



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105209437 B

(45)授权公告日 2018.09.18

(21)申请号 201480018405.6

(22)申请日 2014.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105209437 A

(43)申请公布日 2015.12.30

(30)优先权数据
61/785763 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.09.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/027146 2014.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/152270 EN 2014.09.25

(73)专利权人 美国安进公司
地址 美国加利福尼亚州
专利权人 赛特凯恩蒂克公司

(72)发明人 S.崔 H.莫里森 K.纳加普迪

S.沃克 C.伯纳德 K.B.汉森
N.F.兰吉尔 A.M.阿尔盖尔
S.梅宁 J.乌 B.P.摩尔根
A.穆奇

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李志强 杨思捷

(51)Int.Cl.
C07D 213/75(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 101035525 A,2007.09.12,
CN 101035525 A,2007.09.12,
CN 102026986 A,2011.04.20,
WO 2007070683 A2,2007.06.21,
US 20090192168 A1,2009.07.30,

审查员 陈晓美

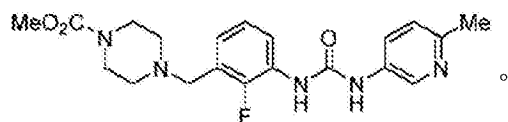
权利要求书2页 说明书20页 附图5页

(54)发明名称

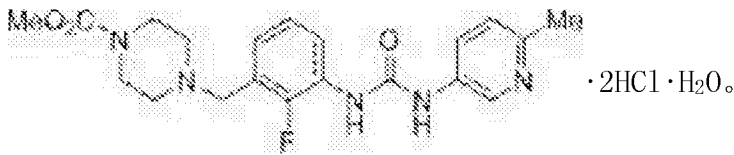
心肌肌球蛋白激动剂的盐和制备盐的方法

(57)摘要

本发明提供了心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐形式、其组合物和药物制剂以及它们的制备和使用的方法。心肌肌球蛋白激动剂(AMG 423,CK-1827452),具有以下结构:



1. 一种心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐一水合物,其具有如下结构:



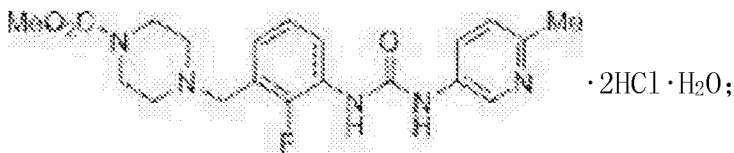
2. 如权利要求1所述的二盐酸盐一水合物,其中所述盐是结晶的,特征在于X射线粉末衍射图谱包括使用Cu K α 辐射的在6.2、6.6、8.4、9.7、13.2、14.3、14.9、15.4、16.3、16.9、18.9、19.5、20.1、20.7、21.4、21.8、22.8、23.6、24.2、25.1、26.0、26.8、27.3、27.7、28.4、29.4、30.2、31.2、31.5、31.9、33.3、33.9、34.5、34.9、36.1、36.8、37.7、38.5和 $39.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 的峰。

3. 如权利要求2中所述的二盐酸盐一水合物,所述晶体具有如图2所示的X射线粉末衍射图谱。

4. 如权利要求1-3中任一项中所述的二盐酸盐一水合物,所述晶体具有如通过差示扫描量热法测得的在230 $^\circ\text{C}$ 至240 $^\circ\text{C}$ 的吸热转变。

5. 如权利要求4所述的二盐酸盐一水合物,其中所述吸热转变在235 $^\circ\text{C}$ 。

6. 一种制备具有如下结构的心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐一水合物的方法,



所述方法包括:

(a) 在氢化催化剂的存在下氢化4-(2-氟-3-硝基苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯,以形成4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯;

(b) 在三烷基胺碱的存在下将4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯和(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯混合,以形成作为游离碱的心肌肌球蛋白激动剂;和

(c) 在盐酸水溶液和醇溶剂的存在下使所述心肌肌球蛋白激动剂游离碱结晶,以形成心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐一水合物。

7. 如权利要求6所述的方法,其还包括配制心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐一水合物。

8. 如权利要求6所述的方法,其中所述氢化催化剂是钨碳。

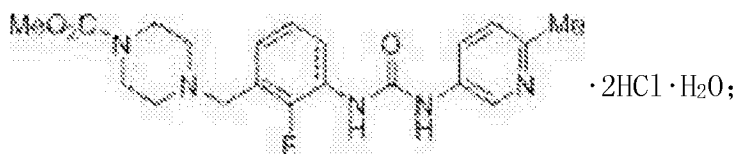
9. 如权利要求6-8中任一项所述的方法,其中所述三烷基胺碱是三乙胺、二异丙基乙胺或其组合。

10. 如权利要求6-8中任一项所述的方法,其中所述三烷基胺碱包括二异丙基乙胺。

11. 如权利要求6-8中任一项所述的方法,其中所述醇溶剂包括异丙醇。

12. 如权利要求6-8中任一项所述的方法,其中所述心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐一水合物是结晶的,其特征不在于XRPD图谱使用Cu K α 辐射的在6.2、6.6、8.4、9.7、13.2、14.3、14.9、15.4、16.3、16.9、18.9、19.5、20.1、20.7、21.4、21.8、22.8、23.6、24.2、25.1、26.0、26.8、27.3、27.7、28.4、29.4、30.2、31.2、31.5、31.9、33.3、33.9、34.5、34.9、36.1、36.8、37.7、38.5和 $39.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 的峰。

13. 一种制备具有如下结构的心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐一水合物的方法,



所述方法包括：

在三烷基胺碱的存在下将4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯和(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯混合，以形成心肌肌球蛋白激动剂；和

在盐酸水溶液和醇溶剂的存在下使所述心肌肌球蛋白激动剂结晶以形成心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐一水合物。

14. 如权利要求13所述的方法，其中所述三烷基胺碱包括二异丙基乙胺。

15. 如权利要求13所述的方法，其中所述醇溶剂包括异丙醇。

16. 如权利要求13-15中任一项所述的方法，其中心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐一水合物是结晶的，其特征在于所述XRPD图谱使用Cu K α 辐射的在6.2、6.6、8.4、9.7、13.2、14.3、14.9、15.4、16.3、16.9、18.9、19.5、20.1、20.7、21.4、21.8、22.8、23.6、24.2、25.1、26.0、26.8、27.3、27.7、28.4、29.4、30.2、31.2、31.5、31.9、33.3、33.9、34.5、34.9、36.1、36.8、37.7、38.5和39.7 \pm 0.2 $^\circ$ 2 θ 的峰。

17. 制备药物制剂的方法，其包括混合权利要求1-5中任一项的二盐酸盐一水合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

18. 制备药物制剂的方法，其包括混合按照权利要求6-12中任一项的方法制备的心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐一水合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

19. 一种药物制剂，其包括权利要求1-5中任一项的盐和药学上可接受的赋形剂。

20. 权利要求19的药物制剂在制备用于治疗心脏衰竭的药物中的用途。

21. 权利要求20的用途，其中所述心脏衰竭是急性充血性心脏衰竭。

22. 权利要求20的用途，其中所述心脏衰竭是慢性充血性心脏衰竭。

23. 权利要求20的用途，其中所述心脏衰竭与心脏收缩功能障碍相关。

心肌肌球蛋白激动剂的盐和制备盐的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年3月14日提交的美国临时申请号61/785,763 的权益,其公开内容通过引用以其整体并入本文。

技术领域

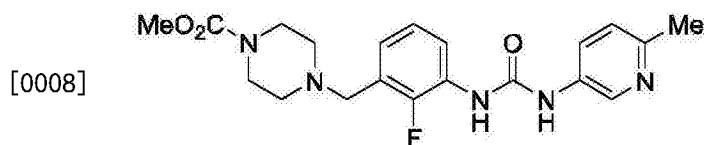
[0003] 本发明提供了心肌肌球蛋白激动剂(omecantiv mecarbii)二盐酸盐多晶型物形式、制备包括心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐多晶型物形式在内的心肌肌球蛋白激动剂的方法、包含心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐多晶型物形式的组合物以及使用心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐多晶型物形式的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 心脏肌节是心脏中的肌肉收缩的基本单位。心脏肌节是由心肌肌球蛋白、肌动蛋白和一组调节蛋白构成的高度有序的细胞骨架结构。小分子心肌肌球蛋白激动剂的发现和发展将导致对于急性和慢性心脏衰竭的有希望的治疗。心肌肌球蛋白是心肌细胞中的细胞骨架运动蛋白质。它直接负责将化学能转化为机械力,引起心肌收缩。

[0006] 当前的积极的肌力药物,如 β -肾上腺素能受体激动剂或磷酸二酯酶活性的抑制剂,增加了细胞内钙离子的浓度,从而增加心肌肌节收缩力。然而,增加的钙水平增加了心肌收缩的速度并缩短了收缩期射血时间,这已与潜在地威胁生命的副作用相关。相比而言,心肌肌球蛋白激动剂通过直接刺激心脏肌球蛋白运动蛋白质的活性而不提高细胞内钙离子浓度的机制发挥作用。它们加快肌球蛋白酶循环的限速步骤,并使其有利于产生力的状态。这种机制并非增加心脏收缩的速度,相反地,而是延长收缩期射血时间,这以潜在地更多的有效氧的方式产生增加的心肌收缩力和心输出量。

[0007] 美国专利号7,507,735(其通过引用并入本文)公开了一类化合物,其包括具有以下结构的心肌肌球蛋白激动剂(AMG 423, CK-1827452):



[0009] 心肌肌球蛋白激动剂是心肌肌球蛋白的新型直接激动剂,心肌肌球蛋白是引起心脏收缩的运动蛋白质。它被评价为心脏衰竭的潜在的以静脉内和口服制剂两种形式的治疗,以在医院和门诊设置两者中建立对患者的新的连续护理为目标。

[0010] 由于不懈地寻求具有诸如改善的稳定性、溶解度、保质期和体内药理学的药物化合物,因此存在对现有药物分子的新的或更纯的盐、水合物、溶剂化物和多晶型结晶形式的持续需要。本文所述的心肌肌球蛋白激动剂的结晶形式帮助实现这个需要和其他需要。

[0011] 概述

[0012] 本发明提供了心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐形式。

[0013] 本发明还提供了心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物。

[0014] 本发明还提供了心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐形式的结晶形式。

- [0015] 本发明还提供了心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物A型。
- [0016] 本发明还提供了无水心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐。
- [0017] 本发明还提供了无水心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐B型。
- [0018] 本发明还提供了无水心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐C型。
- [0019] 本发明还提供了包含心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐形式的组合物和药物组合物。
- [0020] 本发明还提供了制备心肌肌球蛋白激动剂的方法,该方法包括:
- [0021] 在三烷基胺碱的存在下将4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯和(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯混合,以形成心肌肌球蛋白激动剂。
- [0022] 本发明还提供了制备心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物的方法,该方法包括:
- [0023] (a) 在氢化催化剂的存在下氢化4-(2-氟-3-硝基苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯,以形成4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯;
- [0024] (b) 在三烷基胺碱的存在下将4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯和(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯混合,以形成作为游离碱的心肌肌球蛋白激动剂;和
- [0025] (c) 在盐酸水溶液和醇溶剂的存在下使心肌肌球蛋白激动剂游离碱结晶,以形成心肌肌球蛋白激动剂二盐酸水合物盐。

附图说明

- [0026] 图1示出了心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物形式(A型)的动态蒸气吸附。
- [0027] 图2示出了A型的X射线粉末衍射图谱(XRPD)。
- [0028] 图3示出了心肌肌球蛋白激动剂二盐酸水合物盐形式在不同的相对湿度条件下的XRPD。
- [0029] 图4示出了心肌肌球蛋白激动剂二盐酸水合物盐形式在不同的温度下的XRPD。
- [0030] 图5示出了对于A型的差示扫描量热法热图像和热重分析。
- [0031] 图6示出了心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐的A型、B型和C型的XRPD图谱的叠加。
- [0032] 图7A示出了心肌肌球蛋白激动剂游离碱的制剂(顶部)以及图7B示出了对于心肌肌球蛋白激动剂二盐酸水合物盐形式(A型)(底部)在两个pH(2和6.8)下的药物释放。
- [0033] 详细说明
- [0034] 除非另有规定,否则下列定义适用于说明书和权利要求书中出现的术语:
- [0035] “治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指患者中的疾病的任何治疗,其包括:a)预防该疾病发生,即,使不形成该疾病的临床症状;b)抑制该疾病;c)减缓或制止临床症状的形成;和/或d)消除该疾病,即,使临床症状消退。本文中的疾病和病症的治疗旨在还包括将本文描述的制剂预防性施用至被认为需要预防性治疗的受试者(即动物,优选哺乳动物,最优选人类),例如慢性心脏衰竭。
- [0036] 术语“治疗有效的量”是指当被施用至人类或非人类患者时有效地治疗疾病的量,例如,治疗有效的量可以是足以治疗响应于肌球蛋白激活的疾病或病症的量。治疗有效的量可以通过实验性地例如通过测定化学实体的血液浓度确定,或理论性地通过计算生物利用度确定。
- [0037] “药学上可接受的盐”包括但不限于与无机酸形成的盐,如盐酸盐

(hydrochlorate) (即盐酸盐 (hydrochloride))、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐等盐;以及与有机酸形成的盐,如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐和烷酸盐,如乙酸盐、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 n 是 0-4) 等盐。同样,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。本领域技术人员将认识到可用于制备非毒性的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0038] 如本文所用,术语“多晶型物”或“多晶型形式”是指相同分子的晶体形式。分子的不同多晶型形式因为晶格中的分子的排列或构象而具有不同的物理性质。不同的物理性质中的一些包括熔融温度、熔化热、溶解度、溶出速率和/或振动光谱。当化合物用在药物制剂中时,因为该化合物的不同固体形式导致药物产品的不同特性,所以特定化合物的物理形式是特别重要的。

[0039] 分子的多晶型物可通过多种方法获得,如本领域中所示,例如熔融重结晶、熔融冷却、溶剂重结晶、去溶剂化、快速蒸发、快速冷却、缓慢冷却、蒸气扩散和升华。用于表征多晶型物的技术包括X射线粉末衍射 (XRPD)、单晶X-射线衍射 (XRD)、差示扫描量热 (DSC)、振动光谱 (例如,IR和拉姆 (Ram) 光谱)、固态核磁共振 (ssNMR)、热台光学显微镜、扫描电子显微镜 (SEM)、电子晶体学和定量分析、粒度分析 (PSA)、表面积分析、溶解度研究和溶出研究。

[0040] 术语“水合物”是指由水和化合物的相互作用形成的化学实体。

[0041] 如本文所用,术语“一水合物”是指包含一分子水每一分子底物的水合物。

[0042] 如本文所用,术语“结晶的”是指一种固体,其中以在三个维度上规则有序的重复图案布置组成原子、分子或离子。

[0043] 说明书和权利要求书包含使用语言“选自...和...”以及“是...或...”的物质的列示 (有时被称为马库什组)。当该语言用在本申请中时,除非另有说明,否则它意味着包括作为整体的该组、或其任何单个成员、或其任何子组。使用这种语言仅是为了简易的目的,并不意味着以任何方式来根据需要限制单个元素或子组的去除。

[0044] 本发明提供了心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐水合物形式。在此方面的各个实施方案中,心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐水合物形式是结晶的 (A型)。心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐水合物形式的实施方案的特征可以在于下文中进一步详细描述的一个或多个参数。

[0045] 心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐水合物形式在约3.5的范围中的pH下具有大于40mg/mL的水溶解度。此外,A型是不吸湿的。例如,当经受动态蒸气吸附时,A型在约40%至约95%的相对湿度 (RH) 下表现出约0.55重量%的总重量增加,并且在约30%至5%的RH下表现出约2.7重量%的重量损失。在一些实施方案中,心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐水合物形式具有基本上如图1所示的动态蒸气吸附曲线,其中“基本上”是指所报道的DVS特征可变化约 $\pm 5\%$ RH。

[0046] 动态蒸气吸附表明当被干燥至5%相对湿度时盐脱水,但到15%相对湿度时几乎完全重新脱水。在高于15%相对湿度时,样品是不吸湿的,在达到95%相对湿度时仅示出约1.0%的重量变化。当通过XRPD检查时,在蒸气吸附实验后没有发生相变。

[0047] A型的水溶解度被确定为大于40mg/mL (pH=3.5),其中当通过XRPD检查时在24小

时的浆液实验期间没有发生相变。再者,A型 在加速的稳定性实验条件下是稳定的。例如,A型在40°C和75%RH 下在6个月内保持在基本上相同的物理形式。

[0048] 在各个实施方案中,A型的特征可以在于如实施例所示得到的 X射线粉末衍射图谱,具有使用Cu K α 辐射的在约6.6、14.9、20.1、21.4和 $26.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰。A型可以任选地进一步的特征在于具有使用Cu K α 辐射的在约8.4、24.2、26.0、 $33.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的其他峰的X射线粉末衍射图谱。A型可以任选地进一步的特征在于具有使用Cu K α 辐射的在约6.2、9.7、13.2、14.3、15.4、16.3、16.9、18.9、19.5、20.7、21.8、22.8、23.6、25.1、27.3、27.7、28.4、29.4、30.2、31.2、31.5、31.9、33.9、34.5、34.9、36.1、36.8、37.7、38.5和 $39.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的其他峰的X射线粉末衍射图谱。在不同的情况下,A型的特征可以在于具有使用Cu K α 辐射的在约6.2、6.6、8.4、9.7、13.2、14.3、14.9、15.4、16.3、16.9、18.9、19.5、20.1、20.7、21.4、21.8、22.8、23.6、24.3、25.1、26.0、26.8、27.3、27.7、28.4、29.4、30.2、31.2、31.5、31.9、33.3、33.9、34.5、34.9、36.1、36.8、37.7、38.5和 $39.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,A型具有基本上如图2所示的X射线粉末衍射图谱,其中“基本上”是指所报道的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ$ 。尽管光谱中的相对峰高度取决于许多因素(如样品制备和仪器的几何形状),但峰位置对实验细节是相对较不敏感的,这在XRPD 领域中是众所周知的。

[0049] 心肌肌球蛋白激动剂的B型多晶型物和C型多晶型物是亚稳态 的无水二盐酸形式,并且可以在不同的水化条件下形成,如在图3、图4和图6中所示的。特征性B型 2θ 值包括使用Cu K α 辐射的6.8、8.8、14.7、17.7和 $22.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$,并且可以另外包括使用Cu K α 辐射的在9.6、13.5、19.2、 $26.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰。B型的特征可以在于使用 Cu K α 辐射在6.2、6.8、8.8、9.6、13.5、14.4、14.7、15.4、16.3、17.0、17.7、18.3、19.2、19.9、20.5、20.8、21.8、22.3、22.7、23.0、24.8、25.1、25.5、26.2、26.4、26.8、27.5、28.5、30.2、30.6、31.1、31.5、32.1、32.7、34.1、34.4、35.5、35.9、38.1、 $38.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的XRPD图谱峰。特征性C型 2θ 值包括使用Cu K α 辐射的6.7、14.8、17.4、20.6 和 $26.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$,并且可以另外包括使用Cu K α 辐射的在8.7、22.0、27.1和 $27.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰。C型的特征可以在于使用Cu K α 辐射的在6.2、6.7、8.7、9.6、13.5、14.5、14.8、15.4、16.4、17.1、17.4、18.4、19.3、19.5、19.9、20.6、20.8、21.8、22.0、22.5、22.8、24.3、24.7、25.1、25.6、26.2、26.5、27.1、27.3、27.7、28.5、30.0、30.5、31.0、31.5、32.2、32.8、34.1、35.2、36.0、36.9和 $38.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的XRPD 图谱峰。在一些实施方案中,B型和C型具有基本上如图6中所示的 X射线粉末衍射图谱,其中“基本上”是指所报道的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0050] 在各个实施方案中,A型的特征可以在于如实施例部分中所示获得的单晶x-射线衍射(XRD)图谱,其中A型包含P-1的三斜空间群和约 $a=5.9979(4)\text{\AA}$ 、 $b=13.4375(9)\text{\AA}$ 、 $c=14.4250(9)\text{\AA}$ 、 $\alpha=97.617(4)^\circ$ 、 $\beta=93.285(4)^\circ$ 和 $\gamma=94.585(5)^\circ$ 的晶胞参数。A型可以任选地进一步的特征在于下表中的XRD参数。

[0051]	波长	1.54178 Å
	晶系	三斜
	空间群	P-1
	晶胞尺寸	a = 5.9979(4)Å α = 97.617(4)° b = 13.4375(9)Å β = 93.285(4)° c = 14.4250(9)Å γ = 94.585(5)°
	体积	1145.93(13)Å ³
	Z	2
	密度 (计算值)	1.427 Mg/m ³
	吸附系数	2.945 mm ⁻¹

[0052] 获得关于A型的DSC热图像。DSC曲线示出了似乎是由于熔化 / 分解引起的在约235℃的吸热转变。因此,在实施方案中,A型的特征可以在于当A型在开放的铝盘中时包含具有在约230℃至约240℃ 的范围内的起始点的分解吸热的DSC热图像。例如,在其中以约10℃ / 分钟的速率从约25℃加热A型的实施方案中,A型的特征可以在于 包含具有在约235℃的起始点的分解吸热的DSC热图像,如图5中 所示。

[0053] A型的特征还可以在于热重分析 (TGA)。因此,A型的特征可以 在于在约100℃至约150℃的范围内的起始温度下,在约2%至约5% 的范围内的重量损失。例如,A型的特征可以在于在高达150℃下约 3%的重量损失。在一些实施方案中,A型具有基本上如图5中所示的热重分析,其中“基本上”是指所报道的TGA特征可变化约±5℃。这种重量损失被确定为经由卡尔·费歇尔 (KF) 分析的水。KF分析表明 A型的含水量可以为约3.7,相当于一水合物。

[0054] A型的特征可以在于变温的XRPD和变相对湿度的XRPD。变温 的XRPD数据示于图4中。该数据表明当A型水合物被加热至超过 在TGA曲线中所示的去溶剂化现象(约75℃)时,该材料转化至新的 脱水阶段,B型。当将该材料冷却回至环境条件时,B型从大气中再 吸收水并转化回水合物A型。变相对湿度的XRPD数据示于图3中。 该数据表明当水合物A型被暴露于5%相对湿度时,该材料转化至新 的脱水阶段,C型。当该材料被暴露于15%和更高的相对湿度时,C 型从环境中再吸收水并转化回水合物A型。这些数据与蒸气吸附实 验一致。B型和C型的重叠示于图6中。表示两个阶段的两种粉末型 态的箭头标记显著反射是独特的。

[0055] 本发明还提供了包含心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐水合物形 式的组合物。在一些实施方案中,组合物包含按重量计至少约50、约60、约70、约80、约90、约95、约96、约 97、约98或约99% 的心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐水合物形式。在一些实施方案中,组 合物包含按重量计至少约50、约60、约70、约80、约90、约95、约96、约97、约98或约99%的心 肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐水合 物形式的A型。在一些实施方案中,组合物包含A型、B型

和C型 中的两种或更多种的混合物。

[0056] 本发明还提供了药物制剂,其包含心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸 盐水合物形式和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案 中,制剂包含按重量计至少约50、约 60、约70、约80、约90、约 95、约96、约97、约98或约99%的心肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐 水合物形式。在一些实施方案中,制剂包含按重量计至少约50、约 60、约70、约80、约90、约 95、约96、约97、约98或约99%的心 肌肌球蛋白激动剂的二盐酸盐水合物形式的A型。在一 些实施方案 中,制剂包含A型、B型和C型中的两种或更多种的混合物。

[0057] 本发明还提供了将这样的药物制剂用于心脏衰竭的治疗的方法,心脏衰竭包括 但不限于:急性(或失代偿)充血性心脏衰竭和慢性充血 性心脏衰竭;特别是与心脏收缩功 能障碍相关的疾病。

[0058] 本发明还提供了心肌肌球蛋白激动剂的合成,其包括:

[0059] 在三烷基胺碱的存在下将4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯 和(6-甲基吡 啶-3-基)氨基甲酸苯酯混合,以形成心肌肌球蛋白激动 剂。

[0060] 在一些实施方案中,(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯盐酸盐(即, SM-2或氨基甲 酸苯酯)对4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯(即, SM-1或哌嗪硝基)的重量比介于约 1.1和1.5之间。在一些实施方案 中,(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯盐酸盐对4-(3-氨 基-2-氟苄基)哌 嗪-1-羧酸甲酯的重量比为约1.2。

[0061] 在一些实施方案中,混合在非质子溶剂的存在下进行。在一些实 施方案中,溶剂 是THF。

[0062] 在一些实施方案中,三烷基胺碱是三乙胺、二异丙基乙胺或其组 合。在一些实施 方案中,三烷基胺碱包括二异丙基乙胺。

[0063] 在一些实施方案中,使用过量的三烷基胺碱。在一些实施方案中,使用介于约1.1 和1.5当量之间的三烷基胺碱。在一些实施方案中,使用约1.3当量的三烷基胺碱。

[0064] 在一些实施方案中,混合在65°C下进行。

[0065] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在盐酸水溶液和醇溶剂的 存在下使心肌 肌球蛋白激动剂结晶,以形成心肌肌球蛋白激动剂二盐 酸盐水合物。

[0066] 在一些实施方案中,醇溶剂包括异丙醇。

[0067] 在一些实施方案中,盐酸水溶液含有6N HCl。

[0068] 在一些实施方案中,该方法进一步包括将心肌肌球蛋白激动剂二 盐酸盐水合物 与至少药学上可接受的赋形剂混合,以形成药物制剂。

[0069] 在一些实施方案中,药物制剂包含心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐 水合物;膨胀剂 层;以及具有至少一个递送端口的半透膜包衣。药物 层和膨胀剂层的一般属性可在美国专 利公开2011/0182947中找到,其通过引用并入本文。

[0070] 在一些实施方案中,药物制剂是调释基质片剂,其包含心肌肌球 蛋白激动剂二盐 酸盐水合物;控释剂;pH调节剂;填充剂;和润滑 剂。

[0071] 在一些实施方案中,4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯通过包 括以下的过 程制备:在氢化催化剂的存在下氢化4-(2-氟-3-硝基苄基) 哌嗪-1-羧酸甲酯,以形成4- (3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯。

[0072] 在一些实施方案中,氢化催化剂包括钨。在一些实施方案中,氢 化催化剂是钨碳。

[0073] 本发明还提供了制备心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物的方法,方法包括在盐酸水溶液和醇溶剂的存在下使心肌肌球蛋白激动剂结晶,以形成心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物。

[0074] 在一些实施方案中,醇溶剂包括异丙醇。

[0075] 本发明还提供了制备心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物的方法,包括:

[0076] (a) 在氢化催化剂的存在下氢化4-(2-氟-3-硝基苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯,以形成4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯;

[0077] (b) 在三烷基胺碱的存在下将4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯和(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯混合,以形成作为游离碱的心肌肌球蛋白激动剂;和

[0078] (c) 在盐酸水溶液和醇溶剂的存在下使心肌肌球蛋白激动剂游离碱结晶,以形成心肌肌球蛋白激动剂二盐酸水合物盐。

[0079] 该合成提供了高的总收率(大于70%)。此外,产生自上述步骤的二盐酸盐当结晶时可以形成为长棒,具有改善的整体性质、分钟级(相比于对于游离碱形式而言的天)的过滤时间,并且是高度可溶的(在pH 3.8下大于40mg/mL)。在不同的情况下,所得到的盐是二盐酸水合物A型。

实施例

[0080] 一般方法

[0081] 按从商业来源收到的原样使用试剂和溶剂。在400MHz光谱仪上记录¹H NMR光谱。化学位移通过具有溶剂共振的作为内标物(CDCl₃,DMSO-d₆)的四甲基硅烷以ppm报道。数据报道如下:化学位移、多重性(s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,br=宽峰,m=多重峰)、耦合常数(Hz)和积分。在具有完整质子解耦的100MHz光谱仪上记录¹³C NMR光谱。化学位移通过具有溶剂共振的作为内标物(CDCl₃,DMSO-d₆)的四甲基硅烷以ppm报道。所有的溶剂装载量(charge)都相对于起始的2-氟-3-硝基甲苯给出。

[0082] X-射线粉末衍射数据是利用装备有固定的狭缝的菲利普斯x-射线自动粉末衍射仪(X'Pert)获得的。辐射为Cu K α (1.541837Å)且电压和电流分别为45kV和40mA。在室温下收集从3.000至40.009度2 θ 的数据;步长为0.008度;计数时间为15.240秒。在样品夹持器上制备5-40mg的样品并将平台(stage)以2.000秒的旋转时间旋转。

[0083] 使用DSC Q1000或DSC Q100型(TA Instruments)差示扫描量热仪和Q 500(TA Instruments)热重分析仪对心肌肌球蛋白激动剂双HCl盐的热性能进行表征。利用Universal Analysis 2000,TA Instruments进行数据分析。对于差示扫描量热法和热重量分析而言,在各个温度范围下采用10°C/分钟的加热速率。在卷曲的、密闭的或开放的铝盘中制备<1-5mg的样品用于DSC分析。

[0084] 使用VTI SGA 100对称蒸气吸附分析仪收集水分平衡数据。在吸附试验期间,相对湿度以5%的增量在5%和95%相对湿度之间变化,而在解吸试验期间,相对湿度从95%变化至5%。将平衡标准设定为在1分钟内0.01%的重量变化,其中最大平衡时间为180分钟。使用约1-15mg的样品。

[0085] C₂₀H₂₈C₁₂FN₅O₄的无色叶片,近似尺寸为0.03mm×0.12mm×0.50mm,被用于X射线晶体学分析。在100(2)K下于装配有石墨单色器和在1.2kW的功率下操作的Cu K α 细聚焦密

封管($\lambda=1.54178\text{\AA}$)的Bruker Kappa APEX II系统上(40kV,30mA)测量 X射线强度数据。将该检测器放置在距离晶体5.0cm的距离处。

[0086] 共收集7824帧,其具有在 ω 和 Φ 中 0.5° 的扫描宽度和90秒/帧 的曝光时间。总数据收集时间为260小时。使狭窄框架(narrow-frame) 积分算法将该帧用Bruker SAINT软件包进行积分。使用三斜晶胞的 数据的积分产生对于 69.57° 的最大 θ 角的总共12349个反射(reflection)(0.83\AA 分辨率),其中的4046个是独立的(冗余3.06),完整度=93.6%, $R_{\text{int}}=5.13\%$, $R_{\text{sig}}=5.18\%$,且3351个(82.8%)大于 $>2\sigma(I)\sigma(F^2)$ 。最终的 $a=5.9979(4)\text{\AA}$ 、 $b=13.4375(9)\text{\AA}$ 、 $c=14.4250(9)\text{\AA}$ 、 $\alpha=97.617(4)^\circ$ 、 $\beta=93.285(4)^\circ$ 、 $\gamma=94.585(5)^\circ$ 、体积=1145.95(13) \AA^3 的晶胞常数依据超过具有 $6.196^\circ < 2\theta < 138.239^\circ$ 的 $20\sigma(I)$ 的4790个反射的XYZ质心的细化。数据的分析显示出在数据采集期间可忽略的衰减。针对吸附效果使用多扫描技术(SADABS)对数据进行修正。最小表观透射率对最大表观透射率之比为0.350。所计算值最小透射系数(基于晶体尺寸)是0.3206且所计算值最大透射系数(基于晶体尺寸)是0.9168。

[0087] 使用Bruker SHELXTL(版本6.1)软件包、使用空间群P-1解决并细化了该结构,其中对于式单元 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$ 而言 $Z=2$ 。在具有320个变量的 F^2 上的最终各向异性全矩阵最小二乘细化会聚在 $R1=6.43\%$ (对于所观察到的数据而言)和 $wR2=19.18\%$ (对于所有数据而言)。拟合优度为1.067。最终差分电子密度合成上的最大峰为 $1.084\text{e}^-/\text{\AA}^3$ 且最大孔为 $-0.527\text{e}^-/\text{\AA}^3$,具有 $0.101\text{e}^-/\text{\AA}^3$ 的RMS偏差。在最终模型的基础上,所计算值密度为 $1.427\text{g}/\text{cm}^3$ 且 $F(000)$, 516e^- 。

[0088] 用于部分水占用率的两个位置被发现并被细化在该结构中。对于每心肌肌球蛋白激动剂分子0.94当量的总的含水量而言,水的占用率独立地被细化至53%和41%。这与该化合物的这种形式中的含水量的其他测量一致。溶剂化水之一(具有41%的占用率的那个)上的氢原子被发现在电子密度差分图中并采用固定在 1.01\AA 的键长细化。 $\text{N}3$ 、 $\text{C}4$ 和 $\text{N}4$ 上的氢原子被发现并被允许各向同性地细化。将所有其他的氢原子放置在理想的位置并细化平稳模式(riding mode)。

[0089] 采用装配有实时多条(RTMS)检测器的PANalytical X'Pert PRO衍射仪(PANalytical,Almelo,The Netherlands)获得X-射线粉末衍射数据(XRPD)。使用的辐射是 $\text{CuK}\alpha(1.54\text{\AA})$ 且电压和电流分别设定在45kV和40mA。在室温下收集从5至45度 2θ 、具有0.0334度的步长的数据。在低的背景样品夹持器上制备样品并将其放置在样品台上,将样品台旋转2秒的旋转时间。

[0090] 可选地,采用装配有RTMS检测器的PANalytical X'Pert PRO衍射仪(PANalytical,Almelo,The Netherlands)获得XRPD数据。使用的辐射是 $\text{CuK}\alpha(1.54\text{\AA})$ 且电压和电流分别设定在45kV和40mA。在室温下收集从5至40度 2θ 、具有0.0334度的步长的数据。在低的背景样品夹持器上制备样品并将其放置在样品台上,将样品台旋转2秒的旋转时间。

[0091] 可选地,采用装配有RTMS检测器的PANalytical X'Pert PRO衍射仪

(PANalytical, Almelo, The Netherlands) 获得XRPD数据。使用的辐射是CuK α (1.54Å)且电压和电流分别设定在45kV和40mA。在室温下收集从5至40度 2θ 、具有0.0167度的步长的数据。在低的背景样品夹持器上制备样品并将其放置在样品台上,将样品台旋转2秒的旋转时间。

[0092] 可选地,采用装配有RTMS检测器的PANalytical X'Pert PRO衍射仪(PANalytical, Almelo, The Netherlands)获得XRPD数据。使用的辐射是CuK α (1.54Å)且电压和电流分别设定在45kV和40mA。在室温下收集从3至40度 2θ 、具有0.008度的步长的数据。在低的背景样品夹持器上制备样品并将其放置在样品台上,将样品台旋转2秒的旋转时间。

[0093] 可选地,采用装配有电动xyz样品台和GADDS区域检测器的Bruker D8 Discover X射线衍射系统(Bruker, Billerica, MA)获得XRPD数据。使用的辐射是CuK α (1.54Å)且电压和电流分别设定在45kV和40mA。对平坦的玻璃板上的固体样品进行绘制,且对于每个样品而言以振荡模式从5至48度 2θ 将1mm²的区域扫描3分钟。

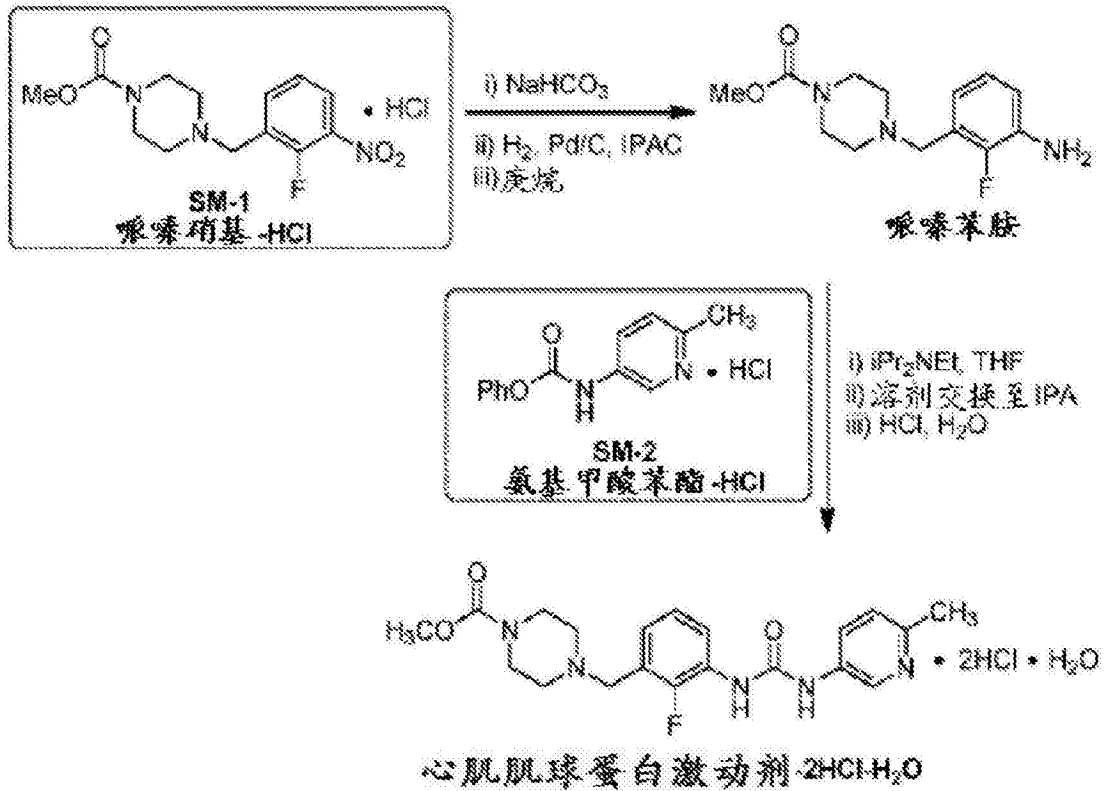
[0094] 使用标准DSC模式(DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE)收集差示扫描量热法(DSC)数据。在40°C至300°C的温度范围内采用10°C/分钟的加热速率。分析在氮气下运行并将样品装入标准的密封铝盘中。将铟用作校准标准物。

[0095] 可选地,利用温度调节的DSC模式(DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE)收集DSC数据。在20°C下样品平衡五分钟后,在20°C至200°C的温度范围内采用3°C/分钟的加热速率以及 $\pm 0.75^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的调节。分析在氮气下运行并将样品装入标准的非卷曲的铝盘中。将铟用作校准标准物。

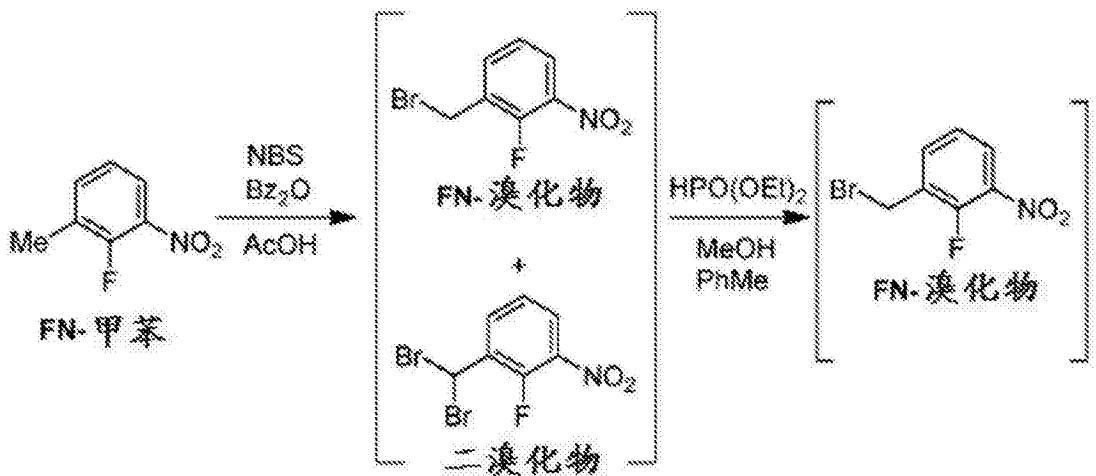
[0096] 心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物的制备

[0097] 心肌肌球蛋白激动剂的合成路线

[0098]

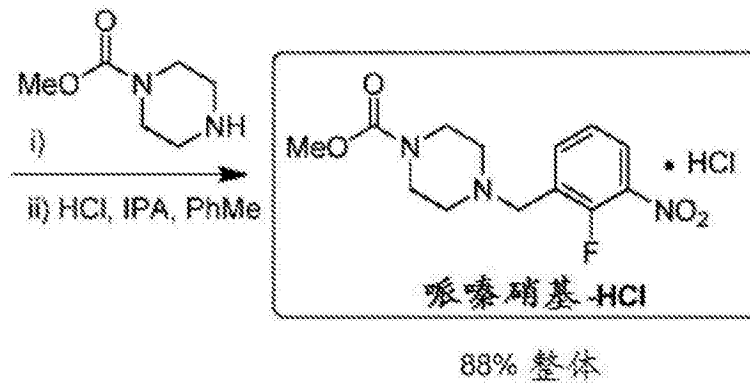


[0099] API SM哌嗪硝基-HCl的合成



[0100]

哌嗪氨基甲酸酯



[0101] 在装配有回流/返回冷凝器和装有5N NaOH溶液的洗涤器的60L 反应器(含有不裸露的不锈钢、*Hastelloy*[®]或其他金属部分)中,在氮气氛围下将FN-甲苯(2.0kg, 12.89mol, 1.0当量)、N-溴代琥珀酰亚胺(3.9kg, 21.92mol, 1.7当量)、过氧化苯甲酰(125.0g, 0.03当量, 0.39mol, 含有25重量%的水)和乙酸(7.0L, 3.5体积)的机械搅拌混合物经7小时加热至85℃。加入在单独的容器中制备的H₃PO₃(106.0g, 1.29mol, 0.1当量)和乙酸(200mL, 0.1体积)的溶液。将反应混合物搅拌0.5小时,且等分试样的分析证实过氧化苯甲酰的完全分解(未检测到的, HPLC_{254nm})。将反应混合物冷却至22℃。装入去离子水(8.0L, 4体积)和甲苯(16.0L, 8体积),将两相混合物搅拌(20分钟),并分离各层。以使批料温度保持在25℃下的速率将1.6N NaOH水溶液(14.0L, 7.0 体积)加入到有机层并测量所得水相的pH(≥11)。将两相混合物通过 5μm Teflon[®]滤芯管线过滤并分离各层。用另外的2L甲苯洗涤过滤器 管线。

[0102] 测定收率为2.5%的FN-甲苯、62.3%的FN-溴化物和30.0%的二 溴化物。甲苯溶液不合过氧化苯甲酰、琥珀酰亚胺或α-溴乙酸,且通 过KF滴定的含水量为1030ppm(在该测定收率中无任何变化下,该溶 液可以在氮气下于室温下保持>12小时)。

[0103] 在室温下向该溶液加入二异丙基乙胺(880.0g, 6.63mol, 0.53当 量),然后加入甲醇(460mL, 11.28mol, 0.88当量),并加热至40℃。制备二乙基亚磷酸酯(820.0g, 5.63mol, 0.46当量)在甲醇(460mL, 11.28mol, 0.88当量)中的溶液,并在40℃下以使批料温度为在40±5℃ 内的速度通过加料漏斗经1小时将该溶液加入到反应混合物中。从添 加开始,在40℃下将内容物搅拌3小时的时间并冷却至室温,并在 氮气氛围下保持12小时。反应混合物的测定收率为2.5%的FN-甲苯、92.0%的FN-溴化物和0.2%的二溴化物。将该溶液直接用于烷基化步 骤。

[0104] 关于最终产物混合物的组分(针对纯化合物收集的)的表征。

[0105] 2-氟-3-硝基甲苯(FN-甲苯):¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 2.37(s, 1H), 7.13-7.20(m, 1H), 7.45-7.51(m, 1H), 7.79-7.85(m, 1H)。¹³C NMR(100MHz, 氯仿-d) δppm 14.3(d, J=5Hz), 123.3(d, J=3Hz), 123.6(d, J=5Hz), 128.2(d, J=16Hz), 136.7(d, J=5Hz), 137.5(宽), 153.7(d, J=261Hz); 1-(溴甲基)-2-氟-3-硝基苯(FN-溴化 物):¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 4.56(s, 1H), 7.28-7.34(m, 1H), 7.69-7.76(m, 1H), 7.98-8.05(m, 1H)。¹³C NMR(100MHz, 氯仿-d) δppm 23.6(d, J=5Hz), 124.5(d, J=5Hz), 126.1(d, J=3Hz), 128.5(d, J=14Hz), 136.5(d, J=4Hz), 137.7(宽), 153.3(d, J=265 Hz)。DSC:在53.59℃的单一熔体。精确质谱[C₇H₅BrFNO₂+H]⁺:计 算值=233.9566,实测值=233.9561; 1-(二溴甲基)-2-氟-3-硝基苯(二溴 化物):¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 6.97(s, 1H), 7.39-7.45(m, 1H), 8.03-8.10(m, 1H), 8.16-8.21(m, 1H)。¹³C NMR(100MHz, 氯仿-d) δppm 29.2(d, J=7Hz), 124.9(d, J=5Hz), 127.1(d, J=2Hz), 132.1(d, J=11 Hz), 135.7(d, J=2Hz), 137.2(宽), 149.8(d, J=266Hz)。DSC:在49.03℃的单一熔体。精确质谱[C₇H₄Br₂FNO₂+H]⁺:计算值= 311.8671,实测值=311.8666。

[0106] 哌嗪硝基-HCl:

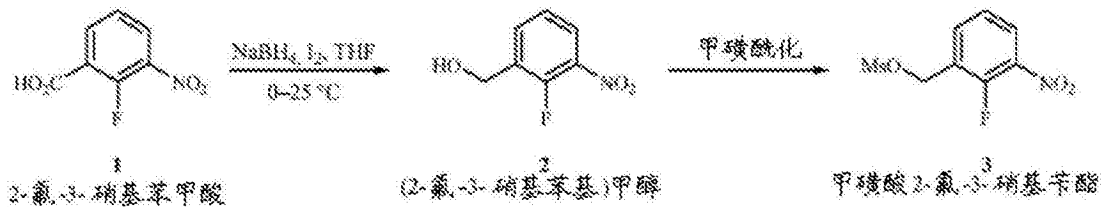
[0107] 在氮气氛围下,在22℃下向60L反应器中的FN-溴化物(由前述 步骤制备)的机械搅拌的甲苯溶液(9体积)加入二异丙基乙胺(1.90kg, 14.69mol, 1.14当量)。以使批料温度保持在30.0℃下的速率(放热的, 向该混合物加入哌嗪羧酸甲酯(哌嗪羧酸酯)(2.03kg,

14.05mol, 1.09 当量) 在甲苯 (1.0L, 0.5 体积) 中的溶液。在加入过程中, 将夹套温度 调节至 5°C, 以保持低于 30°C 的批料温度。在 22°C 下, 将混合物搅 拌 3 小时, 且等分试样的分析证实烷基化反应的完成 (<1.0LCAP FN- 溴化物, HPLC_{254nm})。用 NH₄Cl 水溶液 (20 重量%, 10.0L, 5 体积; 由 2.0kg 的 NH₄Cl 和 10.0L 去离子水制备) 处理反应混合物, 将两相混 合物搅 拌 (30 分钟), 并分离各层。将有机层依次用 NaHCO₃ 水溶液 (9 重量%, 10.0L, 5 体积; 由 0.90kg 的 NaHCO₃ 和 10.0L 去离子水制备) 洗涤。有机层通过 5μm Teflon® 滤芯管线过滤并转 移至鼓中, 用另外 的 1.0L 甲苯洗涤过滤器管线, 将合并的甲苯溶液 (10.0 体积) 称重, 并 测定 (HPLC) 来量化哌嗪硝基游离碱。测定收率对于哌嗪硝基游离碱 为 89.0%, 对于 FN-甲苯 为 2.5% 且对于 FN-溴化物为 0.2%, 其中 FN- 溴化物未被检测出。产物至洗涤液的总损失 < 1.0%。这种溶液在氮气 氛围下稳定超过 12 小时。

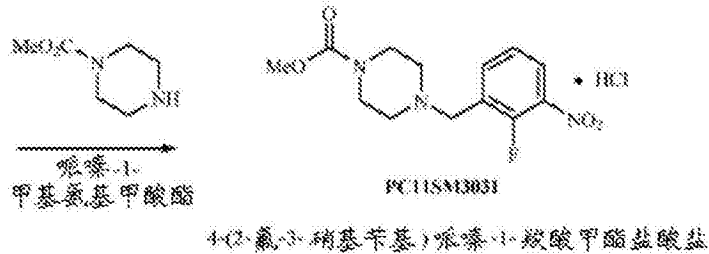
[0108] 在氮气氛围下, 在 22°C 下向 60L 反应器中的按如上所述制备的 哌嗪硝基游离碱的 机械搅拌的甲苯溶液加入 IPA (19.4L, 9.7 体积) 和 去离子水 (1.0L, 0.5 体积)。将混合物加 热至 55°C 并加入 1.4 当量的 20% 的浓 HCl (在使用之前滴定并基于基于滴度值装入; 276.0mL, 3.21mol)。将内容物搅拌 15 分钟并加入作为在 IPA (400mL, 0.2 体积) 中的浆液的 哌嗪硝基-HCl 种子 (130.0g, 0.39mol, 0.03 当量)。将该混 合物搅拌 30 分钟并经 4 小时的时间加入剩余的浓盐酸 (装载量的 80%, 1.10L, 12.82mol)。将混合物在 55°C 下搅拌 1 小时, 以 线性方 式经 1.5 小时冷却至 20°C, 并在该温度下搅拌 12 小时。测量哌嗪硝 基-HCl 上清液浓 度 (2.8mg/g)。将混合物通过配备有 5μm Teflon® 布的 奥罗拉过滤器过滤。将母液转移到干 净的鼓并进行测定。将滤饼用 IPA (11.2L, 5.6 体积) 洗涤两次并在具有真空和氮气吹扫三 维过滤器上 干燥至恒重 (被定义为在超过 2 小时的时间内针对 2 个连续 TGA 测试 的 ≤1.0% 的重量损失) (14 小时)。母液和洗涤液中的哌嗪硝基-HCl 的总 损失为 2.5%。以 87.6% 校正 收率分离出硝基哌嗪-HCl 3.59kg, 具 有 >99.5 重量% 和 99.0% LCAP 纯度。

[0109] 4-(2-氟-3-硝基苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐 (哌嗪硝基-HCl): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d) δppm 3.25 (br. s, 3H), 3.52-3.66 (m, 8H), 4.47 (s, 2H), 7.44-7.63 (t, 1H, J=8Hz), 7.98-8.15 (m, 1H), 8.17-8.34 (m, 1H)。¹³C NMR (75MHz, DMSO-d) δppm 50.3, 51.4, 52.8, 119.6 (d, J=14Hz), 125.1 (d, J=5Hz), 127.9, 137.4 (d, J=8Hz), 139.8 (d, J=3Hz), 152.2, 154.7, 155.7。DSC: 在 248.4°C 熔体出现。精确质 谱 [C₁₃H₁₆FN₃O₄+H]⁺: 计算值 = 298.1203, 实测值 = 298.1198。

[0110] 用于合成哌嗪硝基的可选工艺:



[0111]



[0112] 将 NaBH_4 (1.7g, 44mmol) 在THF (68mL) 中的混合物用2-氟-3-硝基苯甲酸 (3.4g, 18.4mmol) 处理, 并冷却至 $0-5^\circ\text{C}$ 。然后以控制抽气 (off-gassing) 的速率逐滴加入碘 (4.7g, 18.4mmol) 在THF (12mL) 中的溶液。该反应的进程通过HPLC评估。在2小时后, HPLC测定表明保持了2-氟-3-硝基苯甲酸的4% AUC。将混合物淬灭到1M HCl (30mL) 中并用MTBE (5mL) 萃取。然后用20% KOH水溶液和10% 硫代硫酸钠洗涤有机物。将有机物用 Na_2SO_4 干燥, 用硅藻土过滤并浓缩, 得到(2-氟-3-硝基苄基)甲醇 (2.8g, 88%, 89% AUC, 通过HPLC)。

[0113] 将(2-氟-3-硝基苄基)甲醇 (2.8g, 16mmol) 在2-MeTHF (26mL) 中的溶液用三乙胺 (4.5mL, 32mmol) 处理, 并冷却至 $0-5^\circ\text{C}$ 。然后将溶液用甲磺酰氯 (1.6mL, 21mmol) 处理。该反应的进程通过HPLC评估。后在 $0-5^\circ\text{C}$ 下30分钟后, 认为该反应完成。将混合物用水 (14mL) 淬灭并对各相进行分离。将用盐水洗涤有机物, 经 Na_2SO_4 干燥, 用硅藻土过滤并浓缩, 得到为黄色油状物的甲磺酸2-氟-3-硝基苄酯 (3.3g, 83.1%, 81% AUC, 通过HPLC)。

[0114] 将甲磺酸2-氟-3-硝基苄酯 (3.3g, 13mmol, AMRI批号# 46DAT067B) 在甲苯 (33mL) 中的溶液用二异丙基乙胺 (2.7mL, 15mmol) 一次性地处理。通过注射器缓慢加入甲基哌嗪-1-羧酸酯 (2.1g, 15mmol) 在甲苯 (1.1mL) 中的溶液以保持在 $23-29^\circ\text{C}$ 之间。在此加入之后, 将反应物搅拌16小时。在此时间后的HPLC分析表明该反应完成。在 $20-25^\circ\text{C}$ 下加入20% NH_4Cl 水溶液 (11mL)。将两相混合物搅拌15分钟, 并对各相进行分离。使用9% 碳酸氢钠水溶液 (11mL) 重复此过程。然后在 $20-25^\circ\text{C}$ 下将甲苯层用硅藻土过滤。将2-丙醇 (50mL) 和水 (1.1mL) 加入到该甲苯溶液, 并将该混合物加热至 $55-60^\circ\text{C}$ 。然后在20分钟内将该混合物用37重量% HCl (1.6mL, 18.7mmol) 处理。在此加入之后注意到沉淀物。当此加入完成时, 将混合物逐渐冷却到 $20-25^\circ\text{C}$ 并在过滤和用IPA洗涤 (2个床体积) 之前搅拌数小时。

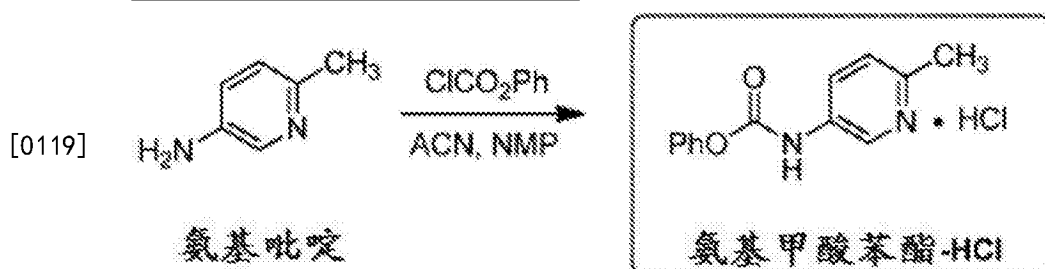
[0115] 然后将滤饼在真空下干燥, 得到4-(2-氟-3-硝基苄基)哌嗪-1-羧酸酯盐酸盐 (2.41g, 54%, 90% AUC (通过HPLC), 88重量% (通过HPLC))。

[0116] 哌嗪硝基游离碱:

[0117] 在装备有回流/返回冷凝器的60L反应器中, 在氮气氛围下于环境温度下机械地搅拌哌嗪硝基-HCl (2.0kg, 5.99mol, 1.0当量) 和乙酸异丙酯 (6.0L, 3.0体积) 的混合物。加入在单独的容器中制备的碳酸氢钠 (629g, 7.49mol, 1.25当量) 和水 (7.5L, 3.75体积) 的溶液。将两相混合物搅拌 (15分钟), 并分离各层。将上部的有机层 (含有产物) 转移到单独的容器中, 同时将反应器用水和异丙醇冲洗。然后通过直列 $5\mu\text{m}$ Teflon® 滤芯管线将该有机

层转移放至干净的60L反应器中。在60L反应器中用4.0L(2.0体积)的异丙醇洗涤过滤器管线。加入将另外的12.0L(6.0体积)的异丙醇加入到60L反应器中并加热至40℃。在减压(50托)下,将该批料浓缩至约6L(3.0体积)。在10分钟内以线性方式将该溶液从27℃冷却至20℃。在20℃下在30分钟内加入水(4.0L,2.0体积),然后加入哌嗪硝基游离碱种子(18g,0.06mol,0.01当量)。将该混合物老化5分钟并在90分钟内加入剩余的水(24.0L,12.0体积)。在20℃下保持过夜后,测量哌嗪硝基游离碱的上清液浓度(<10mg/mL)。将该混合物通过配备有12μm Teflon®布的奥罗拉过滤器过滤。将滤饼用水(3.3L,1.65体积)和异丙醇(700mL,0.35体积)的混合物洗涤,并在具有真空和氮气吹扫三维过滤器上干燥至恒重(被定义为在超过2小时的时间内针对2个连续TGA测试的≤1.0%的重量损失)(48小时)。在母液和洗涤液中的硝基哌嗪游离碱的总损失为约7.5%。以92.5%校正收率分离出硝基哌嗪游离碱1.67kg,具有100.0重量%和99.4%LCAP纯度。

[0118] API SM氨基甲酸苯酯-HCl的合成



[0120] 在氮气氛围下将设定在20℃并通过洗涤器(含有5N NaOH)排气的60L内衬玻璃的夹套式反应器装入2.5kg氨基吡啶(1.0当量,23.1mol),然后加入25L(19.6kg,10体积)乙腈。在启动搅拌和氨基吡啶的(吸热)溶解后,将该容器装入12.5L的N-甲基-2-吡咯烷酮(12.8kg,5体积)。将加料漏斗装入1.8L(0.6当量,13.9mol)的氯甲酸苯酯,然后在68分钟内将其加入到氨基吡啶的溶液中,保持内部温度≤30℃。在20±5℃的内部温度下将反应物搅拌>30分钟。然后将容器装入61±1g的作为在200mL乙腈中的浆液的种子并老化≥30分钟。将加料漏斗装入1.25L(0.45当量,9.7mol)的氯甲酸苯酯,然后在53分钟内将其加入到反应悬浮液中,同时再次保持温度≤30℃。在20±5℃下将反应器的内容物老化≥30小时。在测定上清液(对于产物和起始原料两者而言≤15mg/g)后,将固体用装配有12μm Teflon布的奥罗拉过滤器过滤。将母液转移到第二个60L内衬玻璃的夹套式反应器。将反应器和滤饼用1×10L 5:10 NMP/ACN和1×10L ACN冲洗。也将洗涤液转移到第二个反应器。将滤饼在真空下干燥,其中氮气泄放≥24小时,得到5.65kg(收率90.2%)的产物,为灰白色固体的氨基甲酸苯酯-HCl,按98.8重量%,具有99.2%LCAP纯度。

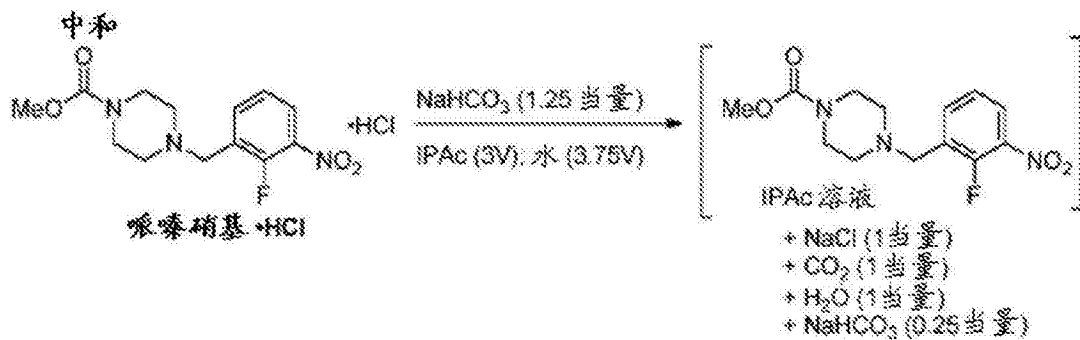
[0121] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯盐酸盐(氨基甲酸苯酯-HCl) ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.24(s,1H),8.81(s,1H),8.41(d,1H,J=8.8Hz),7.85(d,1H,J=8.8Hz),7.48-7.44(m,2H),7.32-7.26(m,3H),2.69(s,3H);¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ ppm 151.66,150.01,147.51,136.14,133.79,129.99,129.49,127.75,125.87,121.70,18.55; HR-MS:关于C₁₃H₁₂N₂O₂计算值:228.0899, M+H⁺=229.0972;观察到的质量:229.0961

[0122] 氨基甲酸苯酯HCl的可选合成

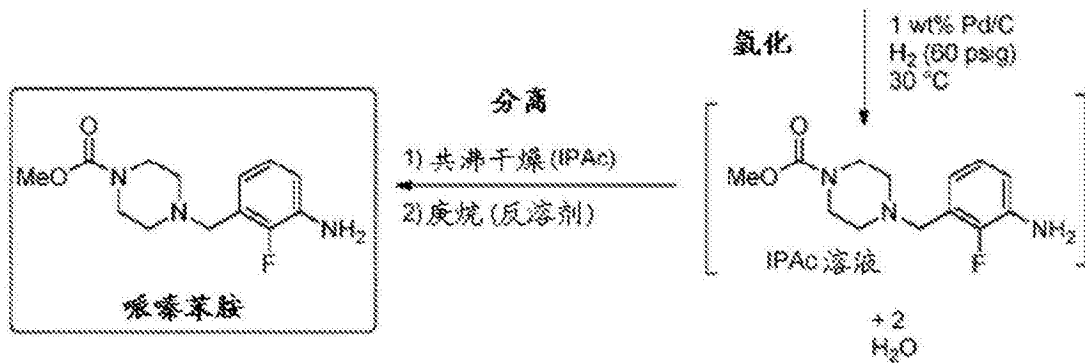
[0123] 将5-氨基-2-甲基吡啶(53.2kg,1.0当量)和乙腈(334kg,8.0mL/g)装入氮气冲洗的内衬玻璃的反应器。将反应器的内容物搅拌,同时升温至25-30℃。然后将混合物通过填

充有活性炭(11kg, 20重量%)的过滤器以3小时的时间间隔再循环,同时保持25-30℃。在每个3小时时间间隔之后,通过比较颜色标准和在440nm处的UV吸光度针对颜色分析混合物的样品。一旦达到了满意的结果,则过滤器被吹出反应器并用乙腈(85kg, 2.0mL/g)冲洗该过滤器。将乙腈冲洗液转移至反应混合物中。将1-甲基-2-吡咯烷酮(274kg, 5.0mL/g)加入至内衬玻璃的反应器中的反应混合物。将氯甲酸苯酯(46.6kg, 0.6当量)缓慢加入到该混合物中,同时维持15-30℃(通常60-70分钟)。将反应混合物搅拌约60分钟,同时保持20-25℃。将(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯盐酸盐(0.58kg, 0.010当量)晶种加入到该搅拌的混合物。然后将浆液在20±5℃下搅拌约4小时。将氯甲酸苯酯(33.4kg, 0.45当量)缓慢地加入到浆液中,同时维持15-30℃。然后对混合物进行老化,同时搅拌8±1小时,由此通过HPLC检测5-氨基-2-甲基吡啶(目标≤15mg/mL)和(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯盐酸盐(目标≤15mg/mL)的浓度。然后将该批料在真空下过滤并用乙腈(112kg, 2.68mL/g)和1-甲基-2-吡咯烷酮(72kg, 1.32mL/g)的混合物洗涤,然后用乙腈(167kg, 4.0mL/g)洗涤三次。将固体脱液,然后转移到保持在20-40℃和1.3-0.65psia的盘式干燥器直到实现LOD<1重量%,由此从干燥器分离出(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯盐酸盐106.3kg(收率81.6%)。

[0124] 4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-氨基甲酸甲酯(哌嗪苯胺)



[0125]



[0126] 向100L夹套式内衬玻璃的反应器加入4-(2-氟-3-硝基苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐(2.00kg, 1.00当量)和乙酸异丙酯(6.00L, 相对于起始材料的3.00体积)。将所得浆液在氮气吹扫下搅拌。在45±30分钟内向混合物逐滴加入:7.7%w/w碳酸氢钠水溶液(629g, 1.25当量)的碳酸氢钠溶解在7.50L水中),通过夹套控制维持20±5℃的内部温度(注意:加入是吸热的,并可能发展成多至1当量的二氧化碳气体)。将混合物搅拌≥15分钟,得到清澈的两相混合物。停止搅拌并使各层沉降。

[0127] 将底部(含水的)层排出并通过pH试纸进行分析,以确保该层的pH>6。上部(有机

的)层的定量HPLC分析揭示4-(2-氟-3-硝基苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯游离碱(1.73-1.78kg)的97-100%测定收率。将上部(有机的)层通过在线过滤器转移到20L的Hastelloy®氢化器,并用另外的乙酸异丙酯的等分试样(2.00L,1.00体积)冲洗100-L反应器和管线。用氮气吹扫该氢化器并排气至大气压。向反应混合物中加入5.0重量%钨碳(20.0g,Strem/BASF Escat™ 1421,约50%水)在乙酸异丙酯(400mL)中的浆液,然后加入400mL洗液。将所得反应混合物用另外的乙酸异丙酯的等份试样(1.2L;总乙酸异丙酯用量为10.0L,5.00体积)稀释。用氮气将该氢化器吹扫三次(加压到60±10psig,然后排气至大气压),然后用氢气加压到60±5psig。在30±5℃下以<100rpm搅拌反应混合物,同时保持60±5psig氢气>2小时,直到认为反应结束。这种温度和压力对应于在20-L氢化器中测得的约0.40的kLa值。反应的结束通过氢消耗量的急剧降低伴随有反应的放热中的减缓确定。为了控制潜在的二聚体杂质,在反应曲线中出现这种变化之后,将反应持续至少30分钟,并进行HPLC分析以确认实现了羟基胺转化为苯胺的>99.5%的转化率。

[0128] 在反应结束时,用氮气将该氢化器吹扫两次(加压到60±10psig,然后排气至大气压)。将粗反应混合物通过之后串联有0.45μm的过滤器的5μm过滤器过滤在40-L内衬玻璃的反应器中。用另外的乙酸异丙酯的等分试样(2.00L)冲洗该氢化器和管线。粗反应混合物的定量HPLC分析揭示95%-100%测定收率(1.52-1.60kg苯胺产物)。在50±5℃的批料温度下将反应混合物在减压下(通常为250-300mbar)蒸馏,直到总反应体积约为8.00L(4.00体积)。将该批料经受在50±5℃、250-300mbar下的恒容蒸馏,通过加入庚烷以控制总批料体积。在加入约8.00L(4.00体积)庚烷之后,GC分析表明溶剂组合物为约50%乙酸异丙酯、50%庚烷。真空被破坏,并使内部批料温度保持在50±5℃。向反应混合物中加入种子(20.0克产物4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯,在80mL庚烷和20mL乙酸异丙酯的溶剂混合物中)的浆液。将所得浆液在50±5℃下搅拌2±1小时,然后经2.5±1.0小时冷却至20±5℃。经2小时逐滴加入另外的庚烷(24.0L,12.0体积),并且将该批料在20±5℃下搅拌≥1小时(通常过夜)。这种过滤的上清液的定量HPLC分析揭示溶液中<5mg/mL产物,且产物晶体是50-400μm双折射棒。在20℃下将反应浆液在过滤布上过滤,并将滤饼用庚烷(6.00L,2.00体积)置换洗涤。在氮气吹扫下于环境温度将滤饼在过滤器上干燥>4小时,直至样品干燥度通过LOD分析证实(表示出<1.0重量%损失)。将产物4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯(1.56kg)作为浅黄色粉末分离,收率86%,99.8重量%,通过采用100.0LCAP₂₁₀的HPLC。[合并的滤液和洗涤液的分析揭示对于母液而言损失了108克(7.0%)的产物。其余的质量余量包括滞留在反应器中的产物积聚(污垢)。]¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ:6.81(dd,J=7.53,7.82Hz,1H),6.67(m,1H),6.49(m,1H),5.04(s,2H),3.58(s,3H),3.45(m,2H),3.34(m,4H),2.33(m,4H)。¹⁹F NMR(d₆-DMSO,376MHz) δ:-140.2。¹³C NMR(d₆-DMSO,125MHz) δ:155.0,150.5,148.2,136.2(m),123.7(m),117.6,115.1,73.7,54.9(m),52.1(m),43.4,mp=89.2℃。

[0129] 哌嗪苯胺的可选路线

[0130] 向夹套式内衬玻璃的反应器中加入4-(2-氟-3-硝基苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐(46.00kg,1.00当量)和乙酸异丙酯(200kg,5.0mL/g)。将所得浆液在氮气吹扫下搅拌。向混合物中加入7.4%w/w碳酸氢钠水溶液(1.25当量),同时保持25±5℃的内部温度。将混合物搅拌≥30分钟,得到澄清的两相混合物。停止搅拌并排出底部(含水的)层。含水层

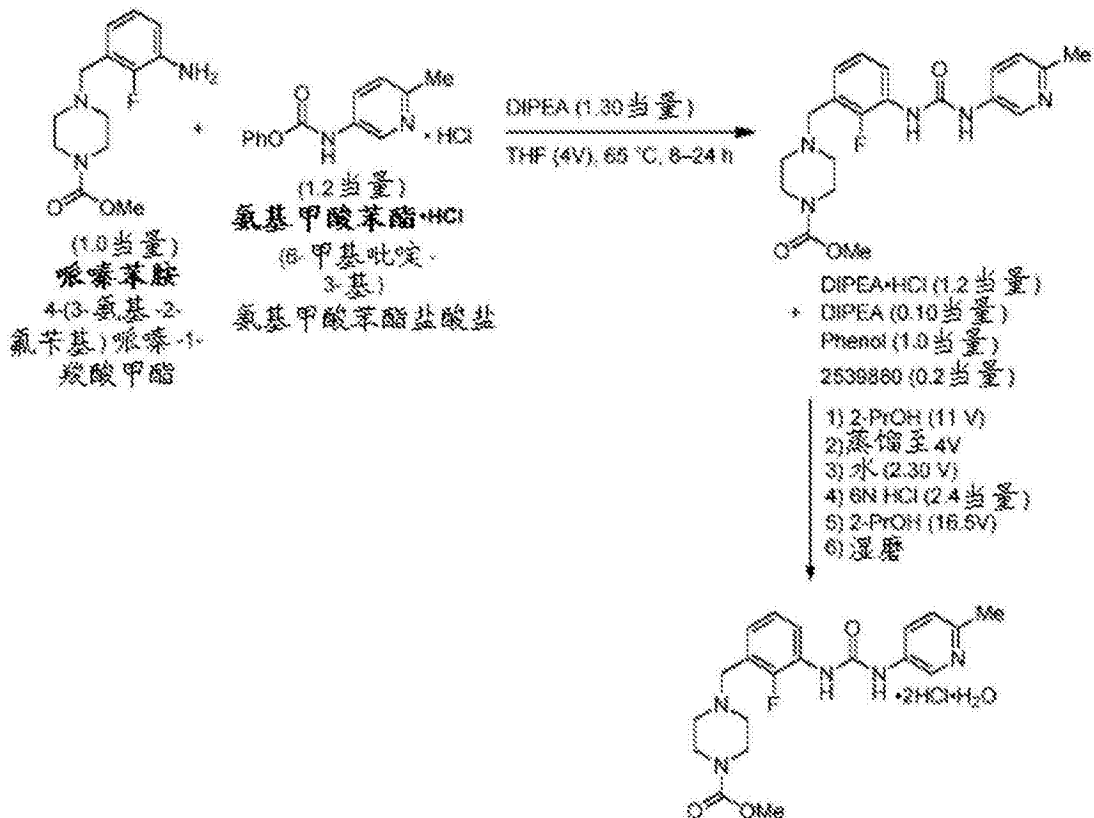
的分析表明 $\text{pH} \geq 6$ 。将水 (92kg, 2.0mL/g) 加入有机层, 并搅拌 >15 分钟。然后停止搅拌并排出底部 (水洗涤) 层。将水 (92kg, 2.0mL/g) 加入有机层, 并搅拌 ≥ 15 分钟。然后停止搅拌并排出底部 (水洗涤) 层。将批料在减压下蒸馏, 同时保持 40–50°C 的批料温度。通过连续添加乙酸异丙酯使批料体积在整个蒸馏过程中保持恒定。一旦该批料的含水量 < 1,500ppm, 则溶液通过在线过滤器进入含有 5.0 重量% 钨碳 (BASF Escat 1421, 0.69kg, 1.5 重量%) 的 Hastelloy 反应器中。用乙酸异丙酯冲洗夹套式内衬玻璃的反应器 (100kg, 2.5mL/g), 并通过在线过滤器加入到 Hastelloy 反应器。

[0131] 将批料调节至约 25–35°C (优选 30°C) 并加入氢气以通过剧烈搅拌保持约 4 巴。在氢气摄入已经停止后, 继续氢化 1 小时, 并实现通过 HPLC 得到的 $\geq 99.0\%$ 转化率。通过过滤收集钨碳催化剂并将上清液收集在反应器中。将乙酸异丙酯 (40kg, 1.0mL/g) 加入到 Hastelloy 反应器并通过过滤器转移并收集在夹套式内衬玻璃的反应器中。

[0132] 将批料在减压下浓缩, 同时维持 35–55°C 的批料温度, 直到最终体积为约 4.0mL/g。将庚烷 (219kg, 7.0mL/g) 加入到夹套式内衬玻璃的反应器, 同时保持批料 50–60°C, 直到通过 GC 测定获得在庚烷中 20–25% 的乙酸异丙酯。将溶液冷却至 40–50°C, 并采用作为庚烷 (6.4kg, 0.20mL/g) 中的浆液的 4-(3-氨基-2-氟苄基) 哌嗪-1-羧酸甲酯 (0.46kg, 1.0 重量%) 加晶种。使浆液老化约 2 小时, 由此, 将该批料在减压下蒸馏, 同时保持 35–45°C 的批料温度。通过连续加入庚烷 (219kg, 7.0mL/g) 使批料体积在整个蒸馏过程中保持恒定。然后经约 3 小时将该批料冷却至 15–25°C。上清液的浓度通过 HPLC 测得为 $\leq 5\text{mg/mL}$ 的 4-(3-氨基-2-氟苄基) 哌嗪-1-羧酸甲酯。

[0133] 将批料过滤, 并将得到的固体依次用庚烷 (63kg, 2.0mL/g) 和庚烷 (94kg, 3.0mL/g) 洗涤。用干燥的氮气流与真空在过滤器上干燥固体, 直到实现 $\text{LOD} \leq 1$ 重量%, 由此从过滤干燥器分离出 33.88kg (收率 90.7%)。

[0134] 心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物过程



[0135]

[0136] 向15L内衬玻璃的反应器中加入4-(3-氨基-2-氟-苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯(1, 202g, 4.50mol)、(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯盐酸盐(1,444g, 5.40mol)和四氢呋喃(4.81L)。将所得浆液在氮气吹扫下搅拌,然后将N,N-二异丙基乙胺(1,019L, 5.85mol)加入到该浆液中,生成棕色溶液。将该溶液的温度升高至65℃并搅拌22小时,直至通过HPLC分析保持<1%AUC哌嗪苯胺。

[0137] 将批料冷却至50℃,并在减压下蒸馏,同时通过调节真空压力保持容器的内部温度低于50℃。以维持15L反应器中的恒定体积的速率向2-丙醇加入残余的真空。总共需要10.5kg的2-丙醇以实现通过GC的<5%THF。然后将水(2.77kg)装入反应器中,然后以保持低于60℃的内部温度的速率加入6N HCl(1.98kg)。在氮气吹扫下使反应器达到环境压力。然后将溶液加热至60℃,并通过在线过滤器转移至60L内衬玻璃的反应器中。然后用1:1水/2-丙醇(1.2L)冲洗15L反应器,将1:1水/2-丙醇(1.2L)通过在线过滤输送至60L反应器。

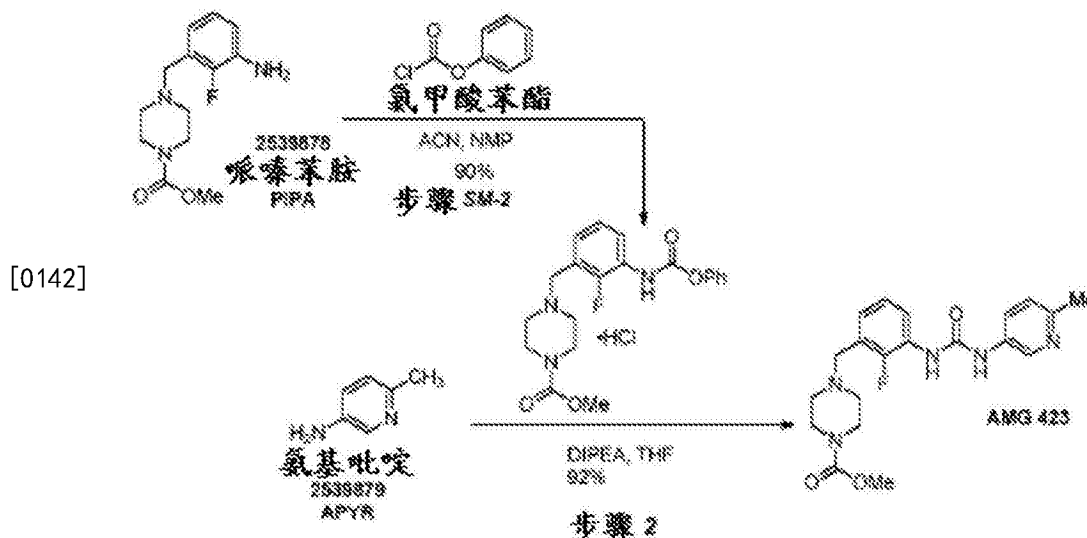
[0138] 将60L反应器调节至45℃,并将种子(114g, 0.23mol)在2-丙醇(0.35L)中的浆液加入至反应器,形成浆液。将批料在45℃下老化1小时,然后通过在线过滤器经2小时加入2-丙醇(3.97kg)。经1小时将该批料加热至55℃,并保持0.25小时,然后经1小时冷却回至45℃并在45℃下保持过夜。然后通过在线过滤器经3小时将2-丙醇(11.71kg)加入到该批料。将该批料老化1小时,然后经2小时冷却至20℃,并在20℃下保持0.5小时。然后通过固定在56Hz下工作2.15小时的1-介质和2-细转子-定子的湿磨循环该批料,直到用显微镜不再观察到进一步的颗粒尺寸的减少。

[0139] 然后在500托真空下通过装有12μm过滤布的20" Hastelloy® 过滤器过滤该批料。通过在线过滤器将95:5 2-丙醇:水(1.82L)的洗涤溶液加入至60L反应器中,然后置于过

过滤器上。通过在线过滤器将2-丙醇(2.85L)的第二洗涤液加入至60L反应器中,然后置于过滤器上。然后5psi的加湿氮气压力下干燥该批料,直至保持<5,000ppm的2-丙醇和2.5-5%的水。从过滤器中排出最终固体,得到2.09kg为灰白色结晶固体的4-(2-氟-3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯,收率89%,99.88重量%,通过HPLC,100.0%AUC。对于液体的总损失为0.10kg(4.7%)。

[0140] DSC: $T_{\text{起始}}=61.7^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{最大}}=95.0^{\circ}\text{C}$; TGA=2.2%, 开始降解=222 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (D_2O , 500MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.83 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.24 (br s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (br s, 6H), 2.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (D_2O , 150MHz) δ 156.8, 154.2, 153.9 ($J=249\text{Hz}$), 147.8, 136.3, 136.1, 130.1, 129.4, 128.0, 127.2, 125.5 ($J=11.8\text{Hz}$), 125.1 ($J=4.2\text{Hz}$), 116.1 ($J=13.5\text{Hz}$), 53.54, 53.52, 53.49, 50.9, 40.5, 18.2。

[0141] 用于耦合的可选工艺(苯胺氨基甲酸苯酯)



[0143] 在反应容器中装入4-(3-氨基-2-氟苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯(2.5g, 1.0 当量)、乙腈(25.0mL, 10.0mL/g)和1-甲基-2-吡咯烷酮(12.5mL, 5.0mL/g)。将该批料冷却至0 $^{\circ}\text{C}$,由此经约5分钟加入氯甲酸苯酯(1.20mL, 1.02当量)。在45分钟后,将产生的所得的浆液加热至20 $^{\circ}\text{C}$ 。将固体通过过滤收集,并用乙腈(10.0mL, 4.0mL/g)冲洗两次。将固体在干燥氮气流中干燥,得到为白色固体的4-(2-氟-3-((苯氧基羰基)氨基)苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐2.8g(收率71%)。

[0144] 4-(2-氟-3-((苯氧基羰基)氨基)苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.08 (br. s, 2H), 3.24-3.52 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 4.03 (d, $J=11.25\text{Hz}$, 2H), 4.38 (br. s, 2H), 7.11-7.35 (m, 4H), 7.35-7.49 (m, 2H), 7.49-7.66 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 10.12 (br. s, 1H), 11.79 (br. s, 1H); HRMS=388.1676实际值, 388.1667计算值。

[0145] 在反应容器中装入4-(2-氟-3-((苯氧基羰基)氨基)苄基)哌嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐(0.50g, 1.0当量)、6-甲基吡啶-3-胺(0.15g, 1.2当量)、四氢呋喃(2.0mL, 4.0mL/g)和N,N-二异丙基乙胺(0.23mL, 1.1当量)。将该批料经22小时加热至65 $^{\circ}\text{C}$,由此的定量HPLC分析表明0.438克的心肌肌球蛋白激动剂(测定收率92%)。

[0146] 可选的心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物过程

[0147] 将心肌肌球蛋白激动剂,游离碱(3.0kg,1.0当量)加入到氮气吹扫过的夹套容器中,然后加入水(4.6L,1.5mL/g)和2-丙醇(6.1L,2.60mL/g)。将浆液搅拌并加热到约40℃,由此将6N HCl酸(2.6L,2.10当量)加入到该浆液,产生无色均匀的溶液。将该溶液加热至60-65℃,并通过在线过滤器转移至被预热到60℃的60L反应器中。将该批料冷却到45℃,由此将作为以95:5(v/v)2-丙醇/水(600mL,0.20mL/g)的浆液的心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物(150g,5.0重量%)加入到该容器中。将得到的浆液在45℃下保持0.5小时,随后冷却至约20℃,然后保持3-16小时。经≥2小时加入2-丙醇(33.0L,11.0mL/g),然后≥1小时的等温保持在约20℃。(上清液pH≤7)。

[0148] 将该批料通过湿磨循环5-10个批料周转,直到相比于离线校准的视觉显微镜参考实现了足够的颗粒减少。通过真空过滤浆液,并将所得固体用95:5(v/v)2-丙醇/水(3.0L,1.0mL/g)洗涤两次并用2-丙醇(6.0L,2.0mL/g)洗涤最终滤饼。通过推加湿氮气穿过该滤饼来在过滤器上干燥滤饼,直到通过GC和KF分析分别测得<5,000ppm 2-丙醇和2.5-5%水。分离出为无色结晶固体的心肌肌球蛋白激动剂二盐酸盐水合物(3.40kg,收率93%)。

[0149] 依赖于pH的释放曲线

[0150] 心肌肌球蛋白激动剂半水合物(游离碱)和二盐酸盐水合物(A型)的制剂被制备成具有以下组分,所有的组分均以w/w%报道:

[0151] 游离碱(75mg骨架片)活性造粒法:15.37%游离碱;30%羟丙甲纤维素,HPMC K100 MPrem CR;10%一水合柠檬酸;11.88%微晶纤维素,Avicel PH 101;6.75%乳糖一水合物,FastFlo 316;12.5%纯净水;和柠檬酸造粒法:20%柠檬酸一水合物;5%微晶纤维素,Avicel PH 101;和1%硬脂酸镁,非牛科动物(non-bovine)。

[0152] A型(75mg骨架片)内造粒法:18.37%A型;30%羟丙甲纤维素,HPMC K100MPrem CR;0.50%硬脂酸镁;和外造粒法:16.88%的微晶纤维素,Avicel PH 101;18.37%无水柠檬酸;和0.5%硬脂酸镁,非牛科动物。

[0153] 将制剂在pH2和pH6.8下进行测试,并测量药物随时间释放的量。这种药物释放曲线的结果示于图7A和7B中。

[0154] 前述内容仅是对本发明的举例说明,且无意将本发明限制于所公开的盐或多晶型物。对于本领域技术人员而言是显而易见的变化和改变旨在落入所附权利要求书中所限定的本发明的范围和性质之内。

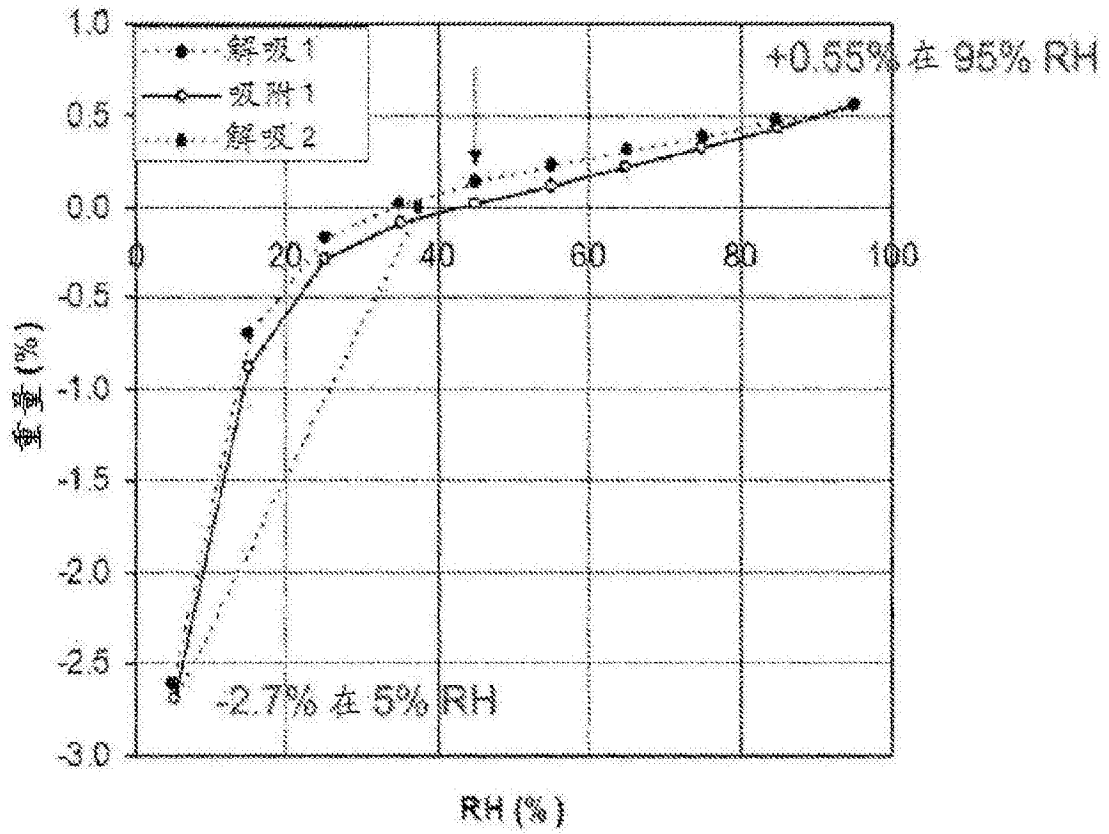


图1

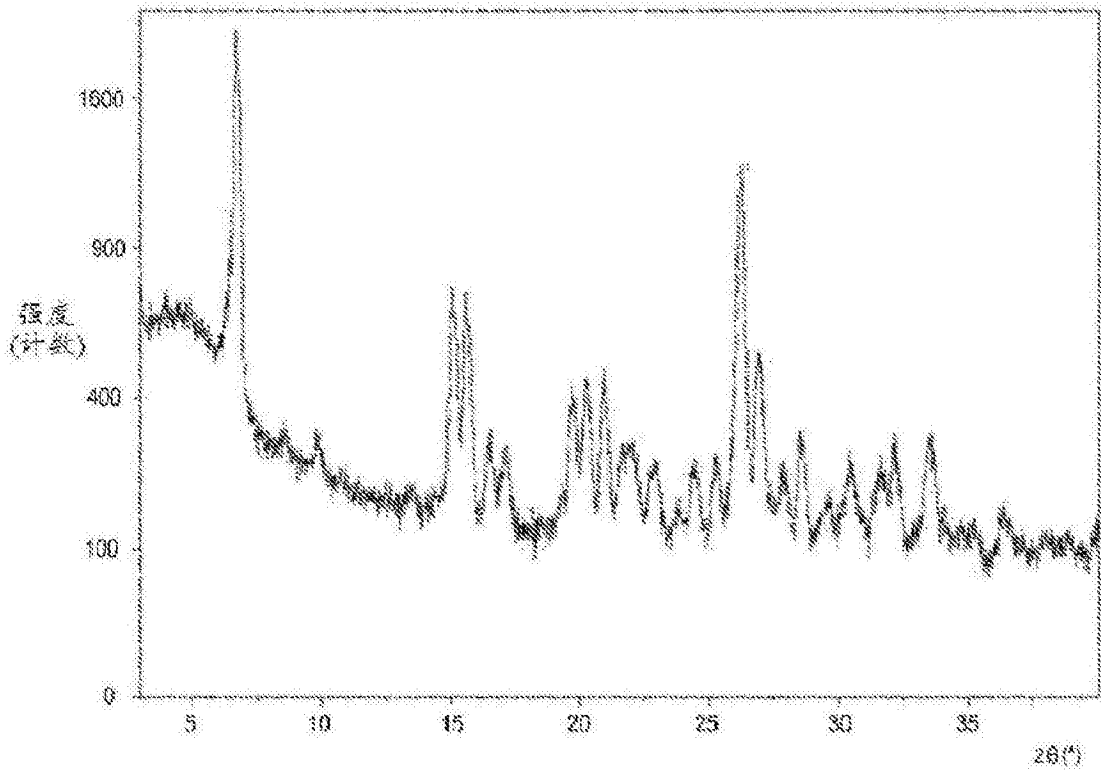


图2

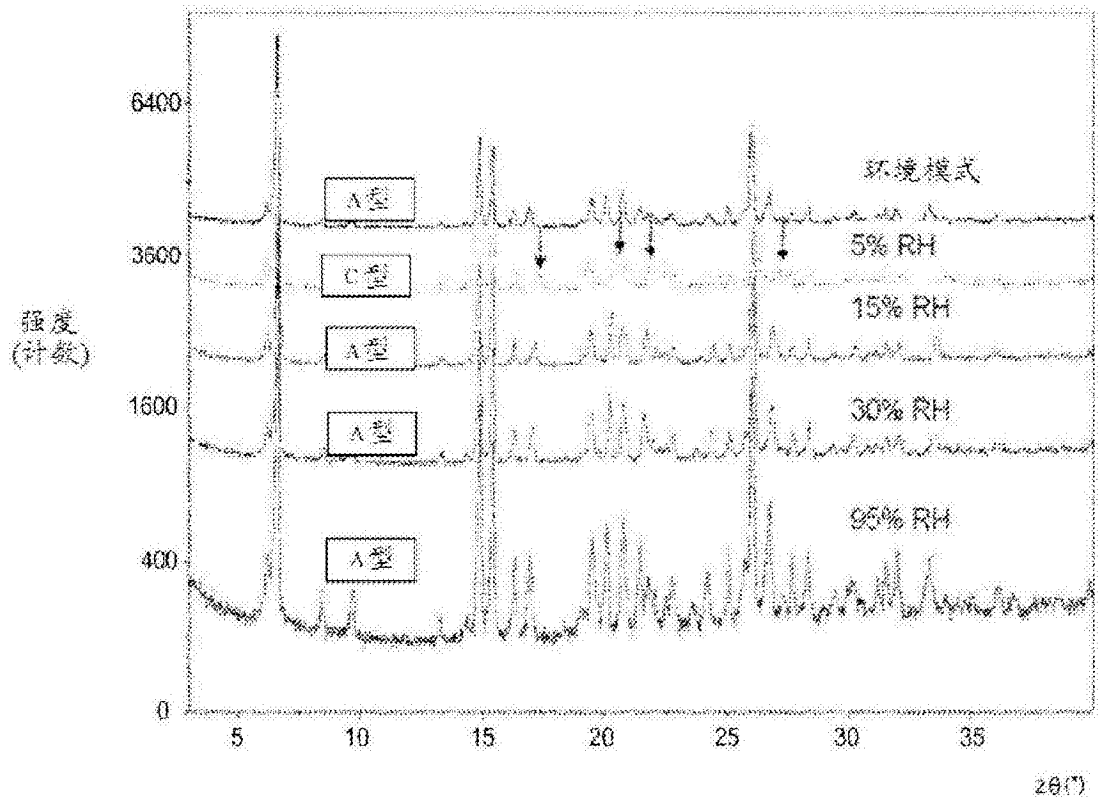


图3

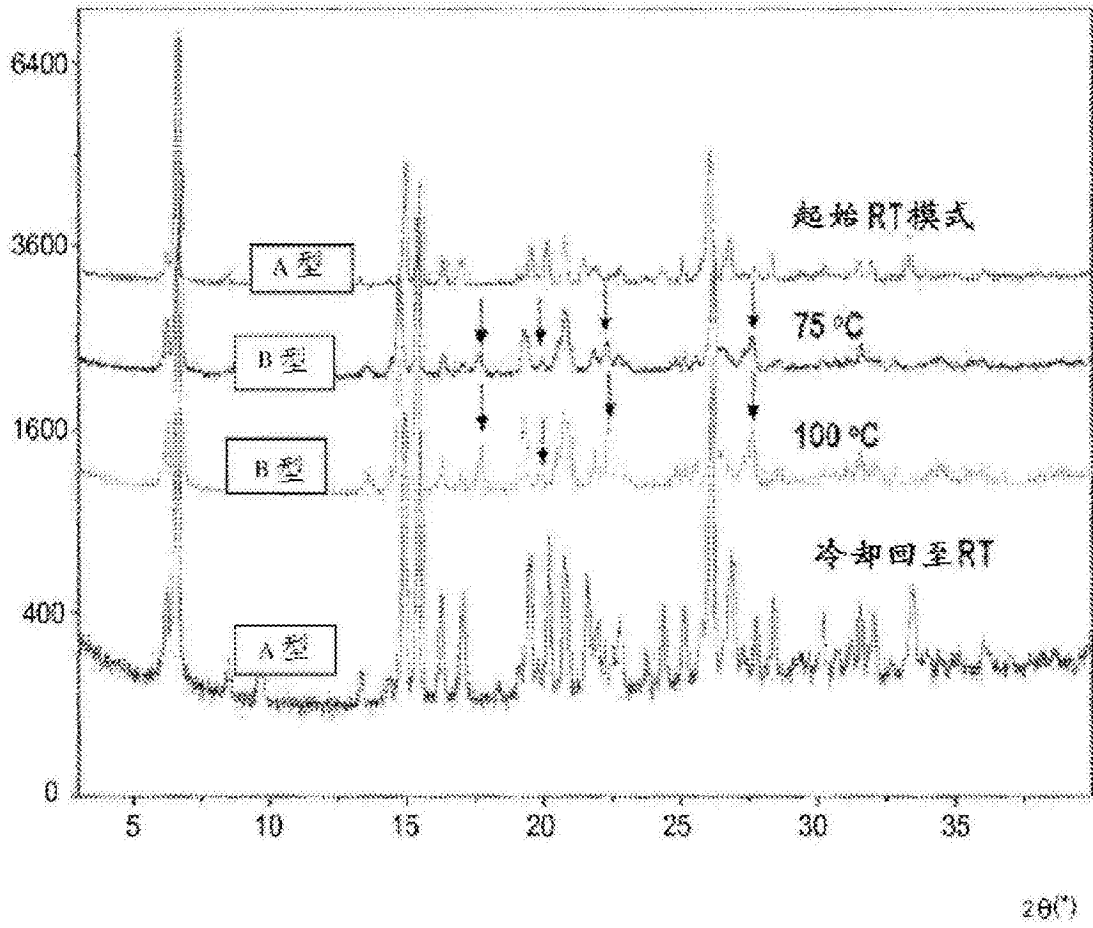


图4

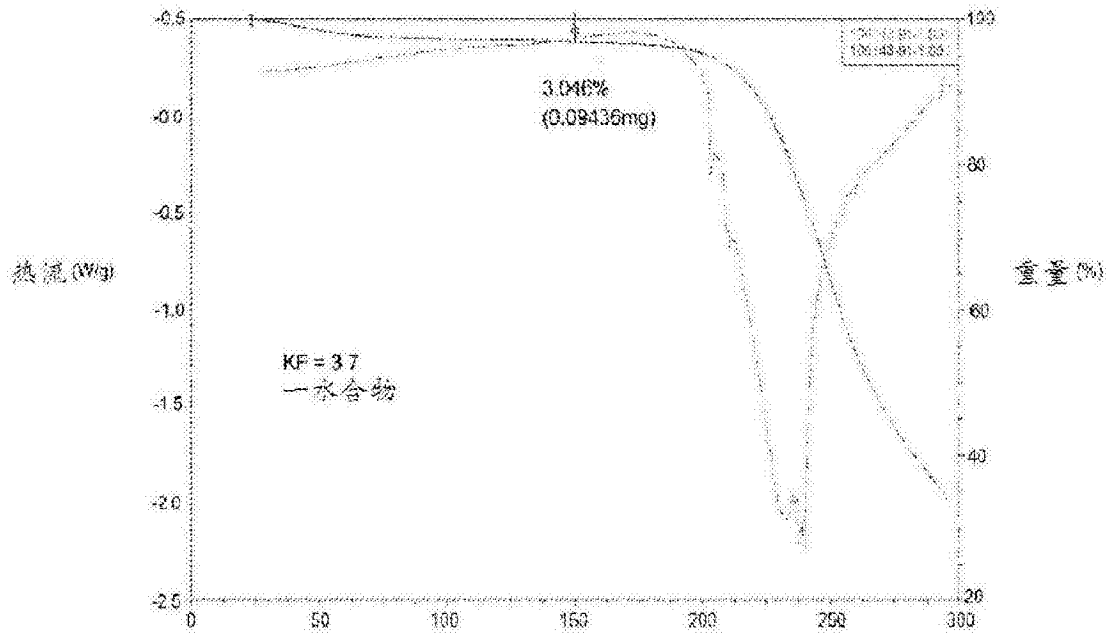


图5

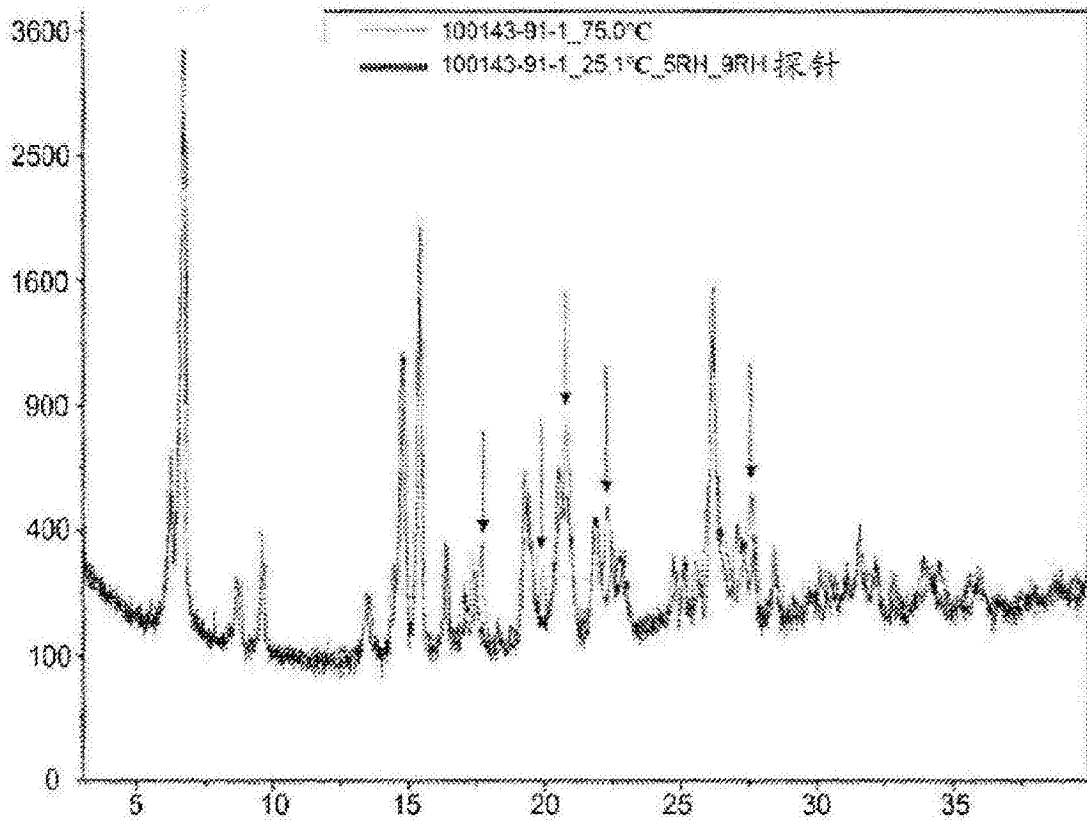


图6

◆ 103424-1 (AMG423 半水合物 + 柠檬酸一水合物按1:2), pH 6.8
◆ 103424-1 (AMG423 半水合物 + 柠檬酸一水合物按1:2), pH 2

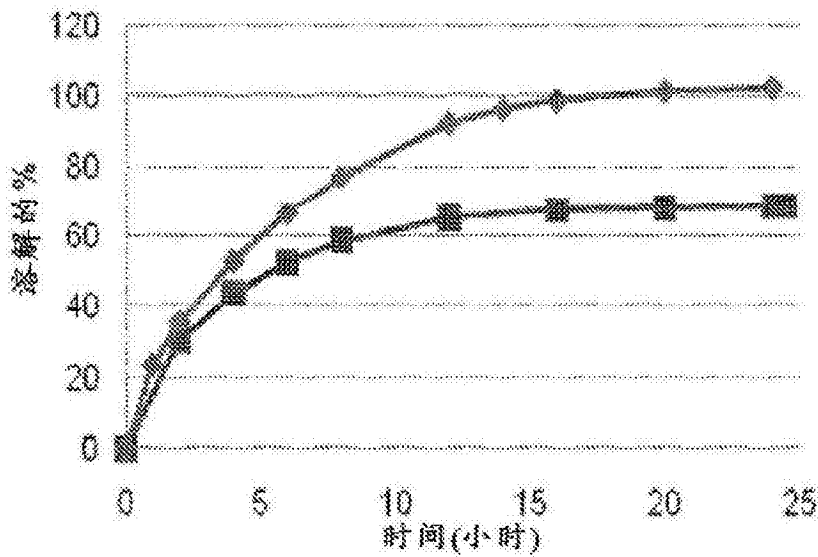


图7A

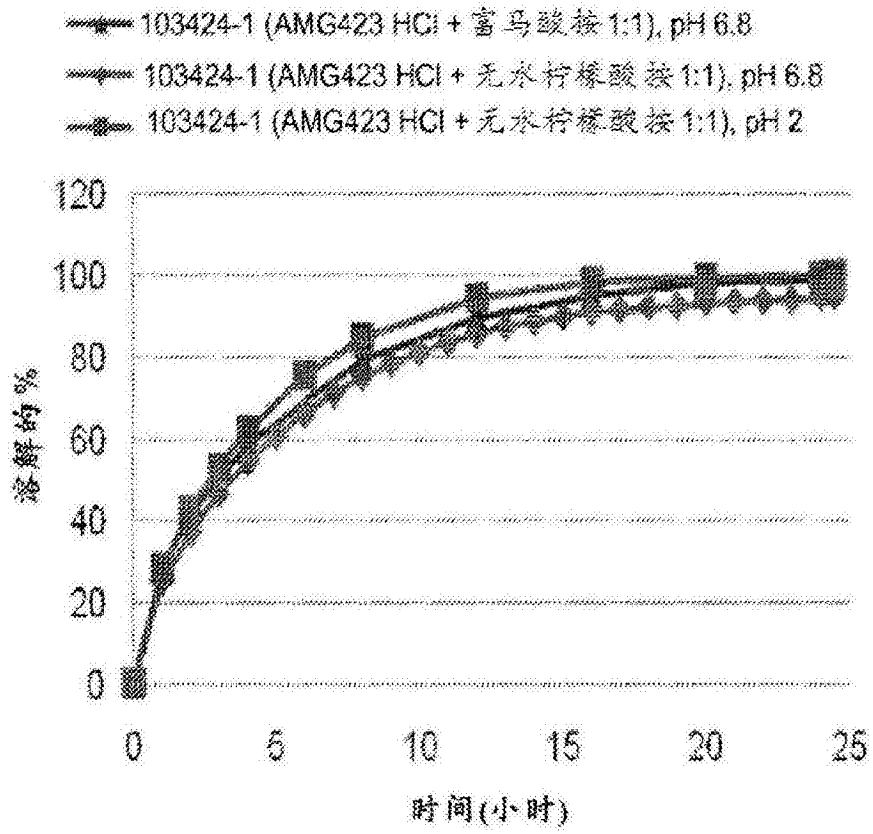


图7B