



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101939306 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 05

(21) 申请号 200880126490. 2

(22) 申请日 2008. 12. 04

(30) 优先权数据

61/005, 696 2007. 12. 07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 08. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2008/003392 2008. 12. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02009/071988 EN 2009. 06. 11

(71) 申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 特拉维斯·T·韦杰

托德·W·巴特勒

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘蕾 沙捷

(51) Int. Cl.

*C07D 295/073* (2006. 01)

*A61K 31/40* (2006. 01)

*A61P 1/00* (2006. 01)

*A61P 11/00* (2006. 01)

*A61P 25/00* (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 6 页

(54) 发明名称

反式-N-异丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基-甲基)-苯基]环丁烷甲酰胺的甲苯磺酸盐

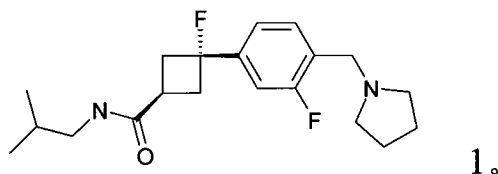
(57) 摘要

本发明涉及式(1)的反式-N-异丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)-苯基]-环丁烷甲酰胺的甲苯磺酸盐,涉及其溶剂合物(例如水合物),其多晶型物,其药物组合物,并且涉及治疗抑郁、情绪障碍、精神分裂症、焦虑症、认知障碍、阿尔茨海默氏症、注意力缺乏症(ADD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、精神障碍、睡眠失调、肥胖、头晕、癫痫、晕动病、呼吸系统疾病、过敏、过敏引起的气道反应、过敏性鼻炎、鼻塞、过敏性拥塞、拥塞、低血压、心血管疾病、胃肠道疾病、胃肠道运动过强、运动不足和酸分泌的方法,所述方法包括施用治疗有效量的上述化合物。

CN 101939306 A

1. 反式-N-异丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)-苯基]-环丁烷甲酰胺的甲苯磺酸盐。

2. 式 I 化合物的甲苯磺酸盐：



3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其 x-射线衍射图的特征基本在于用铜 ( $K_{\alpha_1} = 1.54056, K_{\alpha_2} = 1.54439$ ) 辐射进行测量时  $2\theta$  为  $100 \pm 0.2$  的 x-射线衍射图峰。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其 x-射线衍射图的特征基本在于用铜 ( $K_{\alpha_1} = 1.54056, K_{\alpha_2} = 1.54439$ ) 辐射进行测量时  $2\theta$  为  $10.6 \pm 0.2$  的 x-射线衍射图峰。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其 x-射线衍射图的特征基本在于用铜 ( $K_{\alpha_1} = 1.54056, K_{\alpha_2} = 1.54439$ ) 辐射进行测量时  $2\theta$  为  $7.2 \pm 0.2$  的 x-射线衍射图峰。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其 x-射线衍射图的特征基本在于用铜 ( $K_{\alpha_1} = 1.54056, K_{\alpha_2} = 1.54439$ ) 辐射进行测量时  $2\theta$  为  $9.2 \pm 0.2$  的 x-射线衍射图峰。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其 x-射线衍射图的特征基本在于用铜 ( $K_{\alpha_1} = 1.54056, K_{\alpha_2} = 1.54439$ ) 辐射进行测量时  $2\theta$  为  $17.7 \pm 0.2$  的 x-射线衍射图峰。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其 x-射线衍射图的特征基本在于用铜 ( $K_{\alpha_1} = 1.54056, K_{\alpha_2} = 1.54439$ ) 辐射进行测量时  $2\theta$  ( $\pm 0.2$ ) 为 100、10.6、7.2、9.2、9.2、17.7、57.6、11.1、11.4、36.8、12.9、18.9、32.9、39.2、13.9、7.6、13.1 和 7.8 的 x-射线衍射图峰。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,其 x-射线衍射图的特征基本在于用铜 ( $K_{\alpha_1} = 1.54056, K_{\alpha_2} = 1.54439$ ) 辐射进行测量时  $2\theta$  ( $\pm 0.2$ ) 为 100、17.7、57.6、36.8、12.9、18.9、32.9 和 39.2 的 x-射线衍射图峰。

10. 如权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物为无水形式或几乎无水形式。

11. 一种药物组合物,其包括如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物和可药用载体。

12. 一种治疗哺乳动物抑郁、情绪障碍、精神分裂症、焦虑症、认知障碍、阿尔茨海默氏症、注意力缺乏症 (ADD)、注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、精神障碍、睡眠失调、肥胖、头晕、癫痫、晕动病、呼吸系统疾病、过敏、过敏引起的气道反应、过敏性鼻炎、鼻塞、过敏性拥塞、拥塞、低血压、心血管疾病、胃肠道疾病、胃肠道运动过强、运动不足和酸分泌的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试对象施用治疗有效量的如权利要求 2 所述的化合物。

## 反式 -N- 异丁基 -3- 氟 -3-[3- 氟 -4-( 吡咯烷 -1- 基 - 甲基 )- 苯基 ] 环丁烷甲酰胺的甲苯磺酸盐

### 技术领域

[0001] 本发明涉及本文所描述的式 1 化合物的甲苯磺酸盐, 包含该优选盐的药物组合物, 并且涉及可通过使用该优选药物组合物来拮抗组胺 -3(H<sub>3</sub>) 受体而进行治疗的病症或不良状态的治疗方法。

### 背景技术

[0002] 已知组胺是过敏反应(即过敏、枯草热和哮喘)中的介质, 所述过敏反应通常用组胺拮抗剂或“抗组胺剂”进行治疗。也已经确认组胺受体存在为至少两种不同类型, 称之为 H<sub>1</sub> 和 H<sub>2</sub> 受体。

[0003] 据信, 第三种组胺受体(H<sub>3</sub>受体)在中枢神经系统神经传递中发挥作用, 其中认为所述 H<sub>3</sub> 受体被突触前置于组胺能神经末梢(Nature, 302, S32-S37(1983))。通过选择性 H<sub>3</sub> 受体激动剂和拮抗剂的开发已经证实 H<sub>3</sub> 受体的存在(Nature, 327, 117-123(1987)), 并且随之显示出在中枢神经系统和外周器官, 尤其是在肺、心血管系统和胃肠道中调控神经递质的释放。

[0004] 大量疾病或不良状态可用组胺 -3 受体配体进行治疗, 其中所述 H<sub>3</sub> 配体可以是拮抗剂、激动剂或部分激动剂, 参见: (Imamura 等, Circ. Res., (1996) 78, 475-481); (Imamura et. al., Circ. Res., (1996) 78, 863-869); (Lin 等, Brain Res. (1990) 523, 325-330); (Monti 等, Neuropsychopharmacology (1996) 15, 3135); (Sakai, 等, Life Sci. (1991) 48, 2397-2404); (Mazurkiewicz-Kwilecki 和 Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Panula, P. 等, Neuroscience (1998) 44, 465-481); (Wada 等, Trends in Neuroscience (1991) 14, 415); (Monti 等, Eur. J. Pharmacol. (1991) 205, 283); (Haas 等, Behav. Brain Res. (1995) 66, 41-44); (De Almeida 和 Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986) 283, 193-198); (Kamei 等, Psychopharmacology (1990) 102, 312-318); (Kamei 和 Sakata, Japan. J. Pharmacol. (1991) 57, 437-482); (Schwartz 等, Psychopharmacology; The Fourth Generation of Progress, Bloom 和 Kupfer(eds.), Raven Press, New York, (1995) 397); (Shaywitz 等, Psychopharmacology (1984) 82, 73-77); (Dumery 和 Blozovski, Exp. Brain Res. (1987) 67, 61-69); (Tedford 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1995) 275, 598-604); (Tedford 等, Soc. Neurosci. Abstr. (1996) 22, 22); (Yokoyama 等, Eur. J. Pharmacol. (1993) 234, 129); (Yokoyama 和 Inuma, CNS Drugs (1996) 5, 321); (Onodera 等, Prog. Neurobiol. (1994) 42, 685); (Leurs 和 Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39, 127); (The Histamine H<sub>3</sub> Receptor, Leurs 和 Timmerman(ed.), Elsevier Science, Amsterdam(1998)); (Leurs 等, Trends in Pharm. Sci. (1998) 19, 177-183); (Phillips 等, Annual Reports in Medicinal Chemistry (1998) 33, 31-40); (Matsubara 等, Eur. J. Pharmacol. (1992) 224, 145); (Rouleau 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997) 281, 1085); (A. Szelag, " Role of histamine H<sub>3</sub>-receptors in the proliferation

of neoplastic cells in vitro " , Med.Sci.Monit., 4(5) :747-755, (1998)) ; (C.Fitzsimons, H. Duran, F. Labombarda, B. Molinari 和 E. Rivera, " Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations " , Inflammation Res., 47(Suppl.1) :S50-S51, (1998)) ; (R. Leurs, R. C. Vollinga 和 H. Timmerman, " The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H3 receptor " , Progress in Drug Research 45 :170, (1995)) ; (R. Levi 和 N. C. E. Smith, " Histamine H3-receptors :A new frontier in myocardial ischemia " , J. Pharm. Exp. Ther., 292 :825-830, (2000)) ; (Hatta, E., K Yasuda 和 R. Levi, " Activation of histamine H3 receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia" , J. Pharm. Exp. Ther., 283 :494-500, (1997)) ; (H. Yokoyama 和 K. Iinuma, " Histamine and Seizures :Implications for the treatment of epilepsy" , CNS Drugs, 5(5) :321-330, (1995)) ; (K. Hurokami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. Iinuma 和 T. Watanabe, AQ-0 145, " A newly developed histamine H3 antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice " , Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C) :70-73, (1995)) ; (Delaunois A., Gustin P., Garbarg M. 和 Ansay M., " Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs" , European Journal of Pharmacology 277(2-3) :243-50, (1995)) ; 和 (Dimitriadou, 等, " Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen" , Clinical Science 87(2) :151-63, (1994)。这些疾病或不良状态包括心血管疾病, 诸如急性心肌梗死 ; 记忆过程、痴呆和认知障碍, 诸如阿尔茨海默氏症和注意力缺陷多动障碍 ; 神经系统疾病, 诸如帕金森氏症、精神分裂症、抑郁症、癫痫 (epilepsy) 和癫痫 (seizure) 或抽搐 ; 癌症, 诸如皮肤癌、甲状腺髓样癌和黑色素瘤 ; 呼吸系统疾病, 诸如哮喘 ; 睡眠障碍, 诸如嗜睡 ; 前庭功能障碍, 诸如梅尼埃病 ; 胃肠功能紊乱、炎症、偏头痛、晕动病、肥胖、疼痛和感染性休克。

[0005] 之前, H<sub>3</sub> 受体拮抗剂已例如在 WO 03/050099、WO 02/0769252、WO 02/12224 和 U. S. 专利公报 No. 2005/0171181 A1 中得以描述。组胺 H<sub>3</sub> 受体 (H3R) 调控组胺和其他神经递质包括血清素和乙酰胆碱的释放。H3R 是相对神经元特异性的, 并抑制某些单胺诸如组胺的释放。H3R 受体的选择性拮抗提高了大脑组胺水平并抑制了诸如食物消耗等行为, 而同时将非特异性外周影响降至最小。所述受体的拮抗剂提高了大脑组胺和其他单胺的合成和释放。通过该机制, 它们诱发了延长的觉醒, 改善的认知功能, 食物摄入的减少和前庭反射的正常化。因此 (尽管本文所描述的用途并没有受限于所阐述的机制), 所述受体是阿尔茨海默氏症、情绪和注意力调整包括注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、认知缺陷、肥胖、头晕、精神分裂症、癫痫、睡眠障碍、发作性睡病和运动疾病, 以及各种形式的焦虑的新疗法的重要靶。

[0006] 迄今, 大多数组胺 H<sub>3</sub> 受体拮抗剂与组胺相类似具有咪唑环, 所述咪唑环如 WO 96/38142 所述被取代。非咪唑神经活性化合物诸如  $\beta$  组胺 (Arrang, Eur. J. Pharm. 1985, 111 :72-84) 证实具有一定组胺 H<sub>3</sub> 受体活性但效能很差。EP 978512 和 EP 0982300A2 公开了非咪唑烷基胺作为组胺 H3 受体拮抗剂。WO 02/12224 (Ortho McNeil Pharmaceuticals)

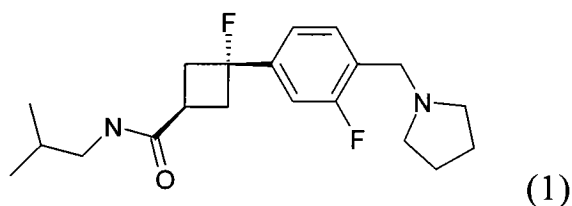
描述了非咪唑双环衍生物作为组胺 H<sub>3</sub> 受体配体。其他受体拮抗剂已在 WO 02/32893 和 WO 02/06233 中描述。

[0007] 在 2006 年 10 月 13 日递交的 U. S. Ser. No. 11/549175 中涉及了是组胺 -3 受体拮抗剂的化合物, 包括反式 -N- 异丁基 -3- 氟 -3-[3- 氟 -4-( 吡咯烷 -1- 基甲基 ) 苯基 ] 环丁烷甲酰胺, 及其盐酸盐和其他相关活性化合物。与本申请同归属于相同申请人, 以参考的方式整体引入本文的上述申请一般地列举了其中所涉及的化合物的可药用酸式加成盐。

## 发明内容

[0008] 本发明涉及式 1 化合物的甲苯磺酸盐 :

[0009]



[0010] 涉及其溶剂合物 (即水合物), 其多晶型物, 其药物组合物。式 1 化合物在本文中称为反式 -N- 异丁基 -3- 氟 -3-[3- 氟 -4-( 吡咯烷 -1- 基甲基 ) 苯基 ] 环丁烷甲酰胺, 也可被称为 (反式)-3- 氟 -3-[3- 氟 -4-( 吡咯烷 -1- 基甲基 ) 苯基 ] 环丁烷甲酸异丁胺。

[0011] 式 1 化合物是组胺 -3(H<sub>3</sub>) 受体的拮抗剂, 并可用于许多中枢神经系统病症、疾病和不良状态的治疗。该化合物特别适用于治疗选自以下的病症或不良状态: 抑郁、情绪障碍、精神分裂症、焦虑症、认知障碍、阿尔茨海默氏症、注意力缺乏症 (ADD)、注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、精神障碍、睡眠失调、肥胖、头晕、癫痫、晕动病、呼吸系统疾病、过敏、过敏引起的气道反应、过敏性鼻炎、鼻塞、过敏性堵塞、堵塞、低血压、心血管疾病、胃肠道疾病、胃肠道运动过强、运动不足和酸分泌的方法, 所述方法包括施用治疗有效量的上述化合物。

[0012] 在一个实施方式中, 本发明的甲苯磺酸盐是无水形式或几乎无水形式。

[0013] 本发明的甲苯磺酸盐表现出的性质包括固态稳定性, 与某些药物产品制剂赋形剂的相容性, 使之优于先前已知的反式 -N- 异丁基 -3- 氟 -3-[3- 氟 -4-( 吡咯烷 -1- 基甲基 ) 苯基 ]- 环丁烷甲酰胺的盐。

[0014] 式 1 化合物 (反式 -N- 异丁基 -3- 氟 -3-[3- 氟 -4-( 吡咯烷 -1- 基甲基 ) 苯基 ] 环丁烷甲酰胺) 可存在为由完全无定形态变化至完全晶体态的固态连续体。术语“无定形”指其中材料缺乏分子水平的长距离有序, 并且取决于温度而表现出固体或液体的物理性质。通常这样的材料不能得到特有的 X- 射线衍射图, 并且在表现出固体性质的同时, 更从形式上被描述为液体。加热时, 则出现由固体性质向液体性质的变化, 其特征在于通常为二级 (“玻璃化转化”) 的相变。术语“晶体”指其中材料在分子水平具有整齐有序的内部结构的固相, 可得到具有确定峰的特有 X- 射线衍射图。这些材料在充分加热时也表现出液体的性质, 但由固体变化为液体的特征在于通常为一级 (“熔点”) 的相变。

[0015] 式 1 化合物也可以存在为未溶剂合形式和溶剂合形式。术语“溶剂合物”在本文中用于描述包含本发明的化合物和一种或多种可药用溶剂分子, 例如乙醇的分子复合物。术语“水合物”在所述溶剂是水时使用。

[0016] 目前采用的有机水合物分类系统是定义了隔离位点、通道或金属离子配位水合

物的分类系统 - 参见 Polymorphism in Pharmaceutical Solids, K. R. Morris 著 (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)。隔离位点水合物是其中水分子通过介入有机分子之间而相互不直接接触的水合物。在通道水合物中,水分子位于晶格通道中,与其他水分子相邻。在金属离子配位水合物中,水分子与金属离子成键。

[0017] 当溶剂或水牢固结合时,所述复合物将具有与湿度无关的化学计量。然后,当溶剂或水微弱结合时,例如在通道溶剂合物和吸湿化合物中,水 / 溶剂含量将取决于湿度和干燥情况。在这些情况下,非化学计量将是正常的。

[0018] 还包括在本发明范围内的是多成分复合物(除盐和溶剂之外),其中药物和至少一种其他成分以化学计量或非化学计量存在。该类型的复合物包括笼形化合物(药物受体内含复合物)和共晶体。后者通常定义为通过非共价键相互作用而连接在一起的中性分子组分的结晶复合物,但也可以是中性分子与盐的复合物。共晶体可以通过熔融结晶,通过从溶剂中重结晶,或通过共同物理研磨成分而制得 - 参见 Chem. Commun., 17, 1889-1896, O. Almarsson 和 M. J. Zaworotko 所著 (2004)。多成分复合物的一般性综述请参见 J Pharm. Sci., 64(8), 1269-1288, Haleblan 所著 (1975 年 8 月)。

[0019] 在合适条件下,式 1 化合物也可以存在为介晶态(中间相晶体或液晶)。所述介晶态是真晶体态和真液体态(熔融或者溶液)之间的中间态。由温度变化导致的介晶态称为“向热性”,由于加入第二组分,例如水或其他溶剂而导致的介晶态被称为“溶致性”。具有形成溶致性介晶态可能性的化合物被描述为“两性”,并且由具有离子(诸如  $\text{-COO}^-\text{Na}^+$ 、 $\text{-COO}^-\text{K}^+$  或  $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$ ) 或非离子(诸如  $\text{-N-N}^+(\text{CH}_3)_3$ ) 极性头基团的分子构成。更多信息参见 Crystals and the Polarizing Microscope, N. H. Hartshorne 和 A. Stuart 所著, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970)。

[0020] 本发明的甲苯磺酸盐的特征还在于用铜辐射(在所标明的误差范围内)测量的以  $2\theta$  表示的主要 X-射线衍射图,如表 I 和图 1 和 2A/2B 所示,以及如本文所讨论。

[0021] 可以使用动态湿气吸附技术评估吸湿性,其中将精确称重的样品经受逐渐变化的水蒸气压力并同时记录重量变化。该实验于 25°C 等温进行。

[0022] 本发明的另一个实施方式涉及包含式 1 化合物的甲苯磺酸盐和可药用载体或赋形剂的药物组合物,尤其是可用于治疗抑郁、情绪障碍、精神分裂症、焦虑症、认知障碍、阿尔茨海默氏症、注意力缺乏症(ADD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、精神障碍、睡眠失调、肥胖、头晕、癫痫、晕动病、呼吸系统疾病、过敏、过敏引起的气道反应、过敏性鼻炎、鼻塞、过敏性鼻塞、鼻塞、低血压、心血管疾病、胃肠道疾病、胃肠道运动过强、运动不足和酸分泌的药物组合物。

[0023] 本发明还涉及治疗抑郁、情绪障碍、精神分裂症、焦虑症、认知障碍、阿尔茨海默氏症、注意力缺乏症(ADD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、精神障碍、睡眠失调、肥胖、头晕、癫痫、晕动病、呼吸系统疾病、过敏、过敏引起的气道反应、过敏性鼻炎、鼻塞、过敏性鼻塞、鼻塞、低血压、心血管疾病、胃肠道疾病、胃肠道运动过强、运动不足和酸分泌的方法,所述方法包括向需要如此治疗的哺乳动物施用式 1 化合物的盐。

[0024] 本发明还涉及制备式 1 化合物的甲苯磺酸盐的方法,所述方法包括步骤:

[0025] (i) 将溶解在合适溶剂中的式 1 化合物与对甲苯磺酸(通常称为 tosic acid);和

[0026] (ii) 收集形成的晶体。

[0027] 本发明还涉及根据本发明的方法制备的反式-N-异丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]环丁烷甲酰胺(1)的甲苯磺酸盐。

#### 附图说明

[0028] 图1提供了在所观测到的反式-N-异丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]环丁烷甲酰胺的X-射线粉末衍射图中观测到的峰强度的完整表格。

[0029] 图2A是所观测到的反式-N-异丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]环丁烷甲酰胺的甲苯磺酸盐的X-射线粉末衍射图(y轴是每分钟的线性计数;x为 $2-\theta$ 角度),运行条件为2Th/Th锁定,始于3.000度,止于40.000度,步长0.040度。步长时间1.s-于室温(25°C)。图2B鉴别了图1中报道的所有经测量的峰(例如 $d = 14.04179$ ,  $d = 10.58016$ ),运行条件依然是2Th/Th锁定,始于3.000度,止于40.000度,步长0.040度。步长时间1.s-于室温(25°C)。

[0030] 图3提供了4.1230mg反式-N-异丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]环丁烷甲酰胺的甲苯磺酸盐样品的差示扫描量热法记录图,以5.00°C/min由30°C运行至300°C,两个主要事件描述为(A)积分-330.12mJ,归一化 $-80.07\text{Jg}^{-1}$ ,始于169.42°C,峰170.24°C;和(B)积分487.67mJ,归一化 $118.28\text{Jg}^{-1}$ ,始于176.17°C,峰189.93°C。

[0031] 图4提供了反式-N-异丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]环丁烷甲酰胺的甲苯磺酸盐的等温水分吸附,较低的曲线为吸附,较高的曲线为解吸附,绘制了作为相对湿度的函数的重量百分比变化,采用动态流导法(kinetic flow through method)(17,17mg,25°C)。

[0032] 图5提供了采用水作为被吸附物,针对反式-N-异丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]环丁烷甲酰胺的甲苯磺酸盐的分步等温所测定的VTI水分吸附数据。

#### 具体实施方式

[0033] 式1化合物是组胺-3( $H_3$ )受体的拮抗剂,并可用于大量CNS疾病、病症和不良状态的治疗。所述化合物的游离碱及其盐酸盐形式可依据于2006年10月13日提交的U. S. Ser. No. 11/549175(也参见“Histamine-3 Receptor Antagonists”。W02007/049123)中阐述的方法进行制备。所述甲苯磺酸盐可以在各种不同条件下进行制备。在所述方法的一种实施方式中,式1化合物的游离碱优选溶解在合适的溶剂中直至完全溶解,于是向溶液中加入对甲苯磺酸从而准备好制得本发明的甲苯磺酸加成盐。合适的溶剂包括乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、二乙醚、二异丙基醚和甲基叔丁基醚;优选为乙酸乙酯或甲醇。在所述方法的另一个实施方式中,将溶液相中的式1化合物与对甲苯磺酸溶液或固体形式的对甲苯磺酸相接触。

[0034] 优选为,所述接触步骤在1至24小时的时间段里进行,优选为10至20小时,并且包括搅拌或混合所得混合物。所述方法的优选实施方式是其中所述方法的步骤(i)在环境温度和溶剂的回流温度之间进行;更优选为,在环境温度和约80°C之间;最优选为,所述方法在25°C和60°C之间进行。优选的合适溶剂是乙酸乙酯或甲醇。优选为,一旦完成添加对

甲苯磺酸,则将反应混合物冷却至环境温度,并允许在反应剩余阶段中进行搅拌。在优选实施方式中,请参见实施例 1 的方案。

[0035] 物理特征描述

[0036] I(a). 结晶度

[0037] 在硅油中制备样品并在正交偏振光下观察。该批次是晶体并含有高度双折射针状颗粒。在该样品中没有观察到无定形颗粒。

[0038] I(b). 粉末 X-射线衍射

[0039] 采用粉末 x-射线衍射确定本发明的甲苯磺酸盐是晶体。针对本发明的甲苯磺酸盐采集粉末 x-射线衍射图,采用配备铜辐射源、固定狭缝(发散(divergence)1.0mm,抗散射(antiscatter)1.0mm,和接收(receiving)0.6mm)的 Solex 固相检测器的 Bruker D5000 衍射计(Madison, Wisconsin)。在平板样品固定器上的 theta-2( $2\theta$ )theta 角度计配置中采集数据,铜波长  $K\alpha_1 = 1.54056$  和  $K\alpha_2 = 1.54439$ (相对强度 0.5),由 3.0 至 40.0 度 2-theta,采用 0.040 度步长,步长时间为一秒。X-射线管电压和电流分别设定为 40kV 和 30mA。

[0040] 采用 Bruker DIFFRAC Plus 软件采集和分析数据。将样品置于石英固定器中而做好准备。(注意 Bruker D5000 衍射计与 Siemens model D5000 的操作相似。)结果总结在表 1 中,提供了所有具有大于或等于 7%的相对强度的反射(线)的  $2-\theta$  值和相对强度(采用 0.30 的反射宽度和 4.0 的阈值)。

[0041] 表 I. 甲苯磺酸盐的粉末 X-射线衍射反射

[0042]

角度	相对强度*
$2\theta \pm 0.2^\circ$	%
8.35	100
9.305	10.6
9.512	7.2
11.128	9.2
12.103	9.2
13.401	17.7
16.681	57.6
18.094	11.1
18.513	11.4

19.096	36.8
19.582	12.9
20.579	18.9
21.54	32.9
22.21	39.2
24.872	13.9
25.492	7.6
26.028	13.1
27.156	7.8

[0043] \* 取决于颗粒尺寸和形状,相对强度可发生变化。

[0044] 本发明包括式 1 化合物的甲苯磺酸盐,其中主要 X-射线衍射图峰依据用铜 ( $K_{\alpha_1} = 1.54056, K_{\alpha_2} = 1.54439$ ) 辐射测量的  $2\theta$  进行表示,包括表 I 中峰的任意组合,并与图 1 完全一致。图 2A 显示了已测定的主要峰高度的定量化。例如,本发明包括式 1 化合物的甲苯磺酸盐,其中以  $2\theta (\pm 0.2)$  表示的主要 X-射线衍射图峰是 100、10.6、7.2、9.2、9.2、17.7、57.6、11.1、11.4 等,或其任何子集,或其独立峰,例如 100、10.6、7.2,或者所有其他的峰,共同地或独立地。图 2 显示了检测到的所有峰高度的定量化。

#### [0045] 2. 热分析

[0046] 在盖子上具有针孔的铝盘中进行差示扫描量热法,由  $30^\circ\text{C}$  加热至  $300^\circ\text{C}$ ,加热速率为  $5^\circ\text{C}/\text{分}$ 。检测到单一吸热事件, $T_{\text{起始}}$  大约为  $169^\circ\text{C}$ 。在熔融后立即发生放热事件。曲线图在图 3 中表示。等温吸附/解吸附(通过动态流导法进行)的图在图 4 中表示。

[0047] 高温热台显微镜证实在 DSC 记录图中观察到的吸热转变对应于熔融事件。在硅油中制备样品,并且当以  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  由室温加热至  $160^\circ\text{C}$ ,然后以  $5^\circ\text{C}/\text{min}$  由  $160^\circ\text{C}$  加热至  $200^\circ\text{C}$  时在正交偏振光下进行观察。颗粒在  $T$ (大约)  $164^\circ\text{C}$  开始熔融,于  $T$   $167^\circ\text{C}$  完全熔融。没有观察到熔融物变焦,没有发生经冷却的熔融物的结晶。

#### [0048] 3. 吸湿性

[0049] 在最初干燥循环中 ( $25^\circ\text{C}, 1-3\% \text{RH}$ ),观察到约  $0.8\%$  重量损失,这与无水形式相符。当在  $25^\circ\text{C}$  暴露于  $1\% - 90\%$  的相对湿度,所述样品增加  $0.5\%$  的其原始重量 ( $\text{CQG} \leq 2\%$  重量增加,于  $90\% \text{RH}$ )。在该动态实验 (VTI) 中获取的吸湿性数据表明该产品吸湿性很小。图 5 (VTI 水分吸附数据) 报道在加热速率为  $1^\circ\text{C}/\text{分钟}$  的分步等温中得到的结果。

#### [0050] 4. 溶解度

[0051] 关于水溶解度,测定了以下信息。本发明的甲苯磺酸盐具有在  $0.1\text{M}$  磷酸盐缓冲液 (最终  $\text{pH} 6.3$ ) 中  $5.0\text{mgA}/\text{mL}$  的溶解度;在含有  $0.5$  重量百分数的牛磺胆酸钠/磷脂酰胆碱盐的  $0.1\text{M}$  磷酸盐缓冲液 (最终  $\text{pH} 7.4$ ) 中  $7.0\text{mgA}/\text{mL}$  的溶解度;在未缓冲水 (最终  $\text{pH}$

4.7) 中 8.4mgA/mL。这些数值表示了将药物介质混合物经过温度循环程序（于 40°C 下 8 小时, 15°C 下 5 小时, 以及 25°C 下 12 小时）后由 RP-HPLC 测定的结晶化合物的溶解度。在不含酶的模拟胃液中的本发明的甲苯磺酸盐的表观溶解度为 7.1 至 14.2mgA/mL。

[0052] 本发明的甲苯磺酸盐例如可以提供为通过诸如沉淀、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥等方法得到的固体栓、粉末或膜。对于该目的可以使用微波或射频干燥。

[0053] 所述甲苯磺酸盐可以单独施用或者与一种或多种其他药物组合施用。通常, 这些组合物可以与一种或多种可药用赋形剂一起作为制剂进行施用。术语“赋形剂”在本文中用于描述除本发明之外的任何成分。赋形剂的选择非常广泛, 取决于诸如施用具体方式、所述赋形剂对溶解度和稳定性的影响以及剂型性质等因素。

[0054] 适用于输送本发明的化合物的药物组合物及其制备方法对于本领域技术人员而言是显而易见的。这些组合物及其制备方法可以在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995) 中找到。

[0055] 本发明的苯甲酸盐可以口服施用。口服施用可包括吞咽, 以致所述化合物进入胃肠道, 和 / 或面颊、舌部或舌下施用, 由此所述化合物直接由口腔进入血流。

[0056] 适用于口服使用的制剂包括固体、半固体和液体系统诸如片剂; 含有多颗粒或纳米颗粒、液体或粉末的软胶囊或硬胶囊; 锭剂 (包括液体充填); 咀嚼片; 胶状物; 快速分散剂型; 膜剂; 胚珠型 (ovules); 喷雾剂; 和面颊 / 粘膜附着贴片。

[0057] 液体制剂包括悬浮剂、溶液、糖浆和酏剂。这些制剂可以采用为软胶囊或硬胶囊 (例如由明胶或羟丙基甲基纤维素制得) 中的填料并通常包括载体, 例如水、乙醇、聚乙二醇、聚丙二醇、甲基纤维素或合适的油, 以及一种或多种乳化剂和 / 或悬浮剂。液体制剂也可以由固体复水而进行制备, 例如由袋剂制得。

[0058] 本发明的甲苯磺酸盐也可以用在快速溶解、快速崩解剂型中, 例如在 Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, Liang 和 Chen 所著 (2001) 中所描述的那些。

[0059] 对于片剂剂型, 取决于剂量, 所述药物可以占剂型的 1 重量%至 80 重量%, 更典型为占剂型的 5 重量%至 60 重量%。除所述药物之外, 片剂通常含有崩解剂。崩解剂的例子包括羧甲淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基 - 取代羟丙基纤维素、淀粉、预糊化淀粉和褐藻酸钠。通常, 所述崩解剂占所述剂型的 1 重量%至 25 重量%, 优选为 5 重量%至 20 重量%。

[0060] 粘合剂通常使片剂制剂具有粘聚性。合适的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖、聚乙二醇、天然或合成胶、聚乙烯吡咯烷酮、预糊化淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂也可含有稀释剂, 诸如乳糖 (单水合物、喷雾干燥单水合物、无水等等)、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素、淀粉和二水合磷酸氢钙。

[0061] 片剂也可以任选地包含表面活性剂, 诸如十二烷基硫酸钠和聚山梨糖酯 80, 和助滑剂诸如二氧化硅和滑石。当存在时, 表面活性剂可占所述片剂的 0.2 重量%至 5 重量%, 并且助滑剂可占所述片剂的 0.2 重量%至 1 重量%。

[0062] 片剂也通常含有润滑剂诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酰富马酸钠以及硬脂酸镁和十二烷基硫酸钠的混合物。润滑剂通常占所述片剂的 0.25 重量%至 10 重量%,

优选为 0.5 重量%至 3 重量%。

[0063] 其他可能的组分包括抗氧化剂、着色剂、香味剂、防腐剂和掩蔽剂。

[0064] 示例性片剂含有至多约 80%的药物,约 10 重量%至约 90 重量%的粘合剂,约 0 重量%至约 85 重量%的稀释剂,约 2 重量%至约 10 重量%的崩解剂,以及约 0.25 重量%至约 10 重量%的润滑剂。

[0065] 片剂混合物可直接压缩或通过辊压缩行程片剂。另外,在压片之前,片剂混合物或部分混合物可以经湿法、干法或熔融造粒,熔融凝结或挤出。最终制剂可以包括一层或多层,可经包衣或未经包衣;甚至可以装入胶囊。

[0066] 片剂制剂在 Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets, Vol. 1, H.Lieberman 和 L.Lachman 所著 (Marcel Dekker, New York, 1980) 中进行了讨论。

[0067] 用于人类或兽医用途的消费性口服膜通常是柔软的水溶性或水溶胀性薄膜剂型,其可以快速溶解或者是粘膜粘着性的,并且通常包括式 I 化合物、成膜聚合物、粘合剂、溶剂、润湿剂、塑化剂、稳定剂或乳化剂、粘度改性剂和溶剂。所述制剂的一些成分行使一种以上的功能。

[0068] 成膜聚合物可以选自天然聚糖、蛋白质或合成水胶体,并且通常以 0.01 重量%至 99 重量%存在,更通常为 30 重量%至 80 重量%。

[0069] 其他可能的组分包括抗氧化剂、着色剂、香味剂和增味剂、防腐剂、唾液刺激剂、冷却剂、共溶剂(包括油)、软化剂、填充剂、消泡剂、表面活性剂和掩蔽剂。

[0070] 本发明的膜通常经过将薄水性膜蒸发性地干燥涂覆至可剥离的衬背载体或纸上。这可以在干燥炉或隧道,通常为联合涂布干燥机中完成,或者通过冷冻干燥或真空完成。

[0071] 口服施用的固体制剂可以配制为立即释放和/或缓释。缓释制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、受控-、靶定和程序释放。

[0072] 用于本发明的目的的合适缓释制剂在美国专利 No. 6, 106, 864 中进行描述。其他合适的释放技术,诸如高能分散剂和渗透及包衣颗粒的细节可在 Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, Verma 等所著 (2001) 中找到。使用咀嚼胶以实现受控释放则在 WO 00/35298 中进行描述。

[0073] 本发明的甲苯磺酸盐也可直接施用进入血流、肌肉或内脏。用于肠胃外施用的合适手段包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘膜内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内、滑膜内和皮下施用。用于肠胃外施用的合适装置包括针(包括微型针)注射器、无针注射器和输注技术。

[0074] 肠胃外制剂通常是水性溶液,可含有赋形剂诸如盐、碳水化合物和(优选为 pH 3-9),但对于一些应用,它们也可以是更合适地配制为无菌非水性溶液,或者作为干燥形式与适合的载体诸如无菌无致热源水等联合使用。

[0075] 通过本领域技术人员已知的标准制药技术可以容易地实现在例如通过冻干得到的无菌条件下肠胃外制剂的制备。

[0076] 通过使用恰当的配制技术,诸如加入增溶剂可以提高在肠胃外溶液的制备中本发明的甲苯磺酸盐的溶解度。

[0077] 肠胃外施用的制剂可以配制为立即释放和/或缓释。缓释制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、受控-、靶定和程序释放。因此,本发明的化合物可以配制为用于施用的悬浮液或固

体、半固体或触变液体以作为给活性化合物提供缓释的植入库。这些制剂的例子包括药物涂覆支架和含有已装载药物的共聚 (d1-乳酸-乙醇酸) (PGLA) 微球体的半固体和悬浮液。

[0078] 本发明的甲苯磺酸盐也可以通过表面、皮肤 (内) 或透皮途径施用至皮肤或粘膜。用于该目的的典型制剂包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、霜剂、膏剂、撒布剂、敷料、泡沫剂、皮肤贴片、干胶片、植入物、海绵状物、纤维、绷带和微乳液。也可以使用脂质体。典型的载体包括醇、水、矿物油、石蜡油、白凡士林、甘油、聚乙二醇和丙二醇。也可以加入渗透增强剂 - 参见例如 J. Pharm. Sci., 88(10), 955-958, Finnin 和 Morgan 所著 (1999 年 10 月)。

[0079] 表面施用的其他手段包括通过电穿孔、电离子透入、声透入、超声透入和微型针或无针 (例如 Powderject™、Bioject™ 等) 注射进行输送。

[0080] 表面施用制剂可以配制为立即释放和 / 或缓释。缓释制剂包括延迟 -、持续 -、脉冲 -、受控 -、靶定和程序释放。

[0081] 本发明的甲苯磺酸盐还可以鼻内或者通过呼吸施用, 通常为来自干粉吸入器的干燥粉末 (或者单独, 或者作为在与例如乳糖形成的干混物中的混合物, 或者作为例如与诸如磷脂酰胆碱等磷脂相混合的混合成分颗粒) 形式, 或者为来自于加压容器、泵、喷射器、喷雾器 (优选为使用电水动力学形成微细薄雾的喷雾器) 或雾化器的气雾喷雾剂, 使用或者未使用合适的推进剂, 诸如 1, 1, 1, 2- 四氟乙烷或 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3- 七氟丙烷, 或者作为滴鼻剂。对于鼻内施用, 所述粉末可含有生物粘附剂, 例如壳聚糖或环糊精。

[0082] 所述加压容器、泵、喷射器、喷雾器或雾化器盛有本发明的溶液或悬浮液, 其中包含例如乙醇、水性乙醇, 或者用于分散、溶解或延长活性成分释放的合适的替代试剂, 或者推进剂作为溶剂, 以及任意的表面活性剂, 诸如三油酸山梨坦、油酸或低聚乳酸。

[0083] 在干粉或悬浮液制剂中使用前, 药物制品经微粉化为适于通过吸入进行输送的尺寸 (通常小于 5 微米)。这可通过任何恰当的粉碎方法而实现, 诸如螺旋喷流碾磨、流体床碾磨、超临界流体加工以形成纳米微粒、高压均化或者喷雾干燥。

[0084] 用在吸入器或吹药器中的胶囊 (例如由明胶或羟丙基甲基纤维素制成)、泡囊和药筒可配制为含有本发明的化合物、合适的粉末基质如乳糖或淀粉和改性剂如 1- 亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁的粉末化合物。乳糖可以是无水的, 或者为单水合物形式, 优选为后者。其他合适的赋形剂包括右旋糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨糖醇、木糖醇、蔗糖海藻糖。

[0085] 用在使用电水动力学形成微细薄雾的喷雾器中的合适溶液制剂可在每次动作中含有 1  $\mu$ g 至 20mg 本发明的化合物, 并且所述动作的体积可以为 1  $\mu$ l 至 100  $\mu$ l。典型的制剂可包括式 I 化合物、丙二醇、无菌水、乙醇和氯化钠。可以替代丙二醇使用的其他溶剂包括甘油和聚乙二醇。

[0086] 合适的香味剂诸如薄荷醇和左薄荷脑, 或甜味剂诸如糖精或糖精钠可以加入到用于吸入 / 鼻内施用的那些本发明的制剂中。

[0087] 吸入 / 鼻内施用制剂可以配制为立即释放和 / 或缓释使用, 例如 PGLA。缓释制剂包括延迟 -、持续 -、脉冲 -、受控 -、靶定和程序释放。

[0088] 在干粉吸入器和气雾喷雾器的情况下, 剂量单位可以借助于能输送计量量的阀门进行确定。本发明的单位通常安排为施用含有 1  $\mu$ g 至 20mg 的式 I 化合物的经计量的剂量或“喷出”。总日用剂量通常为 1mg 至 200mg, 可以以单剂量施用, 或者更通常地, 以全天的分散剂量施用。

[0089] 本发明的甲苯磺酸盐可以直肠或阴道施用,例如为栓剂、阴道药栓或灌肠剂。可可油是传统栓剂基质,但各种替代试剂也可以酌情使用。

[0090] 直肠/阴道施用制剂可以配制为立即释放和/或缓释使用。缓释制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、受控-、靶定和程序释放。

[0091] 本发明的甲苯磺酸盐也可以直接施用至眼睛或者耳朵,通常为在等张的、pH经调整的无菌盐水中的微滴化悬浮液或溶液的液滴形式。适用于眼睛和耳朵施用的其他制剂包括膏剂、凝胶、可生物降解(例如可吸收凝胶海绵、胶原质)和非生物降解(例如硅树脂)植入物、干胶片、透镜以及微粒或囊泡系统,诸如类脂质体(niosome)或脂质体。聚合物诸如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸、纤维素聚合物例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素,或异聚糖聚合物例如格兰(gelan)胶可以与防腐剂诸如苯扎氯铵一起加入。这些制剂也可以通过电离子透入进行输送。

[0092] 眼睛/耳朵施用制剂可以配制为立即释放和/或缓释使用。缓释制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、受控-、靶定和程序释放。

[0093] 本发明的甲苯磺酸盐也可以与可溶性大分子实体诸如环糊精及其合适的衍生物或者含有聚乙二醇的聚合物相混合以改善其使用在上述任何一种施用方式中时的溶解度、溶解速率、味道掩蔽、生物利用度和/或稳定性。

[0094] 例如发现药物-环糊精复合物可一般用于大多数剂型和施用途径。也可以使用包络和非包络复合物。作为与药物进行直接复合的替代方式,环糊精可用作辅助添加剂,即载剂、稀释剂或增溶剂。最常用于该目的是 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -环糊精,其例子可以在国际专利申请号W091/11172、W094/02518和W098/55148中找到。

[0095] 由于出于例如治疗特定疾病或不良状态的目的而希望使用活性化合物的组合的缘故,在本发明的范围之内的是两种或多种药物组合物(至少其中之一含有本发明的化合物)可方便地在适用于共同施用所述组合物的试剂盒形式中进行混合。

[0096] 因此,本发明的试剂盒包含两种或多种独立的药物组合物,至少其中之一含有本发明的式I化合物,以及用于分别保持所述组合物的手段,诸如容器、被分隔的瓶子或被分隔的箔形袋。如此试剂盒的例子是常见的用于包装片剂、胶囊等的泡囊包装。

[0097] 本发明的试剂盒特别适用于施用不同的剂型,例如口服或肠胃外,适用于施用不同剂量间隔的独立组合物,或者适用于相互滴定不同的组合物。为促进顺应性,所述试剂盒通常包括施用指导并且配备有所谓的辅助记忆工具。

[0098] 本发明的甲苯磺酸盐可经由口服、透皮(例如通过使用贴片)、鼻内、舌下、直肠、肠胃外或表皮途径进行施用。优选透皮和口服施用。最希望的是,活性盐以每天约0.001mg/kg至约50mg/kg的剂量进行施用,优选为每天约0.01mg/kg至约50mg/kg的单剂量或分份剂量进行施用,尽管根据被治疗的受试对象的体重和状态以及所选择的特定施用途径可以出现必要的变化。然而,每天约0.01mg/kg至10mg/kg体重的剂量水平是最希望采用的。然而根据被治疗的个人的体重和状态、他们对所述药物的响应以及所选择的药物制剂形式和进行如此施用时的时间段和间隔可以出现变化。在一些情况下,低于上述范围下限的剂量水平也是足够的,同时在其他情况下,可以采用更大剂量而不会导致有害的副作用,只要这样的较大剂量首先分份为数个小剂量用于全天施用。在本说明书和所附权利要求书中阐述的剂量例如可用于具有约60kg至70kg体重的常人。熟练执业者将能够轻易地根据受试对

象的患病历史确定体重在约 60kg 至约 70kg 范围之外的受试对象诸如婴儿或老人所需要的任何剂量变化。所述药物组合可以以每天多至 6 次, 优选为每天 1 至 3 次, 诸如每天 2 次或每天一次的用药方案进行施用。

[0099] 为了避免疑惑, 本文中提及“治疗”则包括涉及疗效性、缓解性和预防性治疗。

[0100] 以下实施例描述了本发明的方法和化合物。然而, 应当理解本发明并不局限于该具体实施例。

[0101] 实施例

[0102] 实施例 1

[0103] 反式-N-乙基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]-环丁烷甲酰胺(1)的甲苯磺酸盐

[0104] 将 3-氟-3-(3-氟-4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-环丁烷甲酸异丁酰胺 (13.8g, 79.0mmol) 溶解于 EtOAc (250mL) 中, 并加入在 EtOAc (150mL) 中的对甲苯磺酸 (15.2g, 79.9mmol)。所得溶液搅拌过夜并收集白色沉淀, 在氮气吹扫下干燥得到 16.5g 单甲苯磺酸盐。所述盐首先在 20mL MeOH 和 40mL EtOAc 的混合物中加热。随后经尼龙过滤器过滤, 历经 ~40min 加入 EtOAc (250mL)。再搅拌一小时之后, 收集所得白色固体并在氮气吹扫下干燥。该重结晶过程再重复两次得到 12.19g 物质, 经 HPLC 分析测定为 99.44% 纯; LRMS  $m/z$   $C_{20}H_{28}F_2N_2O$  计算值为 350.2, 实测值为 351.2 (M+H) APCI;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.79-7.24 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.78 (br s, 1H), 4.32 (d,  $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.29 (p,  $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.93-2.66 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.76 (hept, 6.7Hz, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.6$ Hz, 6H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  174.0, 161.3 (d,  $J_{C-F} = 248.7$ Hz), 147.4 (dd,  $J_{C-F} = 24.0, 7.5$ Hz), 142.5, 140.3, 133.6 (d,  $J_{C-F} = 2.3$ Hz), 129.1, 126.1, 121.8 (dd,  $J_{C-F} = 8.7, 3.3$ Hz), 116.4 (d,  $J_{C-F} = 14.3$ Hz), 112.6 (dd,  $J_{C-F} = 23.7, 9.4$ Hz), 96.7 (d,  $J_{C-F} = 196.9$ Hz), 53.4, 50.3, 47.2, 38.9 (d,  $J_{C-F} = 24.8$ Hz), 32.8, 28.7, 23.0, 21.5, 20.3; 元素分析  $C_{20}H_{28}F_2N_2O \cdot C_7H_8O_3S$  计算值为 C 62.05; H 6.94; N 5.36; F 7.27; S 6.14; 实测值为 C 61.85; H 7.03; N 5.32; F 7.21; S 6.34, 分子量为 522.66。

标题	图例	角度 $\theta^\circ$	d 值 埃	强度 计数	强度 %
d=14.04179		6.289	14.04179	158	2.9
d=10.58016		8.35	10.58016	5533	100
d=9.49601		9.305	9.49601	584	10.6
d=9.29045		9.512	9.29045	396	7.2
d=7.94430		11.128	7.9443	508	9.2
d=7.73290		11.434	7.7329	241	4.4
d=7.30641		12.103	7.30641	507	9.2
d=7.06253		12.523	7.06253	108	2
d=6.81235		12.985	6.81235	166	3
d=6.60181		13.401	6.60181	977	17.7
d=6.20605		14.26	6.20605	104	1.9
d=5.94020		14.901	5.9402	266	4.8
d=5.75800		15.376	5.758	379	6.8
d=5.66127		15.64	5.66127	267	4.8
d=5.55295		15.947	5.55295	230	4.2
d=5.31030		16.681	5.3103	3188	57.6
d=4.89868		18.094	4.89868	616	11.1
d=4.78866		18.513	4.78866	630	11.4
d=4.64380		19.096	4.6438	2038	36.8
d=4.52966		19.582	4.52966	711	12.9
d=4.31232		20.579	4.31232	1045	18.9
d=4.12213		21.54	4.12213	1823	32.9
d=3.99927		22.21	3.99927	2169	39.2
d=3.89440		22.816	3.8944	320	5.8
d=3.79457		23.424	3.79457	279	5
d=3.74079		23.766	3.74079	719	13
d=3.67975		24.166	3.67975	287	5.2
d=3.57685		24.872	3.57685	767	13.9
d=3.49127		25.492	3.49127	423	7.6
d=3.42060		26.028	3.4206	723	13.1
d=3.28099		27.156	3.28099	432	7.8
d=3.17747		28.059	3.17747	245	4.4
d=3.10497		28.728	3.10497	279	5
d=3.04108		29.345	3.04108	251	4.5
d=2.93897		30.388	2.93897	275	5
d=2.91555		30.639	2.91555	240	4.3
d=2.88300		30.993	2.883	170	3.1
d=2.82775		31.614	2.82775	153	2.8
d=2.77843		32.191	2.77843	128	2.3
d=2.73208		32.752	2.73208	260	4.7
d=2.65861		33.684	2.65861	167	3
d=2.60906		34.343	2.60906	170	3.1
d=2.54088		35.294	2.54088	205	3.7
d=2.48301		36.145	2.48301	173	3.1
d=2.41051		37.271	2.41051	126	2.3
d=2.38225		37.73	2.38225	110	2
d=2.33660		38.496	2.3366	105	1.9
d=2.27937		39.502	2.27937	82	1.5

图 1

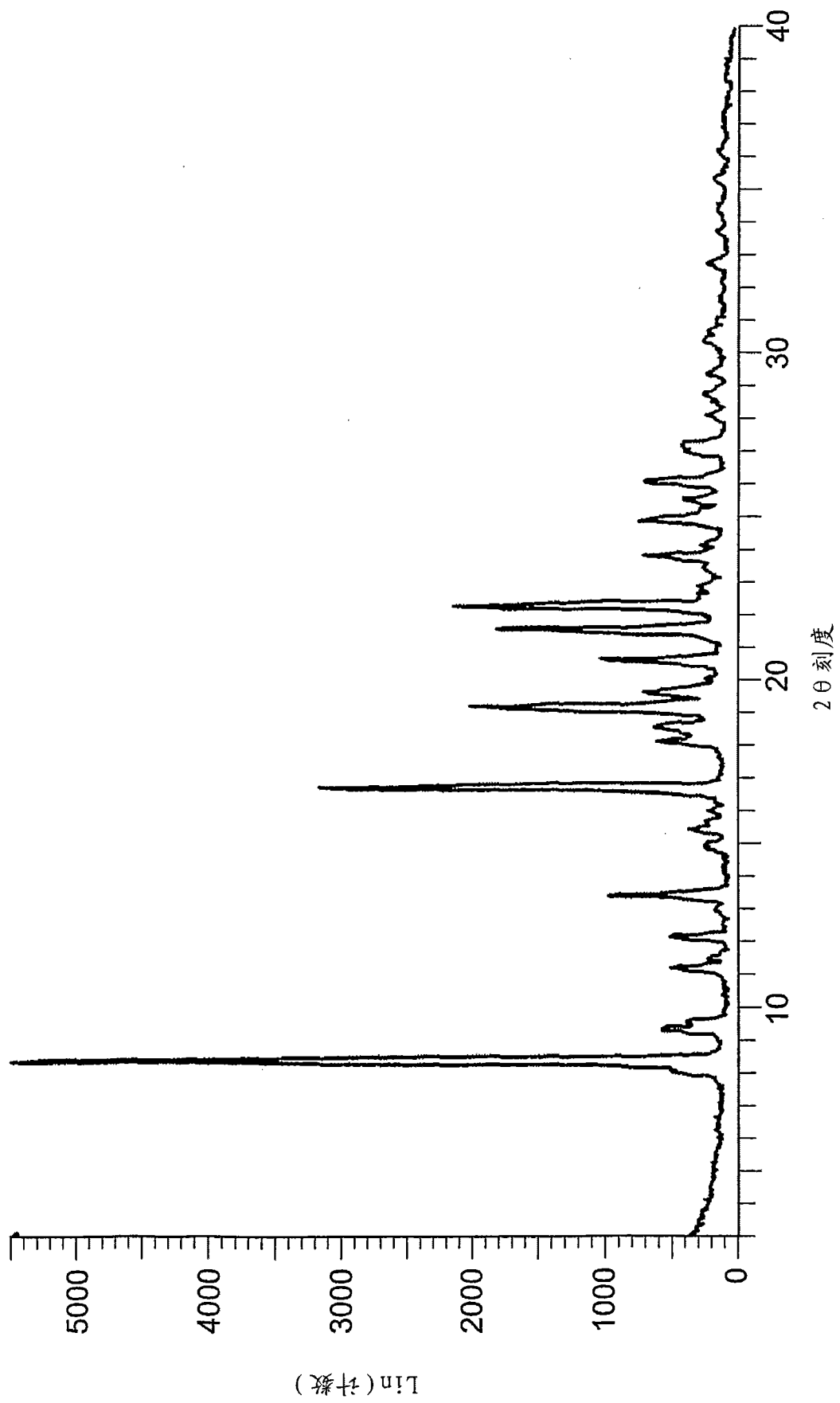


图 2A

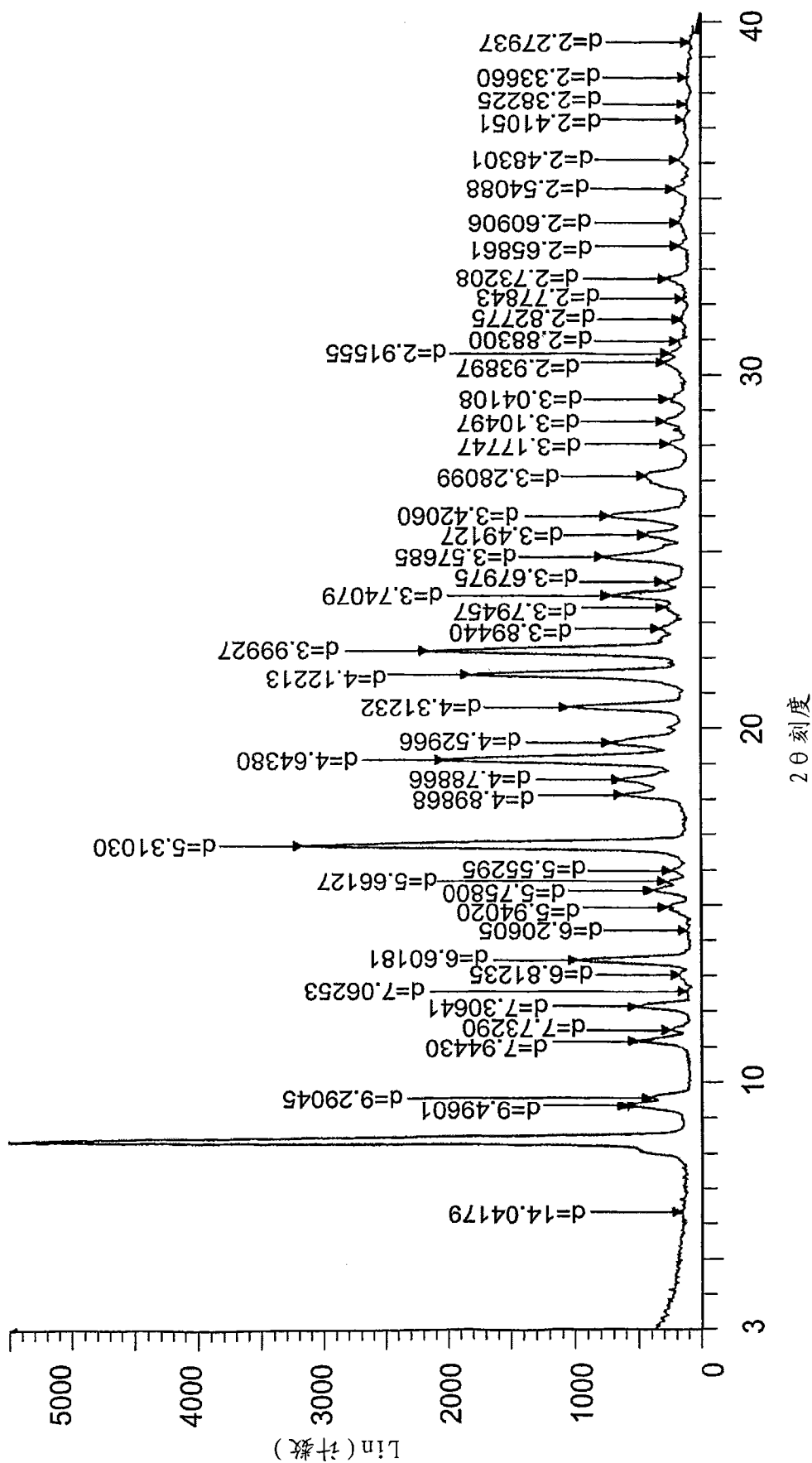


图 B2

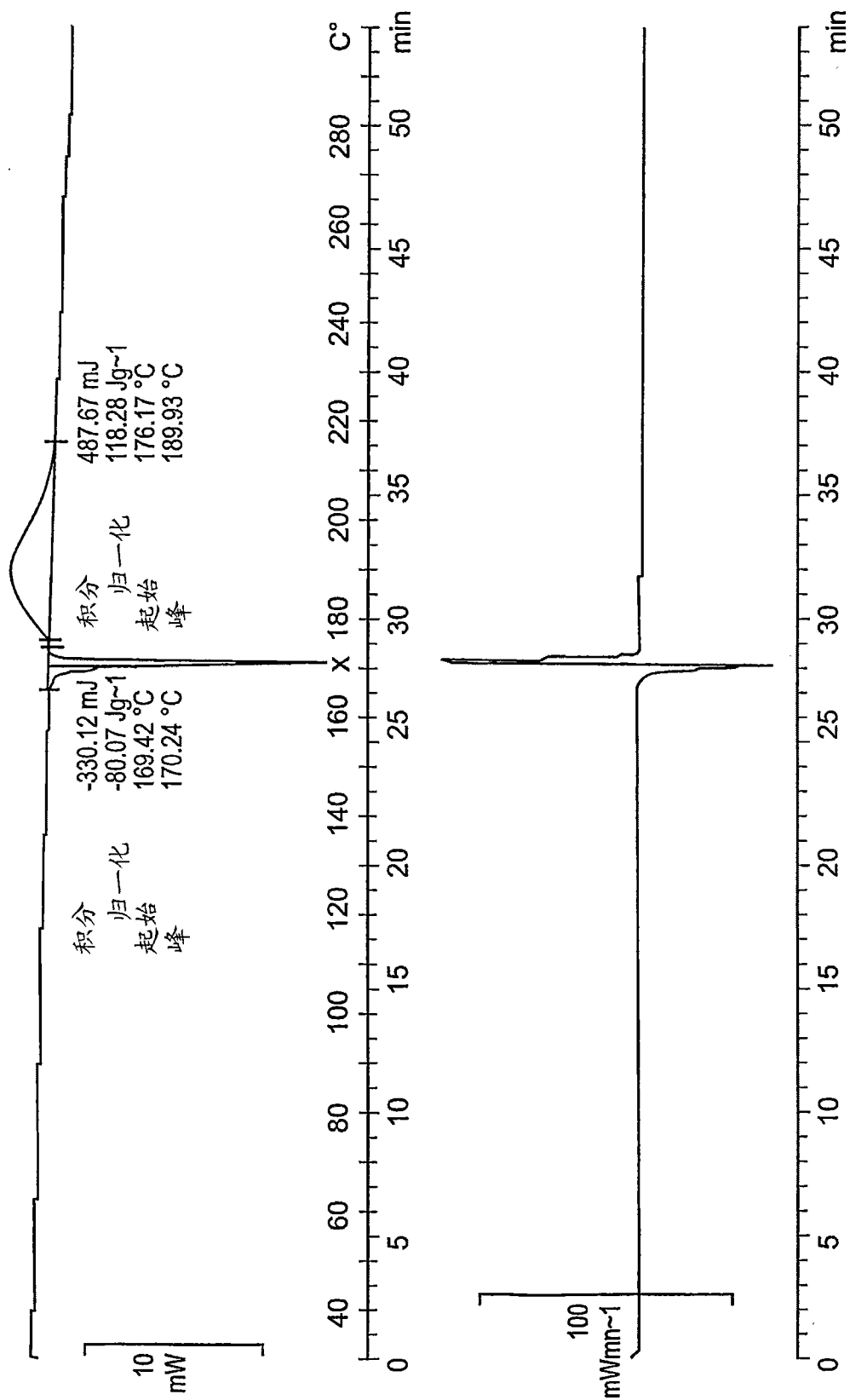


图 3

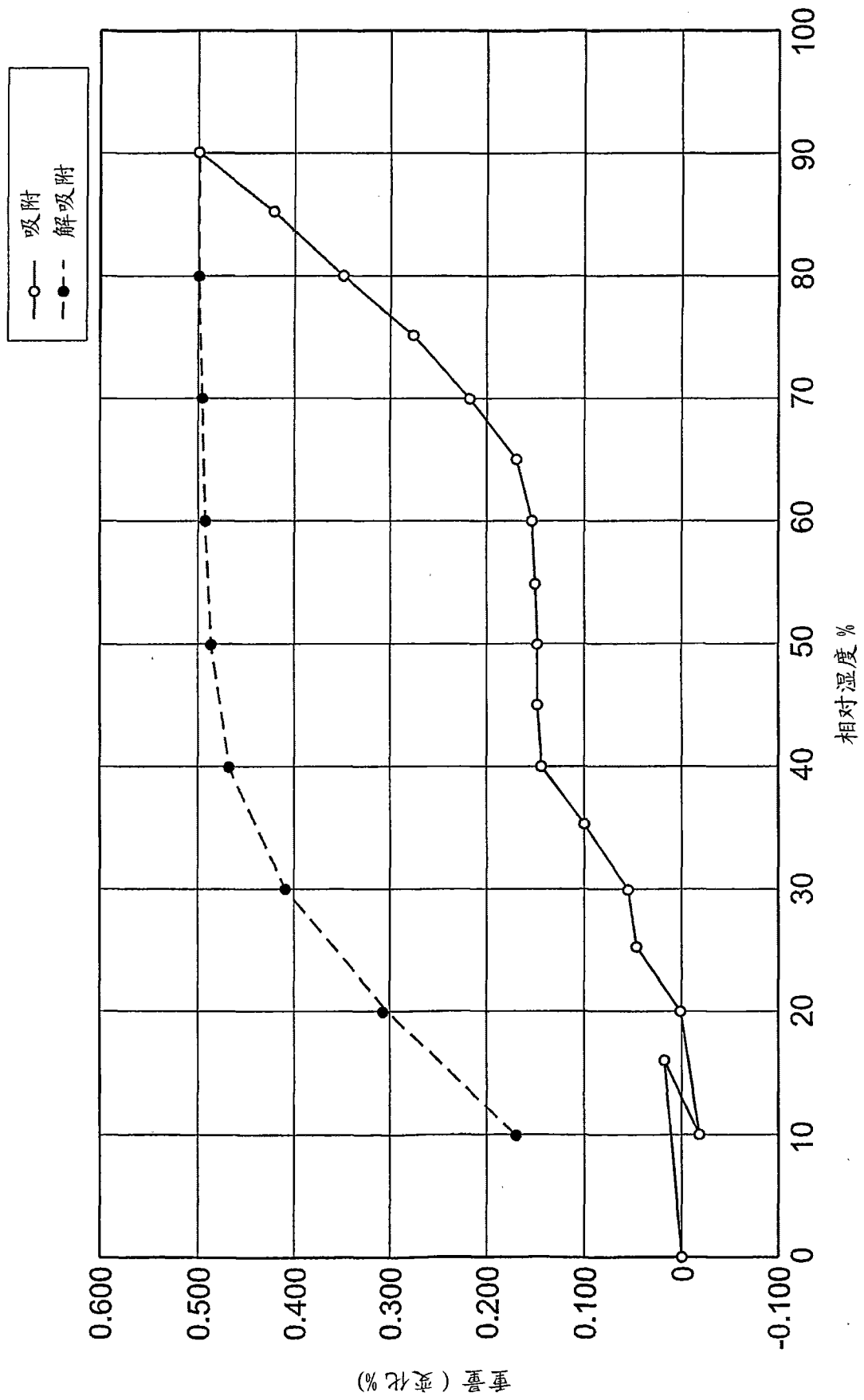


图 4

## VTI 水分吸附数据

文件名 03282006.VIsh  
 实验 分步等温  
 操作者 ac  
 实验 ID 03282006  
 被吸附物 Water  
 样品批号 # 00110012-57-3  
 标注  
  
 干燥温度 25 °C  
 加热速率 1 °C/min  
 最长干燥时间 120 min  
 平衡标准 5.00 min 内 0.0010wt%  
 实验温度 25 °C  
 最长实验时间 120 min  
 平衡标准 0.0010 wt % in 5.00 min  
 RH 分步 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 50, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 80, 70, 50, 50,40,30,20, 10  
 数据记录间隔 1.00 min 或 0.0100 wt%  
 实验始于 03/28/2006  
 运行始于 13:23:56

运行时间 min	重量 mg	重量 % chg	压强 torr	温度 °C	RH
197.9	17.1719	0.000	0.03	25.38	0.14
238.4	17.1750	0.018	4.14	25.14	17.29
300.8	17.1691	-0.016	2.45	25.14	10.21
330.6	17.1710	-0.005	3.58	25.22	14.87
350.4	17.1724	0.003	4.77	25.19	19.85
472.0	17.1801	0.048	6.05	25.16	25.22
493.0	17.1816	0.057	7.20	25.20	29.94
614.5	17.1892	0.101	8.41	25.11	35.14
736.0	17.1965	0.143	9.52	25.11	39.78
785.3	17.1973	0.148	10.75	25.13	44.87
816.6	17.1975	0.149	11.98	25.18	49.84
845.6	17.1977	0.150	13.12	25.12	54.78
885.8	17.1981	0.153	14.32	25.11	59.84
954.2	17.2008	0.168	15.57	25.18	64.79
1076.3	17.2092	0.217	16.73	25.13	69.83
1198.4	17.2193	0.276	17.99	25.14	75.04
1320.6	17.2316	0.348	19.17	25.15	79.90
1442.8	17.2443	0.422	20.55	25.23	85.26
1565.4	17.2573	0.497	21.57	25.16	89.83
1687.5	17.2572	0.497	19.14	25.15	79.80
1737.6	17.2570	0.495	16.79	25.17	69.88
1799.7	17.2567	0.494	14.41	25.14	60.13
1917.9	17.2555	0.487	12.05	25.20	50.09
2042.5	17.2523	0.468	9.63	25.12	40.22
2169.6	17.2424	0.411	7.23	25.12	30.18
2303.2	17.2248	0.308	4.85	25.12	20.24
2433.0	17.2015	0.173	2.44	25.11	10.19

图 5