) Растворение донепезила в метаноле, толуоле или n-гексане с последующим добавлением соляной кислоты,

(4-6) Растворение донепезила в смеси метанола с соляной кислотой,

(4-7) Растворение донепезила в воде с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода,

(4-8) Перекристаллизация донепезила гидрохлорида из воды,

(4-9) Увлажнение полиморфной модификации (II) донепезила гидрохлорида, или

(4-10) Увлажнение аморфной формы донепезила гидрохлорида

Предпочтителен способ (4-4) Этот способ иллюстрируется в примере 101

Предпочтителен также способ (4-8) Этот способ иллюстрируется в примере 106

(5) Способ получения полиморфной модификации (V) представляет собой

(5-1) Нагревание полиморфной модификации (IV) донепезила гидрохлорида

Способ 5-1 иллюстрирован в примере 109

В упомянутом выше способе (3-6) получения полиморфной модификации (III), включающем растворение донепезила в этаноле с последующим добавлением соляной кислоты или хлористого водорода и затем диизопропилового эфира, предпочтительное время кристаллизации зависит от скорости перемешивания, объема растворителя и т.д. Однако более высокие температуры уменьшают время кристаллизации. Эти изменения проиллюстрированы в примерах с 96 по 98

В изобретении предлагается способ лечения заболевания, сопровождающегося (повышенной) активностью ацетилхолинэстеразы, путем введения больному человеку фармакологически эффективного количества донепезила гидрохлорида в виде полиморфной модификации, как описано выше, для ингибирования активности ацетилхолинэстеразы

В изобретении дополнительно предлагается терапевтическая композиция, которая включает фармакологически эффективное количество донепезила гидрохлорида в виде полиморфной модификации, как описано выше, и фармакологически приемлемый носитель

Соединение в виде полиморфной модификации настоящего изобретения является эффективным для лечения, предотвращения, ремиссии, улучшения и т.д. различных видов старческого слабоумия, особенно старческого слабоумия типа болезни Альцгеймера, сосудистых заболеваний головного мозга, связанных с церебральной апоплексией, например, кровоизлиянием в мозг или инфарктами мозга, атеросклерозом мозга, травмами головы и т.д., а также апрозексии, нарушения речи, гипобулии, эмоциональных расстройств, нарушения, сопровождающегося дефицитом внимания/гиперактивностью, нарушения краткосрочной памяти, галлюцинаторно-параноидного синдрома, изменений поведения и т.д., ассоциированных с энцефалитом, церебральным параличом и т.д.

Дополнительно соединение в виде полиморфной модификации настоящего изобретения обладает сильным и высокоизбирательным действием на ацетилхолинэстеразу, что делает соединение настоящего изобретения применимым

также в качестве фармацевтического агента исходя из этого типа его активности

В частности, соединение в виде полиморфной модификации настоящего изобретения эффективно, например, при хорее Гентингтона, болезни Пика и затяжной атаксии или поздней дискинезии, отличающихся от старческого слабоумия типа болезни Альцгеймера

При использовании соединения в виде полиморфной модификации настоящего изобретения в качестве фармацевтического агента при этих заболеваниях, оно может вводиться перорально или парентерально. В целом, парентеральное введение осуществляется в форме инъекций, таких как внутривенные, подкожные или внутримышечные инъекции, суппозитории или подъязычных таблеток. Доза существенно варьируется в зависимости от симптома, возраста, пола, веса и чувствительности больных, способа введения, времени и интервалов введения, а также свойств, высвобождения и вида фармацевтических препаратов, типа действующих ингредиентов и т.д., так что не имеется специального ограничения в отношении дозировки. Обычно соединение может вводиться в дозе приблизительно от 10 до 300 мг, предпочтительно от 1 до 100 мг в день на взрослого человека обычно в виде одной - четырех порций

Лекарственные формы фармацевтических препаратов, например, препараты для инъекций, суппозитории, подъязычные таблетки, таблетки и капсулы получают в соответствии с общепринятым способом

При приготовлении препаратов для инъекций действующий ингредиент смешивается, если это необходимо, с модификатором pH, буфером, суспендирующим агентом, солюбилизующим агентом, стабилизатором, тонирующим средством, консервантом и т.д., после чего готовится препарат для внутривенных, подкожных или внутримышечных инъекций согласно обычному методу. В этом случае, если необходимо, можно лиофилизировать данные препараты согласно обычному методу

Примеры суспендирующих агентов включают метилцеллюлозу, Полисорбат 80, гидроксипропилцеллюлозу, камедь, порошкообразный трагакант, натрий карбоксиметилцеллюлозу и монолаурат полиоксизтилensorбитана

Примеры солюбилизующих агентов включают полиоксиэтиленгидрогенизированное касторовое масло, Полисорбат 80, никотинамид, монолаурат полиоксиэтилensorбитана, Макрогол и этиловый эфир жирной кислоты касторового масла

Примеры стабилизаторов включают сульфит натрия, мета-сульфит натрия и (его) эфир, а примеры консервантов включают фенол, метил-п-гидроксibenзоат, этил-п-гидроксibenзоат, сорбиновую кислоту, крезол и хлоркрезол

На Фиг. 1 представлена картина дифракции рентгеновских лучей порошкового образца полиморфной модификации (I)

На Фиг. 2 представлена картина дифракции рентгеновских лучей порошкового образца полиморфной модификации (II)

На Фиг. 3 представлена картина дифракции

рентгеновских лучей порошкового образца полиморфной модификации (III)

На Фиг. 4 представлена картина дифракции рентгеновских лучей порошкового образца полиморфной модификации (IV)

На Фиг. 5 представлена картина дифракции рентгеновских лучей порошкового образца аморфной формы

На Фиг. 6 представлено поглощение в инфракрасной области спектра в бромиде калия полиморфной модификации (I)

На Фиг. 7 представлено поглощение в инфракрасной области спектра в бромиде калия полиморфной модификации (II)

На Фиг. 8 представлено поглощение в инфракрасной области спектра в бромиде калия полиморфной модификации (III)

На Фиг. 9 представлено поглощение в инфракрасной области спектра в бромиде калия полиморфной модификации (V)

На Фиг. 10 представлено поглощение в инфракрасной области спектра в бромиде калия аморфной формы

На Фиг. 11 представлен термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) полиморфной модификации (I)

На Фиг. 12 представлен термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) полиморфной модификации (II)

На Фиг. 13 представлен термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) полиморфной модификации (III)

На Фиг. 14 представлен термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) полиморфной модификации (IV)

На Фиг. 15 представлен термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) аморфной формы

На Фиг. 16 представлено изменение содержания загрязнений для каждой полиморфной модификации и аморфной формы при хранении при -20°C

На Фиг. 17 представлено изменение содержания загрязнений для каждой полиморфной модификации и аморфной формы при хранении при 40°C

На Фиг. 18 представлено изменение содержания загрязнений для каждой полиморфной модификации и аморфной формы при хранении при 60°C

На Фиг. 19 представлено изменение содержания загрязнений для каждой полиморфной модификации и аморфной формы при хранении при 80°C

На Фиг. 20 представлено содержание воды для каждой полиморфной модификации и аморфной формы при хранении при 25°C в различных условиях относительной влажности

На Фиг. 21 представлена полная картина дифракции рентгеновских лучей порошкового образца полиморфной модификации (I)

На Фиг. 22 представлена полная картина дифракции рентгеновских лучей порошкового полиморфной модификации (II)

На Фиг. 23 представлена полная картина дифракции рентгеновских лучей порошкового образ-

ца полиморфной модификации (III)

На Фиг 24 представлена полная картина дифракции рентгеновских лучей порошкового образца полиморфной модификации (IV)

На Фиг 25 представлена полная картина дифракции рентгеновских лучей порошкового образца полиморфной модификации (V)

На Фиг 26 представлена полная картина дифракции рентгеновских лучей порошкового образца аморфной формы

На Фиг 27 представлен точный анализ поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия полиморфной модификации (I)

На Фиг 28 представлен точный анализ поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия полиморфной модификации (II)

На Фиг 29 представлен точный анализ поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия полиморфной модификации (III)

На Фиг 30 представлен точный анализ поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия полиморфной модификации (IV)

На Фиг 31 представлен точный анализ поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия полиморфной модификации (V)

На Фиг 32 представлен точный анализ поглощения в инфракрасной области спектра в бромиде калия аморфной формы

На Фиг 33 представлен точный термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) полиморфной модификации (I)

На Фиг 34 представлен точный термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) полиморфной модификации (II)

На Фиг 35 представлен точный термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) полиморфной модификации (III)

На Фиг 36 представлен точный термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) полиморфной модификации (IV)

На Фиг 37 представлен точный термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) полиморфной модификации (V)

На Фиг 38 представлен точный термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG-DTA) аморфной формы

Наличие продуктов, показанных на Фиг с 1 по 15, было повторно подтверждено экспериментально для получения более чистой картины

Настоящее изобретение будет далее описано более детально со ссылкой на следующие примеры. Необходимо указать, что технический объем настоящего изобретения не ограничивается этими примерами

Примеры с 1 по 8 относятся к способам получения полиморфной модификации (I)

Примеры с 9 по 15 - к способам получения полиморфной модификации (II)

Примеры с 16 по 27 - к способам получения полиморфной модификации (III)

Пример 28 - к способу получения полиморфной модификации (IV)

Сравнительный пример I - к способу получения аморфной формы донепезила гидрохлорида

Пример 1, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

Один грамм донепезила гидрохлорида растворяли в 5мл метанола. Добавляли 10мл диизопропилового эфира и перемешивали смесь на ледяной бане, фильтрация выпавших кристаллов и высушивание на воздухе давали 0,9г указанного в заголовке соединения

Пример 2, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

Один грамм донепезила гидрохлорида растворяли в 5мл метанола при нагревании. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 10мл изопропилового эфира. Перемешивание продолжали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем проводили фильтрацию выпавших кристаллов и высушивание на воздухе, что давало 0,9г указанного в заголовке соединения

Пример 3, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

Один грамм донепезила гидрохлорида растворяли в 5мл метанола при нагревании. После начала охлаждения раствора из него начинали выпадать кристаллы при температуре внутри сосуда 15°C. Через 10 минут добавляли 10мл изопропилового эфира. Перемешивание продолжали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем проводили фильтрацию выпавших кристаллов и высушивание на воздухе, что давало 0,9г указанного в заголовке соединения

Пример 4, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

5г Донепезила гидрохлорида растворяли в 25мл метанола при нагревании с последующим охлаждением смеси на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов и высушивание на воздухе давали 4,6г указанного в заголовке соединения

Пример 5, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

0,3г Донепезила растворяли в 1,5мл метанола с последующим добавлением 0,97мл 10% соляной кислоты в смеси с метанолом. Фильтрация выпавших кристаллов и высушивание на воздухе давали 0,2г указанного в заголовке соединения

Пример 6, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

0,3г Донепезила растворяли в 3 мл этанола при нагревании с последующим добавлением 3мл диизопропилового эфира и 0,79мл 10% соляной кислоты в смеси с метанолом. Фильтрация выпавших кристаллов и высушивание на воздухе давали 0,2г указанного в заголовке соединения

Пример 7, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

10г Донепезила растворяли в 100мл этанола при нагревании. Туда добавляли при перемешивании смесь концентрированной соляной кислоты (3,1г) и этанола (28мл) с последующим добавлением 150мл диизопропилового эфира. Фильтрация кристаллов через 10 секунд после выпадения и высушивание на воздухе давали 9,36г указанного в заголовке соединения с выходом 85,4%, содержанием воды 5,17% и точкой плавления 225-226°C (Разложение)

Пример 8, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

10г Донепезила гидрохлорида растворяли в

50мл метанола при нагревании. Добавляли 600мл диэтилового эфира при перемешивании в ледяной бане. Перемешивание продолжали в течение 1 часа в тех же условиях, затем проводили фильтрацию выпавших кристаллов и высушивание на воздухе, что давало 4,6г указанного в заголовке соединения.

Пример 9, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

13,7г Донепезила и 4,4мл соляной кислоты растворяли в 100мл этанола при нагревании. Добавляли 200мл диизопропилового эфира при перемешивании при комнатной температуре. Фильтрация кристаллов и высушивание под вакуумом давали 11,2г указанного в заголовке соединения.

Пример 10, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

50г Донепезила растворяли в 200мл этанола при нагревании. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 27,3г 18% хлористого водорода в растворе этанола. После спокойного оседания в течение 1 часа смесь концентрировали под вакуумом, затем высушивали полученные кристаллы на воздухе, что давало 55,0г указанного в заголовке соединения.

Пример 11, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

0,5г Донепезила растворяли в 5мл этанола при нагревании. Добавляли 1,31мл концентрированной 10% соляной кислоты в этаноле при перемешивании при комнатной температуре с последующим добавлением 5 мл диизопропилового эфира. Фильтрация кристаллов через 10 минут после выпадения и высушивание на воздухе давали 0,4г указанного в заголовке соединения.

Пример 12, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

5,6г Донепезила гидрохлорида растворяли в 30мл этанола с последующим добавлением 100мл диизопропилового эфира. Смесь охлаждали в ледяной бане. Последующая фильтрация кристаллов и высушивание при 50°C в течение трех дней давали 4,9г указанного в заголовке соединения.

Пример 13, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

23,3г Донепезила гидрохлорида растворяли в 250мл этанола при нагревании. Добавляли 600мл диэтилового эфира при перемешивании в ледяной бане. После спокойного оседания в течение 3 часов, фильтрации кристаллов и высушивания при 85°C в течение 22 часов получали 22,7г указанного в заголовке соединения.

Пример 14, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

10г Донепезила растворяли в 100мл этанола при нагревании. При перемешивании добавляли 150мл смеси концентрированной соляной кислоты (3,1г) и этанола (28мл) с последующим добавлением 150мл диизопропилового эфира. Фильтрация кристаллов через 15 минут после выпадения и высушивание на воздухе давали 9,0г указанного в заголовке соединения с выходом 82,1% и точкой плавления 224-226°C (Разрушение).

Пример 15, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

40,0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 700мл этанола при нагревании. Добавляли 500мл диизопропилового эфира при охлаждении в ледяной бане и кристаллизацию вызывали путем потирания стенки сосуда шпателем. Последующая фильтрация кристаллов и высушивание при 50°C в течение 12 часов давали 31,4г указанного в заголовке соединения.

Пример 16, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

161г Донепезила гидрохлорида растворяли в 2000мл этанола при нагревании. После охлаждения до комнатной температуры добавляли при перемешивании 5000мл диэтилового эфира. Затем проводили фильтрацию кристаллов и высушивание при 35°C в течение 12 часов, что давало 120г указанного в заголовке соединения с выходом 74,51 и содержанием воды 0,15%.

Пример 17, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

300г Донепезила растворяли в 700мл этанола, затем последовательно при перемешивании добавляли 230мл 10% соляной кислоты в растворе этанола и 5000мл диэтилового эфира. Кристаллы фильтровали и высушивали при 50°C в течение 1 часа, затем при 60°C в течение 30 минут, и затем при 85°C в течение 12 часов, что давало 269г указанного в заголовке соединения.

Пример 18, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

59г Донепезила растворяли в 590мл этанола. При охлаждении в ледяной бане последовательно добавляли 17,78г концентрированной соляной кислоты и 885мл диизопропилового эфира. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре кристаллы фильтровали и высушивали при 55°C в течение 22 часов, что давало 62г указанного в заголовке соединения.

Пример 19, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

5г Донепезила гидрохлорида растворяли в 100мл этанола при нагревании. После охлаждения до комнатной температуры туда добавляли при перемешивании 100мл н-гексана с последующим охлаждением на ледяной бане. Перемешивание продолжали в течение 1 часа. Фильтрация кристаллов и высушивание при комнатной температуре давали 4г указанного в заголовке соединения.

Пример 20, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

Один грамм донепезила гидрохлорида растворяли в 15мл дихлорметана при нагревании. После охлаждения до комнатной температуры туда добавляли при перемешивании 15мл н-гексана с последующим охлаждением на ледяной бане. Перемешивание продолжали в течение 1 часа. Фильтрация кристаллов и высушивание при комнатной температуре давали 0,9г указанного в заголовке соединения.

Пример 21, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

0,5г Донепезила растворяли в 10мл ацетона при нагревании. При перемешивании при комнатной температуре туда добавляли 0,13мл концентрированной соляной кислоты. Перемешивание

продолжали в течение 30 минут. Фильтрация кристаллов и высушивание при 85°C в течение 16 часов давали 0,5 г указанного в заголовке соединения.

Пример 22, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

0,3 г Донепезила растворяли в 3 мл этилацетата при нагревании. При перемешивании при комнатной температуре добавляли 0,79 г 10% соляной кислоты в растворе этанола. Фильтрация кристаллов и высушивание при 85°C в течение 3 часов и затем при 70°C в течение 16 часов давали 0,3 г указанного в заголовке соединения.

Пример 23, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

10 г Донепезила растворяли в 100 мл этанола при нагревании. При перемешивании последовательно добавляли 3 г концентрированной соляной кислоты и 28 мл этанола и затем 150 мл диизопропилового эфира. Перемешивание продолжали в течение 1 часа после выпадения кристаллов. Фильтрация кристаллов и высушивание при комнатной температуре давали 9,86 г указанного в заголовке соединения с выходом 90%, содержанием воды 0,26% и точкой плавления 229-231°C (Разложение).

Пример 24, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

5 г Полиморфной модификации (I) донепезила гидрохлорида распределяли по поверхности лабораторной чашки (Senate) и оставляли в течение 7 дней под током воздуха при 85°C. Получено 4,9 г указанного в заголовке соединения.

Пример 25, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

5 г Полиморфной модификации (I) донепезила гидрохлорида распределяли по поверхности лабораторной чашки (Schale) и оставляли в течение 2 часов в токе воздуха при 85°C и затем в течение 3 дней в токе воздуха при 105°C. Получено 4,8 г указанного в заголовке соединения.

Пример 26, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

5 г Полиморфной модификации (I) донепезила гидрохлорида распределяли по поверхности лабораторной чашки (Schale) и оставляли в течение 5 дней в токе воздуха при 85°C. Получено 4,9 г указанного в заголовке соединения.

Пример 27, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

5 г Полиморфной модификации (I) донепезила гидрохлорида распределяли по поверхности лабораторной чашки (Schale) и оставляли в течение 3 дней в токе воздуха при 105°C. Получено 4,9 г указанного в заголовке соединения.

Пример 28, Полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

15 г Полиморфной модификации (II) донепезила гидрохлорида распределяли по поверхности лабораторной чашки (Schale) и оставляли в течение 2 недель в атмосфере с относительной влажностью 100%. Получено 14,8 г указанного в заголовке соединения с точкой плавления 226-228°C (Разрушение).

Сравнительный пример 1, Аморфная форма донепезила гидрохлорида

15 г Донепезила гидрохлорида растворяли в 300 мл воды. Раствор замораживали в бане, содержащей сухой лед и ацетон, и высушивали при охлаждении (лиофилизировали) в течение 4 дней при -82°C. Получено 14,8 г указанного в заголовке соединения.

Настоящее изобретение далее будет подробно описано со ссылкой на следующие примеры.

Примеры с 29 по 44 - способы получения полиморфной модификации (I)

Примеры с 45 по 57 - способы получения полиморфной модификации (II)

Примеры с 58 по 98 - способы получения полиморфной модификации (III)

Примеры с 99 по 108 относятся к способам получения полиморфной модификации (IV)

Пример 109 - способ получения полиморфной модификации (V)

Пример 29, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1 г Донепезила растворяли в 4 мл метанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали в ледяной бане. Туда добавляли 0,31 г концентрированной соляной кислоты в 1 мл метанола при температуре внутри сосуда 10°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 90 минут в ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0,43 г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5,33%).

Пример 30, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1 г Донепезила растворяли в 4 мл метанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали в ледяной бане. Туда добавляли 0,31 г концентрированной соляной кислоты в 1 мл метанола. Через 5 минут добавляли 30 мл третбутилметилового эфира (обозначаемого здесь далее как TBME) при температуре внутри сосуда 3°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1,10 г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5,60%).

Пример 31, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1 г Донепезила растворяли в 4 мл метанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали в ледяной бане. Туда добавляли 0,31 г концентрированной соляной кислоты в 1 мл метанола. Через 5 минут добавляли 30 мл диизопропилового эфира (обозначаемого здесь далее как IPE) при температуре внутри сосуда 3°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1,13 г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5,50%).

Пример 32, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1 г Донепезила растворяли в 4 мл метанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали в ледяной бане. Туда добавляли 0,31 г концентрированной соляной кислоты в 1 мл метанола при температуре внутри сосуда 12°C. Через 7 минут следовало добавление 30 мл этилацетата при температуре внутри сосуда 3°C. Содержимое про-

должали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0.71 г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5.22%).

Пример 33, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1.0 г Донепезила растворяли в 4 мл этанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали на ледяной бане. После охлаждения в течение 5 минут туда добавляли 0.31 г концентрированной соляной кислоты в 1 мл этанола. Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане. Туда добавляли небольшое количество полиморфной модификации (I) донепезила гидрохлорида. Содержимое продолжали перемешивать дополнительно в течение 30 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0.70 г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 5.33%).

Пример 34, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1.0 г Донепезила растворяли в 4 мл тетрагидрофурана (обозначаемого здесь далее как THF) при 24°C. Раствор охлаждали на ледяной бане. Туда добавляли 0.31 г концентрированной соляной кислоты в 1 мл THF. Содержимое перемешивали в течение 40 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1.00 г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5.67%).

Пример 35, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1.0 г Донепезила растворяли в 9 мл ацетонитрила при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали на ледяной бане. После охлаждения в течение 2 минут туда добавляли 0.31 г концентрированной соляной кислоты в 1 мл ацетонитрила. Содержимое перемешивали в течение 50 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0.63 г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5.59%).

Пример 36, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

4.0 г Донепезила растворяли в 20 мл метанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали на ледяной бане. Смесь продували газообразным хлористым водородом при температуре внутри сосуда 3°C до достижения кислой атмосферы. Содержимое продолжали перемешивать в течение 20 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 3.40 г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 5.19%).

Пример 37, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

10.0 г Донепезила гидрохлорида растворяли в 60 мл метанола с обратным холодильником. Нагревание прекращали. В смесь добавляли 120 мл IPE при температуре внутри сосуда 60°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 20 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 9.80 г указанного в заголовке соединения (со-

держание воды 5.87%).

Пример 38, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

3.0 г Донепезила гидрохлорида растворяли в 18 мл метанола с обратным холодильником. Нагревание прекращали. В смесь добавляли 36 мл IPE при температуре внутри сосуда 54°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 20 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 2.95 г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5.55%).

Элементарный анализ

	C	H	N	Cl
Обнаружено (%)	65.55	7.53	3.05	8.16

Пример 39, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1.0 г Донепезила гидрохлорида растворяли в 5 мл метанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали на ледяной бане. В смесь добавляли 30 мл TME при температуре внутри сосуда 3°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1.00 г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 5.40%).

Пример 40, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1.0 г Донепезила гидрохлорида растворяли в 5 мл метанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали на ледяной бане. После охлаждения в течение 2 минут начинали выпадать кристаллы. Спустя 1 минуту после начала выпадения кристаллов в смесь добавляли 30 мл этилацетата. Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1.00 г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5.60%).

Пример 41, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1.0 г Донепезила гидрохлорида растворяли в 5 мл метанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали на ледяной бане. В смесь добавляли 30 мл n-гексана при температуре внутри сосуда 3°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 70 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0.89 г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5.66%).

Пример 42, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1.0 г Донепезила гидрохлорида растворяли в 20 мл этанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали на ледяной бане. Содержимое продолжали перемешивать в течение 70 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0.48 г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5.72%).

Пример 43, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1.0 г Донепезила гидрохлорида растворяли в 25 мл этанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали на ледяной бане. Добавляли 50 мл IPE при температуре внутри сосуда 3°C. Со-

держимое продолжали перемешивать в течение 5 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0,86г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5,32%).

Пример 44, Полиморфная модификация (I) донепезила гидрохлорида

1,0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 20мл этанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали на ледяной бане. В смесь добавляли 30мл TBME при температуре внутри сосуда 3°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1,00г указанного в заголовке соединения (содержание воды 5,33%).

Пример 45, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

1,0г Донепезила растворяли в 4мл этанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали на ледяной бане. После охлаждения в течение 4 минут в смесь добавляли 0,31г концентрированной соляной кислоты в 1мл этанола. Спустя 3 минуты туда добавляли 30мл TBME. Содержимое продолжали перемешивать в течение 50 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1,06г указанного в заголовке соединения (содержание воды 1,78%).

Пример 46, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

1,0г Донепезила растворяли в 9мл изопропилового спирта (обозначаемого здесь далее как IPA) при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали на ледяной бане. Туда добавляли 0,31г концентрированной соляной кислоты в 1мл IPA. Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0,87г указанного в заголовке соединения (содержание воды 1,10%).

Пример 47, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

1,0г Донепезила растворяли в 9мл ацетона при 19°C. Туда добавляли 0,31г концентрированной соляной кислоты в 1мл ацетона. Содержимое продолжали перемешивать в течение 5 минут при комнатной температуре. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0,87г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0,83%).

Пример 48, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

1,0г Донепезила растворяли в 9мл ацетона при 24°C. Туда добавляли 0,31г концентрированной соляной кислоты в 1мл ацетона. Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0,92г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0,61%).

Пример 49, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

1,0г Донепезила растворяли в 9мл THF при 24°C. В смесь добавляли 0,31г концентрированной соляной кислоты в 1мл THF. Содержимое про-

должали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1,09г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0,78%).

Пример 50, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

3,0г Донепезила растворяли в 30мл ацетона при 21°C. В смесь вдували газообразный хлористый водород при комнатной температуре до достижения кислой атмосферы. После перемешивания в течение 3 минут проводили фильтрацию выпавших кристаллов с последующим высушиванием, что давало 2,80г указанного в заголовке соединения (содержание воды 2,78%).

Пример 51, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

4,0г Донепезила растворяли в 20мл метилхлорида при 18°C. Раствор охлаждали на ледяной бане. В смесь вдували газообразный хлористый водород при температуре внутри сосуда 4°C до достижения кислой атмосферы. Смесь продували газообразным аргоном. После перемешивания в течение 2 часов на ледяной бане выпавшие кристаллы отфильтровывали с последующим высушиванием, что давало 4,09г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0,81%).

Пример 52, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

1,0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 20мл этанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали на ледяной бане. В смесь добавляли 30мл TBME при температуре внутри сосуда 20°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 3 часов на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0,92г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0,79%).

Пример 53, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

1,0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 20мл этанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали до комнатной температуры на ледяной бане. В смесь добавляли 30мл TBME при температуре внутри сосуда 20°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 20 минут при комнатной температуре. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0,80г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0,52%).

Пример 54, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

10,0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 100мл этанола с обратным холодильником. При перемешивании этот раствор добавляли к 200мл IPE, охлажденного на ледяной бане. Содержимое продолжали перемешивать в течение 5 минут. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 9,40г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0,19%).

Элементарный анализ

	C	H	N	Cl
Обнаружено(%)	69,12	7,20	3,32	8,61

Пример 55, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

1,0г Донепезила гидрохлорида растворяли в

20мл метилхлорида при 18°C Раствор охлаждали на ледяной бане В смесь добавляли 30мл TBME После перемешивания в течение 3 минут на ледяной бане последующая фильтрация выпавших кристаллов и высушивание давали 0 88г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 2 33%)

Пример 56, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

2 0г Полиморфной модификации (I) донепезила гидрохлорида распределяли по поверхности лабораторной чашки (Schale) и оставляли в течение 16 часов при пониженном давлении при 80°C Получено 1 89г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 22%)

Пример 57, Полиморфная модификация (II) донепезила гидрохлорида

2 0г Аморфной формы донепезила гидрохлорида распределяли по поверхности лабораторной чашки (Schale) и оставляли в течение 16 часов при пониженном давлении при 80°C Получено 1 98г указанного в заголовке соединения (содержание воды 1 15%)

Пример 58, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила растворяли в 4мл метанола при нагревании при 40°C Раствор охлаждали на ледяной бане В смесь добавляли 0 31г концентрированной соляной кислоты в 1мл метанола при температуре внутри сосуда 1°C После перемешивания в течение 5 минут в смесь затем добавляли 30мл ацетона Содержимое продолжали перемешивать в течение 1 часа на ледяной бане Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0 44г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 11%)

Пример 59, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила растворяли в 4мл этанола при нагревании при 40°C Раствор охлаждали до комнатной температуры на ледяной бане В смесь добавляли 0 31г концентрированной соляной кислоты в 1мл этанола Через 5 минут в смесь добавляли 30мл TBME при температуре внутри сосуда 22°C Содержимое продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1 09г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0 19%)

Элементарный анализ

	C	H	N	Cl
Обнаружено(%)	69 27	7 23	3 34	8 58

Пример 60, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила растворяли в 9мл этилацетата при нагревании при 40°C Раствор охлаждали на ледяной бане В смесь добавляли 0 31г концентрированной соляной кислоты в 1мл этилацетата Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут при комнатной температуре Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1 08г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 21%)

Пример 61, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила почти полностью растворяли в 9мл ацетонитрила при 21°C Раствор охлаждали на ледяной бане В смесь добавляли 0 31г концентрированной соляной кислоты в 1мл ацетонитрила Раствор при этом становился однородным Содержимое продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1 05г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0 05%)

Пример 62, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила растворяли в 9мл ацетона при нагревании при 40°C Раствор охлаждали до комнатной температуры на ледяной бане В смесь добавляли 0 31г концентрированной соляной кислоты в 1мл ацетона Содержимое продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1 08г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 03%)

Пример 63, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила растворяли в смеси, включающей 29мл ацетона и 1мл очищенной на ионообменнике воды, при перемешивании при 20°C Раствор охлаждали на ледяной бане В смесь добавляли 0 31г концентрированной соляной кислоты в 1мл ацетона После перемешивания в течение 30 минут на ледяной бане проводили фильтрацию выпавших кристаллов с последующим высушиванием, что давало 0 83г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0 56%)

Пример 64, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила растворяли в 9мл THF при 24°C В смесь добавляли 0 31г концентрированной соляной кислоты в 1мл THF Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1 09г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 54%)

Пример 65, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила растворяли в 4мл DMF при нагревании при 40°C Раствор охлаждали на ледяной бане В смесь добавляли 0 31г концентрированной соляной кислоты в 1мл DMF Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут на ледяной бане Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1 08г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0 72%)

Пример 66, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила почти полностью растворяли в 9мл DMSO при 20°C Раствор охлаждали на ледяной бане В смесь добавляли 0 31г концентрированной соляной кислоты в 1мл DMSO После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре в смесь добавляли 30мл TBME Содержимое продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушива-

нием давала 0 97г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 25%)

Пример 67, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

2 0г Донепезила растворяли в 20мл этанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры на ледяной бане. В смесь вдували газообразный хлористый водород при температуре внутри сосуда 24°C до достижения кислой атмосферы. После перемешивания в течение 10 минут добавляли 50мл TBME. Содержимое продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 2 11г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 07%)

Пример 68, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

2 0г Донепезила растворяли в 30мл толуола при 20°C. В смесь подавали газообразный хлористый водород при комнатной температуре до достижения кислой атмосферы. Смесь продували газообразным аргонном. После перемешивания в течение 30 минут проводили фильтрацию выпавших кристаллов с последующим высушиванием, что давало 2 21г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0 65%)

Пример 69, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 5мл метанола с обратным холодильником. Нагревание прекращали. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре перемешивание дополнительно продолжали в течение 2 часов на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0 90г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0 05%)

Пример 70, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 5мл метанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали, затем в смесь добавляли 30мл TBME при температуре внутри сосуда 40°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 3 часов при 40°C. Смесь охлаждали на ледяной бане и оставляли при перемешивании в течение 45 минут. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0 94г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 13%)

Пример 71, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 5мл метанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали на ледяной бане. Через 4 минуты начинали выпадать кристаллы. В смесь добавляли 30мл ацетонитрила, кристаллы немедленно растворялись. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре проводили фильтрацию выпавших кристаллов с последую-

щим высушиванием, что давало 0 10г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 09%)

Пример 72, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 20мл этанола с обратным холодильником. Раствор охлаждали, после чего в смесь добавляли 30мл TBME при температуре внутри сосуда 40°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 3 часов при 40°C. Смесь охлаждали на ледяной бане, после чего оставляли при перемешивании в течение 20 минут. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0 97г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 14%)

Пример 73, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 120мл IPA с обратным холодильником. Нагревание прекращали. Содержимое оставляли при перемешивании в течение ночи при комнатной температуре. Содержимое продолжали перемешивать в течение 1 часа на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0 92г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0 21%)

Пример 74, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 15мл N,N-диметилформамида при 100°C. Нагревание прекращали и раствор оставляли при перемешивании в течение ночи. В смесь добавляли 30мл TME при температуре внутри сосуда 20°C. Смесь охлаждали на ледяной бане и оставляли перемешиваться в течение 3 часов. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0 90г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0 10%)

Пример 75, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 15мл диметилсульфоксида (обозначаемого здесь далее как DMSO) при нагревании при 80°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры на ледяной бане. В смесь добавляли 30мл TBME при температуре внутри сосуда 20°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1 01г указанного в заголовке соединения (содержание воды 0 08%)

Примеры с 76 по 95, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

1 0г Материала, указанного в приведенной ниже таблице, суспендировали в 10мл растворителя, указанного в приведенной ниже таблице, при комнатной температуре. Содержимое продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала указанного в заголовке соединения

Пример	Материал	Растворитель	Выход
76	полиморфная модификация (I)	метанол	0 91 г
77	полиморфная модификация (I)	этанол	0 94 г
78	полиморфная модификация (I)	этилацетат	0 93 г

Пример	Материал	Растворитель	Выход
79	полиморфная модификация (I)	ацетон	0 93 г
80	полиморфная модификация (II)	метанол	0 93 г
81	полиморфная модификация (II)	этанол	0 95 г
82	полиморфная модификация (II)	этилацетат	0 95 г
83	полиморфная модификация (II)	ацетон	0 94 г
84	полиморфная модификация (IV)	метанол	0 92 г
85	полиморфная модификация (IV)	этанол	0 90 г
86	полиморфная модификация (IV)	этилацетат	0 92 г
87	полиморфная модификация (IV)	ацетон	0 94 г
88	полиморфная модификация (V)	метанол	0 96 г
89	полиморфная модификация (V)	этанол	0 93 г
90	полиморфная модификация (V)	этилацетат	0 97 г
91	полиморфная модификация (V)	ацетон	0 92 г
92	аморфная форма	метанол	0 94 г
93	аморфная форма	этанол	0 94 г
94	аморфная форма	этилацетат	0 92 г
95	аморфная форма	ацетон	0 96 г

Пример 96, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

10 0г Донепезила растворяли в 100мл этанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры. В смесь добавляли 3 01г концентрированной соляной кислоты при температуре внутри сосуда 20°C. Раствор помещали на ледяную баню. После перемешивания в течение 9 минут в смесь добавляли 150мл изопропилового эфира при температуре внутри сосуда 3°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 300 минут на ледяной бане. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала указанное в заголовке соединения

Пример 97, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

10 0г Донепезила растворяли в 100мл этанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры. В смесь добавляли 3 01г концентрированной соляной кислоты при температуре внутри сосуда 20°C. После перемешивания в течение 9 минут в смесь добавляли 150 мл изопропилового эфира при температуре внутри сосуда 20°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 120 минут при комнатной температуре. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала указанное в заголовке соединения

Пример 98, Полиморфная модификация (III) донепезила гидрохлорида

10 0г Донепезила растворяли в 100мл этанола при нагревании при 40°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры. В смесь добавляли 3 01г концентрированной соляной кислоты при температуре внутри сосуда 20°C. Раствор помещали на масляную баню и нагревали до температуры внутри сосуда 40°C. В смесь добавляли 150мл изопропилового эфира при температуре внутри сосуда 40°C. Содержимое продолжали перемешивать в течение 20 минут при температуре внутри сосуда 60°C. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала указанное в заголовке соединения

Пример 99, Полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

2 0г Донепезила растворяли при перемешива-

нии при 22°C в смеси, состоящей из 0 65г концентрированной соляной кислоты и 10мл очищенной на ионообменнике воды. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа проводили фильтрацию выпавших кристаллов с последующим высушиванием, что давало 1 80г указанного в заголовке соединения, {содержание воды 11 00%}

Пример 100, Полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила растворяли при перемешивании при 22°C в смеси, состоящей из 0 31 г концентрированной соляной кислоты и 4мл очищенной на ионообменнике воды. В смесь добавляли 100мл THF. Содержимое продолжали перемешивать в течение 30 минут при комнатной температуре. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1 06г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 11 14%)

Пример 101, Полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

3 0г Донепезила растворяли при перемешивании при 20°C в смеси, состоящей из 88мл THF и 3мл очищенной на ионообменнике воды. В смесь добавляли 0 93г концентрированной соляной кислоты в 2мл THF. После перемешивания в течение 30 минут на ледяной бане проводили фильтрацию выпавших кристаллов с последующим высушиванием, что давало 3 21г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 11 34%)

Элементарный анализ

	C	H	N	Cl
Обнаружено (%)	61 30	7 76	2 86	7 68

Пример 102, Полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила растворяли в 9мл толуола при 22°C. В смесь добавляли 0 31г концентрированной соляной кислоты в 1мл толуола. Содержимое продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре. Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1 23г указанного в заголовке соединения (содержание воды 11 40%)

Пример 103, Полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

1 0г Донепезила растворяли в 9мл н-гексана

при 21°C В смесь добавляли 0.31г концентрированной соляной кислоты в 1мл н-гексана Содержимое продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 1.23г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 11.24%)

Пример 104, Полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

1.0г Донепезила растворяли при 20°C в смеси, состоящей из 1мл метанола, 3мл очищенной на ионообменнике воды и 0.93г концентрированной соляной кислоты Содержимое продолжали перемешивать в течение 3 дней при комнатной температуре Фильтрация выпавших кристаллов с последующим высушиванием давала 0.83г указанного в заголовке соединения (содержание воды 11.04%)

Пример 105, Полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

2.0г Донепезила суспендировали в 10мл очищенной на ионообменнике воды В смесь вдували газообразный хлористый водород при температуре внутри сосуда 23°C, до достижения однородности содержимого После перемешивания в течение 2.5 часов при комнатной температуре выпавшие кристаллы фильтровали с последующим высушиванием, что давало 1.77г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 11.10%)

Пример 106, Полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

1.0г Донепезила гидрохлорида растворяли в 5мл очищенной на ионообменнике воды при нагревании при 60°C Раствор охлаждали до комнатной температуры После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре выпавшие кристаллы фильтровали с последующим высушиванием, что давало 0.92г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 11.12%)

Пример 107, Полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

1.0г Полиморфной модификации (II) донепезила гидрохлорида равномерно распределяли по лабораторной чашке (Schale) и оставляли на 24 часа при относительной влажности атмосферы 90% Получено 1.15г полиморфной модификации (IV) (содержание воды 12.33%)

Пример 108, Аморфная форма и полиморфная модификация (IV) донепезила гидрохлорида

10.0г Полиморфной модификации (III) донепезила гидрохлорида равномерно распределяли по лабораторной чашке (Schale, Ø = 250мм) и растворяли в 300мл очищенной на ионообменнике воды при 21°C Этот раствор переносили в аппарат для лиофильной сушки и сушили в течение 3 дней для получения 9.90г аморфной формы

Этот материал оставляли в течение 24 часов при относительной влажности атмосферы 90% Получено 11.20г полиморфной модификации (IV) (содержание воды 11.21%)

Пример 109, Полиморфная модификация (V) донепезила гидрохлорида

2.0г Полиморфной модификации (IV) донепезила гидрохлорида равномерно распределяли по лабораторной чашке (Schale, Ø = 250мм) и оставляли в течение 16 часов при пониженном давлении

при 80°C Получено 1.75г указанного в заголовке соединения, (содержание воды 0.28%)

Далее описывается эффективность (полиморфных модификаций) настоящего изобретения в отношении стабильности или гигроскопичности по сравнению с аморфной формой донепезила гидрохлорида

Изобретение характеризуется следующими преимуществами

(1) Определение стабильности

(Метод измерения)

10мг каждой из полиморфных модификаций с (I) по (IV) донепезила гидрохлорида вносили в виде двух параллельных проб в пробирки Их оставляли при перечисленных ниже условиях и периодически измеряли степень загрязнения

Условие	Период хранения			
	1 неделя	2 недели	1 месяц	
80°C				
60°C				
40°C			1 месяц	3 месяца
-20°C	1 неделя	2 недели	1 месяц	3 месяца

(Метод и условия измерения чистоты с помощью HPLC [высокоэффективная жидкостная хроматография])

Добавляли 10мл следующей подвижной фазы для HPLC в каждую из пробирок с упомянутыми выше образцами После этого степень загрязнения измеряли в каждом образце при следующих условиях Средние величины рассчитывали из двух параллельных определений

Колонка (твердая фаза) Inertsil ODS-II (4/6 мм I.D x150мм)

Подвижная фаза CH₃CN/вода/70% HClO₄

(об/об/об=300 700 1)

Детектор УФ 271нм

Скорость тока 1.0мл/мин

Наносимый объем 5мл

Температура колонки комнатная температура

Результаты

1) Хранение при -20°C (ссылка на Фиг. 16)

Загрязнение %	0	1 неделя	2 недели	1 месяц	3 (месяца)
Полиморфная модификация (I)	0.11	0.12	0.12	0.13	0.11
Полиморфная модификация (II)	0.09	0.09	0.13	0.10	0.09
Полиморфная модификация (III)	0.15	0.14	0.13	0.13	0.15
Полиморфная модификация (IV)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
Аморфная форма	0.12	0.14	0.15	0.15	0.14

2) Хранение при 40°C (ссылка на Фиг. 17)

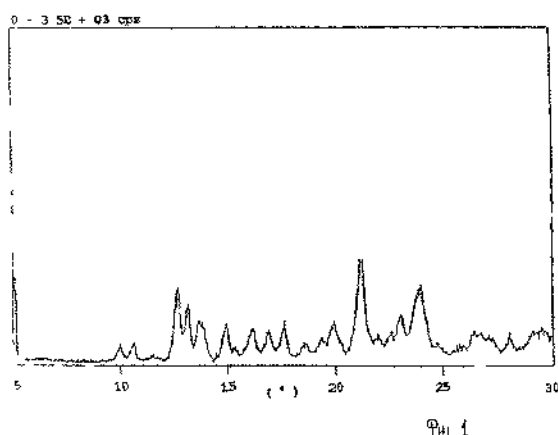
Загрязнение (%)	0	1 месяц	3 (месяца)
Полиморфная модификация (I)	0 11	0 12	0 13
Полиморфная модификация (II)	0 09	0 08	0 08
Полиморфная модификация (III)	0 15	0 14	0 15
Полиморфная модификация (IV)	0 08	0 08	0 07
Аморфная форма	0 12	0 20	0 45

3) Хранение при 60°C (ссылка на Фиг. 18)

Загрязнение (%)	0	2 недели	1 месяц
Полиморфная модификация (I)	0,11	0 12	0 13
Полиморфная модификация (II)	0 09	0,12	0 09
Полиморфная модификация (III)	0 15	0 14	0 14
Полиморфная модификация (IV)	0 08	0 09	0 13
Аморфная форма	0 12	0 30	0 39

4) Хранение при 80°C (ссылка на Фиг. 19)

Загрязнение (%)	0	1 неделя	2 недели
Полиморфная модификация (I)	0 11	0 12	0 19
Полиморфная модификация (II)	0 09	0 20	0 22
Полиморфная модификация (III)	0 15	0 14	0 14
Полиморфная модификация (IV)	0 08	0 09	0 19
Аморфная форма	0 12	2 02	3 29



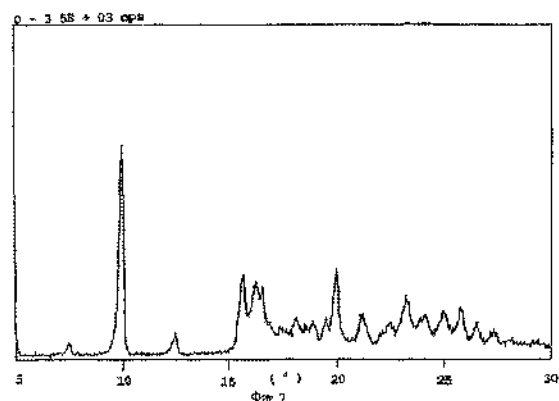
Из приведенных выше результатов следует, что полиморфные модификации с (I) по (IV) превосходят аморфную форму в устойчивости к нагреванию.

(2) Определение гигроскопичности (Метод измерения)

Полиморфные модификации с (I) по (IV) хранили в атмосфере с приводимыми ниже величинами относительной влажности при 25°C. Содержание воды измеряли обычным методом (Метод Karl Fischer), включенному в Фармакопею Японии - Результаты (Ссылка на Фиг. 20).

Относительная влажность (%)	Содержание воды (%)				
	Полиморфная модификация				Аморфная форма
(%)	(I)	(II)	(III)	(IV)	
Исходная	4 34	0 26	0 11	12 87	2 03
10 6	4 54	0 28	0 15	10 70	4 09
22 2	4 75	0 29	0 14	10 60	4 78
31 0	5 07	0 32	0 26	10 77	5 61
42 8	5 25	0 39	0 13	11 03	7 80
51 0	5 38	0 43	0 15	11 28	9 29
61 8	5 49	0 40	0 18	11 40	12 01
75 0	5 65	1 73	0 15	11 62	13 89
84 0	5 64	13 70	0 18	11 72	13 74
93 0	5 76	13 99	0 15	11 84	14 51
96 6	5 88	14 18	0 17	11 80	14 53
100 0	10 37	15 93	9 71	12 26	15 44

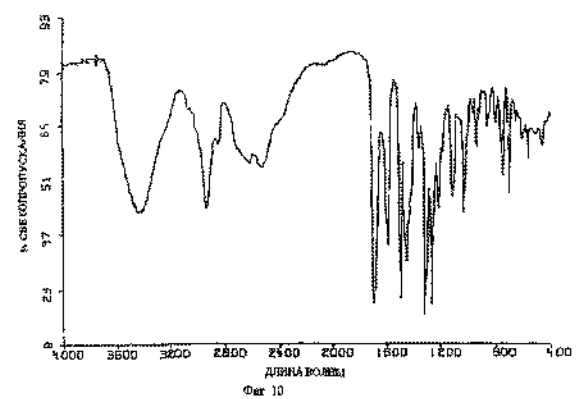
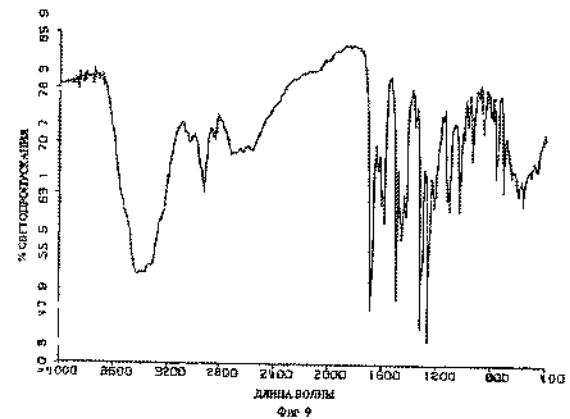
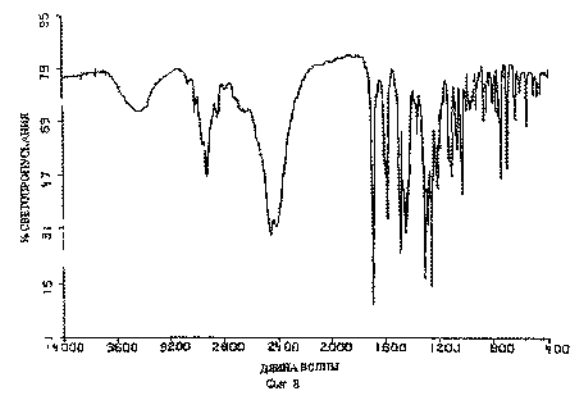
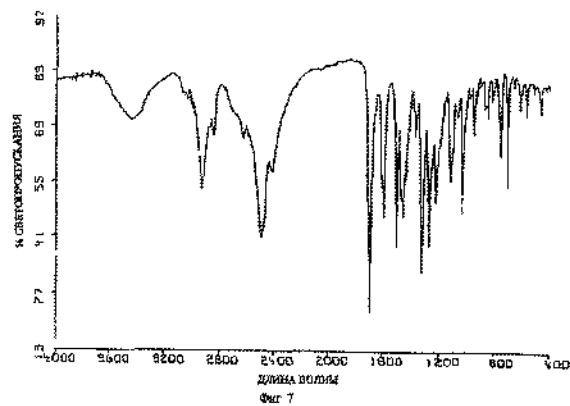
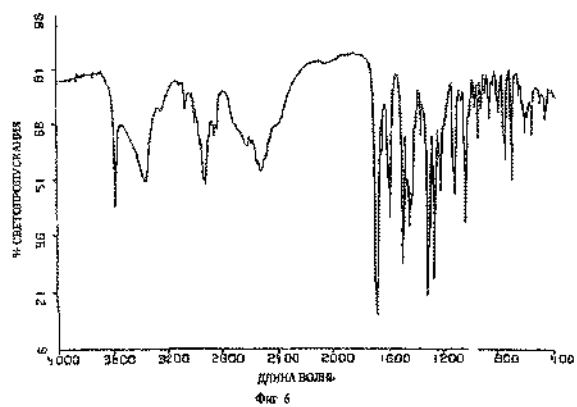
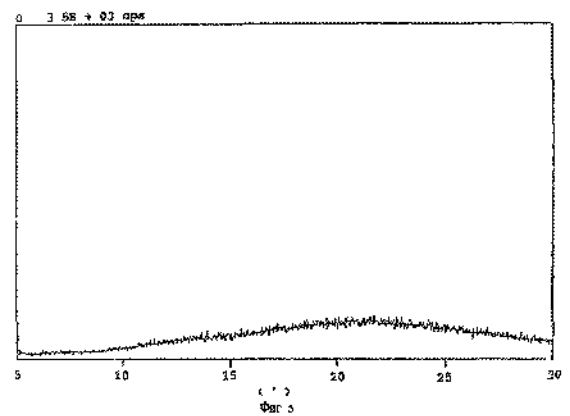
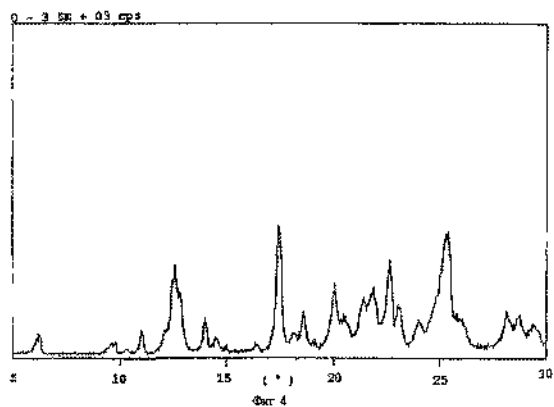
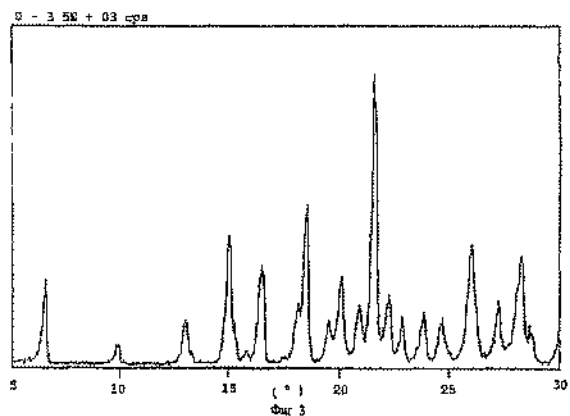
В указанных выше результатах полиморфные модификации с (I) по (IV) не проявляют гигроскопичности до достижения относительной влажности 96 6%, 75 0%, 96 6%, 100%, соответственно. Аморфная форма донепезила гидрохлорида проявляет гигроскопичность при (относительной влажности) 10 6% и выше. Эти экспериментальные данные показывают, что полиморфные модификации донепезила гидрохлорида с (I) по (VI) обладают прекрасной устойчивостью к нагреванию и низкой гигроскопичностью.



41

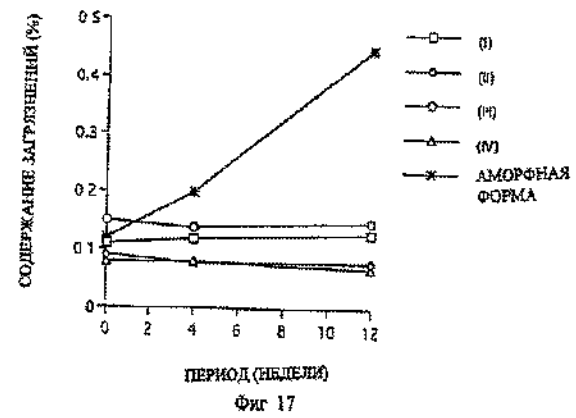
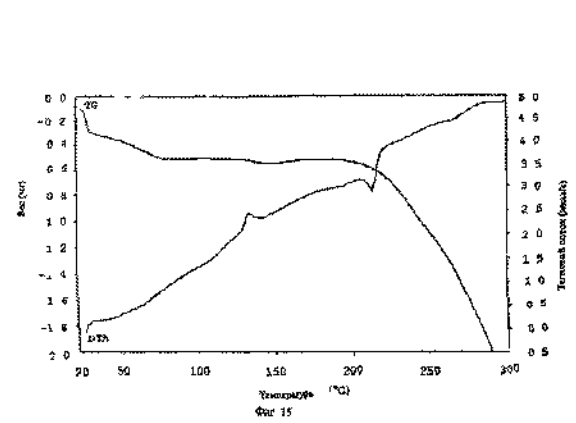
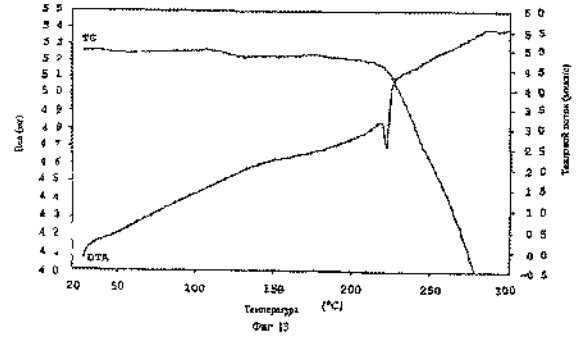
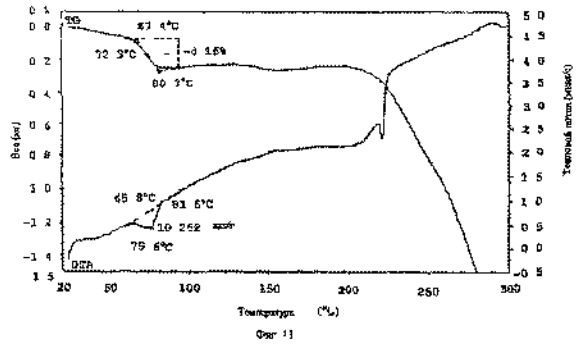
60307

42

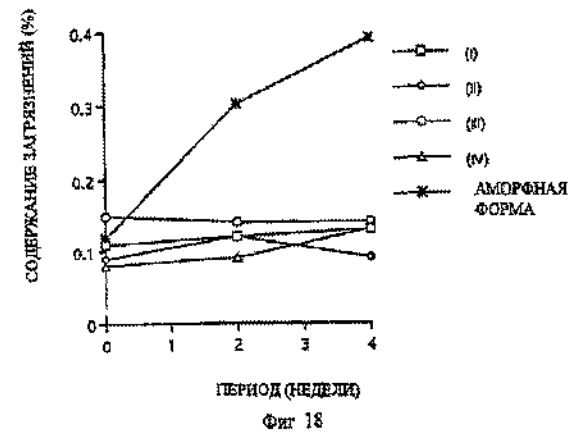
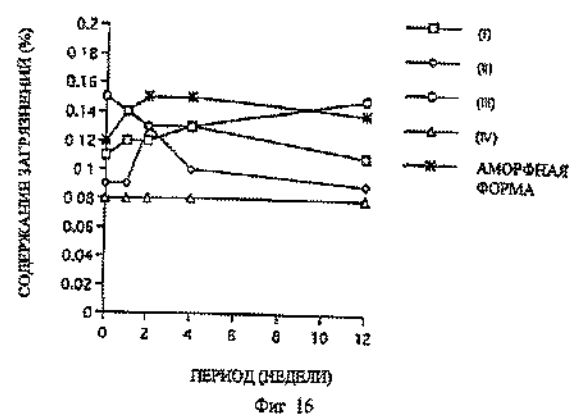
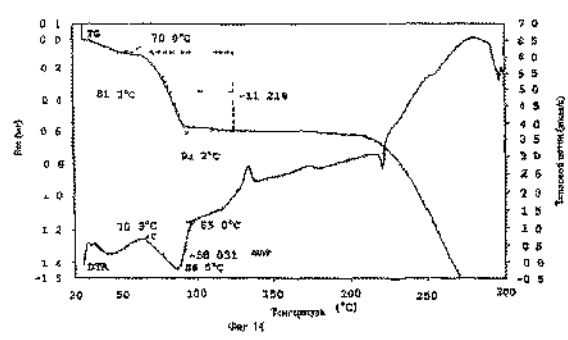
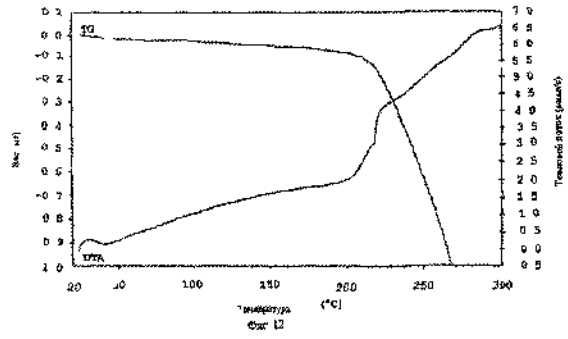


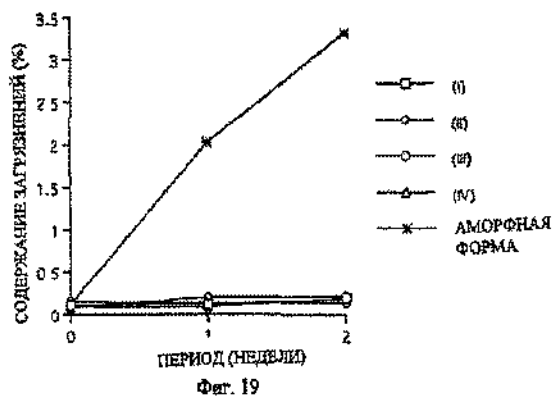
43

60307

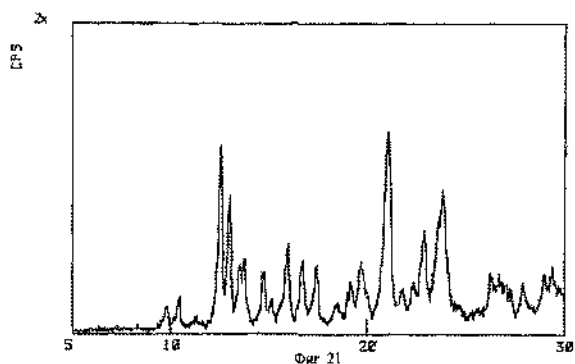


44

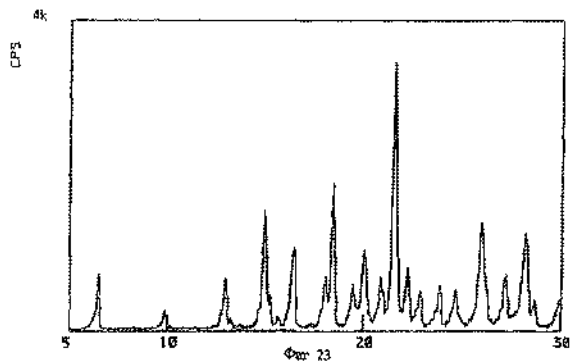




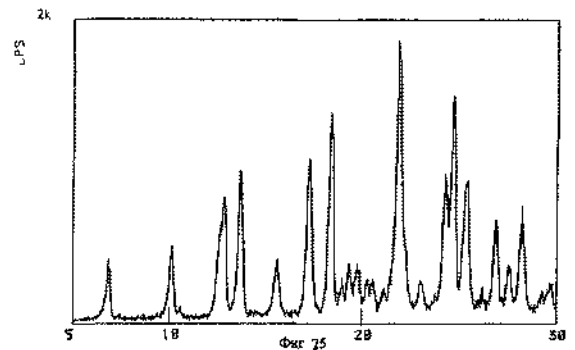
Фиг. 19



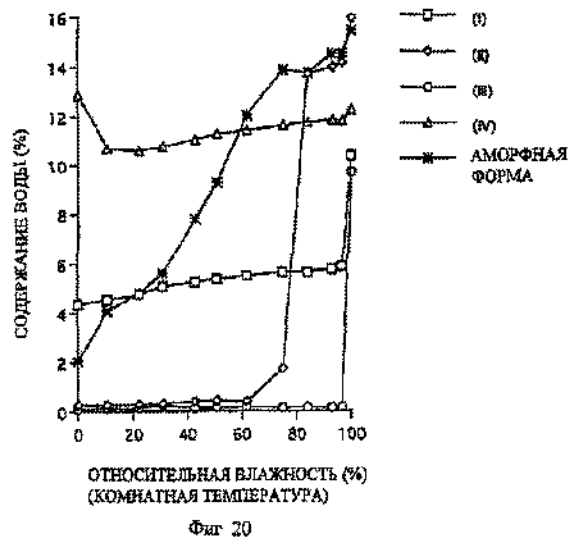
Фиг. 21



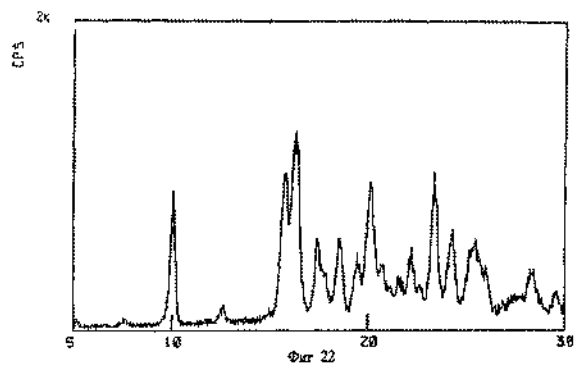
Фиг. 23



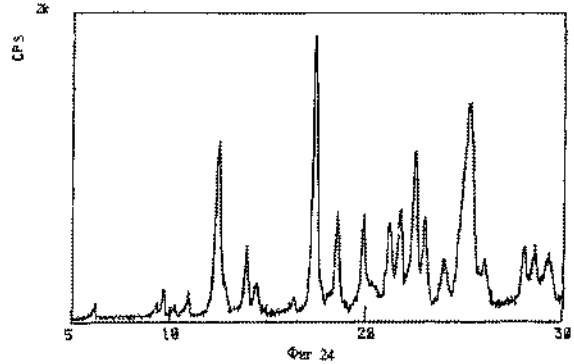
Фиг. 25



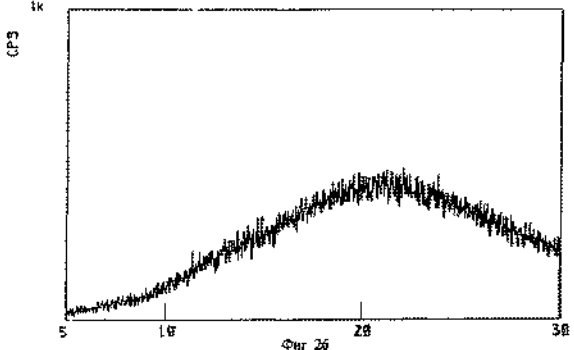
Фиг. 20



Фиг. 22



Фиг. 24

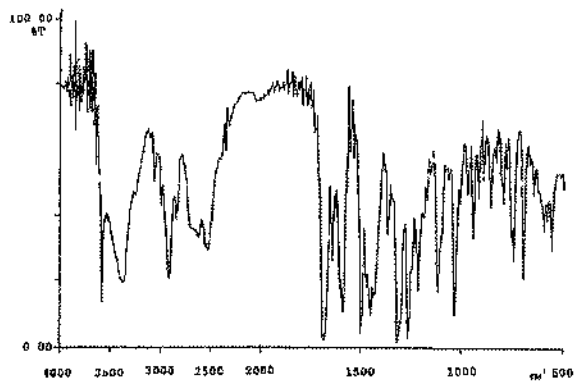


Фиг. 26

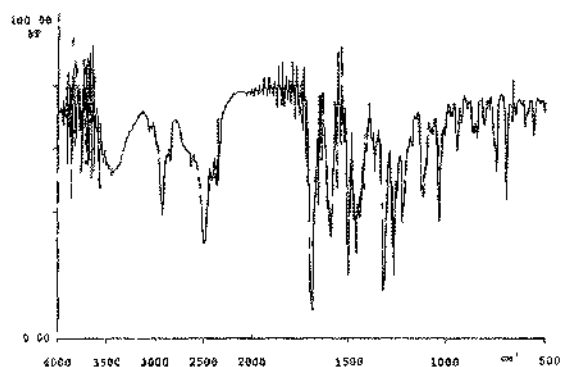
47

60307

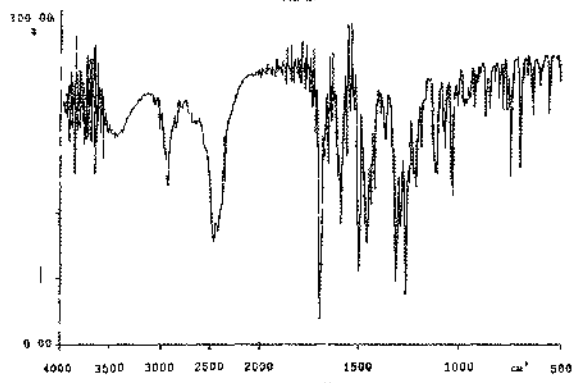
48



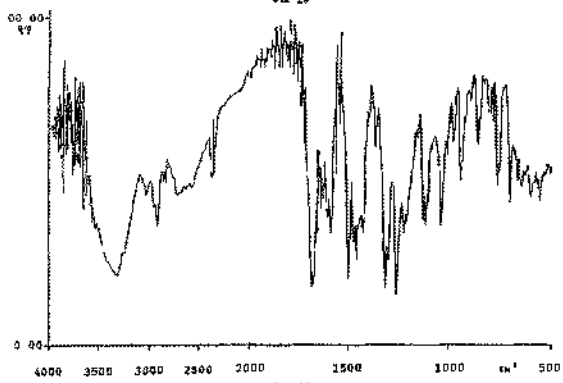
Фиг. 27



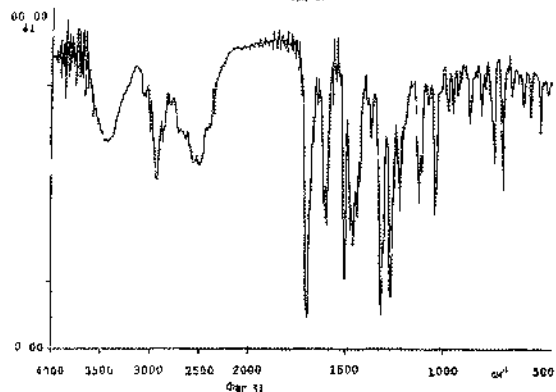
Фиг. 28



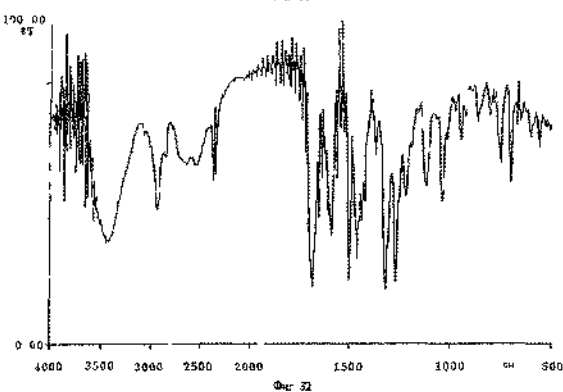
Фиг. 29



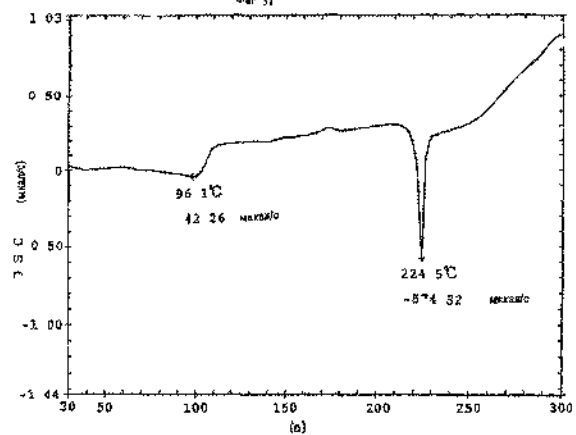
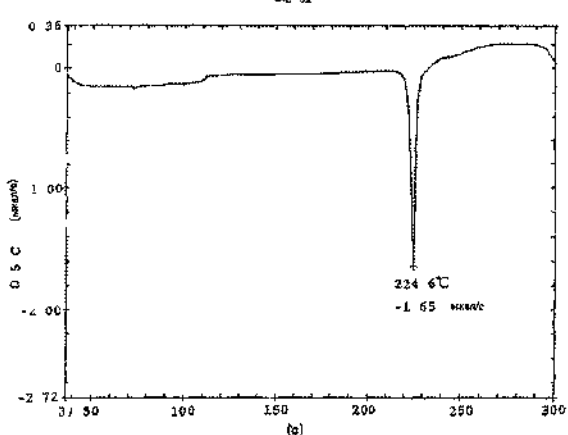
Фиг. 30



Фиг. 31



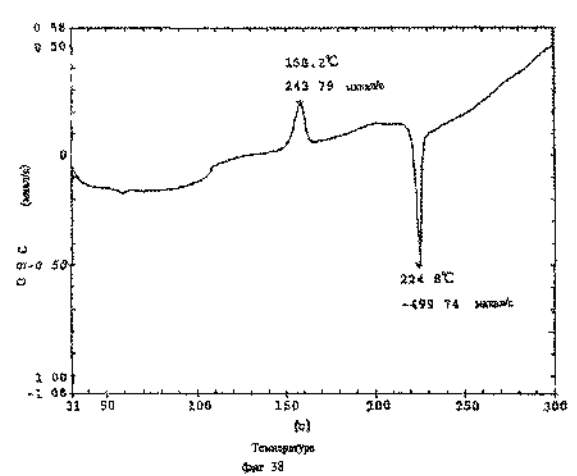
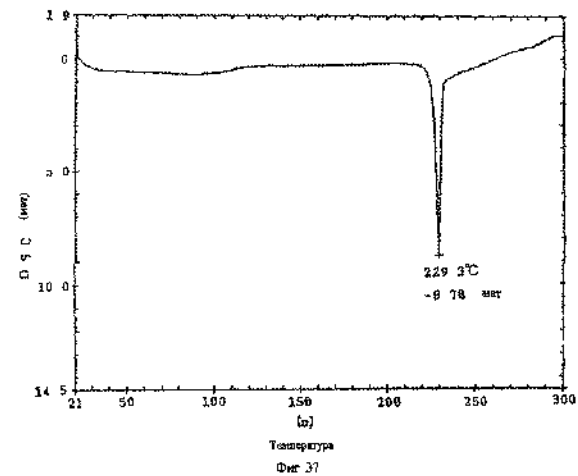
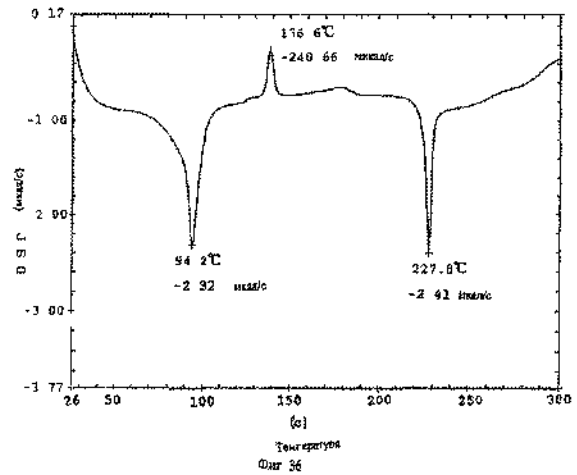
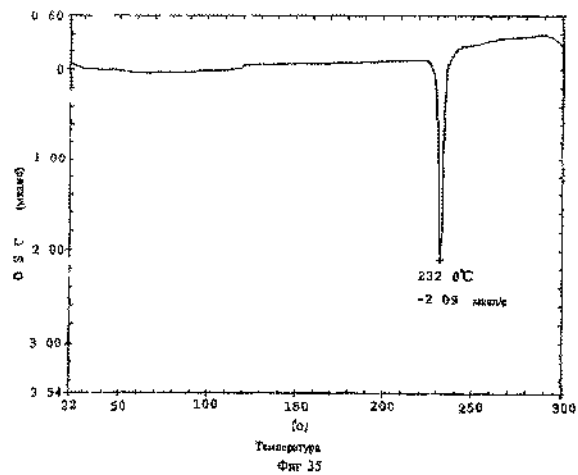
Фиг. 32

Температура
Фиг. 33Температура
Фиг. 34

49

60307

50



Комп'ютерна верстка М. Ключні

Підписне

Тираж 39 прим

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, Львівська площа, 8, м. Київ, МСП, 04655, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119