



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1976921 B

(45) 授权公告日 2013.08.21

(21) 申请号 200580021516.3

A61K 31/454 (2006.01)

(22) 申请日 2005.06.22

A61P 5/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/583,757 2004.06.29 US

(56) 对比文件

US 6303620 B1, 2001.10.16, 实施例 26.

US 2001041720 A1, 2001.11.15, 说明书第

10 页 0129 段 - 第 11 页 0131 段.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2006.12.27

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2005/022408 2005.06.22

审查员 王勤耕

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/016995 EN 2006.02.16

(73) 专利权人 蓝宝石治疗公司

地址 美国新泽西州

专利权人 阿尔巴尼分子研究所

(72) 发明人 基思·洛里默 西蒙·H·派因斯

贝恩哈德·保罗 本亚明·利特勒

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 蔡胜有 张耀宏

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

权利要求书1页 说明书19页 附图5页

(54) 发明名称

(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼的晶形

(57) 摘要

公开了用作药剂的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼的结晶多晶型物。还公开了这些多晶型物的生产和分离方法和含有这些多晶型物的药物组合物和药物疗法。本发明的结晶多晶型物用于直接作用于垂体腺细胞以释放生长激素。

1. 一种 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍的二水合物的晶型 C 晶体,其具有基本上如图 4 所示的用 Cu K α 射线测得的 X 射线粉末衍射图。

2. 一种药物组合物,其包含权利要求 1 的晶型 C 晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍的二水合物和至少一种药学可接受的载体或者稀释剂。

3. 权利要求 1 或 2 的晶型 C 晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍的二水合物在制备刺激生长激素从哺乳动物垂体中释放的药物中的用途。

(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼的晶形

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求享有 2004 年 6 月 29 日提交的美国临时申请 No. 60/583,757 的权益。上述申请的全部教导通过参考并入本文。

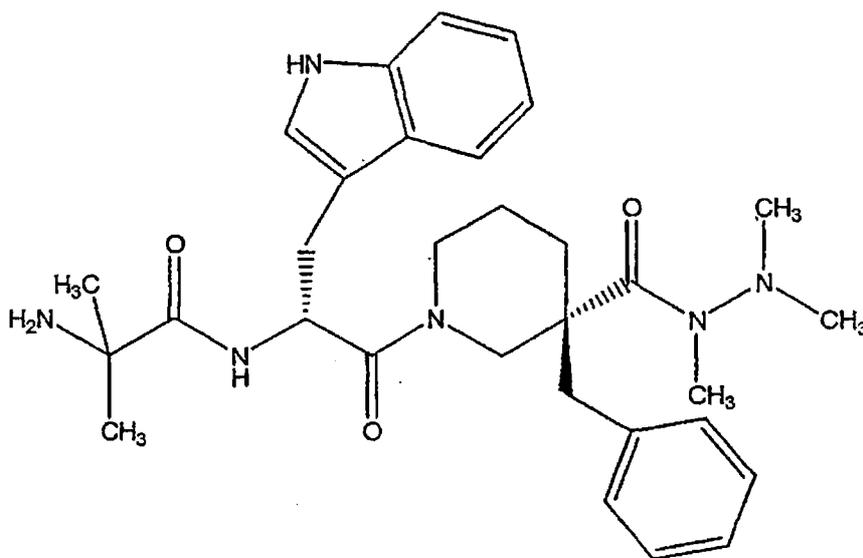
技术领域

[0003] 生长激素是控制多种复杂的生理过程包括生长和代谢的主要参与者。已知生长激素对于代谢过程具有多种影响,例如,刺激蛋白的合成和游离脂肪酸的活动性,并引起从碳水化合物到脂肪酸代谢的能量代谢转换。生长激素不足会导致多种严重医学失调例如侏儒症。

[0004] 生长激素从垂体中的释放直接或间接通过多种激素和神经递质调控。生长激素的释放可被生长激素释放激素(GHRH)刺激和被生长激素释放抑制因子抑制。在两种情况下,激素从下丘脑中释放但是它们的作用主要通过位于垂体中的特异性受体介导。已经描述了刺激生长激素从垂体中释放的其它化合物。例如,精氨酸、L-3,4-二羟基苯丙氨酸(1-多巴)、高血糖素、加压素、PACAP(垂体腺苷酰环化酶激活肽)、蕈毒碱受体激动剂和合成六肽、GHRP(生长激素释放肽)通过直接作用于垂体或通过影响下丘脑的GHRH和/或生长激素释放抑制因子的释放而释放内源性的生长激素。

[0005] 以前已经提议使用某些化合物来增加哺乳动物生长激素的水平。例如,美国专利 6,303,620 和 6,576,648(其全部内容通过参考并入本文)公开了一种化合物:(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,其具有以下化学结构:

[0006]



[0007] 在正常体外试验条件下,所述化合物直接作用于垂体细胞以从中释放生长激素。该生长激素释放化合物可作为独特的研究工具在体外使用,以便了解,尤其是,生长激素分

泌如何调节在垂体水平。而且,该生长激素释放化合物还可向哺乳动物体内给药以增加内源性生长激素的释放。

发明内容

[0008] 已发现可以使(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基酰胺结晶。已经生产出至少四种纯度大于99面积百分比的晶形。(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基酰胺的这些晶形期望用作药物组合物,所述药物组合物可用于增加内源性生长激素的释放。

[0009] 在一个实施方案中,本发明是晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基酰胺。

[0010] 在另一个实施方案中,本发明是晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基酰胺,其X-射线粉末衍射图中用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自约:10.1、11.1、17.6、20.0和20.8。在又一个实施方案中,本发明是晶体组合物,其X-射线粉末衍射图中用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自上述列举的值以及用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自约:9.6、17.3、18.2、22.1和23.5。

[0011] 在又一个实施方案中,本发明是晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基酰胺,其X-射线粉末衍射图中用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自约:17.0、19.4、21.5、26.2和33.3。在又一个实施方案中,本发明是晶体组合物,其X-射线粉末衍射图中用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自上述列举的值以及用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自约:9.3、23.3、20.4、22.9和23.5。

[0012] 在又一个实施方案中,本发明是晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基酰胺,其X-射线粉末衍射图中用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自约19.2、20.1、23.0、26.2和27.0。在又一个实施方案中,本发明是晶体组合物,其X-射线粉末衍射图中用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自上述列举的值以及用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自约:16.3、21.4、24.0、29.8和31.5。

[0013] 在又一个实施方案中,本发明是晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基酰胺,其X-射线粉末衍射图中用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自约10.2、11.2、18.7、20.6和23.4。在又一个实施方案中,本发明是晶体组合物,其X-射线粉末衍射图中用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自上述列举的值以及用Cu K_α射线测得的至少一个或至少两个2θ值选自约9.9、13.8、14.3、16.7和19.8。

[0014] 在又一个实施方案中,本发明是晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基酰胺,其X-射线粉末衍射图中用Cu K_α射线测得的至少一个2θ值选自:10.1、17.0、20.6和23.0,以及任选地,用Cu K_α射线测得的第二额外2θ值选自约:17.6、19.2、23.0、23.4、26.2和33.3,或者任选地,用Cu K_α射线测得的第二额外2θ值选自:9.5、16.7、17.5、17.9、20.0、21.5、23.5、23.9和27.5。

[0015] 此外,本发明涉及制备晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍的方法。该方法包括将 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍与溶剂混合。从溶剂中沉淀晶体并分离晶体。在一个实施方案中,溶剂选自:水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇和其混合物。在又一个实施方案中,溶剂是甲醇和水的混合物。在又一个实施方案中,溶剂包含 40% v/v 甲醇~60% v/v 甲醇。在又一个实施方案中,本发明是通过上述方法生产的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍。

[0016] 此外,本发明是制备晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍的方法。该方法包括将 {1-[(1R)-2-](3R)-3-苄基-3-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)哌啶-1-基]-1-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-氧代-乙基氨基甲酰基]-1-甲基乙基} 氨基甲酸叔丁酯与溶剂和酸混合的步骤。该方法还包括中和混合物、从溶剂中沉淀晶体和分离晶体。在一个实施方案中,溶剂是甲醇,混合物用氢氧化钾和水的混合物中和。在又一个实施方案中,酸是甲磺酸。在又一个实施方案中,本发明是通过上述方法生产的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍。

[0017] 此外,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍和至少一种药学可接受的载体或者稀释剂。

[0018] 此外,本发明涉及刺激生长激素从哺乳动物垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍。

[0019] 本发明提供 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍的结晶多晶型,其中每种相对于该化合物的非晶态而言都更稳定并具有有利的制备性能。由于这些晶形的高纯度,它们可以实现药物制剂通常所需要的更严格的药物调节和规格。而且,本发明的多晶型物易于在溶剂中悬浮,易于干燥和过滤,并因而可进行大规模生产。此外,不需要特殊的储藏条件,这些晶形就长期稳定。

附图说明

[0020] 图 1 是通过实施例 1 中描述的方法生产的晶形 A 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 特征图 (垂直轴:强度 (CPS)、水平轴:衍射角, 2θ (度))。

[0021] 图 2 是通过实施例 2 中描述的方法生产的晶形 B 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 特征图 (垂直轴:强度 (CPS)、水平轴:衍射角, 2θ (度))。

[0022] 图 3 是通过实施例 5 中描述的方法生产的晶形 D 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 特征图 (垂直轴:强度 (CPS)、水平轴:衍射角, 2θ (度))。

[0023] 图 4 是通过实施例 8 中描述的方法生产的晶形 C 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 特征图

(垂直轴 :强度 (CPS)、水平轴 :衍射角, 2θ (度))。

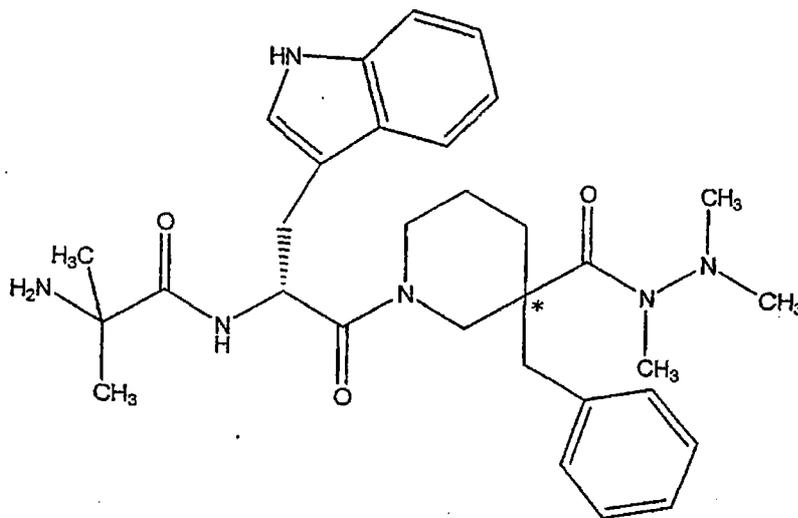
[0024] 图 5 是实施例 8 中描述的晶形 C 的 (3R)-1-(2- 甲基丙氨酰 -D- 色氨酰)-3-(苯甲基)-3- 哌啶羧酸 1,2,2- 三甲基酰肼的差示扫描量热法 (DSC) 特征温谱图。

具体实施方式

[0025] 通过如附图中所述的本发明的下列优选实施方案的更具体描述, 本发明的前述和其它的目的、特征和优点将变得明显, 在附图中相似的附图标记贯穿不同的视图指代相同的部件。附图不一定是按比例、重点强调的, 而是用于描述本发明的原理。

[0026] 本发明涉及具有下述结构式的晶体化合物 :

[0027]

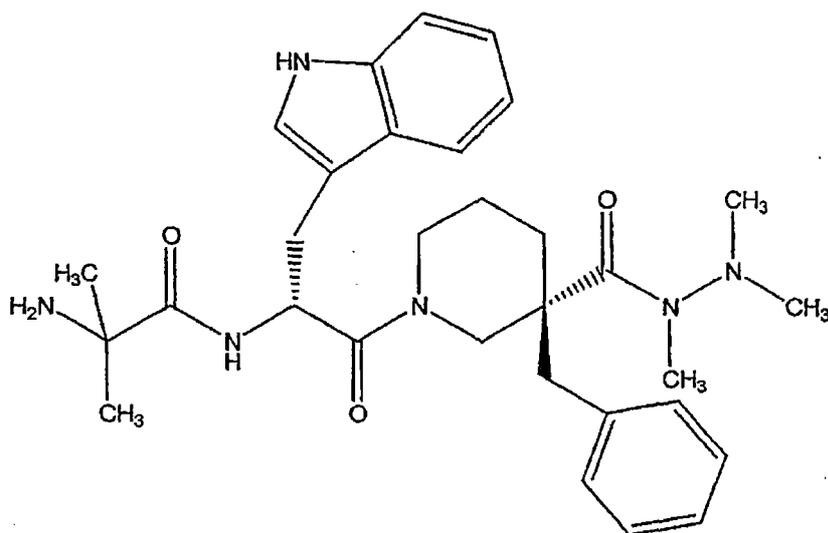


I

[0028] 式 I 的化学名是 1-(2- 甲基丙氨酰 -D- 色氨酰)-3-(苯甲基)-3- 哌啶羧酸 1,2,2- 三甲基酰肼, 其等同于 2- 氨基 -N-[(1R)-2-[-3- 苄基 -3-(N,N',N' - 三甲基胍基羰基) 哌啶 -1- 基]-1-((1H- 吲哚 -3- 基) 甲基)-2- 氧代乙基]-2- 甲基丙酰胺。

[0029] 在优选的实施方案中, 式 I 的化合物在式 I 中以星号 (*) 标明的手性碳处具有 (R) 构型。在标明的手性碳处具有 (R) 构型的式 I 的化合物的化学名是 : (3R)-1-(2- 甲基丙氨酰 -D- 色氨酰)-3-(苯甲基)-3- 哌啶羧酸 1,2,2- 三甲基酰肼 :

[0030]



II

[0031] 应当理解,晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺包括其水合物,除非具体排除。在优选的实施方案中,晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺是二水合物形式。在此所用的“二水合物”是指每个 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺分子结合约两分子的水。在此所用的“一水合物”是指每个 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺分子结合约一分子的水。

[0032] 在此所用的“晶形”是具有高度规则化学结构的固体物质。当化合物从溶液或浆中重结晶时,它可以以不同的空间晶格排布结晶,该特征称作“多形性”,其中不同的晶形分别称作“多晶型物”。当给定物质的多晶型物具有相同的化学组成时,它们的一个或多个物理性质,例如溶解性和离解性、真密度、熔点、晶体形状、压缩行为、流动特性和/或固态稳定性可以互不相同。

[0033] 药物的多晶型特性在药理学和药理学中可以具有至关重要的意义。多晶型物表现出的物理性质的不同影响药学参数例如储藏稳定性、可压缩性和密度(在制剂和产品生产中是重要的)和溶出速率(决定生物利用度的重要因素)。稳定性差异可能是由于化学反应性的变化(例如不同的氧化,使得一种多晶型物的剂型比另一种多晶型物的剂型变色更快)或者机械变化(例如由于动力学有利的多晶型物转变成热动力学更稳定的多晶型物而使得片剂在储存时碎裂)或者两者(例如一种多晶型物的片剂在高湿度时更容易破坏)。此外,在制备过程中,晶体的物理性质可能很重要:例如,一种多晶型物可能更易于形成溶剂合物或可能难于过滤和清除杂质(即,一种多晶型物和其它多晶型物之间的粒子形状和粒径分布可能不同)。

[0034] 在某些具体实施方案中,本发明涉及 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺的结晶多晶型物。在此描述的四中这样的结晶多晶型物命名为晶形 A、B、C 和 D,并且可以通过各自的 X-射线粉末衍射图进行区分。本发明的晶形 A、B、C 和 D 可以是无水形式以及水合和溶剂化形式存在的,所有的这些形式都旨在包含在本发明的范围内。

[0035] 在一个实施方案中,多晶型物的 X-射线粉末衍射图使用 Cu K_α 射线在 Shimadzu

XRD-6000 型 X-射线粉末衍射仪上测得。该仪器装有细焦点 X-射线管。管电压和电流分别设置为 40kV 和 40mA。发射狭缝和散射狭缝设置在 1° ，接收狭缝设置在 0.15mm。通过 NaI 闪烁检测器检测衍射线。从 2.5 到 $40^\circ 2\theta$ ，以 $3^\circ/\text{min}$ (0.4 秒/ 0.02° 步) 进行 $\theta \sim 2\theta$ 的连续扫描。分析硅标准物以检查仪器的校准。制备样品，并通过将它们置于具有硅嵌入物的铝支持物内进行分析。可能会由于样品高度的不同而导致峰位置的些许偏移。如本文所限定， 2θ 位具有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差。而且，会由于样品的差异，例如，粒径和晶体密度，而导致峰位置的些许偏移。

[0036] 在一个具体实施方案中，本发明涉及晶形 A 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼，其如实施例 1 中所述从其溶液中缓慢蒸发而产生，其特征在于以 2θ 、d 间距和相对强度表述的下列 X-射线粉末衍射图（也示于图 1 中）：

峰 No.	2θ (度)	d (Å)	相对强度
1	2.6	33.7	3
2	2.9	30.6	4
3	4.0	22.34	3
4	4.7	18.8	3
5	7.1	12.4	3
6	9.3	9.5	8
7	16.1	5.5	4
8	16.6	5.3	4
9	17.0	5.2	100
10	17.6	5.0	6
11	19.4	4.6	9
12	20.1	4.4	3
13	20.4	4.4	8
14	20.6	4.3	4
15	21.5	4.1	10
16	22.9	3.9	7
17	23.1	3.9	6
18	23.3	3.8	6
19	23.5	3.8	9
20	24.1	3.7	4
21	25.4	3.5	4
22	26.2	3.4	37
23	26.5	3.4	4
24	27.1	3.3	6
25	27.4	3.3	5
26	29.8	3.0	6
27	30.0	3.0	4
28	30.7	2.9	4
29	30.9	2.9	3
30	31.5	2.8	5
31	33.3	2.7	18
32	34.7	2.6	4
33	35.1	2.6	3
34	37.2	2.4	4
35	37.3	2.4	5
36	37.5	2.4	4

37	37.9	2.4	3
38	38.1	2.4	3
39	38.4	2.3	4
40	38.8	2.3	4

[0037] 表 1:晶形 A 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼的峰数据列表

[0038] 在又一个实施方案中,本发明涉及晶形 B 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,其如实施例 2 中所述从其溶液中缓慢蒸发而产生,其特征在于以 2θ 、d 间距和相对强度表述的下列 X-射线粉末衍射图(也示于图 2 中):

峰 No.	2θ (度)	D (A)	相对强度
1	8.1	10.9	8
2	9.0	9.8	4
3	9.6	9.2	8
4	10.7	8.3	4
5	13.6	6.5	8
6	14.3	6.2	12
7	16.3	5.4	40
8	17.5	5.1	12
9	18.0	4.9	12
10	19.2	4.6	68
11	20.1	4.4	56
12	21.4	4.2	20
13	23.0	3.9	100
14	24.0	3.7	16
15	24.6	3.6	4
16	25.3	3.5	12
17	26.2	3.4	100
18	27.0	3.3	52
19	29.8	3.0	16
20	31.5	2.8	32
21	33.1	2.7	16
22	34.1	2.6	12
23	35.3	2.5	8
24	37.4	2.4	4
25	38.6	2.3	8

[0039] 表 2:晶形 B 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼的峰数据列表

[0040] 在又一个实施方案中,本发明涉及晶形 C 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,其如实施例 3 中所述从其溶液中缓慢蒸发而产生。

[0041] 在又一个实施方案中,本发明涉及晶形 D 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,其如实施例 5 中所述从其溶液中缓慢蒸发而产生,其特征在于以 2θ 、d 间距和相对强度表述的下列 X-射线粉末衍射图(也示于图 3 中):

峰	2θ	d	相对强度
---	-----------	---	------

No.	(度)	(A)	
1	9.4	9.4	3
2	9.9	9.0	24
3	10.2	8.7	76
4	10.6	8.3	15
5	11.2	7.9	55
6	11.7	7.6	8
7	13.8	6.4	24
8	14.3	6.2	43
9	14.6	6.1	9
10	15.1	5.9	24
11	16.7	5.3	24
12	17.4	5.1	18
13	17.9	5.0	23
14	18.2	4.9	15
15	18.7	4.7	53
16	19.8	4.5	40
17	20.6	4.3	100
18	21.1	4.2	5
19	21.6	4.1	9
20	21.8	4.1	10
21	22.5	4.0	7
22	23.4	3.8	56
23	23.8	3.7	6
24	24.9	3.6	9
25	25.8	3.5	13
26	26.4	3.4	6
27	27.5	3.2	11
28	27.7	3.2	21
29	28.8	3.1	13
30	30.0	3.0	14
31	30.4	3.0	18
32	31.3	2.9	13
33	31.9	2.8	6
34	32.9	2.7	4
35	33.6	2.7	18
36	34.1	2.6	9
37	34.4	2.6	4
38	35.5	2.5	7
39	36.8	2.4	10
40	37.4	2.4	11

[0042] 表 3 :晶形 D 的 (3R)-1-(2- 甲基丙氨酰 -D- 色氨酰)-3-(苯甲基)-3- 哌啶羧酸 1,2,2- 三甲基酰肼的峰数据列表

[0043] 此外,本发明涉及制备晶体 (3R)-1-(2- 甲基丙氨酰 -D- 色氨酰)-3-(苯甲基)-3- 哌啶羧酸 1,2,2- 三甲基酰肼的方法,所述方法包括非晶态的 (3R)-1-(2- 甲基丙氨酰 -D- 色氨酰)-3-(苯甲基)-3- 哌啶羧酸 1,2,2- 三甲基酰肼的结晶。在一个实施方案中,所述方法广泛地包括在产生晶体 (3R)-1-(2- 甲基丙氨酰 -D- 色氨酰)-3-(苯甲基)-3- 哌啶羧酸 1,2,2- 三甲基酰肼的条件下,使溶质从溶剂或者浆中结晶。

[0044] 因此,例如,晶体 (3R)-1-(2- 甲基丙氨酰 -D- 色氨酰)-3-(苯甲基)-3- 哌啶羧

酸 1,2,2-三甲基酰肼可以通过使非晶形从其在溶剂中的溶液或者浆中结晶而制备。在一个实施方案中,非晶态的(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼在溶剂中的溶液或者浆通过混合(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼和溶剂而形成。

[0045] 在又一个优选的实施方案中,非晶态的(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼在溶剂中的溶液通过将(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼溶解在溶剂中形成。

[0046] 适宜的溶剂是可以通过本文所述的方法使(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼结晶的那些。适宜的溶剂的实例包括选自醇(例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇)、极性有机溶剂(例如二甲基亚砜和乙二醇)和水的那些。

[0047] 在优选的实施方案中,溶剂选自包括以下物质的集合:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇和其混合物。在更优选的实施方案中,溶剂是甲醇。在最优选的实施方案中,溶剂是甲醇和水的混合物,包含例如 5%~95% v/v 甲醇、20%~80% v/v 甲醇、优选地 40%~60% v/v 甲醇。

[0048] 在又一个实施方案中,晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼可以从基于水的溶剂制备,所述溶剂包含例如 5%~95% v/v 乙醇、20%~80% v/v 乙醇、优选地 40%~60% v/v 乙醇。

[0049] 在又一个实施方案中,晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼可以从基于水的溶剂制备,所述溶剂包含例如 5%~95% v/v 异丙醇、20%~80% v/v 异丙醇、优选地 40%~60% v/v 异丙醇。

[0050] 在一个实施方案中,溶剂可以加热到高温。在此所用的“高温”高于环境温度,例如 40°C~100°C、50°C~80°C 或优选 65°C~75°C。在又一个实施方案中,在(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼与溶剂混合前,将溶剂加热到高温。在又一个实施方案中,在(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼与溶剂混合后,将溶剂加热到高温。

[0051] 在一个实施方案中,晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼从溶剂中沉淀出来。在一个实施方案中,沉淀通过减少溶剂的量、使得溶剂中的(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼浓缩而引起。溶剂可以例如通过溶剂的蒸发来减少。在又一个实施方案中,沉淀可以通过使得溶剂中的(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼冷却而引起。

[0052] 在又一个实施方案中,沉淀可以通过迅速冷却溶液,或者缓慢冷却溶液而引起。在具体实施方案中,沉淀可以通过以约 0.2°C/h~约 20°C/h、优选约 1°C/h~约 10°C/h 的速度缓慢冷却溶液至约 20°C 而引起。在优选的实施方案中,溶液以 20°C/h 的速度从起初的高温冷却到 60°C,然后以 5°C/h 的速度从 60°C 冷却,然后以 15°C/h 的速度从 45°C 冷却到环境温度。温度和冷却速度可以适当地根据溶剂及其量的选择来确定。为了本发明的目的,环境温度是约 20°C~约 25°C。

[0053] 在一个实施方案中,从溶剂中分离沉淀的晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨

酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍。在此所用的术语“分离”包括从其它物质例如包含在生产晶体的介质中的物质中分离的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍。在一个实施方案中,分离的晶体基本上不含衍生或者生产晶体的源材料中的化学品或杂质溶剂。

[0054] 在一个实施方案中,分离的晶体用例如甲醇/水混合物洗涤并在烘箱中干燥。晶体优选在烘箱中干燥,温度为约环境温度~约 70°C,优选约 40°C~约 60°C。优选地,干燥在真空下进行。

[0055] 在又一个实施方案中,为了促进溶剂中具体多晶型物的形成,将所期望的多晶型物的“晶种”加入到溶剂中。在一个实施方案中,将非晶的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍加入到溶剂中,冷却开始后,以所期望的多晶型物的晶体作为溶剂中的晶种。作为替代方案,一旦溶剂被非晶的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍饱和,就可以加入种晶。

[0056] 在一个实施方案中,晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍由 1-[(1R)-2-](3R)-3-苄基-3-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)哌啶-1-基]-1-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-氧代-乙基氨基甲酰基]-1-甲基乙基}氨基甲酸叔丁酯形成。去除 1-[(1R)-2-](3R)-3-苄基-3-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)哌啶-1-基]-1-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-氧代-乙基氨基甲酰基]-1-甲基乙基}氨基甲酸叔丁酯上的叔丁氧基羰基,从而在酸存在的条件下,形成游离胺。在一个实施方案中,酸是三氟乙酸、氢氟酸、氢氯酸、氢溴酸或者硫酸。在优选的实施方案中,酸是甲磺酸。一旦叔丁氧基羰基被去除,混合物就用碱例如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化铵或碳酸钾中和。在优选的实施方案中,混合物用水和碱例如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化铵或碳酸钾的混合物中和。如上所述进行剩余的结晶过程。

[0057] 在一个实施方案中,本发明是通过上述方法生产的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍。结晶方法的变化可以产生晶体的变化,包括,例如,粒径和晶体密度的变化,这会导致晶形之间 XPRD 图的变化,例如,峰的裂分,通过这些方法生产的晶体也包含在本发明中。

[0058] 在一个实施方案中,晶形 C 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍可以通过实施例 4 或者实施例 6 中描述的方法生产,其中形成不同的 XRPD 谱,而不是如实施例 3 中描述的那样,通过从溶液中缓慢蒸发而使晶形 C 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍结晶。

[0059] 在此所用的“缓慢蒸发”是指在大气条件下或者在惰性气氛下从具有待结晶的化合物的溶液或者浆中蒸发溶剂或者溶剂的混合物。

[0060] 在一个实施方案中,本发明是通过实施例 4 描述的方法生产的晶形 C 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍。

[0061] 在一个实施方案中,本发明是通过实施例 6 描述的方法生产的晶形 C 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍。在一个实施方案中,晶形 C 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基胍是一水合物。在优选的实施方案中,晶形 C 的 (3R)-1-(2-甲基丙氨

酰-D-色氨酸)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺是二水合物。

[0062] 在另一实施方案中,本发明涉及(3R)-1-(2-甲基丙氨酸-D-色氨酸)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺的晶形 C 的二水合物,通过实施例 8 中描述的方法生产,其特征在于使用 Cu K_α 射线在 Shimadzu XRD-6000 型 X-射线粉末衍射仪上测得的下列 X-射线粉末衍射图(也示于图 4 中)。样品置于 Si 归零的微型样品支持物中。管电压和电流分别设置为 40kV 和 40mA。发射狭缝和散射狭缝设置在 1°,接收狭缝设置在 0.30mm。从 3.0 到 45° 2θ,以 2°/min 进行 θ ~ 2θ 的连续扫描。采样间隔为 0.02 度并且预设时间为 0.60 秒。该 X-射线粉末衍射图以 2θ、d 间距和相对强度进行表述:

峰 No.	2θ (度)	d (Å)	相对强度
1	9.6	9.2	8
2	10.1	8.8	100
3	10.8	8.2	4
4	11.1	8.0	25
5	13.8	6.4	7
6	14.6	6.1	4
7	15.2	5.8	6
8	16.7	5.3	6
9	17.3	5.1	9
10	17.6	5.0	18
11	18.2	4.9	12
12	20.0	4.4	18
13	20.5	4.3	7
14	20.8	4.3	12
15	22.1	4.0	8
16	23.5	3.8	13
17	25.8	3.5	4
18	27.5	3.2	5
19	30.5	3.0	4
20	35.0	2.6	3

[0063] 表 4:晶形 C 的(3R)-1-(2-甲基丙氨酸-D-色氨酸)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺二水合物的峰数据列表

[0064] 在又一个实施方案中,晶形 C 的二水合物可以通过差示扫描量热仪(DSC)或者通过本领域技术人员已知的任何其它方法进行描述。

[0065] 在一个实施方案中,本发明涉及晶形 C 的(3R)-1-(2-甲基丙氨酸-D-色氨酸)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺的二水合物,其特征在于差示扫描量热分析(图 5)显示宽吸热中心在 68.5°C,继之以 100°C 起始和 116.8°C 峰值的熔融吸热。

[0066] 在又一个实施方案中,本发明是晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酸-D-色氨酸)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺,其 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约:10.1、11.1、17.6、20.0 和 20.8。在又一个实施方案中,本发明是晶体组合物,其 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自上述列举的值,并且用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约:9.6、17.3、18.2、22.1 和 23.5。

[0067] 在又一个实施方案中,本发明是晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酸-D-色氨酸)-3-(苯

甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,其 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约:17.0、19.4、21.5、26.2 和 33.3。在又一个实施方案中,本发明是晶体组合物,其 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自上述列举的值,并且用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约:9.3、23.3、20.4、22.9 和 23.5。

[0068] 在又一个实施方案中,本发明是晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,其 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约:19.2、20.1、23.0、26.2 和 27.0。在又一个实施方案中,本发明是晶体组合物,其 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自上述列举的值,并且用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约:16.3、21.4、24.0、29.8 和 31.5。

[0069] 在又一个实施方案中,本发明是晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,其 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约:10.2、11.2、18.7、20.6 和 23.4。在又一个实施方案中,本发明是晶体组合物,其 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自上述列举的值,并且用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约:9.9、13.8、14.3、16.7 和 19.8。

[0070] 在又一个实施方案中,本发明是晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,其 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个或者至少四个 2θ 值选自约:10.1、17.0、20.6 和 23.0,以及任选地,用 Cu K_α 射线测得的至少两个、至少三个或者至少四个额外的 2θ 值选自:17.6、19.2、23.0、23.4、26.2 和 33.3,或者任选地,用 Cu K_α 射线测得的至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个或者至少九个额外的 2θ 值选自约:9.5、16.7、17.5、17.9、20.0、21.5、23.5、23.9 和 27.5。

[0071] 此外,本发明的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼的晶形用作药物组合物。

[0072] 在一个实施方案中,本发明是药物组合物,包含在此所述的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼和至少一种药学可接受的载体或者稀释剂。

[0073] 本发明的含有多晶型物的药物组合物可以通过如美国专利 6,576,648 中描述的常规技术制备,所述专利的全部内容通过参考并入本文。

[0074] 在又一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,包含作为活性成分的本发明的多晶型物和药学可接受的载体或者稀释剂。

[0075] 所用的药学载体或者稀释剂可以是常规的固体或者液体载体。本发明的药物组合物的载体、稀释剂、制剂、组合物、剂量和施用如美国专利 6,576,648 中所描述,所述专利的全部内容通过参考并入本文。

[0076] 本发明的化合物可望具有在体内释放内源性生长激素的能力。因此,该化合物可以用于治疗需要增加血浆中生长激素水平的病症例如生长激素缺乏的人或者老年患者或者家畜体内的病症。

[0077] 因此,在一个实施方案中,本发明涉及用于刺激生长激素从哺乳动物垂体中释放的药物组合物,所述组合物包含作为活性成分的本发明的多晶型物和药学可接受的载体或者稀释剂。

[0078] 在一个实施方案中,哺乳动物是人、犬科动物、鼠科动物、猫科动物、牛科动物、绵羊、猪科动物或者山羊。在优选的实施方案中,哺乳动物是人。

[0079] 此外,本发明是刺激生长激素从需要这种刺激的哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的本发明的多晶型物。

[0080] 在此所用的“治疗有效量”指获得治疗或者预防效果的适当量的活性成分,可以通过在细胞培养或者试验动物中的标准的药学步骤来确定。

[0081] 在一个实施方案中,本发明是刺激生长激素从哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺。

[0082] 在又一个实施方案中,本发明是刺激生长激素从哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺,所述晶体的 X-射线粉末衍射图中用 Cu K α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2 θ 值选自约: 10.1、11.1、17.6、20.0 和 20.8。在又一个实施方案中,本发明是刺激生长激素从哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺,所述晶体的 X-射线粉末衍射图中用 Cu K α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2 θ 值选自上述列举的值,并且用 Cu K α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2 θ 值选自约: 9.6、17.3、18.2、22.1 和 23.5。

[0083] 在又一个实施方案中,本发明是刺激生长激素从哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺,所述晶体的 X-射线粉末衍射图中用 Cu K α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2 θ 值选自约: 17.0、19.4、21.5、26.2 和 33.3。在又一个实施方案中,本发明是刺激生长激素从哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺,所述晶体的 X-射线粉末衍射图中用 Cu K α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2 θ 值选自上述列举的值,并且用 Cu K α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2 θ 值选自约: 9.3、23.3、20.4、22.9 和 23.5。

[0084] 在又一个实施方案中,本发明是刺激生长激素从哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺,所述晶体的 X-射线粉末衍射图中用 Cu K α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2 θ 值选自约: 19.2、

20. 1、23. 0、26. 2 和 27. 0。在又一个实施方案中,本发明是刺激生长激素从哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,所述晶体的 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自上述列举的值,并且用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约:16. 3、21. 4、24. 0、29. 8 和 31. 5。

[0085] 在又一个实施方案中,本发明是刺激生长激素从哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,所述晶体的 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约 10. 2、11. 2、18. 7、20. 6 和 23. 4。在又一个实施方案中,本发明是刺激生长激素从哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,所述晶体的 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自上述列举的值,并且用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或者至少五个 2θ 值选自约:9. 9、13. 8、14. 3、16. 7 和 19. 8。

[0086] 在又一个实施方案中,本发明是刺激生长激素从哺乳动物的垂体中释放的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼,所述晶体的 X-射线粉末衍射图中用 Cu K_α 射线测得的至少一个、至少两个、至少三个或者至少四个 2θ 值选自约:10. 1、17. 0、20. 6 和 23. 0,以及任选地,用 Cu K_α 射线测得的至少两个、至少三个或者至少四个额外的 2θ 值选自:17. 6、19. 2、23. 0、23. 4、26. 2 和 33. 3,或者任选地,用 Cu K_α 射线测得的至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个或者至少九个额外的 2θ 值选自约:9. 5、16. 7、17. 5、17. 9、20. 0、21. 5、23. 5、23. 9 和 27. 5。

[0087] 对于本领域的技术人员而言众所周知的是,生长激素在人体内的当前的和可能的用途是多种多样的。因此,本发明的多晶型物可以为了刺激生长激素从垂体中释放的目的而施用,并因此具有与生长激素本身相似的作用或者用途。本发明的多晶型物可望用于例如,刺激年长者生长激素的释放、预防糖皮质激素分解代谢的副作用、预防和治疗骨质疏松、治疗慢性疲劳综合征 (CFS)、治疗择期手术后的急性疲劳综合征和肌肉流失、刺激免疫系统、加速伤口愈合、加速骨折修复、加速复杂骨折例如牵引成骨术、治疗骨折继发的消瘦、治疗生长迟缓、治疗肾衰竭或者肾机能不全引起的生长迟缓、治疗心肌病、治疗慢性肝病相关的消瘦、治疗血小板减少、治疗克罗恩氏病相关的生长迟缓、治疗短肠综合征、治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) 相关的消瘦、治疗移植相关的并发症、治疗生理性身材矮小包括生长激素缺乏的儿童和慢性病相关的身材矮小、治疗肥胖症和与肥胖症相关的生长迟缓、治疗食欲缺乏、治疗与 Prader-Willi 综合征和 Turner's 综合征相关的生长迟缓、增加患有部分生长激素不敏感综合征的患者的生长速度、加速恢复和减少烧伤患者的住院、治疗子宫内的生长迟缓、骨骼发育不良、皮质醇增多症和 Cushing's 综合征、诱导脉动生长激素释放、置换危重患者 (stressed patient) 体内的生长激素、治疗骨软骨发育不良、Noonan's 综合征、精神分裂症、抑郁症、阿尔茨海默病、延迟的伤口愈合和心理社会剥夺、治疗肺机能失调

和呼吸器依赖相关的分解代谢、治疗心力衰竭或者相关的血管功能障碍、治疗受损的心功能、治疗或者预防心肌梗塞、降低血压、防止心室功能障碍或者预防再灌注事件、治疗慢性透析中的成年人、降低大手术后的蛋白代谢应答、降低由于慢性病例如癌症或者 AIDS 引起的恶病质和蛋白流失、治疗高胰岛素血症包括胰岛细胞增殖症、诱导排卵的辅助治疗、刺激胸腺发育和预防年龄相关的胸腺功能降低、治疗免疫抑制患者、治疗少肌症 (sarcopenia)、治疗 AIDS 相关的消瘦、改善肌肉力量、灵活性、维持虚弱年长者的皮肤厚度、代谢稳态和肾稳态、刺激成骨细胞、骨质重建和软骨生长、调节摄食量、刺激伴侣动物 (companion animal) 的免疫系统、治疗伴侣动物的衰老失调、促进家畜的生长和刺激绵羊的羊毛生长、增加家畜的产奶、治疗代谢综合征 (X 综合征)、治疗哺乳动物的例如人类的胰岛素抵抗包括 NIDDM、治疗心脏的胰岛素抵抗、改善睡眠质量和矫正由于高度增加的 REM 睡眠和降低的 REM 潜时而导致的相对的衰老的生长激素过少症、治疗体温过低、治疗衰老相关的虚弱、治疗充血性心力衰竭、治疗髌骨折、治疗抑制 T4/T8 细胞比率个体的免疫缺陷、治疗肌肉萎缩、治疗年长者的肌骨骼损伤、提高蛋白激酶 B(PKB) 的活性、改进总体肺功能、治疗睡眠失调、治疗哮喘相关的生长迟缓、治疗青少年风湿性关节炎相关的生长迟缓、以及治疗囊性纤维化病相关的生长迟缓。

[0088] 任选地,本发明的药物组合物可以包含与表现出不同活性的一种 或多种化合物例如抗生素或者其它的药理学活性物质组合的本发明的多晶型物。

[0089] 除了本发明的多晶型物的药学用途,所述组合物可以用作体外工具来研究生长激素释放的调节。

[0090] 本发明的多晶型物还可以用作体内工具来评价垂体的生长激素释放能力。例如,向人类施用多晶型物之前和之后取的血清样品可以分析生长激素。对照每个血清样品的生长激素将直接确定患者垂体释放生长激素的能力。

[0091] 本发明的多晶型物可以施用于具有重要商业价值的动物来增加它们的生长速度和程度,并增加奶产量。

[0092] 本发明的多晶型物的又一个用途是和其它促分泌素例如 GHRP (2 或者 6)、GHRH 和其类似物、生长激素和其类似物或者生长调节素包括 IGF-1 和 IGF-2 联用。

[0093] 现在,通过实施例更加具体地描述本发明。

[0094] 实施例 1:(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼晶形 A 的结晶

[0095] 在玻璃瓶中将 0.0103g (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼溶解在甲醇 (0.1mL) 中。然后玻璃瓶用 PARAFILM[®] (热塑性薄膜) 覆盖,所述的 PARAFILM[®] 上穿一个孔。然后在环境条件下蒸发溶剂。X-射线衍射图显示化合物是晶体 (图 1)。

[0096] 实施例 2:(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼晶形 B 的结晶

[0097] 在玻璃瓶中将 0.0124g (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼溶解在甲醇:水 (2:1) 的混合物 (0.15mL) 中。然后玻璃瓶用 PARAFILM[®] (热塑性薄膜) 覆盖,所述的 PARAFILM[®] 上穿一个孔。然后在环境条件下蒸

发溶剂。X-射线衍射图显示化合物是晶体(图2)。

[0098] 实施例3:(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基胍晶形C的结晶

[0099] 在玻璃瓶中将0.1003g(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基胍加入到甲醇(2mL)中。混合物过滤到干净的瓶中。然后玻璃瓶用PARAFILM®(热塑性薄膜)覆盖,所述的PARAFILM®上穿一个孔。然后在环境条件下蒸发溶剂。XRPD分析(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基胍表明所述分子是晶体(数据未示出)。

[0100] 实施例4:(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基胍晶形C的结晶

[0101] {1-[(1R)-2-](3R)-3-苄基-3-(N,N',N'-三甲基胍基羧基)哌啶-1-基}-1-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-氧代-乙基氨基甲酰基}-1-甲基乙基}氨基甲酸叔丁酯(4.72kg)溶解在甲醇(5L/kg)中并加热到55+/-5°C。在45min内,逐滴加入甲磺酸(1.5当量)并维持温度在55+/-5°C。添加完毕后,升高该批物料温度并维持在60+/-5°C。使用HPLC监测反应过程。去保护完毕时,将该批物料加热到70+/-5°C,在2h内,逐滴加入氢氧化钾(3当量)的水溶液(5L/kg的Boc-保护化合物)并维持该温度。然后除去容器中的热并在4h内将该批物料冷却到22°C。过滤该批物料并用50%的甲醇水溶液洗涤滤饼,然后水洗。然后在50+/-5°C,将滤饼在水中调成浆,持续24h,过滤并水洗。再次在50+/-5°C,将滤饼在水中调成浆,持续17h,过滤并水洗。然后将产物装入盘中并在70+/-5°C下,真空干燥。通过HPLC测得,晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基胍的最终产量是3.25kg(81%),纯度99.8面积%。利用卡尔-费歇尔法测定该产物的湿度,两次单独测试为2.4%和3.2%,表明该样品是一水合物形式。在替代实施方案中,可以省略在50+/-5°C,将滤饼在纯水中调成浆持续24h,再次过滤并用纯水洗涤,以及重复调浆/过滤/洗涤过程的步骤。

[0102] 实施例5:(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基胍晶形D的制备

[0103] 通过实施例4中描述的方法生产15g晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基胍,除了省略了滤饼在50+/-5°C下在水中再次成浆的步骤,并且将产物在真空箱中进行室温干燥。该样品装入到含有76mL(5vol)水的容器中。混合物在温和搅拌下加热到50°C并过夜(16h)。仍然温热的混合物通过Whatman#1滤纸过滤、用水(5mL,1vol)洗涤并在真空箱中60°C下干燥54h,然后在70°C下干燥120h。X-射线衍射图显示化合物是晶体(图3)。

[0104] 实施例6:(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基胍晶形C的结晶

[0105] 将(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸1,2,2-三甲基胍非晶形悬浮在甲醇(5L/kg)中,将混合物加热到65°C,同时进行搅拌。然后缓慢加入水(4L/kg),同时温度维持在65-68°C。添加完毕后,将混合物以20°C/h的速度冷却到60°C,然后以5°C/h的速度从60°C到45°C,然后以15°C/h的速度从45°C到环境温度。过滤晶体并用甲醇-水(5:4,1.5L/kg)洗涤,真空干燥。

[0106] 使用该方案,在可跟踪条件下,从粗制的(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺(约 90 面积%)中分离出约 175g 纯度为 99.3%面积的(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺。

[0107] (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺的 XRPD 分析表明该分子是晶体(数据未示出)。KF 分析显示样品含有 2.1%的水。OVI 结果显示产品含有 1.9%的甲醇。

[0108] 实施例 7:(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺(晶形 C)的吸湿性研究

[0109] 使用动态蒸气吸附分析(Dynamic Vapor Sorption analysis)(DVS)和热重分析(TGA)评价通过实施例 4 中公开的方法生产的(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺晶形 C(一水合物)的吸湿性。

[0110] 动态蒸气吸附分析(DVS)

[0111] 使用 Hiden IGAsorp 蒸气吸附分析仪分析样品。每个样品置于样品盘中并在 25°C 下暴露在干燥氮气流中干燥 2h。这保证待分析的样品在分析开始之前保持恒重。然后在 25.0°C 分析样品。吸附等温线在 10~90% RH、步长为 10%的条件下测得。解吸等温线在 85~0% RH、步长为 10%的条件下测得。等温线完成后,每个样品加热到 125°C 直到重量损失曲线达到渐近线或者持续 4h。

[0112] 热重分析(TGA)

[0113] 使用 Mettler 851e 热重分析仪分析样品。将样品称量到坩锅中。在 10.00°C/min 下,用空气吹扫将样品从 30°C 加热到 300.0°C。

[0114] 起初,(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺含有 2.5 重量%的结合水(由 TGA 分析显示)。通过 TGA 温谱图中的阶跃转变鉴别结合水。DVS 分析显示,在吸附等温线期间,样品稳定地吸附水直到在 35% RH 时其含有 6 重量%,这表明稳定的二水合物的存在。至高 90% RH 下,没有观察到其它显著的额外吸附。在解吸等温线期间,至低 30% RH 下观察到二水合物形式,之后出现水的解吸。

[0115] 总之,DVS 结果显示在 35%的相对湿度以上形成二水合物。

[0116] 实施例 8:(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺晶形 C 的二水合物的制备以及(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺晶形 C 的一水合物和(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺晶形 C 的二水合物的表征

[0117] 将 1g 通过实施例 4 的方法生产的晶体(3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰胺(一水合物)均匀铺展在皮氏培养皿上并在干燥器中经 BaCl₂·2H₂O 饱和溶液平衡 2.5 天。该环境的相对湿度是~90%。通过测量平衡前后的样品重量证实转变成二水合物。

[0118] 然后通过 DSC 和 KF 分析起始物质(一水合物)和二水合物。进行 XRPD,研究吸湿是否改变了起始物质的晶格。

[0119] X-射线粉末衍射(XRPD)

[0120] 使用 Cu K_α 射线在 Shimadzu XRD-6000 型 X-射线粉末衍射仪上测得 X-射线粉末

衍射图。样品置于 Si 归零的微型样品支持物上。管电压和电流分别设置为 40kV 和 40mA。发射狭缝和散射狭缝设置在 1° ，接收狭缝设置在 0.30mm。从 3.0 到 $45^\circ 2\theta$ ，以 $2^\circ/\text{min}$ 进行 $\theta-2\theta$ 的连续扫描，采样间隔为 0.02 度并且预设时间为 0.60 秒。

[0121] 差示扫描量热分析 (DSC)

[0122] 使用 Mettler 821e 差示扫描量热仪 DSC 分析样品。样品在盘中称重。用穿孔的盖子覆盖，然后卷边（密封）。分析条件是 $30-300.0^\circ\text{C}$ ， $10.00^\circ\text{C}/\text{min}$ ，氮气吹扫。

[0123] (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼一水合物的 XRPD 分析表明所述分子是晶体。DSC 分析显示吸热转变开始于 109.5°C 并且峰值在 116.4°C 。认为延长的起始是由于物质的脱水导致的。KF 分析显示样品含有 2.4% 的水。这对应于水 / 样品的平均摩尔比 0.8 或者 ~ 1 ，表明该化合物是一水合物。

[0124] (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼二水合物的 XRPD 结果表明该分子是晶体（图 4）并显示与一水合物起始物质相似的图。DSC 分析显示，由于失水而导致宽吸热中心在 68.5°C ，继之以 100°C 起始和 116.8°C 峰值的熔融吸热（图 5）。KF 分析显示样品含有 5.6% 的水。这对应于水 / 样品的平均摩尔比 1.7 或者 ~ 2.0 ，表明该化合物是二水合物。

[0125] XRPD 结果表明一水合物和其二水合物都是晶体，并且显示相似的粉末图。DSC 和 KF 结果证实从一水合物形成为二水合物。

[0126] 实施例 9：晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼的稳定性

[0127] 将晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼置于双层塑料袋中，在氮气层下密封，并置于小纤维板容器内，每 3 个月测定不同条件下的物理外观、水含量、纯度和结晶性，测定 12 个月。该研究结果可见表 5。

[0128] 在 12 个月稳定性研究之前、期间和之后，分别使用 HPLC 和 KF 分析 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼的纯度和水含量。

[0129] 由表 5 可见，12 个月后，晶体 (3R)-1-(2-甲基丙氨酰-D-色氨酰)-3-(苯甲基)-3-哌啶羧酸 1,2,2-三甲基酰肼的纯度相对没有变化。卡尔-费歇尔分析发现 12 个月后水含量从 3.2% 增加到约 6%。

试验 (试验方法)	说明	贮存条件	间隔(月)								
			起始	1	3	6	9	12	18	24	36
物理描述 (TM-106)	白色到近 白色固体	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	近白色 固体	近白色固体 近白色固体 -	近白色固体 近白色固体 -	近白色固体 近白色固体 -	白色固体 近白色固体 -	近白色固体 近白色固体 -			
通过卡尔- 费歇尔法 测的水含量 (USP <91>, 方法 1d SOP INS002)	仅供参考	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	3.2%	5.3% 5.8% 6.1%	6.0% 6.0% 6.1%	5.8% 5.9% 5.9%	5.6% 5.7% -	6.1% 5.8% -			
HPLC 重量 % (TM-808)	仅供参考	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	99.8%	92.0% 92.1% 91.8%	93.2% 93.2% 93.0%	93.9% 94.2% 94.1%	94.5% 94.6% -	94.3% 94.2% -			
HPLC 面积 % (TM-808) ¹	不少于 98%	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	99.8%	99.7% 99.7% 99.7%	99.7% 99.7% 99.7%	99.7% 99.7% 99.7%	99.8% 99.8% -	99.7% 99.7% -			
DSC (USP <91>, SOP INS034)	仅供参考	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	起始: 108.2°C 峰: 112.7°C	起始: 81.8°C 峰: 110.4°C 起始: 118.0°C 峰: 118.4°C 起始: 107.0°C 峰: 110.3°C 起始: 121.3°C 峰: 122.2°C 起始: 89.2°C 峰: 110.3°C 起始: 129.9°C 峰: 134.9°C 起始: 157.1°C 峰: 185.2°C	起始: 112.1°C 峰: 117.1°C 起始: 112.8°C 峰: 117.7°C 起始: 112.2°C 峰: 117.5°C	起始: 112.3°C 峰: 118.8°C 起始: 112.5°C 峰: 118.9°C 起始: 112.5°C 峰: 117.5°C					
使用光学 显微镜观察 的结晶性 (USP <95>)	仅供参考	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	结晶	结晶 结晶 -	结晶 结晶 -	结晶 结晶 -	结晶 结晶 -	结晶 结晶 -			

[0130] 表 5, 12 个月的稳定性研究

[0131] 等价方案

[0132] 虽然本发明已经参照其优选实施方案进行了具体展示和描述, 但是本领域技术人员应当理解, 可以进行形式和细节的多种变化, 而不背离所附权利要求包含的本发明范围。

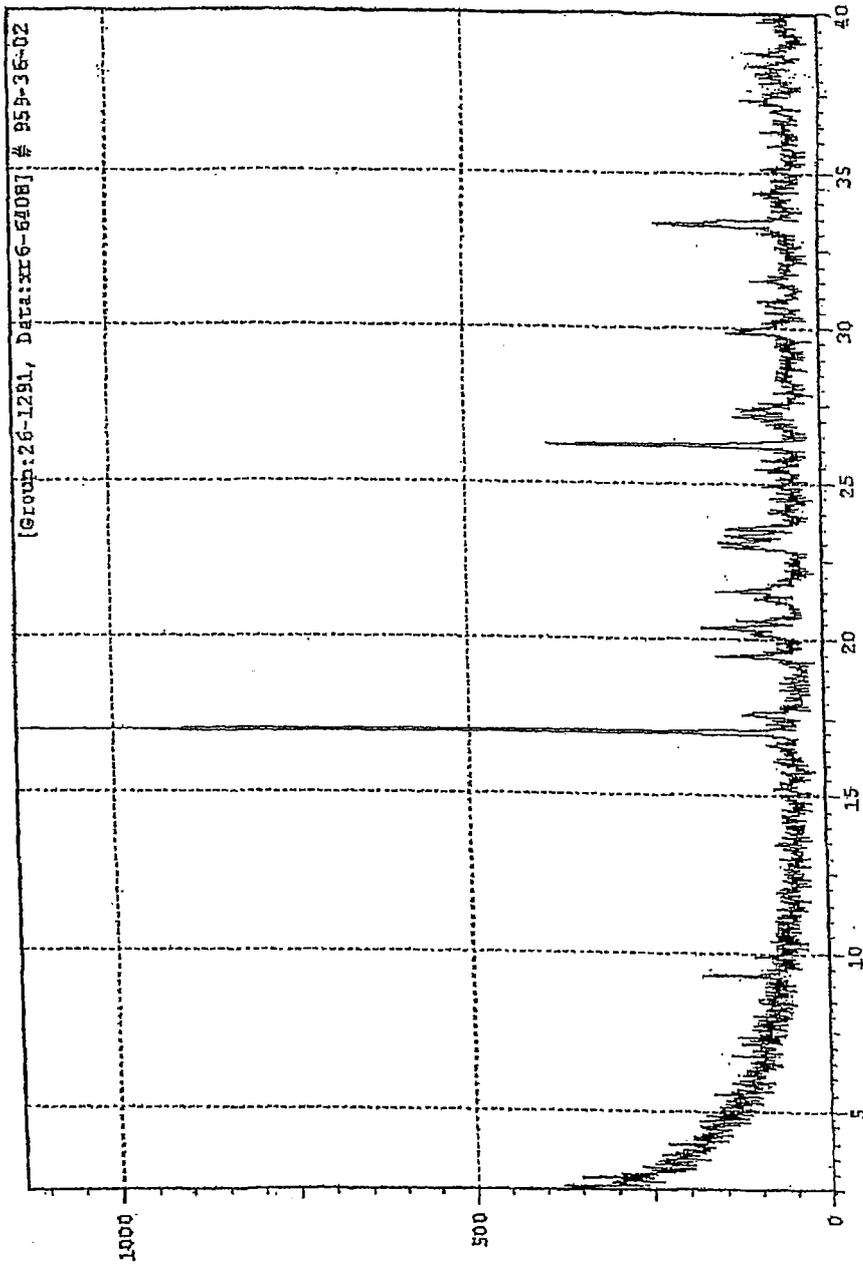


图1

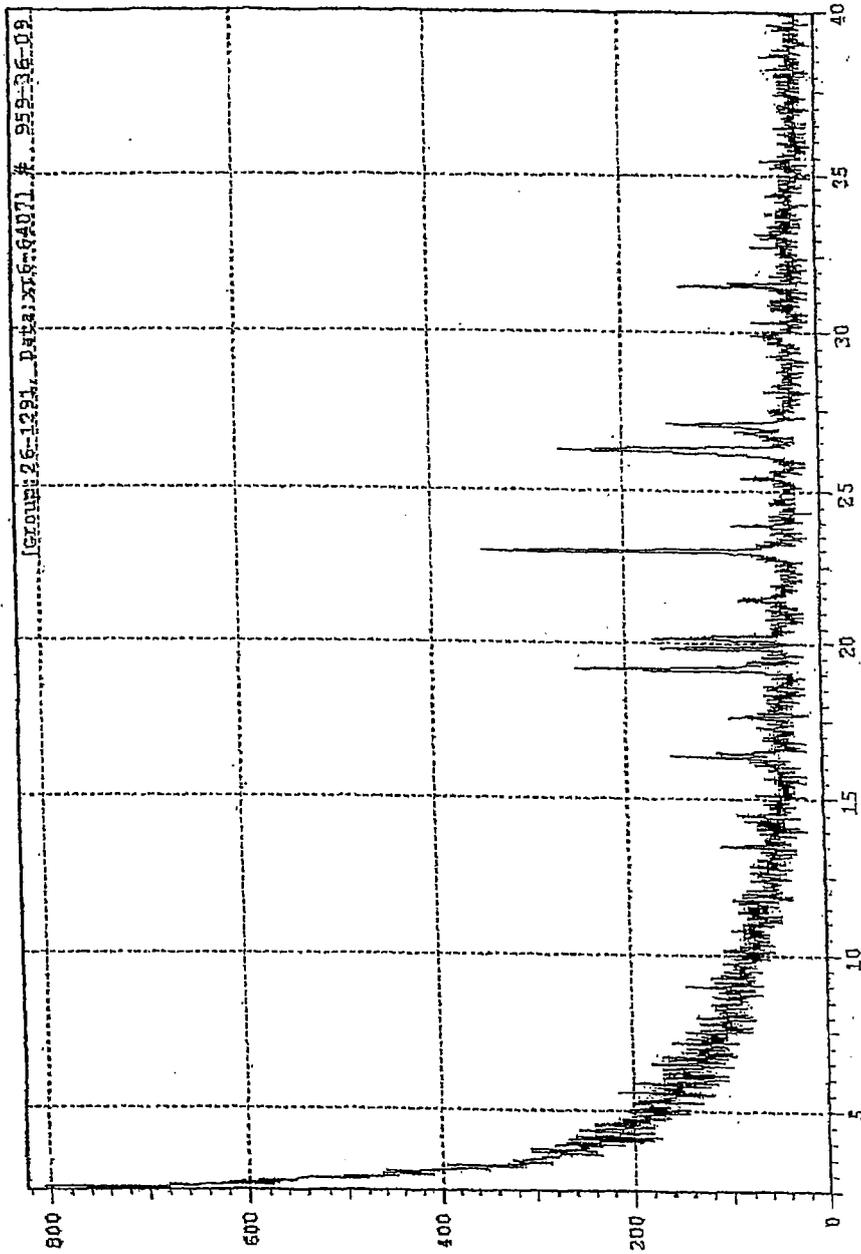


图2

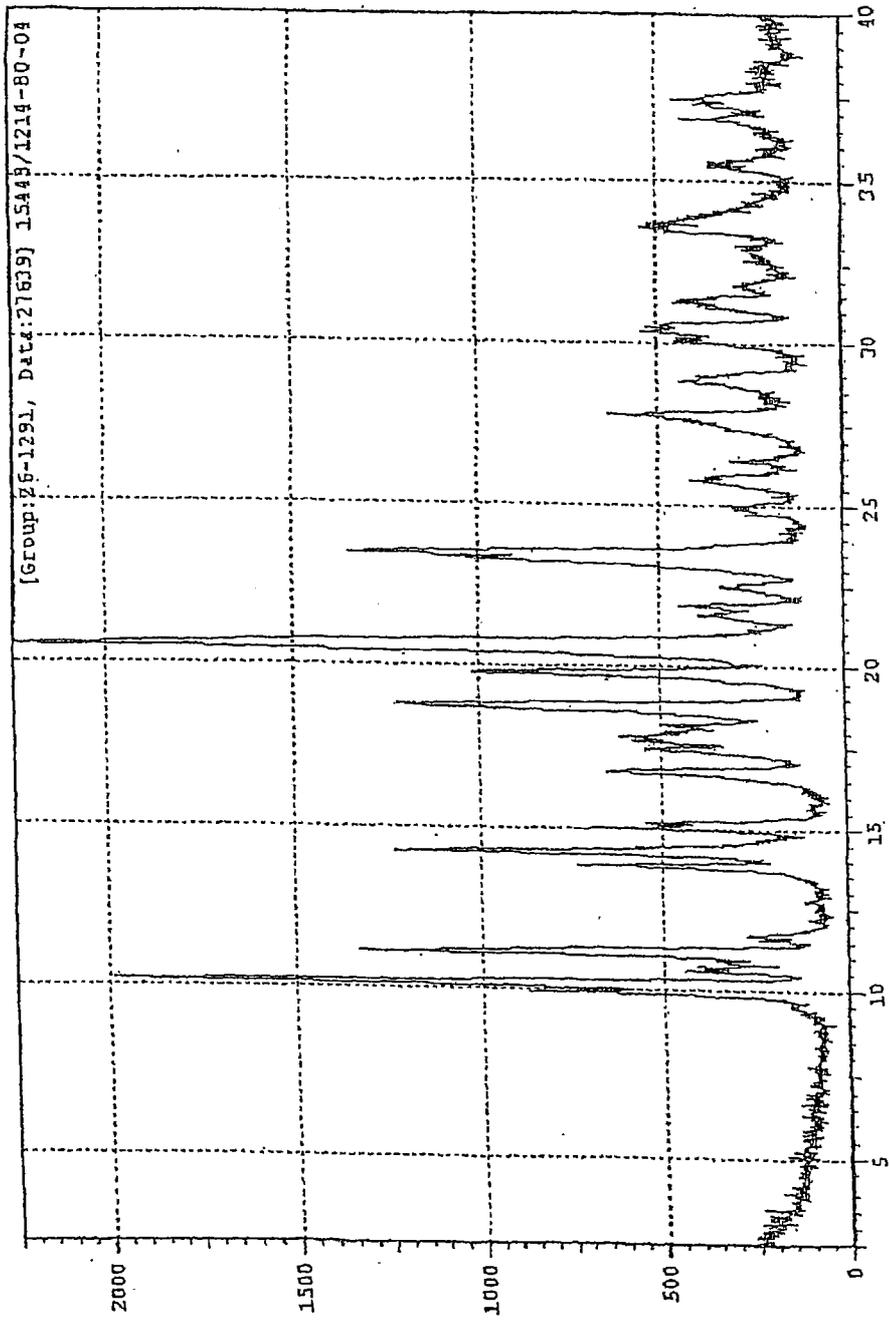


图 3

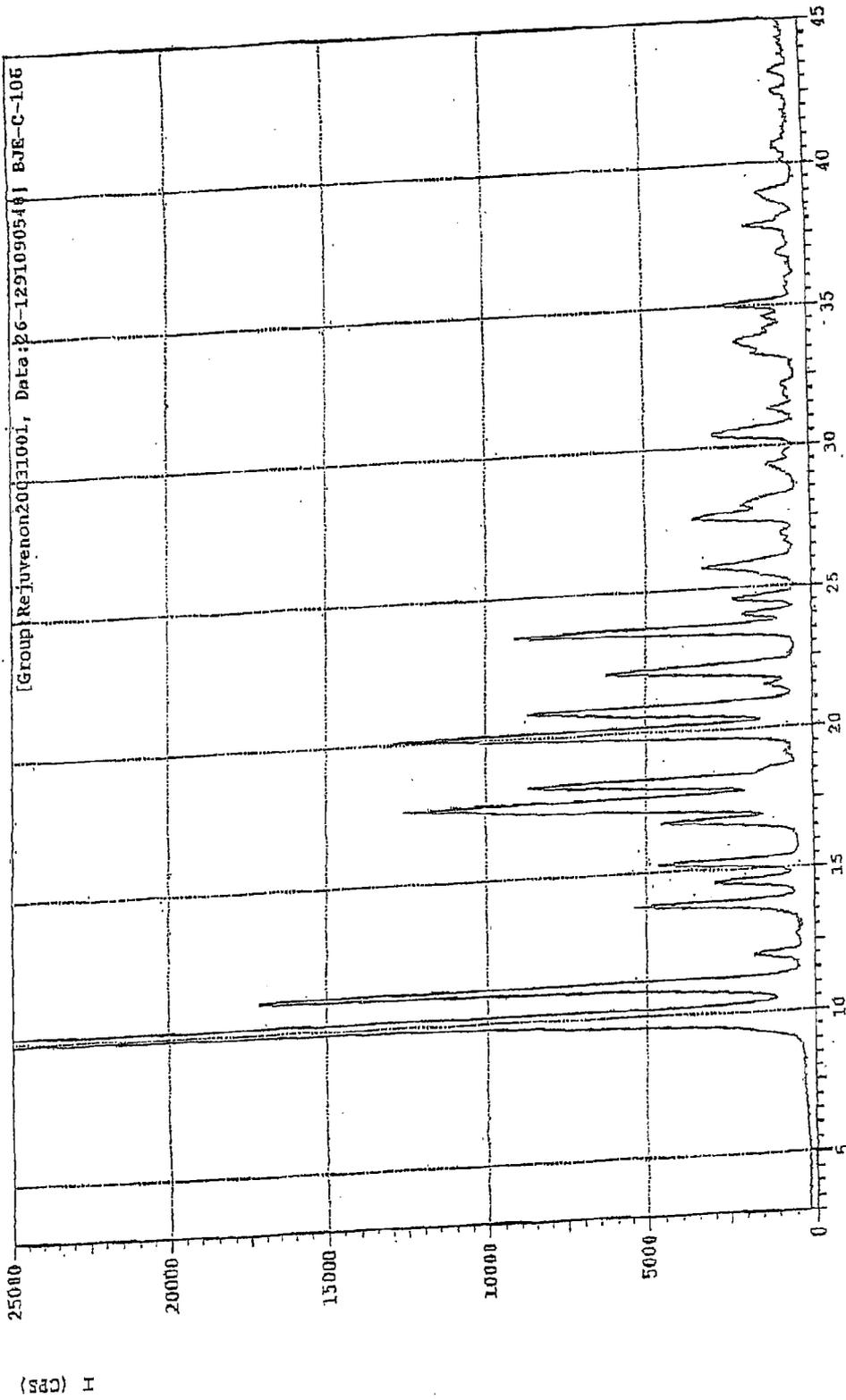


图 4

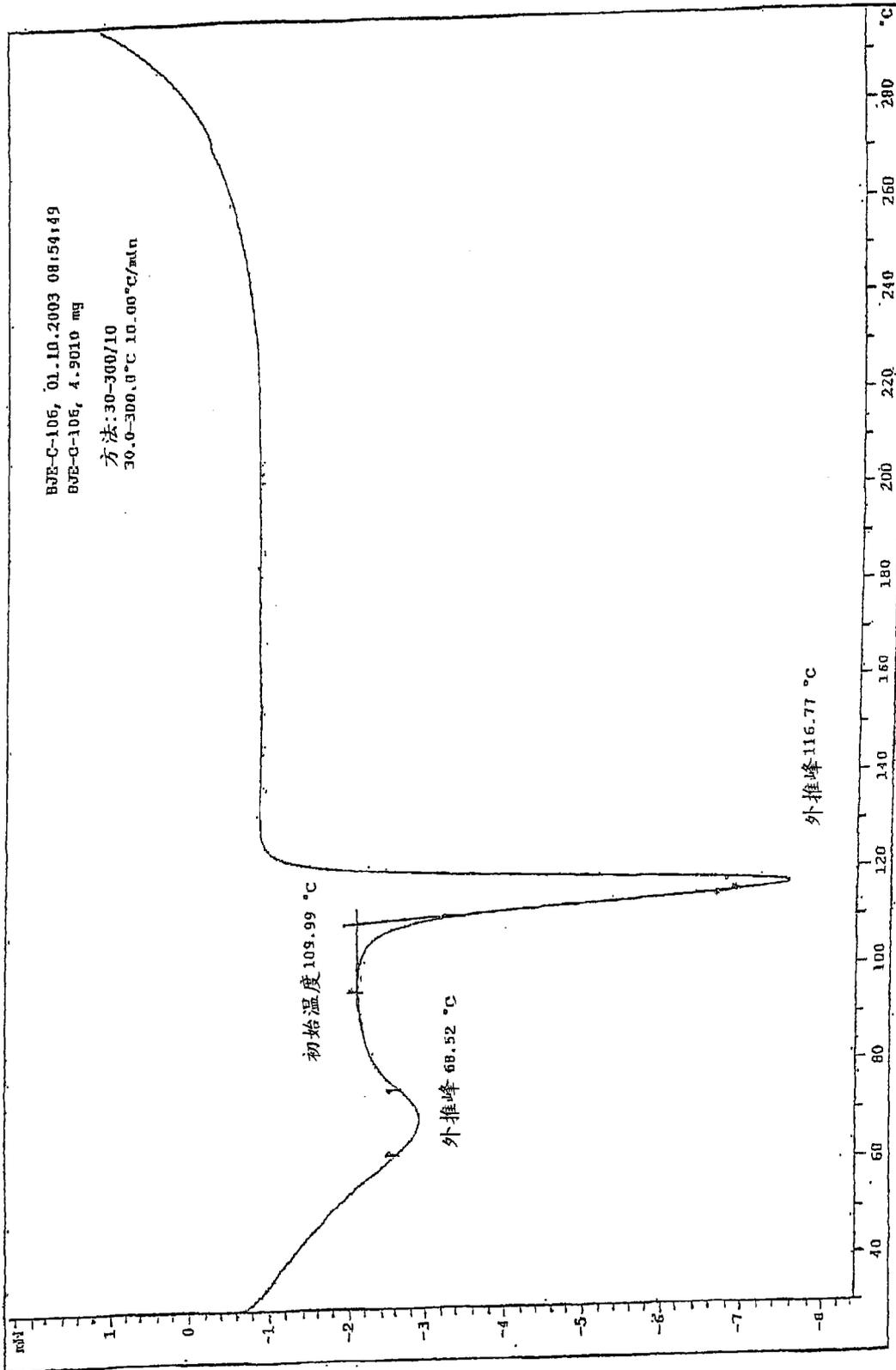


图5