



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101031548 B

(45) 授权公告日 2011.04.06

(21) 申请号 200580032649.0

(22) 申请日 2005.09.26

(30) 优先权数据

60/614,014 2004.09.27 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.03.27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/034376 2005.09.26

(87) PCT申请的公布数据

WO2006/036874 EN 2006.04.06

(73) 专利权人 阿卡蒂亚药品公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 迈克尔·蒂格森 纳塔利·施林格

博-拉格纳·托尔夫

弗里茨·布拉特尔

约尔格·贝格豪森

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 武晶晶 郑霞

(51) Int. Cl.

C07D 211/58 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2004/064738 A2, 2004.08.05, 说明书第 28 页第 118 段.

审查员 吴昊

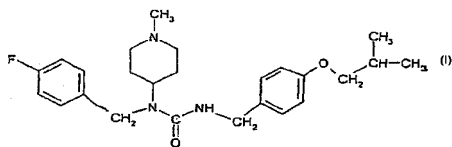
权利要求书 3 页 说明书 34 页 附图 5 页

(54) 发明名称

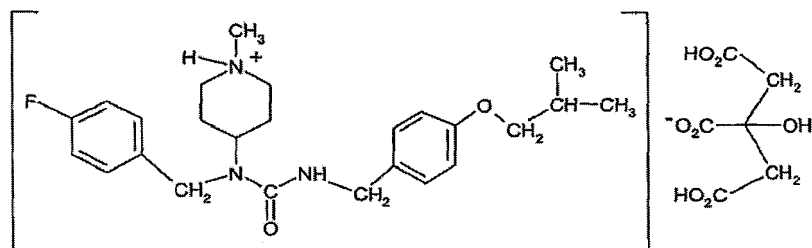
N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的盐及其制备

(57) 摘要

本发明公开了式 (I) 所示的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的盐, 该盐包括柠檬酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐和乙二磺酸盐。



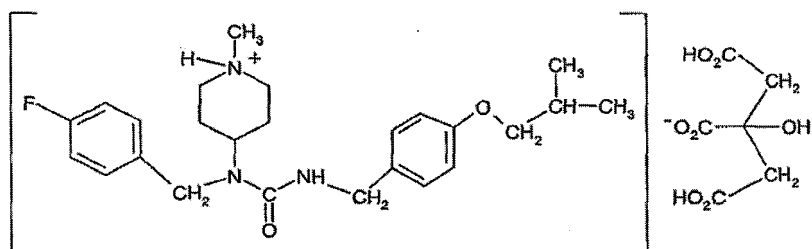
1. 具有式 IV 的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的柠檬酸盐的晶型：



(IV),

其具有基本上如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图。

2. 具有式 IV 的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的柠檬酸盐的晶型：

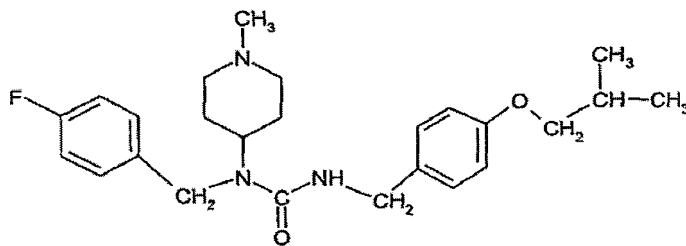


(IV),

其显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰：约 31.8Å、约 15.9Å、约 7.9Å、约 7.0Å、约 6.9Å、约 6.3Å、约 5.96Å、约 5.83Å、约 5.23Å、约 4.94Å、约 4.89Å、约 4.68Å、约 4.56Å、约 4.17Å、约 4.05Å、约 3.95Å、约 3.91Å、约 3.79Å、约 3.70Å、约 3.62Å、约 3.49Å、约 3.13Å、约 2.99Å、和约 2.89Å。

3. 制备权利要求 1 或 2 所述的晶型的方法，其包括：

a) 在有机溶剂中形成式 I 化合物的溶液：



(I);

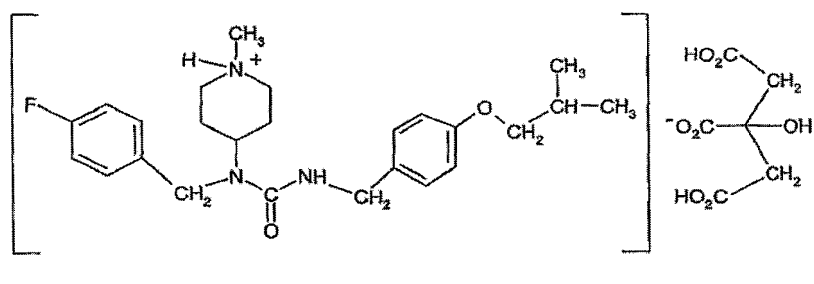
b) 向所述溶液中加入柠檬酸；以及

c) 分离所述晶型。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其中所述分离包括从在步骤 b) 后形成的悬浮液中分离所述晶型。

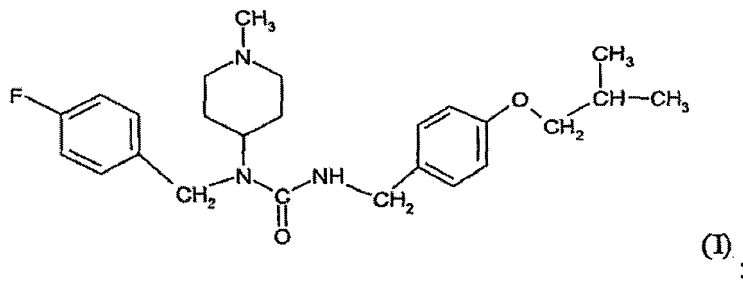
5. 如权利要求 3 所述的方法，其中所述分离包括通过选自冷却、去除溶剂或加入非溶剂的一种或多种方法从在步骤 b) 后形成的溶液中沉淀所述晶型。

6. 由如下方法产生的式 IV 所示的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的柠檬酸盐的晶型，



所述方法包括：

a) 在有机溶剂中形成所述式 I 化合物的溶液：



b) 向所述溶液中加入柠檬酸；以及

c) 分离所述晶型，

其中所述晶型具有基本上如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图。

7. 药物组合物，其包含一种或多种权利要求 1 或 2 所述的晶型和药物可接受的载体。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合物，其中所述组合物为固体剂型。

9. 如权利要求 8 所述的药物组合物，其中所述固体剂型适于口服给药。

10. 如权利要求 9 所述的药物组合物，其中所述晶型的量为约 1 至 100mg。

11. 权利要求 1 或 2 所述的晶型在制备用于抑制单胺受体活性的药物中的用途。

12. 权利要求 1 或 2 所述的晶型在制备用于治疗神经精神疾病的药物中的用途。

13. 如权利要求 12 所述的用途，其中所述神经精神疾病选自精神病、精神分裂症、分裂情感性障碍、躁狂症、精神病性抑郁症、情感障碍、痴呆、焦虑症、睡眠障碍、食欲障碍、双相性精神障碍、高血压继发的精神病、偏头痛、血管痉挛、局部缺血、运动性抽搐、震颤、精神运动性迟缓、运动徐缓以及精神性疼痛。

14. 权利要求 1 或 2 所述的晶型在制备用于治疗神经退行性疾病的药物中的用途。

15. 如权利要求 14 所述的用途，其中所述神经退行性疾病选自帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、阿耳茨海默病、脊髓小脑萎缩症、图雷特氏综合征、弗里德赖希共济失调、马查多-约瑟夫病、路易体痴呆、肌张力障碍、进行性核上性麻痹和额颞叶痴呆。

16. 权利要求 1 或 2 所述的晶型在制备用于治疗与多巴胺能疗法相关的运动障碍的药物中的用途。

17. 权利要求 1 或 2 所述的晶型在制备用于治疗与多巴胺能疗法相关的肌张力障碍、肌阵挛或震颤的药物中的用途。

18. 权利要求 1 或 2 所述的晶型在制备用于治疗血栓形成性疾病状态的药物中的用途。

19. 如权利要求 18 所述的用途，其中所述血栓形成性疾病状态选自心肌梗塞、血栓形成性卒中、缺血性卒中、特发性血小板减少性紫癜、血栓性血小板减少性紫癜、外周血管疾

病和雷诺氏病。

N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲的盐及其制备

[0001] 发明背景

[0002] 发明领域

[0003] 本发明涉及医药和化学领域。更特别地,本发明涉及 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲、其盐以及它们的合成和用途。

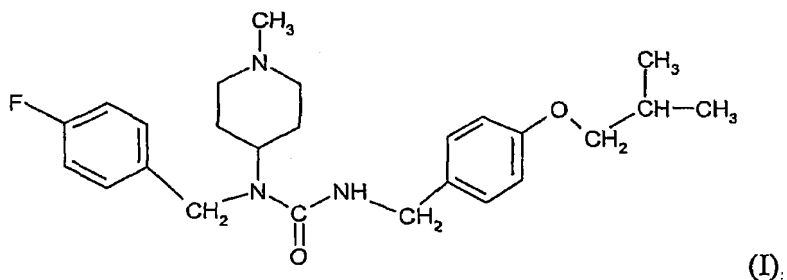
[0004] 相关技术说明

[0005] WO 01/66521 描述了 N- 氮杂环烷基-N- 芳烷基脲和羧酸酰胺,其组成了一类能有效抑制单胺受体活性的新化合物,该单胺受体包括 5-HT_{2A} 亚类的 5- 羟色胺受体。可应用这类化合物的疾病状态的实例包括,但不限于神经精神疾病,如精神分裂症和相关的特发性精神病,抑郁,焦虑,睡眠障碍,食欲障碍,情感障碍,如重症抑郁、双相性精神障碍、具有精神病特征的抑郁以及图雷特氏综合征。其它有益的治疗可以是药物诱导的精神病和帕金森氏病的副作用以及神经退行性病症继发的精神病,该神经退行性病症例如阿尔茨海默病或亨廷顿舞蹈病,高血压,偏头痛,血管痉挛,局部缺血以及对多种血栓形成性疾病状态的初始治疗(primary treatment)和二级预防(secondary treatment),该血栓形成性疾病状态包括心肌梗塞、血栓性卒中或缺血性卒中、特发性和血栓性血小板减少性紫癜和外周血管疾病。

[0006] 发明概述

[0007] 本文公开的一实施方案包括式 I 所示的 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲的盐,

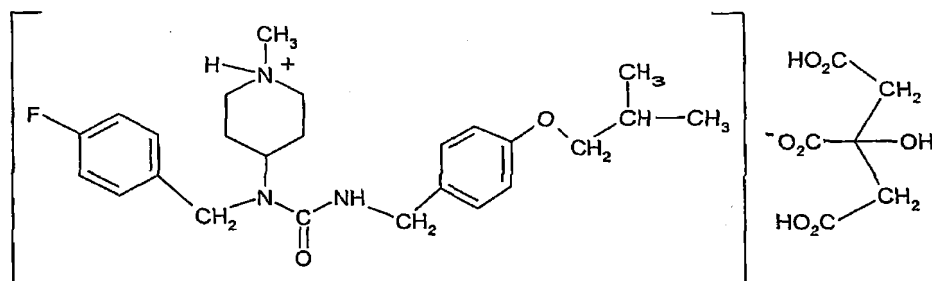
[0008]



[0009] 该盐包含阴离子,该阴离子选自磷酸盐、硫酸盐、硝酸盐、二磷酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、克拉维酸盐、异硫代硫酸盐、硼酸盐、卤化物、硝酸盐、醋酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、扁桃酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、油酸盐、草酸盐、抗坏血酸盐、烟酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、单宁酸盐、甲苯磺酸盐、戊酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2- 乙烷二磺酸盐和萘磺酸盐。在某些实施方案中,所述阴离子选自柠檬酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐和乙二磺酸盐。在一实施方案中,当所述阴离子选自柠檬酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、

磷酸盐、琥珀酸盐和硫酸盐时,化学计量为 1:1,以及当所述阴离子选自乙二磺酸盐和延胡索酸盐时,化学计量为 2:1。在一实施方案中,所述盐是式 IV 所示的柠檬酸盐,

[0010]

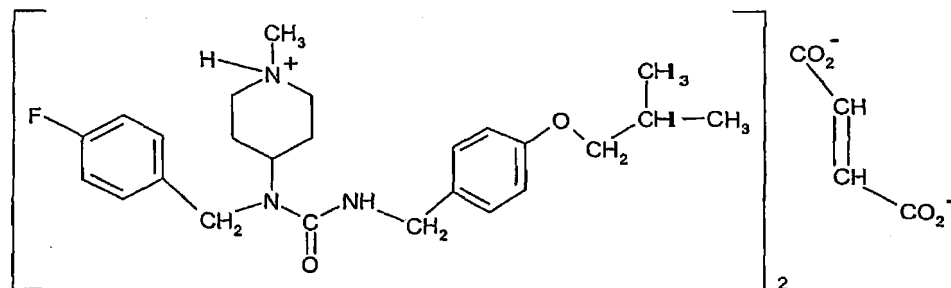


(IV)。

[0011] 一实施方案中,该柠檬酸盐显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰:约 $31.8\text{\AA}$ 、约 $15.9\text{\AA}$ 、约 $7.9\text{\AA}$ 、约 $6.3\text{\AA}$ 、约 $5.96\text{\AA}$ 、约 $5.23\text{\AA}$ 和约 $4.68\text{\AA}$ 。

[0012] 在另一实施方案中,所述盐是式 V 所示的延胡索酸盐,

[0013]

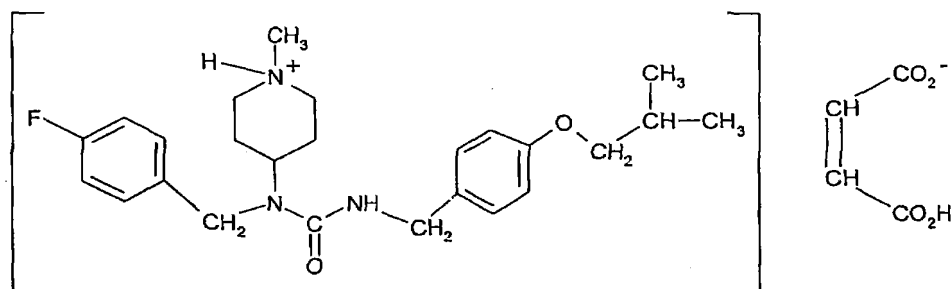


(V)。

[0014] 在一实施方案中,该延胡索酸盐显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰:约 $21.7\text{\AA}$ 、约 $18.3\text{\AA}$ 、约 $15.7\text{\AA}$ 、约 $14.5\text{\AA}$ 、约 $12.6\text{\AA}$ 、约 $12.3\text{\AA}$ 、约 $10.9\text{\AA}$ 、约 $5.52\text{\AA}$ 、约 $4.72\text{\AA}$ 和约 $4.47\text{\AA}$ 。在另一实施方案中,该延胡索酸盐显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰:约 $18.4\text{\AA}$ 、约 $15.7\text{\AA}$ 、约 $12.6\text{\AA}$ 、约 $9.2\text{\AA}$ 、约 $5.50\text{\AA}$ 、约 $4.93\text{\AA}$ 、约 $4.70\text{\AA}$ 、约 $4.51\text{\AA}$ 、约 $4.17\text{\AA}$ 和约 $4.06\text{\AA}$ 。

[0015] 在一实施方案中,所述盐是式 VI 所示的马来酸盐,

[0016]



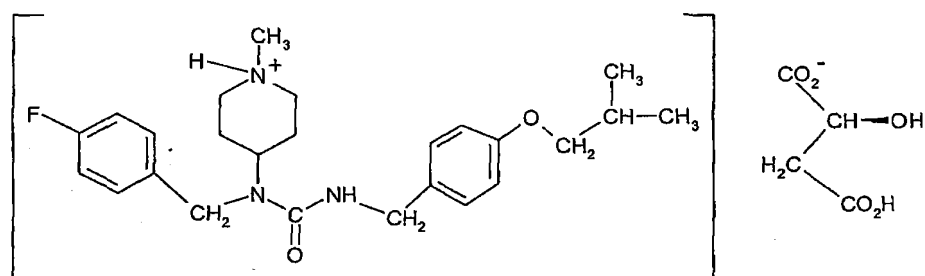
(VI)。

[0017] 在一实施方案中,该马来酸盐显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的

峰:约13.0Å、约5.71Å、约5.24Å、约4.77Å、约4.37Å和约4.19Å。

[0018] 在另一实施方案中,所述盐是式 VII 所示的苹果酸盐,

[0019]

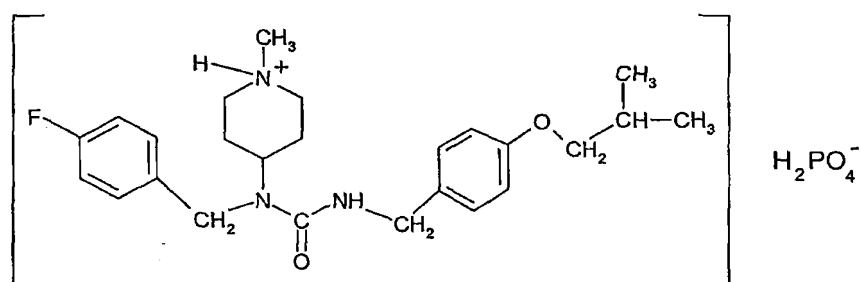


(VII)。

[0020] 在一实施方案中,所述苹果酸盐显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰:约13.1Å、约12.0Å、约5.35Å、约5.05Å、约4.83Å、约4.75Å、约4.71Å、约4.37Å、约4.29Å、约4.17Å、约4.00Å、约3.87Å和约3.83Å。

[0021] 在另一实施方案中,所述盐是式 VIII 所示的磷酸盐,

[0022]

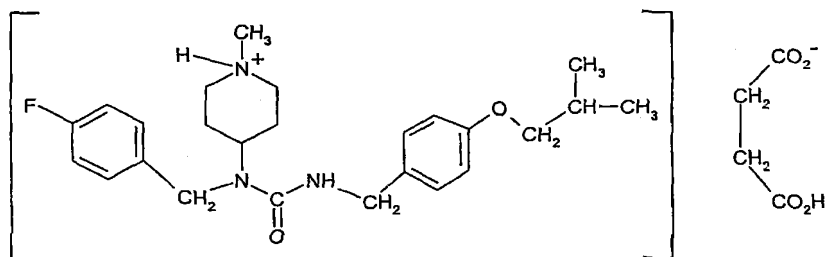


(VIII)。

[0023] 在一实施方案中,所述磷酸盐显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰:约17.3Å、约5.91Å、约4.80Å、约4.27Å、约4.14Å和约3.86Å。

[0024] 在另一实施方案中,所述盐是式 IX 所示的琥珀酸盐,

[0025]



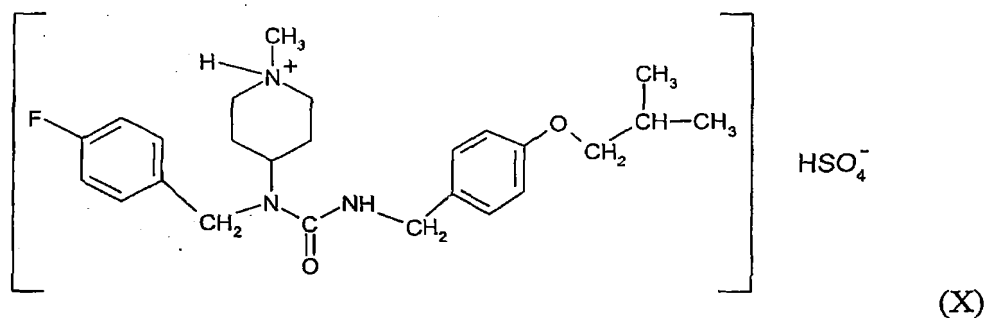
(IX)。

[0026] 在一实施方案中,所述琥珀酸盐显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值

的峰:约12.8Å、约7.6Å、约5.51Å、约5.19Å、约4.79Å、约4.16Å和约4.05Å。

[0027] 在一实施方案中,所述盐是式 X 所示的硫酸盐,

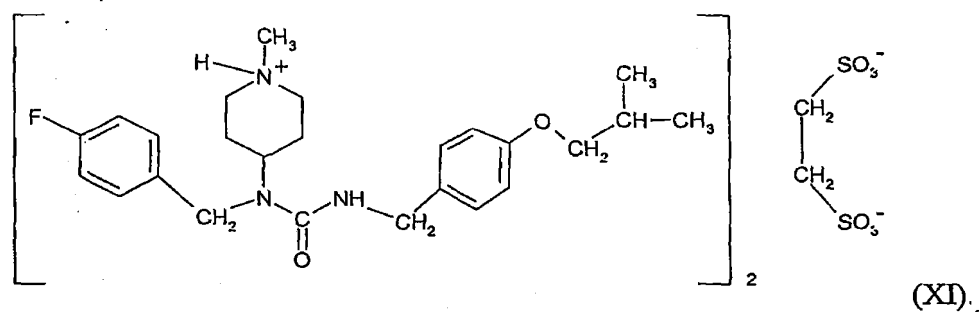
[0028]



[0029] 在一实施方案中,所述硫酸盐显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰:约17.0Å、约9.6Å、约5.49Å、约4.79Å、约4.65Å、约4.53Å、约4.30Å、约4.15Å、约4.04Å和约3.89Å。

[0030] 在另一实施方案中,所述盐是式 XI 所示的乙二磺酸盐(乙烷二磺酸盐),

[0031]



[0032] 在一实施方案中,所述乙二磺酸盐显示出 X 的射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰:约10.0Å、约6.05Å、约5.31Å、约4.97Å、约4.68Å、约4.26Å和约4.12Å。

[0033] 本文公开的另一实施方案包括制备上述盐的方法,该方法包括:

[0034] a) 在有机溶剂中形成所述式 I 化合物的溶液;

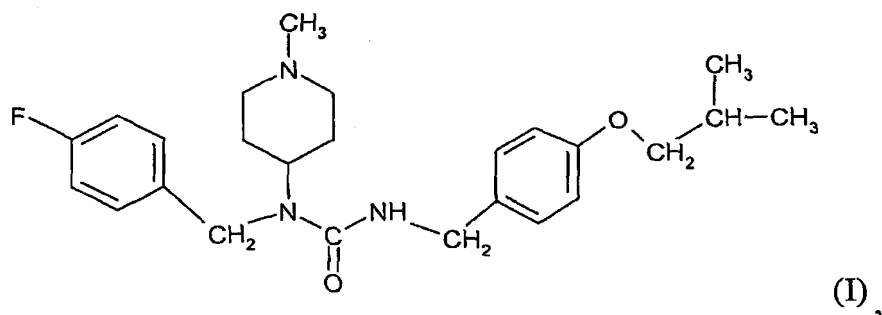
[0035] b) 向所述溶液中加入酸,该酸选自柠檬酸、延胡索酸、马来酸、L-(-)-苹果酸、磷酸、琥珀酸、硫酸或 1,2-乙烷二磺酸;以及

[0036] c) 分离所述盐。

[0037] 在一实施方案中,所述分离包括从在步骤 b) 后形成的悬浮液中分离所述盐。在另一实施方案中,所述分离包括通过选自冷却、去除溶剂或加入非溶剂的一种或多种方法从在步骤 b) 后形成的溶液中沉淀所述盐。

[0038] 本文公开的另一实施方案包括由如下方法产生的式 I 所示的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的盐,

[0039]



[0040] 该方法包括：

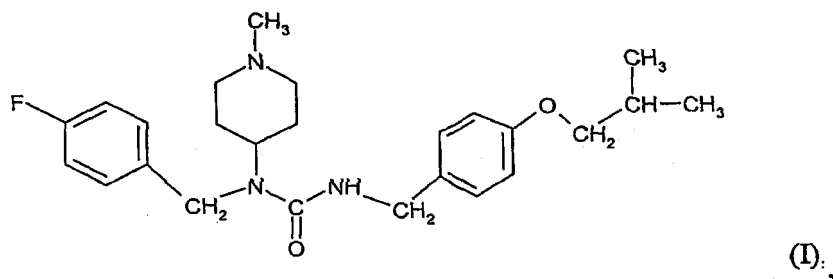
[0041] a) 在有机溶剂中形成所述式 I 化合物的溶液；

[0042] b) 向所述溶液中加入酸，该酸选自柠檬酸、延胡索酸、马来酸、L-(-)-苹果酸、磷酸、琥珀酸、硫酸或 1,2-乙烷二磺酸；以及

[0043] c) 分离所述盐。

[0044] 本文公开的另一实施方案包括药物组合物，该药物组合物包含式 I 所示的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的盐和药物可接受的载体，

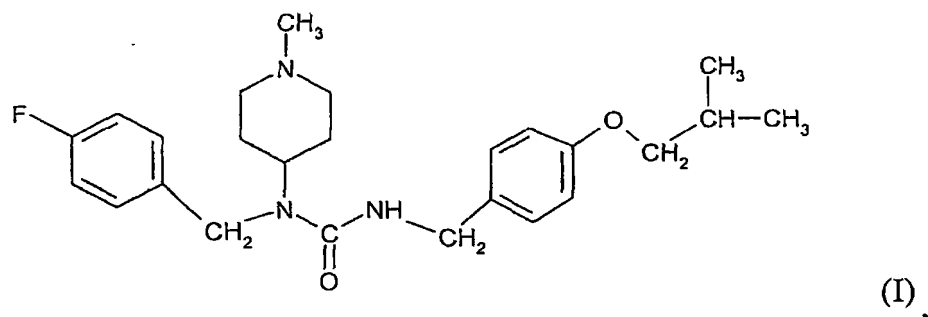
[0045]



[0046] 该盐包含阴离子，该阴离子选自磷酸盐、硫酸盐、硝酸盐、二磷酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、克拉维酸盐、异硫代硫酸盐、硼酸盐、卤化物、硝酸盐、醋酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、扁桃酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、油酸盐、草酸盐、抗坏血酸盐、烟酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、单宁酸盐、甲苯磺酸盐、戊酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-乙烷二磺酸盐和萘磺酸盐。

[0047] 本文公开的另一实施方案包括治疗神经精神疾病的方法，该方法包括将式 I 所示的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的至少一种盐对个体给药，

[0048]



[0049] 其中所述盐包含阴离子,该阴离子选自磷酸盐、硫酸盐、硝酸盐、二磷酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、克拉维酸盐、异硫代硫酸盐、硼酸盐、卤化物、硝酸盐、醋酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、扁桃酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、油酸盐、草酸盐、抗坏血酸盐、烟酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、单宁酸盐、甲苯磺酸盐、戊酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-乙烷二磺酸盐和萘磺酸盐。在一实施方案中,所述神经精神疾病选自精神病、精神分裂症、分裂情感性障碍、躁狂症、精神病性抑郁症、情感障碍、痴呆、焦虑症、睡眠障碍、食欲障碍、双相性精神障碍、高血压继发的精神病、偏头痛、血管痉挛、和局部缺血、运动性抽搐、震颤、精神运动性迟缓、运动徐缓以及神经性疼痛。

[0050] 本文公开的另一实施方案包括抑制单胺受体活性的方法,该方法包括将上述至少一种盐对个体给药。

[0051] 本文公开的另一实施方案包括治疗神经退行性疾病的方法,该方法包括将上述至少一种盐对个体给药。在某些实施方案中,所述神经退行性疾病选自帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默病、脊髓小脑萎缩症、图雷特氏综合征、弗里德赖希共济失调、马查多-约瑟夫病、路易体痴呆、肌张力障碍、进行性核上性麻痹和额颞叶痴呆。

[0052] 本文公开的另一实施方案包括治疗与多巴胺能疗法相关的运动障碍的方法,该方法包括将上述至少一种盐对个体给药。

[0053] 本文公开的另一实施方案包括治疗与多巴胺能疗法相关的肌张力障碍、肌阵挛或震颤的方法,该方法包括将上述至少一种盐对个体给药。

[0054] 本文公开的另一实施方案包括治疗血栓形成性疾病状态的方法,该方法包括将上述至少一种盐对个体给药。在某些实施方案中,该血栓形成性疾病状态选自心肌梗塞、血栓形成性或缺血性卒中、特发性和血栓性血小板减少性紫癜、外周血管疾病和雷诺氏病。

[0055] 附图简要说明

[0056] 图 1 为式 IV 化合物所示的结晶柠檬酸盐的 X 射线粉末衍射图。

[0057] 图 2 为式 V 化合物所示的 A 型结晶延胡索酸盐的 X 射线粉末衍射图。

[0058] 图 3 为式 V 化合物所示的 B 型结晶延胡索酸盐的 X 射线粉末衍射图。

[0059] 图 4 为式 VI 化合物所示的结晶马来酸盐的 X 射线粉末衍射图。

[0060] 图 5 为式 VII 化合物所示的结晶苹果酸盐的 X 射线粉末衍射图。

[0061] 图 6 为式 VIII 化合物所示的结晶磷酸盐的 X 射线粉末衍射图。

[0062] 图 7 为式 IX 化合物所示的结晶琥珀酸盐的 X 射线粉末衍射图。

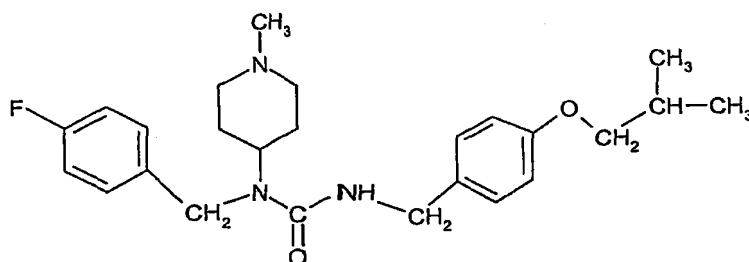
[0063] 图 8 为式 X 化合物所示的结晶硫酸盐的 X 射线粉末衍射图。

[0064] 图 9 为式 XI 化合物所示的结晶乙二磺酸盐的 X 射线粉末衍射图。

[0065] 优选实施方案的详细说明

[0066] 一种有用的 N- 氮杂环烷基 -N- 芳烷基脲是式 I 所示的 N-(4- 氟苄基) -N-(1- 甲基哌啶 -4- 基) -N'-(4-(2- 甲基丙氧基) - 苯基甲基) 脲：

[0067]

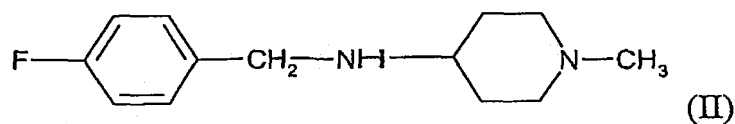


(I)

[0068] N-(4- 氟苄基) -N-(1- 甲基哌啶 -4- 基) -N'-(4-(2- 甲基丙氧基) - 苯基甲基) 脲的合成

[0069] 一实施方案是合成所述式 I 化合物的方法, 该方法包括将式 II 化合物 ((4- 氟苄基) - (1- 甲基哌啶 -4- 基) 胺)

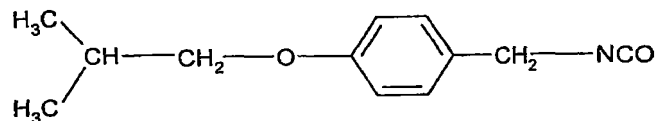
[0070]



(II)

[0071] 与式 III 化合物 (4-(2- 甲基丙氧基) 苯基甲基 - 异氰酸酯) 反应

[0072]



(III)

[0073] 在一实施方案中, 对于每当量的 4-(2- 甲基丙氧基) 苯基甲基 - 异氰酸酯, 使用约 0.9 至约 1.1 当量的 (4- 氟苄基) - (1- 甲基哌啶 -4- 基) 胺。在某些实施方案中, 从所述反应混合物中分离出所得到的式 I 化合物。在一实施方案中, 在反应后加入成盐酸。可通过去除溶剂、沉淀、或既去除溶剂又进行沉淀来分离出所形成的盐, 随后在碱性含水条件下, 通过在两相体系中的有机溶剂中溶解, 释放式 I 化合物, 并从该有机溶液中分离出式 I 化合物。在优选实施方案中, 在该反应中, 对于每当量的 4-(2- 甲基丙氧基) 苯基甲基 - 异氰酸酯, 使用 1.0 当量的 (4- 氟苄基) - (1- 甲基哌啶 -4- 基) 胺。该反应可在作为催化剂的路易酸的存在下进行, 该路易斯酸例如金属盐或更优选金属烷氧基化物。某些实例是 MgCl_2 、 FeCl_2 、 FeCl_3 、 FeBr_2 、 $\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ 、 NiCl_2 、 BCl_3 、 AlCl_3 、 BBR_3 、 TiCl_4 、 TiBr_4 、 ZrCl_4 、 BCl_3 、 $\text{Al}(\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基})_3$ 和 $\text{Ti}(\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基})_3$ 。相对于所述式 II 化合物, 催化剂的量可以是约 0.0001% 至约 5% 重量比, 优选约 0.01% 至约 3% 重量比。

[0074] 所述反应优选在惰性有机溶剂存在下进行, 该有机溶剂例如脂族醚 (如二乙醚、

甲基丙基醚、二丁基醚、乙二醇二甲醚、四氢呋喃或二噁烷)、脂族羧酸或脂族醇的酯(如,乙酸的 C₂-C₄ 烷基酯)、内酯(如,戊内酯)、卤代烃(如,二氯甲烷或三氯甲烷、四氯乙烷)、或脂族 C₃-C₈ 酮(如,丙酮、甲基丙基酮、二乙酮或甲基异丁基酮或甲基叔丁基酮)。

[0075] 所述反应温度优选约 -30°C 至约 60°C,且更优选约 5°C 至约 30°C。通过监测式 II 化合物或式 III 化合物的消耗来控制所述反应时间,所述检测或者通过在线分析或通过回收并离线分析样品来实现。

[0076] 可通过任何合适的方法实施式 I 化合物的分离,该方法包括通过减压和较低温度下蒸馏所述反应残余物来去除溶剂,该温度例如最高约 100°C,优选最高约 80°C。还可通过以下方法来进行所述分离:部分去除溶剂以增加浓度,过滤杂质、通过进一步浓缩或加入非溶剂来沉淀式 I 的固体化合物,该非溶剂例如脂肪族烃(例如,戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环己烷、甲基环己烷或水),过滤该固体并干燥。可通过诸如蒸馏或色谱法等公知的方法纯化所分离的式 I 化合物。

[0077] 发现在所述分离前除去诸如形成的副产物等杂质是产生高纯度的所述式 I 化合物的便利途径。还发现通过形成脲的盐可有效改进所述纯化,该盐可作为结晶化合物被沉淀并从溶剂中重结晶以除去杂质。然后通过将该盐溶于水中,加入碱并用有机溶剂萃取该脲来释放出式 I 所示的游离的脲。可在通过蒸馏除去该溶剂之前,任选在减压蒸馏之前,用水和氯化钠水溶液洗涤该有机溶液。可通过将其沉淀或溶于随后使用的两相体系中的水中,用此方法除去杂质。当希望所述盐沉淀以便易于通过过滤或离心来分离时,可实施除去部分有机溶剂并加入新鲜的溶剂。具有低的盐溶解性的合适溶剂是非质子有机溶剂,如烃、卤代烃、醚、酮、羧酸酯和内酯、乙腈、以及具有至少 3 个碳原子的醇。

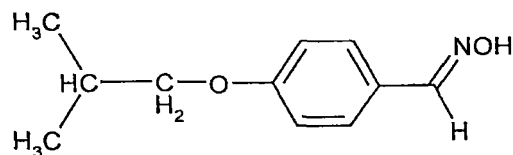
[0078] 可通过公知的和类似的方法获得用于上述反应的起始材料。具体地,可通过在金属氢化物存在下,N-甲基哌啶-4-酮与 4-氟苄胺的反应获得式 II 化合物,例如根据如下方案:

[0079]



[0080] 可通过如下方法制备式 III 化合物,将 4-羟基苯甲醛与异丁基卤化物(例如,异丁基溴)反应以形成 4-异丁氧基苯甲醛,可用羟胺将该 4-异丁氧基苯甲醛转化为醛肟形式:

[0081]



[0082] 可用钯催化剂将该肟催化氢化为相应的 4-异丁氧基苄胺,可通过与光气的反应,由该 4-异丁氧基苄胺得到式 III 的异氰酸酯。

[0083] N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)

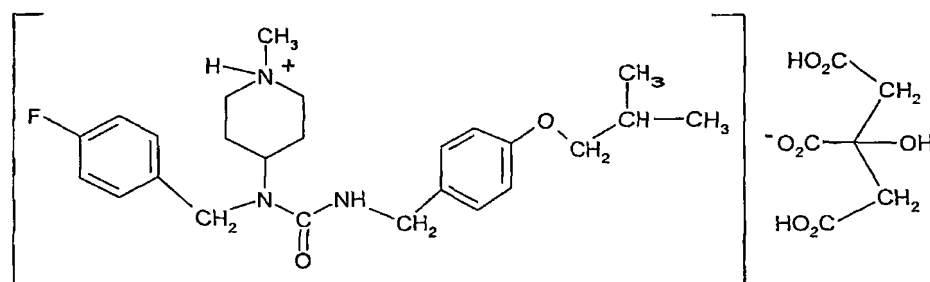
脲的盐

[0084] 某些实施方案为 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲的盐, 该盐包含阴离子, 该阴离子选自磷酸盐、硫酸盐、硝酸盐、二磷酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、克拉维酸盐、异硫代硫酸盐、硼酸盐、卤化物、硝酸盐、醋酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、扁桃酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、油酸盐、草酸盐、抗坏血酸盐、烟酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、单宁酸盐、甲苯磺酸盐、戊酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2- 乙烷二磺酸盐或萘磺酸盐。

[0085] 所述盐可能以结晶固体形式得到。当所述阴离子为柠檬酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐或硫酸盐时, 所述盐具有 1:1 化学计量。所述乙二磺酸盐显示游离碱与酸的化学计量为 2:1, 并且所述延胡索酸盐也推测具有 2:1 化学计量。在某些实施方案中, 所述盐可形成水合物或其它溶剂化物。具体地, 发现苹果酸盐和琥珀酸盐可形成水合物。在某些实施方案中, 提供了所述盐的多种多晶型物。在某些实施方案中, 所述盐为无定形的。

[0086] 在一实施方案中, 所述盐是式 IV 所示的柠檬酸盐,

[0087]

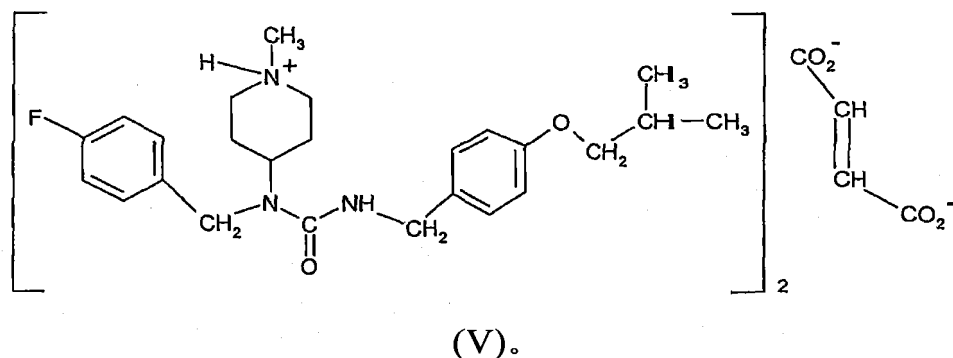


(IV)。

[0088] 一实施方案提供了式 IV 所示的柠檬酸盐的晶形, 该晶形显示图 1 中描述的 X 射线粉末衍射图; 下文中称为结晶柠檬酸盐。具体地, 该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值 (Å) 表示的特征峰: 31.8(vs)、15.9(m)、7.9(m)、6.9(w)、6.3(m)、5.96(m)、5.83(w)、5.23(m)、4.68(m)、4.56(m)、4.17(m)、4.05(w)、3.95(m)、3.91(m)、3.79(w)、3.49(w) 和 3.13(w)。本文所用的括号内的缩写具有如下含义: (vs) = 非常高强度、(s) = 高强度、(m) = 中强度、(w) = 弱强度和 (vw) = 非常弱强度。在多种实施方案中, 结晶柠檬酸盐以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量存在, 并且剩余物是式 I 化合物的其它盐或晶形 (包括水合物和溶剂化物) 和 / 或无定形形式。

[0089] 另一实施方案中是式 V 所示的延胡索酸盐,

[0090]



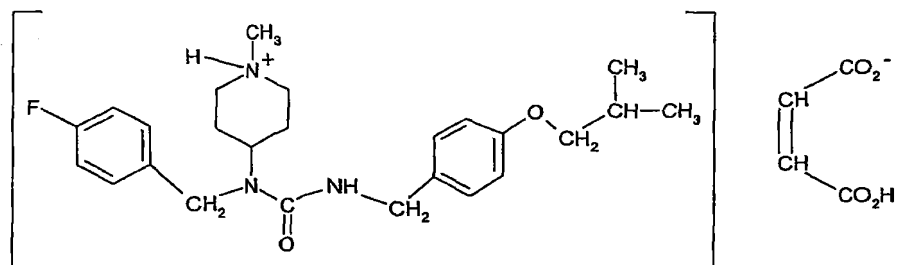
[0091] 一实施方案提供了式 V 所示的延胡索酸盐的晶形, 该晶形显示图 2 中描述的 X 射线粉末衍射图; 下文中称为 A 型结晶延胡索酸盐。具体地, 该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值 ($\text{\AA}$) 表示的特征峰: 21.7(m)、18.3(s)、15.7(s)、14.5(s)、12.6(s)、12.3(m)、10.9(w)、9.1(w)、6.8(w)、6.40(w)、5.87(w)、5.52(m)、5.26(m)、5.12(w)、4.72(s)、4.66(s)、4.51(m)、4.47(s)、4.24(m)、3.64(m)。在多种实施方案中, A 型结晶延胡索酸盐以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量存在, 并且剩余物是式 I 化合物的其它盐或晶形 (包括水合物和溶剂化物) 和 / 或无定形形式。

[0092] A 型结晶延胡索酸盐还可以与无定形形式和 / 或与 B 型结晶延胡索酸盐存在于混合物中。B 型结晶延胡索酸盐显示图 3 中描述的 X 射线粉末衍射图。具体地, 该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值 ($\text{\AA}$) 表示的特征峰: 18.4(vs)、15.7(vs)、12.6(vs)、10.0(w)、9.2(m)、6.8(m)、6.37(m)、6.12(m)、5.68(m)、5.50(vs)、5.13(m)、4.93(s)、4.70(s)、4.51(s)、4.39(m)、4.30(m)、4.17(s)、4.06(s)、3.88(m)、3.81(w)、3.66(m)、3.64(m)、3.42(m)。在多种实施方案中, B 型结晶延胡索酸盐以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量存在, 并且剩余物是式 I 化合物的其它盐或晶形 (包括水合物和溶剂化物) 和 / 或无定形形式。

[0093] 可通过快速结晶操作, 并在将悬浮液从约 60°C 冷却至 23±2°C 或以下后的短时间内回收固体, 得到 A 型结晶延胡索酸盐, 在所述快速结晶操作中采用约 10-100°C 每小时的冷却速率, 更优选约 30-60°C 每小时。可通过较慢的结晶操作以及随后搅拌所得到的悬浮液得到 B 型结晶延胡索酸盐, 在所述较慢的结晶操作中采用 1-60°C 每小时的冷却速率, 更优选 5-20°C 每小时, 所述的随后搅拌为在 5°C 至 40°C 的温度下将所得到的悬浮液搅拌至少一小时, 但最多 60 小时, 更优选在 23±2°C 下搅拌约 24 小时。

[0094] 另一实施方案是式 VI 所示的马来酸盐,

[0095]

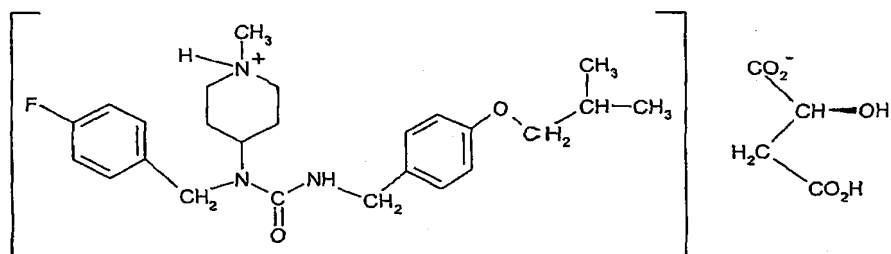


(VI)。

[0096] 一实施方案提供了式 VI 所示的马来酸盐的晶形, 该晶形显示图 4 中描述的 X 射线粉末衍射图; 下文中称为结晶马来酸盐。具体地, 该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值 ($\text{\AA}$) 表示的特征峰: 17.1 (w)、13.0 (vs)、10.0 (w)、8.6 (w)、7.9 (w)、5.71 (vs)、5.24 (m)、4.98 (m)、4.86 (w)、4.77 (m)、4.70 (w)、4.37 (m)、4.29 (w)、4.19 (vs)、3.92 (w)、3.76 (w)、3.67 (w)、3.62 (m)、3.52 (w)、3.38 (m)、3.27 (m)、3.05 (m)。在多种实施方案中, 结晶马来酸盐以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量存在, 并且剩余物是式 I 化合物的其它盐或晶形 (包括水合物和溶剂化物) 和 / 或无定形形式。

[0097] 另一实施方案是式 VII 所示的苹果酸盐,

[0098]

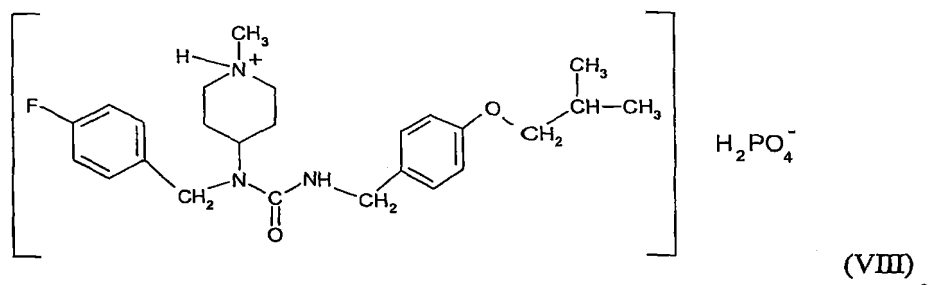


[0099] (VII)。

[0100] 一实施方案提供了式 VII 所示的苹果酸盐的晶形, 该晶形显示图 5 中描述的 X 射线粉末衍射图; 下文中称为结晶苹果酸盐。具体地, 该 X 射线粉末衍射图显示出以如下间距值 ($\text{\AA}$) 表示的特征峰: 19.8 (m)、16.2 (w)、13.1 (vs)、12.0 (s)、7.7 (m)、7.2 (m)、6.1 (m)、5.35 (s)、5.05 (s)、4.89 (m)、4.83 (s)、4.75 (vs)、4.71 (vs)、4.63 (m)、4.55 (m)、4.37 (vs)、4.29 (vs)、4.17 (s)、4.00 (s)、3.97 (m)、3.87 (s)、3.83 (s)、3.61 (m)。不受任何特定理论的限制, 该式 VII 的苹果酸盐的晶形可能是一个半水合物。在多种实施方案中, 结晶苹果酸盐以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量存在, 并且剩余物是式 I 化合物的其它盐或晶形 (包括水合物和溶剂化物) 和 / 或无定形形式。

[0101] 另一实施方案是式 VIII 所示的磷酸盐,

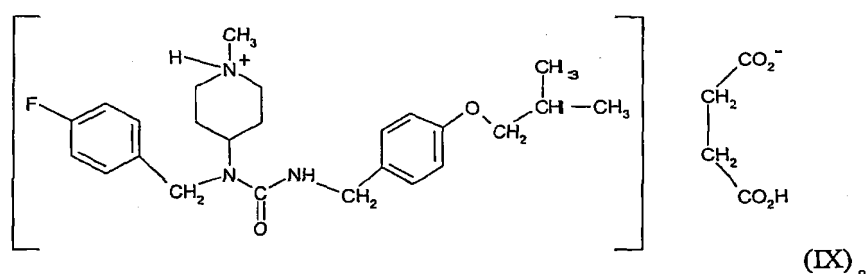
[0102]



[0103] 一实施方案提供了式 VIII 所示的磷酸盐的晶形, 该晶形显示图 6 中描述的 X 射线粉末衍射图; 下文中称为结晶磷酸盐。具体地, 该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值 ($\text{\AA}$) 表示的特征峰: 17.3(vs)、10.1(m)、8.9(m)、6.7(w)、6.5(m)、5.91(s)、5.74(m)、5.16(w)、4.93(m)、4.80(m)、4.75(w)、4.56(m)、4.27(m)、4.14(m)、3.86(m)、3.55(m)。在多种实施方案中, 结晶磷酸盐以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量存在, 并且剩余物是式 I 化合物的其它盐或晶形 (包括水合物和溶剂化物) 和 / 或无定形形式。

[0104] 另一实施方案是式 IX 所示的琥珀酸盐,

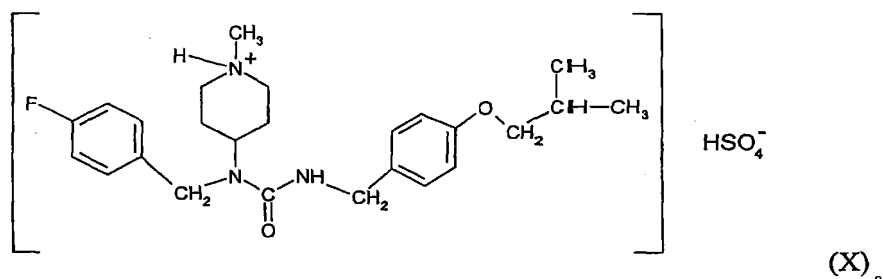
[0105]



[0106] 一实施方案提供了式 IX 所示的琥珀酸盐的晶形, 该晶形显示图 7 中描述的 X 射线粉末衍射图; 下文中称为结晶琥珀酸盐。具体地, 该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值 ($\text{\AA}$) 表示的特征峰: 12.8(vs)、8.6(w)、7.6(m)、6.4(w)、5.51(s)、5.27(w)、5.19(m)、4.79(m)、4.42(w)、4.32(m)、4.16(s)、4.05(s)、3.91(m)、3.69(w)、3.31(w)、3.27(w)、3.14(w)、2.97(w)、2.76(w)。在多种实施方案中, 结晶琥珀酸盐以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量存在, 并且剩余物是式 I 化合物的其它盐或晶形 (包括水合物和溶剂化物) 和 / 或无定形形式。

[0107] 另一实施方案是式 X 所示的硫酸盐,

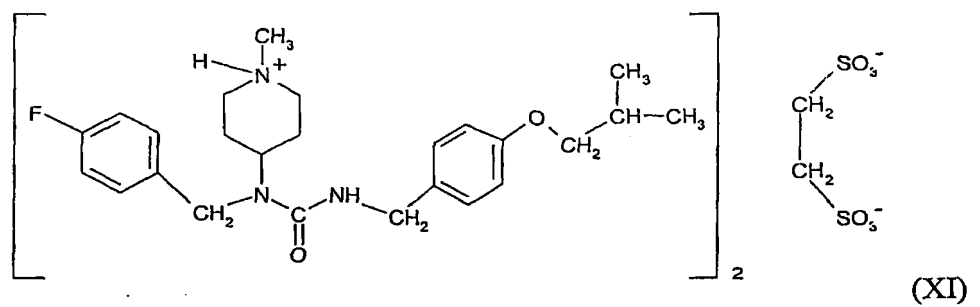
[0108]



[0109] 一实施方案提供了式 X 所示的硫酸盐的晶形, 该晶形显示图 8 中描述的 X 射线粉末衍射图; 下文中称为结晶硫酸盐。具体地, 该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值 ($\text{\AA}$) 表示的特征峰: 17.0(vs)、9.6(m)、8.3(w)、6.8(m)、6.4(m)、5.49(vs)、5.29(w)、4.79(s)、4.65(m)、4.53(s)、4.42(m)、4.30(vs)、4.18(m)、4.15(s)、4.04(m)、3.89(w)、3.60(m)、3.56(w)。在多种实施方案中, 结晶硫酸盐以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量存在, 并且剩余物是式 I 化合物的其它盐或晶形 (包括水合物和溶剂化物) 和 / 或无定形形式。

[0110] 另一实施方案是式 XI 所示的乙二磺酸盐 (乙烷二磺酸盐),

[0111]



[0112] 一实施方案提供了式 XI 所示的乙二磺酸盐的晶形, 该晶形显示图 9 中描述的 X 射线粉末衍射图; 下文中称为结晶乙二磺酸盐。具体地, 该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值 ($\text{\AA}$) 表示的特征峰: 12.1(m)、10.0(s)、9.3(m)、8.1(m)、6.6(m)、6.05(vs)、5.31(s)、5.18(m)、4.97(vs)、4.81(w)、4.68(s)、4.57(m)、4.46(m)、4.35(m)、4.26(s)、4.12(s)、3.96(m)、3.88(w)、3.75(m)、3.62(m)、3.53(w)、3.48(m)、3.42(w)、3.31(m)、3.15(w)、3.07(w)。在多种实施方案中, 结晶乙二磺酸盐以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量存在, 并且剩余物是式 I 化合物的其它盐或晶形 (包括水合物和溶剂化物) 和 / 或无定形形式。

[0113] 可通过在合适的惰性有机溶剂中, 将等量的式 I 所示的碱与酸反应来制备本文所述的式 I 化合物的盐。因此, 一实施方案为制备式 I 所示的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基) 脲的含有阴离子的盐的方法, 该阴离子选自柠檬酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐和乙二磺酸盐, 该方法包括:

[0114] a) 在有机溶剂中形成式 I 化合物的溶液;

[0115] b) 向该溶液加入合适的有机酸或无机酸; 以及

[0116] c) 从得到的悬浮液中分离式 I 化合物的盐,或通过冷却、去除溶剂、加入非溶剂或这些方法的组合来沉淀所述盐。

[0117] 合适溶剂包括但不限于烃类,如甲苯,卤代烃类,如二氯甲烷或三氯甲烷、四氯乙烷,脂族羧酸和醇的酯(乙酸的 C₂-C₄ 烷基酯)(乙酸乙酯),内酯(戊内酯),乙腈,醚类(二乙醚、甲基丙基醚、叔丁基甲基醚、二丁基醚、乙二醇二甲醚、四氢呋喃或二噁烷)、脂族 C₃-C₈ 酮(丙酮、甲基丙基酮、二乙酮或甲基异丁基酮或甲基叔丁基酮)和醇类(甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇和丁醇)。

[0118] 合适的成盐酸包括但不限于磷酸、硫酸、硝酸、二磷酸、碳酸氢盐、碳酸、克拉维酸、异硫代硫酸、硼酸、氢卤酸(例如,盐酸或氢溴酸)、硝酸和脂族或芳族羧酸或磺酸(例如,醋酸、琥珀酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、扁桃酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、延胡索酸、马来酸、油酸、草酸、抗坏血酸、烟酸、苯甲酸、甲磺酸、水杨酸、硬脂酸、单宁酸、甲苯磺酸、戊酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、2-乙烷二磺酸或萘磺酸)。

[0119] 当使用时,所述非溶剂时可以是脂族烃,如石油醚、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环戊烷、环己烷或甲基环己烷。可通过选定的盐在多种溶剂中的溶解度试验来确定其它非溶剂。

[0120] 可使用多种结晶技术来形成并分离结晶化合物,如搅拌悬浮液(相平衡)、沉淀、重结晶、溶剂蒸发、冷却以引发结晶和冷却至 -100°C(例如,低至 -30°C)。可将稀释的或饱和的溶液用于结晶,用或不用合适的成核剂来进行接种(seeding)。可通过本领域公知的结晶技术纯化得到的结晶固体。可应用最高达 100°C 的温度来形成溶液。

[0121] 可以良好的收率获得本文所述的盐。重结晶产生适用于药物组合物的纯化形式。所述盐可以多于一种的晶形存在。例如,某些盐可形成水合物或溶剂化物。

[0122] 本文所述的盐尤其适合作为药物制剂中的活性化合物或前药,以抑制单胺受体的活性,优选抑制 5-HT_{2A} 亚类的 5-羟色胺受体的活性。式 IV 所示的盐在水性体系中具有非常好的溶解性且该游离碱在生理 pH 范围内被释放,提供了高生物利用度。以本文所公开的晶形存在的式 IV 和式 XI 所示的盐具有高的贮存稳定性。对于所述盐及其制剂的制备,结晶化合物易于加工和操作。

[0123] 因此,一实施方案为药物组合物,该药物组合物包含至少一种本文所述的盐和药物可接受的载体或稀释剂。所用的该盐的量依赖于制剂类型和在给药期间需要的剂量。在口服制剂中的量可为 0.1-500mg,优选 0.5-300mg,且更优选 1-100mg。

[0124] 口服制剂可以是固体制剂,如胶囊剂、片剂、丸剂和锭剂,或液体制剂,如水性混悬剂、酏剂和糖浆剂。固体和液体制剂还包含将所述盐加入到液体或固体食物中。液体剂还包含用于诸如输注或注射等肠胃外应用的所述盐的溶液。

[0125] 可将本文所述的结晶固体盐直接用作散剂(微粉化的颗粒)、颗粒剂、混悬剂或溶液剂,或者可将其与其它药物可接受成分一起联合应用,将所述组分混和,并任选地将其充分分散,然后填充胶囊,该胶囊由诸如硬明胶或软明胶组成;压制成片剂、丸剂或锭剂,将其悬浮或溶解于载体中制备为混悬剂、酏剂及糖浆剂。压制后可应用包衣以形成丸剂。

[0126] 对于多种制剂类型,药物可接受的成分是公知的,该药物可接受的成分可例如为诸如天然的或合成的聚合物的粘合剂、赋形剂、润滑剂、表面活性剂、甜味剂和矫味剂、包衣材料、防腐剂、染料、增稠剂、佐剂、抗菌剂、抗氧化剂及多种制剂类型的载体。

[0127] 粘合剂的实例为黄芪胶、阿拉伯胶、淀粉、明胶及生物可降解聚合物,如二羧酸的

均聚酯或共聚酯、亚烷基二醇、聚亚烷基二醇和 / 或脂族羟基羧酸 ; 二羧酸的均聚酰胺或共聚酰胺, 亚烷基二胺和 / 或脂族氨基羧酸 ; 相应的聚酯 - 聚酰胺共聚物、聚酐、聚原酸酯、聚磷腈及聚碳酸酯。所述的生物可降解聚合物可以是线形的、支链形或交联形的。具体的实例为聚乙醇酸、聚乳酸和聚 d,1- 丙交酯 / 乙交酯。聚合物的其它实例为水溶性聚合物, 如聚氧亚烷基 (polyoxaalkylenes) (聚氧乙烯、聚氧丙烯及其混合聚合物, 聚丙烯酰胺及羟烷基化的聚丙烯酰胺、聚马来酸及其聚酯或其聚酰胺, 聚丙烯酸及其聚酯或其聚酰胺, 聚乙烯醇及其聚酯或其聚醚, 聚乙烯基咪唑、聚乙烯基吡咯烷酮及诸如壳聚糖等天然聚合物。

[0128] 赋形剂的实例为磷酸盐, 如磷酸二钙。

[0129] 润滑剂的实例为天然的或合成的油、脂肪、蜡或诸如硬脂酸镁等脂肪酸盐。

[0130] 表面活性剂可以是阴离子的、阴离子的、两性的或中性的。表面活性剂的实例为卵磷脂, 磷脂, 硫酸辛酯, 硫酸癸酯, 十二烷基硫酸盐, 十四烷基硫酸盐, 十六烷基硫酸盐, 十八烷基硫酸盐, 油酸钠或癸酸钠, 1- 酰基氨基乙烷 -2- 磺酸, 如 1- 辛酰基氨基乙烷 -2- 磺酸、1- 癸酰基氨基乙烷 -2- 磺酸、1- 十二烷酰基氨基乙烷 -2- 磺酸、1- 十四烷酰基氨基乙烷 -2- 磺酸、1- 十六烷酰基氨基乙烷 -2- 磺酸、1- 十八烷酰基氨基乙烷 -2- 磺酸, 牛磺胆酸及牛磺脱氧胆酸、胆汁酸及其盐, 如胆酸、脱氧胆酸及甘胆酸钠、癸酸钠或月桂酸钠、油酸钠、月桂基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、硫酸化蓖麻油和琥珀酸二辛酯磺酸钠、椰油氨基丙基甜菜碱 (cocamidopropylbetaine) 和月桂基甜菜碱、脂肪醇、胆固醇、单或二硬脂酸甘油酯、单或二油酸甘油酯、单或二棕榈酸甘油酯及聚氧乙烯硬脂酸酯。

[0131] 甜味剂的实例为蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜。

[0132] 矫味剂的实例为薄荷、冬青油或诸如樱桃味或橙味香料等水果味香料。

[0133] 包衣材料的实例为明胶、蜡、虫胶、糖或生物可降解的聚合物。

[0134] 防腐剂的实例为羟苯甲酸甲酯或羟苯甲酸丙酯、山梨酸、氯丁醇、苯酚及乙基汞硫代水杨酸钠。

[0135] 佐剂的实例为香料。

[0136] 增稠剂的实例为合成的聚合物、脂肪酸和脂肪酸盐、脂肪酸酯、及脂肪醇。

[0137] 抗氧化剂的实例为维生素, 如维生素 A、维生素 C、维生素 D 或维生素 E, 植物提取物或鱼油。

[0138] 液体载体的实例为水, 醇, 如乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇、甘油三乙酸酯及油。固体载体的实例为滑石、粘土、微晶纤维素、硅石、氧化铝等等。

[0139] 本发明所述药物制剂还可包含等渗剂, 如糖、缓冲液或氯化钠。

[0140] 还可将本文所述的盐组方为泡腾片或泡腾散剂, 其在水性环境中崩解以提供饮用溶液。

[0141] 糖浆剂或酏剂可包含本文所述的盐、作为甜味剂的蔗糖或果糖、诸如羟苯甲酸甲酯的防腐剂、染料及矫味剂。

[0142] 也可由本文所述的盐制备缓慢释放制剂, 以便与胃肠道中的体液接触时完成活性成分的控制释放, 并提供该活性成分在血浆中的基本恒定并有效的水平。为此目的, 可将所述式 IV 至 XI 化合物中任何化合物包埋在生物可降解的聚合物、水溶性聚合物或两者的混合物的聚合物基质中, 且任选含有合适的表面活性剂。在本文中包埋可指将微粒引入聚合物的基质中。还通过公知的分散或乳剂包衣技术将分散的微粒或乳化的微滴进行包裹来获

得控释制剂。

[0143] 本文所述的盐还可用于与治疗剂联合对动物给药。可使用至少一种另外的治疗剂来进行这种联合治疗,该治疗剂可另外分散或溶解在制剂中。

[0144] 本文所述的盐以及含有该盐的制剂也可与其它治疗剂联合给药,所述治疗剂有效治疗特定的疾病状态以提供联合治疗。

[0145] 在某些实施方案中,本文公开的结晶盐和药物组合物用于治疗神经精神疾病,该神经精神疾病包括精神病、精神分裂症、分裂情感性障碍、躁狂症、精神病性抑郁症、情感障碍、痴呆、焦虑症、睡眠障碍、食欲障碍、双相性精神障碍、高血压继发的精神病、偏头痛、血管痉挛、和局部缺血、运动性抽搐、震颤、精神运动性迟缓、运动徐缓以及神经性疼痛。在一实施方案中,所述盐和组合物被用于抑制单胺受体的活性,优选抑制 5-HT_{2A} 亚类的 5-羟色胺受体。

[0146] 另一实施方案是通过将本文所述的盐给药来治疗神经退行性疾病的方法,该神经退行性疾病包括帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默病、脊髓小脑萎缩症、图雷特氏综合征、弗里德赖希共济失调、马查多-约瑟夫病、路易体痴呆、肌张力障碍、进行性核上性麻痹和额颞叶痴呆。

[0147] 另一实施方案是通过将本文所述的盐给药来治疗与多巴胺能疗法相关的运动障碍的方法。

[0148] 另一实施方案是通过将本文所述的盐给药来治疗与多巴胺能疗法相关的肌张力障碍、肌阵挛或震颤的方法。

[0149] 另一实施方案是通过将本文所述的盐给药来治疗血栓形成性疾病状态的方法,该血栓形成性疾病状态包括心肌梗塞、血栓形成性或缺血性卒中、特发性和血栓性血小板减少性紫癜、外周血管疾病和雷诺氏病。

[0150] 另一实施方案是通过将本文所述的盐给药来治疗成瘾的方法,该成瘾包括酒精成瘾、类鸦片成瘾和尼古丁成瘾。

[0151] 另一实施方案是通过将本文所述的盐给药来治疗性欲降低问题或射精减少问题的方法。

[0152] 一实施方案包括将式 I 化合物向个体输送的方法,该方法包括将治疗有效量的选自式 IV、V、VI、VII、VIII、IX、X 或 XI 的盐对该个体给药。

[0153] 实施例

[0154] 实验操作

[0155] 粉末 X 射线衍射 (PXRD): 采用 CuK_α 照射,在 Philips1710 粉末 X 射线衍射仪上实施 PXRD。采用 **1.54060Å** 波长由 2θ 值计算出间距。通常,2θ 值在 ±0.1-0.2° 的误差内。因此,间距值的实验误差取决于峰位置。

[0156] 差示扫描量热法 (DSC): Perkin Elmer DSC7,在使用氮气密封的金样品盘中。加热速率为 10K/分钟。

[0157] FT-Raman 光谱: Bruker RFS100. Nd:YAG1064nm 激发,100mW 激光功率,Ge-检测器,64 次扫描,范围 25-3500cm⁻¹,分辨率 2cm⁻¹。

[0158] TG-FTIR: 用 Netzsch Thermo-Microbalance TG209 和 Bruker FTIR Spectrometer Vector22 联合进行热重量测量(带有小孔的样品盘、氮气气氛、加热速率 10K/min)。

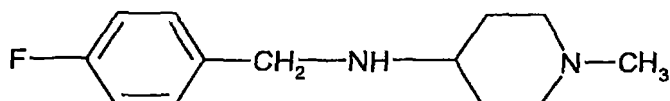
[0159] HPLC :用 HP LC1090M 进行 HPLC 测量, Column Symmetry C18, 3.0×150mm。

[0160] 溶解度 :通过向 5mg 物质中以 5 μl 分步加入双蒸馏水, 并将悬浮液超声处理 2 分钟来测定在水中的近似溶解度。测定完全溶解的量的极限值。采用搅拌水悬浮液、滤出过量的物质、并测量滤液中的物质质量来确定 20mg/1 以下的溶解度。

[0161] 实施例 1 :N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶 -4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲的制备

[0162] a) 制备

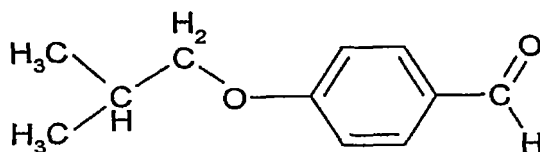
[0163]



[0164] 1.5 小时内向 N- 甲基哌啶 -4- 酮 (3.17kg) 和 4- 氟苄胺 (3.50kg) 的甲醇 (30L) 溶液中加入三乙酰氧基硼氢化物 (6.5kg), 并将温度保持在 27℃ 以下。在 22℃ 下搅拌反应混合物 15 小时。通过硅胶色谱法检测剩余的胺 (4- 氟苄胺 :<5%)。75 分钟 (min) 内加入 30% 氢氧化钠 (12.1kg) 的水 (13.6kg) 溶液, 并将温度保持在 20℃ 以下。将甲醇蒸馏出至剩余体积为 26 升。加入乙酸乙酯 (26L), 将溶液搅拌 15 分钟, 将相倾析 15 分钟, 并弃去下层的水相。在 73-127℃ 下从有机相中减压蒸馏乙酸乙酯。在此阶段, 将残余物与根据此方法制备的第二批粗品混合。然后在 139℃ /20mbar-104℃ /20mbar 下将该合并的产物蒸馏, 产生 11.2kg 的产物 (>82%)。

[0165] b) 制备

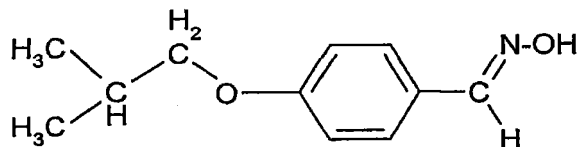
[0166]



[0167] 向异丁基溴 (9.0kg) 的乙醇 (15L) 溶液中加入 4- 羟基苯甲醛 (4.0kg) 和乙醇 (20L)。加入碳酸钾 (13.6kg) 并将悬浮液回流 (74-78℃) 5 天。通过 HPLC 检测剩余的 4- 羟基苯甲醛 (<10%)。将该悬浮液冷却至 20℃ 并用于下一步中。

[0168] c) 制备

[0169]

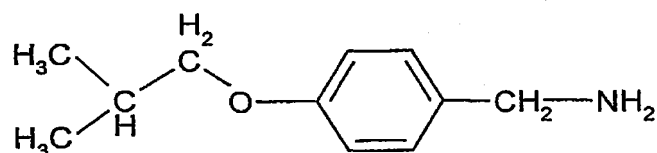


[0170] 向来自先前步骤 b) 的产物 (174L, 176kg) 和乙醇 (54L) 中加入羟胺 (50% 羟胺的水溶液, 8.7kg)。将悬浮液回流 (77℃) 3 小时。通过 HPLC 检测步骤 b 化合物的未反应的剩余量 (<5%)。将该悬浮液冷却至 30℃, 过滤并用乙醇 (54L) 洗涤滤器。在 30℃ 下通过减

压蒸馏将溶液浓缩至剩余体积为 67 升。将该溶液冷却至 25℃ 并加入水 (110L)。在 30℃ 下通过减压蒸馏将悬浮液浓缩至剩余体积为 102 升。加入石油醚 (60-90 馏分, 96L) 并将混合物加热回流 (70℃)。将溶液冷却至 40℃ 并通过放入晶种来引发结晶。将悬浮液冷却至 5℃ 并搅拌 4 小时。将产物离心并用石油醚 (60-90 馏分, 32L) 洗涤滤饼。将该湿滤饼在约 40℃ 下干燥, 产生 16kg 产物 (63%)。

[0171] d) 制备

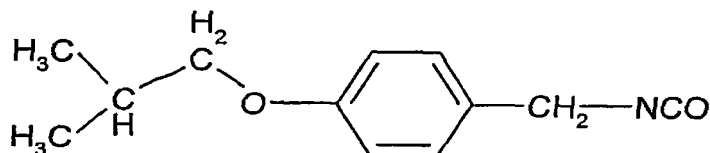
[0172]



[0173] 将来自先前步骤 c) 的产物 (15.7kg) 溶于乙醇 (123L) 中。加入醋酸 (8.2kg) 和负载在含 5% 水分的活性炭上的钯 (1.1kg)。在 22℃ 和 1.5bar 下将肼氢化 4 小时。通过 HPLC 检测肼的消耗 (用于提供信息)。将催化剂过滤并在 36℃ 下将溶剂减压蒸馏至终容积为 31L。加入乙酸乙酯 (63L) 并将混合物加热回流 (75℃) 直到溶解。将溶液冷却至 45℃ 并通过放入晶种来引发结晶。将悬浮液冷却至 6-10℃ 并搅拌 2.5 小时。将产物离心并用 2 份的乙酸乙酯 (2×0.8L) 洗涤滤饼。将该湿滤饼在约 40℃ 的温度下干燥, 产生 8kg (41%)。

[0174] e) 制备

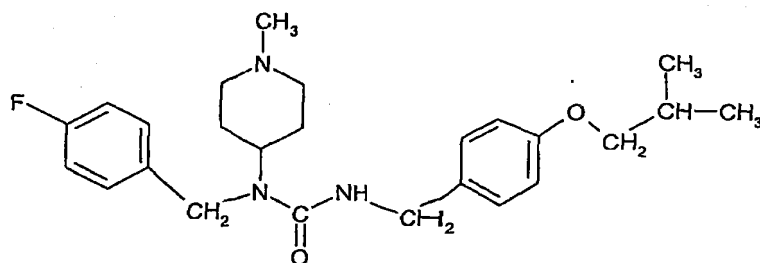
[0175]



[0176] 向来自先前步骤 d) 的产物 (7.9kg) 的庚烷 (41L) 悬浮液中加入氢氧化钠水溶液 (30%, 5.0kg)。将溶液加热至 47℃, 搅拌 15 分钟并倾析 15 分钟。检测 pH (pH>12) 并分离水相。在 47-65℃ 下通过减压蒸馏去除溶剂。加入庚烷 (15L), 然后在 58-65℃ 时通过减压蒸馏除去。加入庚烷 (7L), 过滤溶液并用庚烷 (7L) 洗涤滤器。在 28-60℃ 下通过减压蒸馏去除溶剂。加入四氢呋喃 (THF, 107L) 和三乙胺 (TEA, 6.8kg) 并将温度保持在 22℃。在另一反应器中, 将光气 (5.0kg) 引入至先前已冷却至 -3℃ 的四氢呋喃 (88L) 中。将温度保持在 -3℃, 在 3 小时 50 分钟内向该光气的溶液中加入 THF 和 TEA 溶液。用四氢呋喃 (22L) 洗涤反应器。将混合物在 20℃ 下搅拌 45 分钟, 然后回流 (65℃) 搅拌 90 分钟。在 25-30℃ 下将溶剂减压蒸馏至剩余体积为 149L。控制光气的消失。在此阶段, 光气依然存在, 并通过鼓入氮气来使悬浮液脱气。在此操作后, 在该溶液上方的光气水平低于 0.075ppm。将该悬浮液过滤并用四氢呋喃洗涤 (30L)。在 20-25℃ 下将溶剂减压蒸馏至剩余体积为 40L。加入四氢呋喃 (51L) 并在 20-25℃ 下将溶剂减压蒸馏至剩余体积为 40L。通过加入四氢呋喃 (11L) 将终容积调至约 52 升。分析该溶液并用于下一步中。

[0177] f) 制备式 I 所示的标题化合物

[0178]



[0179] 在 17℃ 下, 1 小时内向来自步骤 a) 的产物 (7.3kg) 的四氢呋喃 (132L) 溶液中加入来自先前步骤 e) 的产物 (51L)。用四氢呋喃 (12L) 洗涤该管线 (line), 并搅拌混合物 15 小时。用 HPLC 检测来自第一步骤的剩余产物。在 20-38℃ 下通过减压蒸馏去除溶剂至剩余体积为 165L。加入活性炭 (Norit SX1-G, 0.7kg), 将混合物搅拌 15 分钟并过滤。用四氢呋喃洗涤 (7L) 管线, 并在 20-25℃ 下通过减压蒸馏将溶剂除去至剩余体积为 30L。加入醋酸异丙酯 (96L), 得到式 I 所示的标题化合物的溶液, 该溶液含有少量的杂质, 该杂质主要是来自以前反应的副产物。从样品中除去溶剂, 产生基本上为无定形的固体。

[0180] g) 制备 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基) 脲半酒石酸盐

[0181] 在 23℃ 下, 向来自步骤 f) 的式 I 化合物的乙酸异丙酯 (96L) 溶液中加入先前制备的酒石酸 (1.7kg) 的水 (1.7L) 溶液和四氢呋喃 (23L)。在 22℃ 下将所得到的悬浮液搅拌 2.5 天。将酒石酸盐粗产物离心, 并用 4 份的乙酸异丙酯 (4×23L) 洗涤滤饼。将总共为 107kg 的母液保留以随后用于获得该酒石酸盐。将该湿滤饼在约 40℃ 下干燥, 产生 8.3kg (50%) 产物。

[0182] h) 第一次纯化

[0183] 在 22℃ 下, 将步骤 g) 的酒石酸盐粗产物 (8.1kg) 溶于软化水 (41L) 中。加入乙酸异丙酯 (40L)、30% 氢氧化钠水溶液 (4.3kg) 和氯化钠 (2kg)。检测 pH (>12) 并将溶液搅拌 15 分钟。将该溶液倾析 15 分钟, 并分离水相。用乙酸异丙酯 (12L) 反萃取水相。向合并的有机相中加入软化水 (20L) 和氯化钠 (2.0kg), 将溶液搅拌 15 分钟, 倾析 15 分钟并弃去水相。加入活性炭 (0.4kg), 搅拌混合物 20 分钟并过滤。在用乙酸异丙酯 (12L) 洗涤管线后, 在 20-25℃ 下减压去除溶剂。加入庚烷 (49L) 并在 40℃ 下搅拌悬浮液 15 分钟。然后, 在 38-41℃ 下, 通过减压蒸馏除去 8L 溶剂。将浆液冷却至 20℃ 并搅拌 1 小时。将产物离心分离, 并用庚烷 (5L) 洗涤滤饼。在 45℃ 下将式 I 的湿化合物 (5.5kg) 溶于乙醇 (28L) 中。在 45℃ 下, 加入酒石酸 (0.72kg) 的乙醇 (11L) 溶液并用乙醇 (9L) 洗涤管线。将溶液冷却至 43℃, 用式 I 化合物的酒石酸盐进行接种, 然后将浆液在 30 分钟内冷却至 35℃, 在此温度下搅拌 1 小时并冷却至 -5℃。在此温度下保持 14 小时后, 将产物离心分离, 并用两份的乙醇 (2×6L) 洗涤。在 45℃ 下将湿滤饼干燥 76 小时, 产生 4kg 半酒石酸盐。

[0184] i) 重结晶

[0185] 在 65℃ 下, 将 h) 中得到的 150.0g 半酒石酸盐搅拌溶于 112ml 无水乙醇中, 然后在搅拌下以 1℃ / 分钟的冷却速率冷却到 48℃, 在此温度下几分钟后开始结晶, 在 1 小时内悬浮液变成浓稠的糊状物。将悬浮液再次加热到 60℃, 然后以 1℃ / 分钟的速率冷却至 48℃。将得到的悬浮液搅拌并以 3℃ / 小时的冷却速率冷却至 15℃。通过过滤将晶形沉淀分离并用 10ml 冷却到 5℃ 的无水乙醇洗涤瓶子。在 40℃ 下将结晶残余物真空干燥 50 小时, 产生

146g 纯的结晶半酒石酸盐。

[0186] j) 第二次纯化

[0187] 将 15.78g 来自步骤 i) 的酒石酸盐溶于 130ml 水中。加入 500ml TBME, 并通过加入 2N NaOH 溶液将 pH 调到 9.8。在沉淀出白色固体后, 用 500ml TBME 萃取水相 5 次。浓缩有机相, 直到剩余约 400ml 的体积为止。在 6°C 下贮存溶液。将沉淀过滤, 并用 TBME 洗涤, 最后真空干燥 5 小时。收率: 8.24g 白色粉末。将母液浓缩至四分之一并贮存在 6°C 下。将沉淀过滤并真空干燥 18 小时。收率: 1.6g 白色粉末。

[0188] PXRD 显示为式 I 所示的结晶化合物。未发现来自酒石酸的拉曼峰。DSC 的第一次扫描 (-50°C 至 210°C, 10°C / 分钟) 显示熔点在 123.6°C。在高于约 190°C 时, 该样品开始分解。

[0189] 实施例 2: 制备式 IV 所示的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基) 脲柠檬酸盐

[0190] a)

[0191] 将 90g 来自实施例 1 的产物和 40mg 柠檬酸悬浮于 5.0ml 乙酸乙酯中。在 60°C 下将该悬浮液搅拌 15 分钟, 冷却至 23±2°C, 然后在 23±2°C 下贮存 30 分钟。将沉淀滤出, 并空气干燥 30 分钟, 产生 52mg 的结晶的白色粉末。光学显微镜显示得到的固体是结晶的。

[0192] b)

[0193] 将 182mg 来自实施例 2 的产物和 78.4mg 柠檬酸悬浮于 10.0ml 乙酸乙酯中。将该悬浮液在 60°C 下搅拌 30 分钟, 然后在 40°C 下搅拌 90 分钟, 最后在 23°C 下搅拌 60 分钟。将该悬浮液过滤, 用庚烷洗涤, 产生 237mg 白色结晶粉末, 由差示扫描量热法 (DSC) 以 10K/分钟的速率测定的该粉末的吸热峰在 153°C 附近 (熔化焓约 87J/g)。热重分析 (TG-FTIR) 显示在 60°C -160°C 之间有约 0.7% 的质量损失, 这归因于吸收的水。在约 170°C 时开始分解。在水中的溶解度是约 14mg/ml。在 60°C 和约 75% 相对湿度下, 在敞口容器中贮存 1 周时, 该结晶粉末基本保持无变化 (与参考值 99.9% 相比, HPLC 面积为 99.4%)。元素分析和 ¹H-NMR 符合 1:1 化学计量。

[0194] 图 1 显示所得到的柠檬酸盐的粉末 X 射线衍射图并且表 1 提供了在 2θ 处相应间距值(Å)的特征峰。

[0195] 表 1: 式 IV 化合物的间距

[0196]

角度[°2 θ]	间距[Å]	强度(定性)
2.8	31.8	vs
5.6	15.9	m
11.2	7.9	m
12.6	7.0	vw
12.9	6.9	w
14.0	6.3	m
14.9	5.96	m
15.2	5.83	w
16.9	5.23	m
17.9	4.94	vw
18.1	4.89	vw
18.9	4.68	m
19.5	4.56	m
21.3	4.17	m
21.9	4.05	w
22.5	3.95	m
22.7	3.91	m
23.4	3.79	w
24.1	3.70	vw
24.5	3.62	vw
25.5	3.49	w
28.5	3.13	w
29.9	2.99	vw
31.0	2.89	w

[0197] 实施例 3:制备式 V 所示的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲延胡索酸盐

[0198] a)

[0199] 将 90mg 来自实施例 1 的产物和 24.3mg 延胡索酸悬浮于 5.0ml 乙酸乙酯中。在 60°C 下将该悬浮液搅拌 15 分钟,然后在 23±2°C 下贮存 75 分钟。光学显微镜显示为结晶物质。将该悬浮液过滤,并用叔丁基甲基醚 (TBME) 洗涤。收率:83mg 白色粉末。PXRD 和拉曼光谱显示为 A 晶形,含有无定形部分。

[0200] 图 2 显示粉末 X 射线衍射图 (PXRD) 并且表 2 提供了在 2θ 处相应间距值($\text{\AA}$)的特征峰。

[0201] 表 2 :A 型式 V 化合物的间距

[0202]

角度 [2θ]	间距 [$\text{\AA}$]	强度(定性)
4.1	21.7	m
4.8	18.3	s
5.6	15.7	s
6.1	14.5	s
7.0	12.6	s
7.2	12.3	m
8.1	10.9	w
9.7	9.1	w
13.1	6.8	w
13.8	6.40	w
15.1	5.87	w
16.0	5.52	m
16.8	5.26	m
17.3	5.12	w
18.8	4.72	s
19.0	4.66	s
19.7	4.51	m
19.8	4.47	s
20.9	4.24	m
24.5	3.64	m

[0203] b)

[0204] 将 180mg 来自实施例 2 的产物和 48.2mg 延胡索酸悬浮于 10.0ml 乙酸乙酯中。将该悬浮液在 60°C 下搅拌 30 分钟,然后在 40°C 下搅拌 90 分钟,最后在 23°C 下搅拌 70 分钟。将该悬浮液过滤,用庚烷洗涤,产生 167mg 结晶的白色粉末。TG-FTIR 显示在 60°C - 170°C 之间有约 8.6% 的质量损失,这归因于吸收的水、乙酸乙酯和 CO_2 。在约 160°C 时开始分解。 $^1\text{H-NMR}$ 符合 1:0.75 化学计量 (碱:延胡索酸)。PXRD 和拉曼光谱显示为 B 晶形。

[0205] c)

[0206] 将 48.6mg 来自实施例 2 的产物悬浮于 10.0ml 乙酸乙酯中,将 180mg 延胡索酸溶于 1ml 乙醇中并将其加入到悬浮液中。将所得混合物在 50℃下搅拌 1 小时,然后在 23℃下搅拌 21 小时。随后,加入 12ml 乙酸乙酯,并在 23℃下将溶液再搅拌 24 小时。用氮气流将溶剂体积减少到一半,然后加入 9ml 庚烷。在 23±2℃下将所形成的悬浮液再搅拌 24 小时。将沉淀滤出,产生 191mg 结晶的白色粉末。PXRD 和拉曼光谱显示为 B 晶形。在水中的溶解度 >500mg/ml。TG-FTIR 显示在 70℃-140℃之间有约 0.9% 的质量损失,这归因于乙酸乙酯。在 75% 相对湿度下在敞口容器中储存 3 天后,用拉曼光谱检测到该物质发生变化。¹H-NMR 符合 1:0.75 化学计量(碱:延胡索酸)。当在 60℃和约 75% 相对湿度下,在敞口容器中贮存 1 周时,该结晶粉末基本保持无变化(与参考值 99.4% 相比, HPLC 面积为 96.7%)。该结晶粉末可能是延胡索酸盐与半延胡索酸盐的混合物。

[0207] 图 3 显示粉末 X 射线衍射图 (PXRD), 并且表 3 中提供了在 2θ 处相应间距值(Å)的特征峰。

[0208] 表 3 :B 型式 V 化合物的间距

[0209]

角度[°2 θ]	间距[Å]	强度(定性)
4.8	18.4	vs
5.6	15.7	vs
7.0	12.6	vs
8.8	10.0	w
9.6	9.2	m
10.5	8.4	m
10.9	8.1	w
11.3	7.8	vw
11.8	7.5	w
13.1	6.8	m
13.9	6.37	m
14.5	6.12	m
15.6	5.68	m
16.1	5.50	vs
17.3	5.13	m
18.0	4.93	s
18.9	4.70	s
19.7	4.51	s
20.2	4.39	m
20.6	4.30	m
21.3	4.17	s
21.9	4.06	s
22.9	3.88	m
23.3	3.81	w
24.3	3.66	m
24.4	3.64	m
26.1	3.42	m
28.7	3.11	w

[0210] 实施例4:制备式VI所示的N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲马来酸盐

[0211] a)

[0212] 将 181mg 的来自实施例 1 的产物和 48.2mg 马来酸溶于 10.0ml 乙酸乙酯中。将溶液在 60℃ 下搅拌 15 分钟,然后在 23±2℃ 下搅拌 20 分钟。在此时间后开始沉淀出白色固体。将悬浮液在 5℃ 下贮存 48 小时,然后用氮气流将溶剂体积减少至四分之一。继续在 5℃ 下贮存 72 小时。滤出该白色固体,产生 113mg 结晶粉末。PXRD 和拉曼光谱显示为晶形。TG-FTIR 显示在 60℃ 至 160℃ 之间有约 7.2% 的质量损失,这归因于吸收的水和乙酸乙酯。在约 160℃ 下开始分解。

[0213] 图 4 显示粉末 X 射线衍射图 (PXRD), 并且表 4 中提供了在 2θ 处相应间距值(Å) 的特征峰。

[0214] 表 4 : 式 VI 化合物的间距

[0215]

角度[°2 θ]	间距[Å]	强度(定性)
5.2	17.1	w
6.8	13.0	vs
8.9	10.0	w
10.3	8.6	w
11.2	7.9	w
12.5	7.1	vw
14.7	6.03	vw
15.5	5.71	vs
16.9	5.24	m
17.8	4.98	m
18.2	4.86	w
18.6	4.77	m
18.9	4.70	w

[0216]

20.3	4.37	m
20.7	4.29	w
21.2	4.19	vs
21.8	4.08	vw
22.7	3.92	w
23.7	3.76	w
24.2	3.67	w
24.6	3.62	m
25.3	3.52	w
26.0	3.42	vw
5.2	17.1	w
6.8	13.0	vs
8.9	10.0	w
26.3	3.38	m
26.8	3.32	vw
27.3	3.27	m
28.4	3.14	vw
28.7	3.10	w
29.3	3.05	m
30.1	2.97	w
32.6	2.75	w

[0217] b)

[0218] 将 181mg 的来自实施例 2 的产物和 48.0mg 的马来酸溶于 3.0ml 丙酮中。将溶液在 5℃下贮存 5 天。用氮气流将溶剂体积减少至四分之一,并继续在 5℃下贮存 48 小时。在环境条件下将溶剂蒸发,并在搅拌下加入 2ml 庚烷和 100 μ l 丙酮。继续搅拌 24 小时。将沉淀的固体滤出,产生 182mg 的结晶的白色粉末。PXRD 和拉曼光谱显示为结晶马来酸盐,该结晶马来酸盐可能混有其它晶形。TG-FTIR 显示在 60℃至 160℃之间有约 5.9%的质量损失,这归因于吸收的水、丙酮和庚烷。在约 170℃下开始分解。¹H-NMR 符合 1:1 化学剂量。在水中的溶解度为 >500mg/ml。

[0219] 实施例 5: 制备式 VII 所示的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲苹果酸盐

[0220] 将 181mg 的来自实施例 1 的产物和 56.0mg L-(-)-苹果酸悬浮于 10.0ml 乙酸乙

酯中。在 60℃下将悬浮液搅拌 30 分钟,形成澄清溶液。将该溶液在 5℃下贮存 1 天。从所形成的悬浮液中滤出固体,产生 155mg 结晶的白色粉末。PXRD 和拉曼光谱显示为 A 晶形。TG-FTIR 显示在 50℃至 160℃之间有约 5.5%的质量损失,这归因于水和 CO₂。在约 160℃时开始分解。元素分析和 ¹H-NMR 符合 1:1 化学计量。在水中的溶解度为 >500mg/ml。

[0221] 图 5 显示粉末 X 射线衍射图 (PXRD),并且表 5 中提供了在 2 θ 处相应间距值(Å)的特征峰。

[0222] 表 5 :式 VII 化合物的间距

[0223]

角 [°2 θ]	间距 [Å]	强度(定性)
4.4	19.8	m
5.5	16.2	w
6.8	13.1	vs
7.4	12.0	s
10.1	8.8	w
10.3	8.6	w
11.5	7.7	m
12.2	7.2	m
14.5	6.1	m
15.0	5.92	w
16.5	5.35	s
17.5	5.05	s
18.1	4.89	m
18.4	4.83	s
18.7	4.75	vs
18.8	4.71	vs
19.2	4.63	m
19.5	4.55	m
20.3	4.37	vs
20.7	4.29	vs
21.3	4.17	s
22.2	4.00	s
22.4	3.97	m
23.0	3.87	s
23.2	3.83	s
23.7	3.75	vw
24.7	3.61	m
25.0	3.56	vw
27.5	3.24	m
29.2	3.05	w
29.9	2.98	w
30.5	2.93	w

[0224] 实施例 6：制备式 VIII 所示的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲磷酸盐

[0225] 将 181mg 的来自实施例 1 的产物溶于 3ml 2-丙醇中。加入 842 μ l 磷酸 (0.5. molar)，形成澄清溶液。将样品在 5°C 下贮存 1 天。将沉淀滤出并真空干燥 15 小时。

产生 60mg 白色结晶粉末。PXRD 和拉曼光谱显示为 A 晶形。TG-FTIR 显示在 80℃ 至 160℃ 之间有约 3.9% 的质量损失,这归因于 2- 丙醇。在约 170℃ 时开始分解。¹H-NMR 符合 1:1 化学计量。在水中的溶解度为 >250mg/ml。

[0226] 图 6 显示粉末 X 射线衍射图 (PXRD), 并且表 6 中提供了在 2θ 处相应间距值(Å) 的特征峰。

[0227] 表 6 :式 VIII 化合物的间距

[0228]

角 [$^{\circ}2\theta$]	间距 [Å]	强度(定性)
5.1	17.3	vs
8.7	10.1	m
10.0	8.9	m
13.3	6.7	w
13.7	6.5	m
15.0	5.91	s
15.4	5.74	m
16.3	5.44	vw
17.2	5.16	w
18.0	4.93	m
18.5	4.80	m
18.7	4.75	w
19.4	4.56	m
20.8	4.27	m
21.5	4.14	m
23.0	3.86	m
23.5	3.78	vw
25.0	3.55	m
30.9	2.89	w

[0229] 实施例 7 :制备式 IX 所示的 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲琥珀酸盐

[0230] a)

[0231] 将 90mg 来自实施例 1 的产物和 24.7mg 琥珀酸悬浮于 5.0ml 乙酸乙酯中。在 60℃ 下将混合物搅拌 15 分钟,形成澄清溶液。将该溶液在 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下贮存 30 分钟,然后冷却至 5℃。30 分钟后开始沉淀。将悬浮液在 5℃ 下贮存 16 小时,将该沉淀滤出,用 TBME 和庚烷洗涤,产生 55mg 的结晶白色固体。PXRD 和拉曼光谱显示为晶形。

[0232] b)

[0233] 将 179mg 的来自实施例 1 的产物和 48.9mg 琥珀酸悬浮于 10.0ml 乙酸乙酯中。在 60℃ 下将混合物搅拌 15 分钟,形成澄清溶液。将该溶液在 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下贮存 40 分钟,然后冷却至 5℃。30 分钟后开始沉淀。将悬浮液在 23℃ 下搅拌 1 小时,并将沉淀滤出,用庚烷洗涤,产生 147mg 的结晶的白色粉末。PXRD 和拉曼光谱显示为晶形。TG-FTIR 显示在 60℃ 至

250℃之间有约 18.8%的质量损失,这主要归因于 CO₂ 和水。元素分析表明形成二水合物。¹H-NMR 符合 1:1 化学计量。在水中的溶解度为 >500mg/ml。

[0234] 图 7 显示粉末 X 射线衍射图 (PXRD), 并且表 7 中提供了在 2 θ 处相应间距值(Å)的特征峰。

[0235] 表 7: 式 IX 化合物的间距

[0236]

角度[°2 θ]	间距[Å]	强度(定性)
5.4	16.7	vw
6.9	12.8	vs
10.3	8.6	w
11.6	7.6	m
13.8	6.4	w
16.1	5.51	s
16.8	5.27	w
17.1	5.19	m
17.7	5.00	vw
18.5	4.79	m
19.1	4.65	vw
19.4	4.58	vw

[0237]

20.1	4.42	w
20.5	4.32	m
21.4	4.16	s
21.9	4.05	s
22.7	3.91	m
23.2	3.83	vw
24.1	3.69	w
24.7	3.60	vw
5.4	16.7	vw
6.9	12.8	vs
10.3	8.6	w
11.6	7.6	m
13.8	6.4	w
26.3	3.38	vw
26.9	3.31	w
27.3	3.27	w
28.0	3.19	vw
28.4	3.14	w
30.1	2.97	w
32.4	2.76	w
33.6	2.66	w
34.1	2.62	w

[0238] 实施例 8 :制备式 X 所示的 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲硫酸盐

[0239] 将 180mg 来自实施例 1 的产物溶于 5ml 乙醇中。加入 842 μ l 硫酸 (0.5molar), 并将形成的澄清溶液在 5°C 下贮存 48 小时。用氮气流将溶剂蒸发。将固体残余物悬浮于 3ml TBME 和 0.1ml 乙醇中, 将悬浮液在 23 $\pm$ 2°C 下搅拌 17 小时。过滤, 产生 80mg 结晶的白色粉末。PXRD 和拉曼光谱显示为晶形。

[0240] 图 8 显示粉末 X 射线衍射图 (PXRD), 并且表 8 中提供了在 2 θ 处相应间距值($\text{\AA}$)的特征峰。

[0241] 表 8 :式 X 化合物的间距

[0242]

角度[°2 θ]	间距[Å]	强度(定性)
2.9	30.8	w
5.2	17.0	vs
9.2	9.6	m
10.7	8.3	w
11.5	7.7	vw
13.1	6.8	m
13.9	6.4	m
16.1	5.49	vs
16.7	5.29	w
2.9	30.8	w
5.2	17.0	vs
9.2	9.6	m
10.7	8.3	w
11.5	7.7	vw
13.1	6.8	m
18.5	4.79	s
19.1	4.65	m
19.6	4.53	s
20.1	4.42	m
20.6	4.30	vs
21.2	4.18	m
21.4	4.15	s
22.0	4.04	m
22.9	3.89	w
24.7	3.60	m

[0243]

25.0	3.56	w
26.3	3.38	vw
27.0	3.30	w
28.0	3.19	vw
28.5	3.13	vw
29.2	3.05	vw
31.6	2.83	vw
32.7	2.74	w

[0244] 实施例9:制备式XI所示的N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲乙二磺酸盐

[0245] 将180mg的来自实施例1的产物溶于2ml二噁烷中,然后加入1,2-乙烷二磺酸二水合物(48mg)的二噁烷(4ml)溶液。将溶液在8℃下贮存10天。滤出沉淀的固体,产生206mg结晶的白色粉末。PXRD和拉曼光谱显示为晶形。TG-FTIR显示在60℃至160℃之间有约1.2%的质量损失,这归因于二噁烷。在约170℃时开始分解。元素分析显示为2:1化学计量(式I化合物:1,2-乙烷二磺酸)。¹H-NMR符合2:1或1:1化学计量。在水中的溶解度为4mg/ml。当在60℃和约75%相对湿度下在密闭容器中贮存1周时,该结晶粉末保持为白色粉末(相对于参考值96.8%,HPLC面积为97.4%)。在100℃下在密闭的安瓿中贮存1周不分解该结晶产物,且该白色粉末基本上保持不变(HPLC面积为97.4%)。

[0246] 图9显示粉末X射线衍射图(PXRD),并且表9中提供了在2θ处相应间距值(Å)的特征峰。

[0247] 表9:式XI化合物的间距

[0248]

角 [2θ]	间距[Å]	强度(定性)
7.3	12.1	m
8.1	10.9	vw
8.9	10.0	s
9.5	9.3	m
10.9	8.1	m
13.3	6.6	m
14.1	6.3	vw
14.6	6.05	vs
16.7	5.31	s
17.1	5.18	m
17.8	4.97	vs
18.4	4.81	w
18.9	4.68	s
19.4	4.57	m
19.9	4.46	m
20.4	4.35	m
20.8	4.26	s
21.5	4.12	s
21.9	4.05	vw
22.5	3.96	m
22.9	3.88	w
23.7	3.75	m
24.6	3.62	m
25.2	3.53	w
25.6	3.48	m
26.0	3.42	w
26.9	3.31	m
28.3	3.15	w
29.1	3.07	w
29.6	3.01	vw
35.9	2.49	w

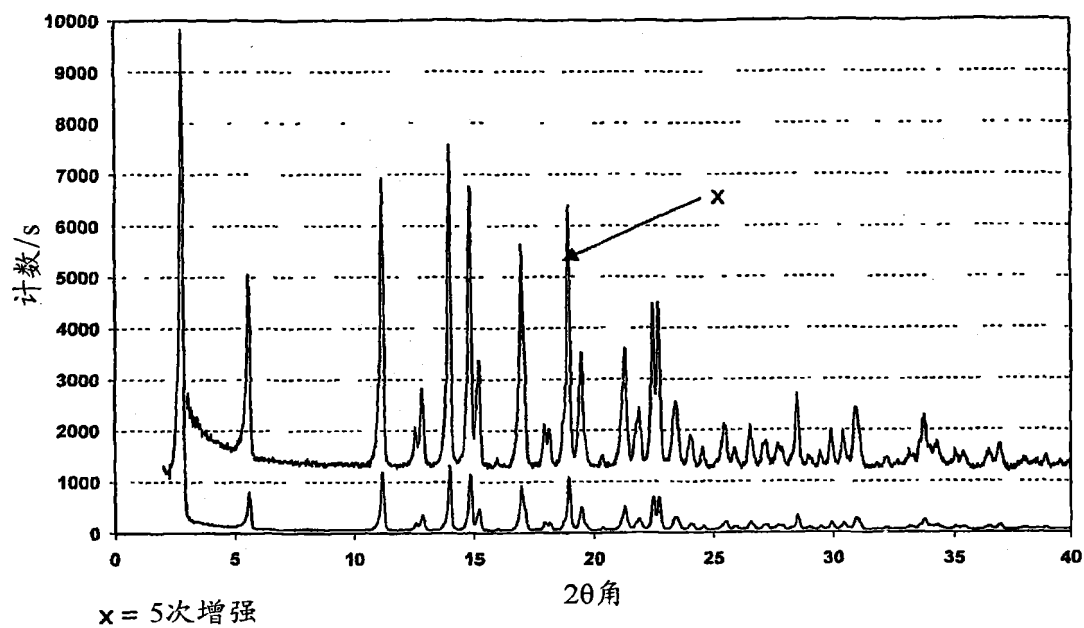


图 1 :结晶柠檬酸盐

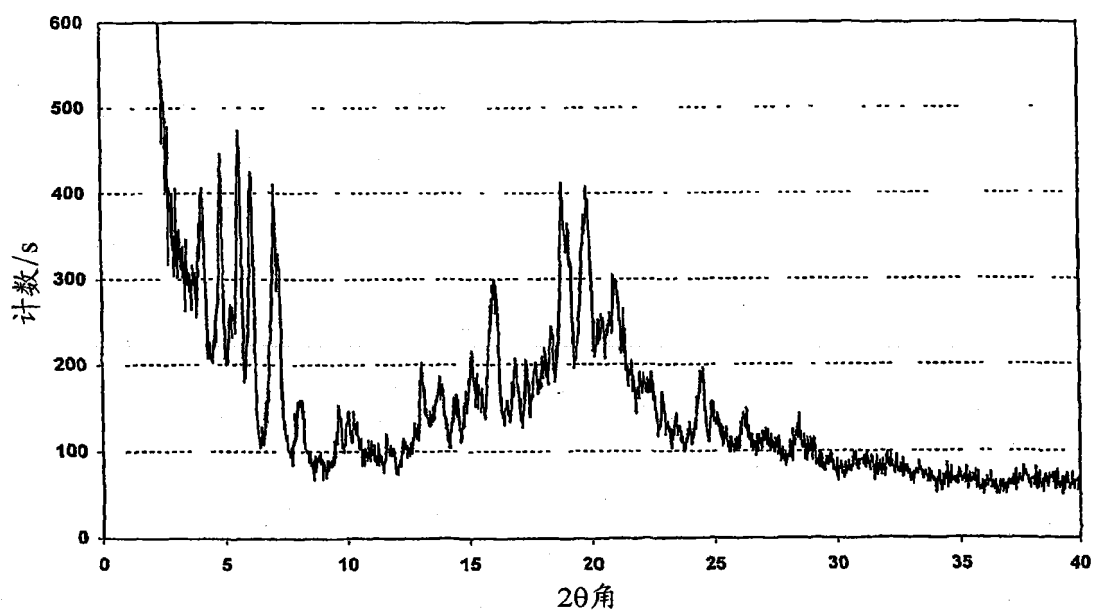


图 2 :A 型结晶延胡索酸盐

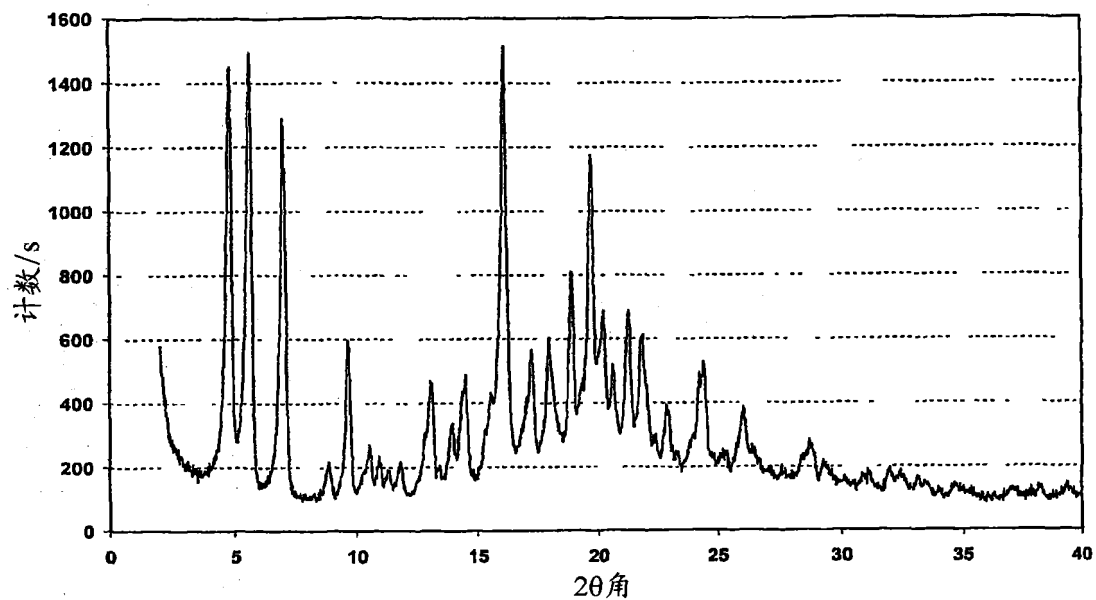


图3:B型结晶延胡索酸盐

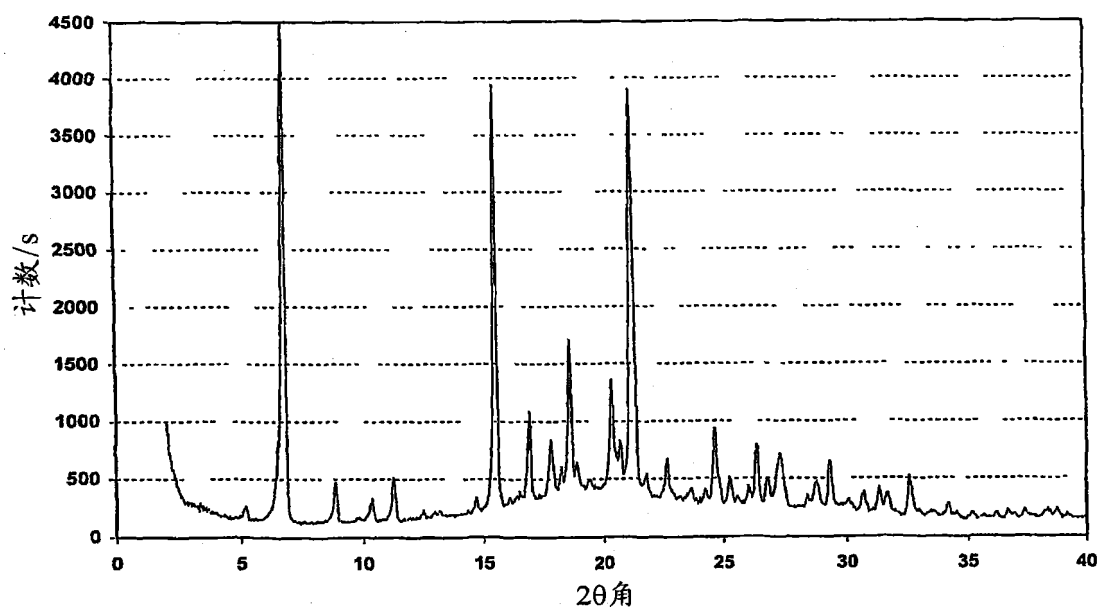


图4:结晶马来酸盐

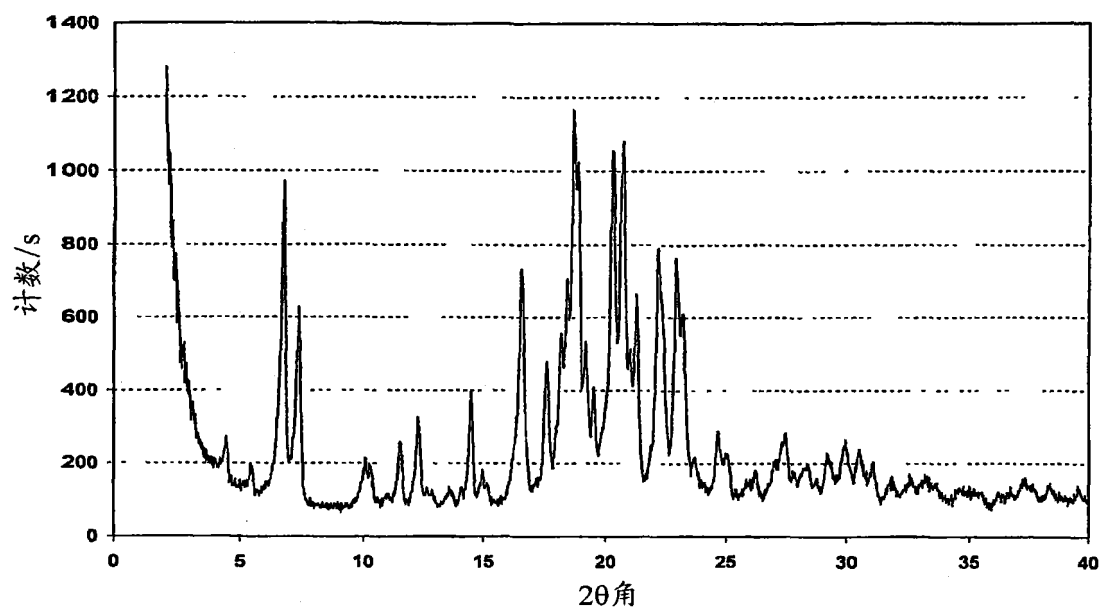


图 5 :结晶苹果酸盐

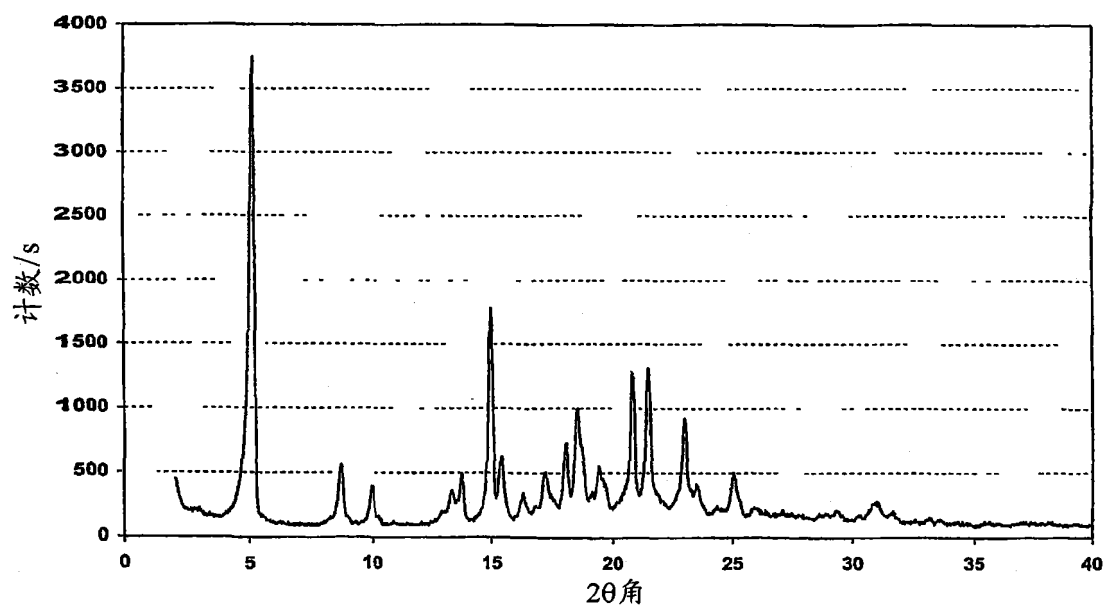


图 6 :结晶磷酸盐

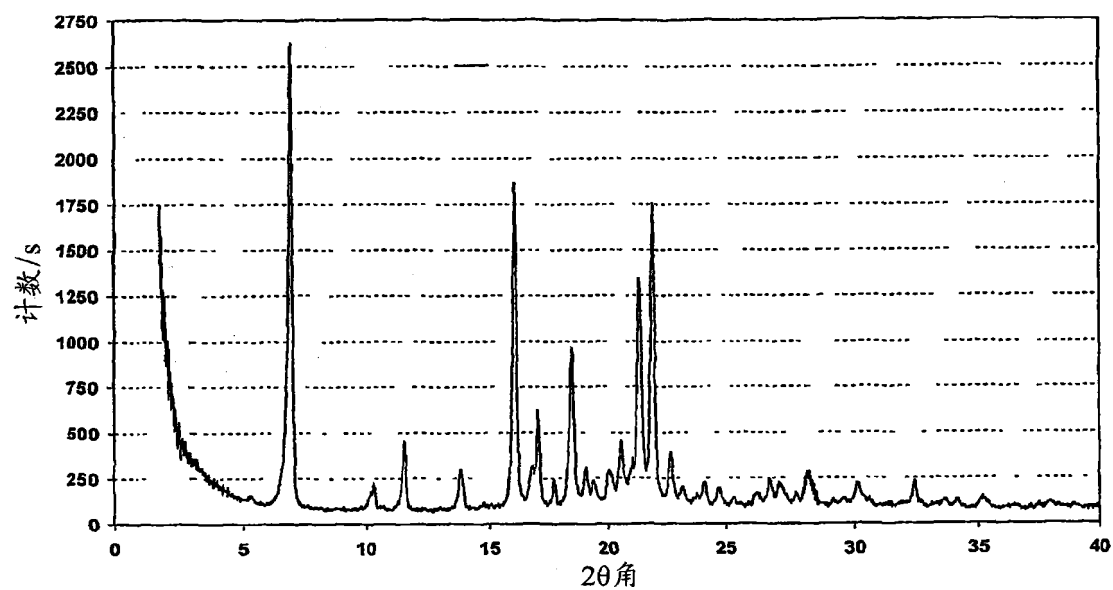


图7:结晶琥珀酸盐

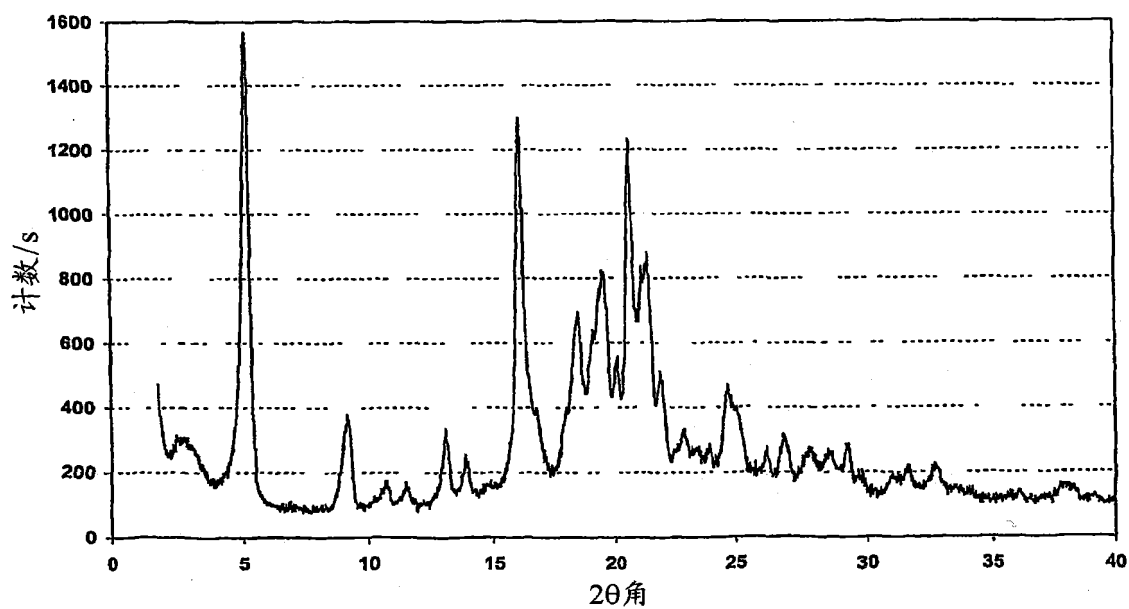


图8:结晶硫酸盐

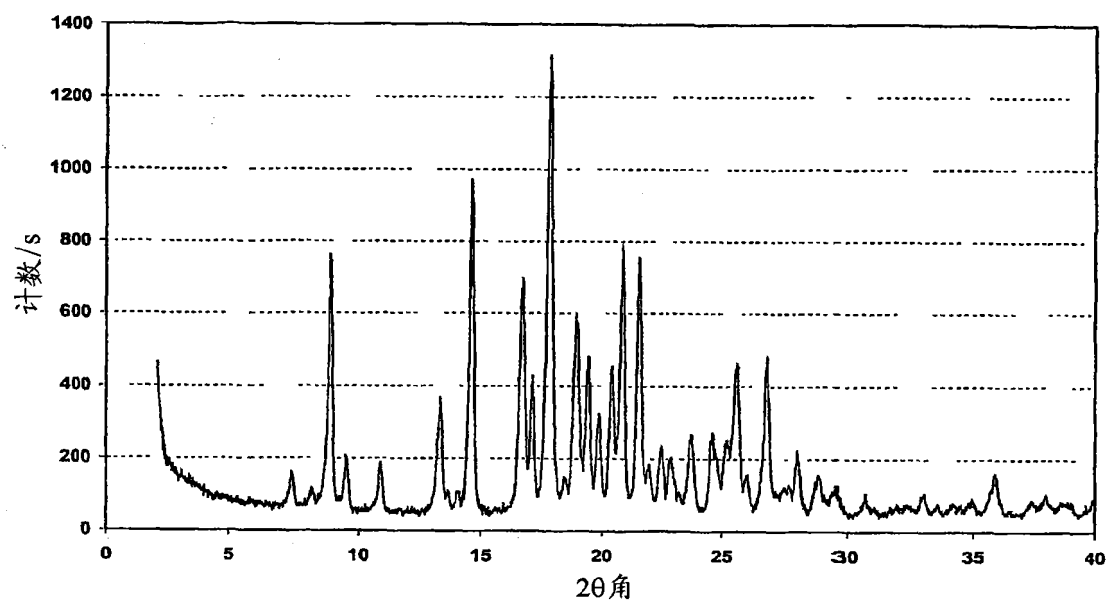


图9:结晶乙二磷酸盐