

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680013437.2

[51] Int. Cl.

C07D 307/81 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年4月16日

[11] 公开号 CN 101163689A

[22] 申请日 2006.4.21

[21] 申请号 200680013437.2

[30] 优先权

[32] 2005.4.22 [33] US [31] 60/674,318

[86] 国际申请 PCT/US2006/015309 2006.4.21

[87] 国际公布 WO2006/116218 英 2006.11.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.10.22

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·塔戴安 于 庆

M·贝尔纳切斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 范 赤

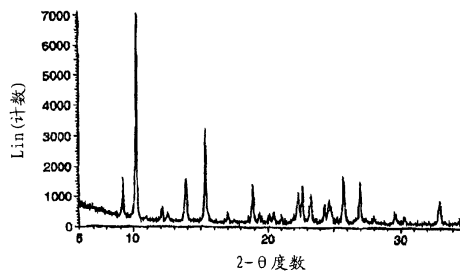
权利要求书4页 说明书16页 附图5页

[54] 发明名称

{ [(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基] 甲基 } 胺盐酸盐的晶形

[57] 摘要

本发明涉及5-HT<sub>2C</sub>激动剂{ [(2R)-7-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基] 甲基 } 胺盐酸盐的晶形, 以及其组合物、制备方法和用途。



1. {[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的结晶多晶型物(晶形 I), 具有包含  $2\theta$  在约  $10.2^\circ$  的特征峰, 和至少一个  $2\theta$  选自约  $27.0^\circ$  和约  $25.8^\circ$  的特征峰的粉末 X-射线衍射图。

2. 权利要求 1 的多晶型物, 其中所述的粉末 X-射线衍射图包含  $2\theta$  在约  $10.2^\circ$ 、约  $25.8^\circ$  和约  $27.0^\circ$  的特征峰。

3. 权利要求 1 或 2 的多晶型物, 其中所述的粉末 X-射线衍射图进一步包含  $2\theta$  在约  $12.1^\circ$  的特征峰。

4. 权利要求 1、2 或 3 的多晶型物, 其中所述的粉末 X-射线衍射图包含至少 4 个  $2\theta$  选自约  $9.2^\circ$ 、约  $10.2^\circ$ 、约  $12.1^\circ$ 、约  $13.9^\circ$ 、约  $15.4^\circ$ 、约  $18.9^\circ$ 、约  $22.3^\circ$ 、约  $22.7^\circ$ 、约  $23.3^\circ$ 、约  $25.8^\circ$ 、约  $27.0^\circ$  和约  $33.0^\circ$  的特征峰。

5. 权利要求 1 的多晶型物, 具有基本上如在图 1 所显示的粉末 X-射线衍射图。

6. 权利要求 1 的多晶型物, 具有在约  $234^\circ\text{C}$  的示差扫描量热法的吸热。

7. 制备权利要求 1 至 6 任何一项的多晶型物的方法, 包括从含有 {[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐和结晶用溶剂的溶液中沉淀所述的多晶型物。

8. 权利要求 7 的方法, 其中所述的结晶用溶剂包含醚。

9. 权利要求 8 的方法, 其中所述的醚是叔丁基甲基醚。

10. 权利要求 7 至 9 任何一项的方法, 进一步包含用 {[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的晶形 I 晶种给所述的溶液接入晶种。

11. 权利要求 7 至 10 任何一项的方法, 其中所述的沉淀通过冷却所述的溶液完成。

12. {[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的结晶多晶型物(晶形 II), 具有包含  $2\theta$  在约  $10.3^\circ$  的特征峰, 和至少一个  $2\theta$  选自约  $25.3^\circ$ 、约  $26.0^\circ$  和约  $28.4^\circ$  的特征峰的粉末 X-射线衍射图。

13. 权利要求 12 的多晶型物, 其中所述的粉末 X-射线衍射图包含  $2\theta$  在约  $10.3^\circ$ 、约  $25.3^\circ$  和约  $26.0^\circ$  的特征峰。

14. 权利要求 12 或 13 的多晶型物, 其中所述的粉末 X-射线衍射图进一步包含  $2\theta$  在约  $11.9^\circ$  的特征峰。

15. 权利要求 12 或 13 的多晶型物, 其中所述的粉末 X-射线衍射图包含至少 4 个  $2\theta$  选自约  $9.3^\circ$ 、约  $10.3^\circ$ 、约  $11.9^\circ$ 、约  $12.4^\circ$ 、约  $15.5^\circ$ 、约  $19.1^\circ$ 、约  $21.1^\circ$ 、约  $22.3^\circ$ 、约  $22.8^\circ$ 、约  $23.4^\circ$ 、约  $24.0^\circ$ 、约  $25.3^\circ$ 、约  $26.0^\circ$  和约  $28.4^\circ$  的特征峰。

16. 权利要求 12 的多晶型物, 具有基本上如图 2 所显示的粉末 X-射线衍射图。

17. 权利要求 12 的多晶型物, 具有在约  $234^\circ\text{C}$  的示差扫描量热法的吸热。

18. 权利要求 12 至 17 任何一项的多晶型物, 其具有的晶体习性基本上为针形。

19. 制备权利要求 12 至 18 任何一项的多晶型物的方法, 包含从含有  $\{[(2R)\text{-}7\text{-}(2,6\text{-二氯苯基})\text{-}5\text{-氟}\text{-}2,3\text{-二氢}\text{-}1\text{-苯并咪喃}\text{-}2\text{-基}]\text{甲基}\}$  胺盐酸盐和结晶用溶剂的溶液中沉淀所述的多晶型物。

20. 权利要求 19 的方法, 其中所述的结晶用溶剂包含醇。

21. 权利要求 20 的方法, 其中所述的醇为异丙醇。

22. 权利要求 19 至 21 中任何一项的方法, 进一步包含用  $\{[(2R)\text{-}7\text{-}(2,6\text{-二氯苯基})\text{-}5\text{-氟}\text{-}2,3\text{-二氢}\text{-}1\text{-苯并咪喃}\text{-}2\text{-基}]\text{甲基}\}$  胺盐酸盐晶形 II 的晶种向所述的溶液中接入晶种。

23. 权利要求 19 至 22 中任何一项的方法, 其中所述的沉淀通过冷却所述的溶液完成。

24.  $\{[(2R)\text{-}7\text{-}(2,6\text{-二氯苯基})\text{-}5\text{-氟}\text{-}2,3\text{-二氢}\text{-}1\text{-苯并咪喃}\text{-}2\text{-基}]\text{甲基}\}$  胺盐酸盐的结晶多晶型物(晶形 III), 具有包含  $2\theta$  在约  $10.3^\circ$  和约  $14.4^\circ$  的特征峰, 和不存在从约  $17.0^\circ$  至约  $22.0^\circ$  的峰的粉末 X-射线衍射图。

25. 权利要求 24 的多晶型物, 不存在从约  $18.0^\circ$  至约  $21.0^\circ$  的峰。

26. 权利要求 24 的多晶型物, 不存在从约  $17.0^\circ$  至约  $20.0^\circ$  的峰。

27. 权利要求 24 至 26 任何一项的多晶型物, 进一步包含  $2\theta$  在约  $25.8^\circ$  的特征峰。

28. 权利要求 27 的多晶型物, 具有基本上如在图 3 所显示的 X-射线粉末衍射图。

29. 制备权利要求 24 至 28 任何一项的多晶型物的方法, 包含在水

中悬浆具有晶形I的结晶{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐。

30. {[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的晶形，通过根据权利要求 7-11、19-23 或 29 任何一项的方法制备。

31. 包含权利要求 1-6、12-18 或 24-28 任何一项的多晶型物的组合物。

32. 权利要求 31 的组合物，其中所述组合物中以重量计{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐总重的至少约 50%以所述的多晶型物存在。

33. 权利要求 31 的组合物，其中所述组合物中以重量计{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐总重的至少约 90%以所述的多晶型物存在。

34. 权利要求 31 的组合物，其中所述组合物中以重量计{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐总重的至少约 99.0%以所述的多晶型物存在。

35. 包含权利要求 1-6、12-18 或 24-28 任何一项的多晶型物和药学可接受载体的组合物。

36. 基本上由化合物{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐组成的组合物，其中在所述组合物中，以重量计所述化合物的至少 95%以权利要求 1-6、12-18 或 24-28 任何一项的多晶型物存在。

37. 基本上由化合物{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐组成的组合物，其中在所述组合物中，以重量计所述化合物的至少 99.0%以权利要求 1-6、12-18 或 24-28 任何一项的多晶型物存在。

38. 用于治疗精神分裂症、精神分裂症样病症、情感分裂病症、妄想病症、物质诱导的精神病症、L-DOPA-诱导的精神病、阿尔茨海默氏病痴呆相关的精神病、帕金森氏症相关的精神病、Lewy 体病相关的精神病、痴呆、记忆缺失或阿尔茨海默氏病相关的智力缺失病症的方法，包含给患者施用治疗有效量的权利要求 1-6、12-18 或 24-28 任何一项的多晶型物。

39. 权利要求 38 的方法，其中所述的患者患有精神分裂症。

40. 治疗双相性精神障碍、抑郁症、情绪发作、焦虑症、适应失调或进食障碍的方法，包含给患者施用治疗有效量的权利要求 1-6、12-18 或 24-28 任何一项的多晶型物。

41. 权利要求 40 的方法，其中双相性精神障碍为 I 型双相性精神障碍、II 型双相性精神障碍或循环性精神障碍；抑郁症为重度抑郁症、心境恶劣障碍或物质诱导的情绪病症；情绪发作为严重抑郁发作、躁狂性发作、混合发作或轻度躁狂发作；焦虑症为惊恐发作、广场恐怖症、惊恐性障碍、特异恐怖症、社交恐怖症、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、广泛的焦虑症、分离焦虑障碍或物质诱导的焦虑症。

42. 治疗疼痛、尿失禁、物质滥用、酒精和其它药物上瘾、癫痫、睡眠病症、偏头痛、性机能障碍、胃肠道病症或肥胖症的方法，包含给患者施用治疗有效量的权利要求 1-6、12-18 或 24-28 任何一项的多晶型物。

## {[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐 的晶形

本申请请求享受于2005年4月22日提交的序列号为60/674,318的美国临时专利申请的权益，将其全部引入本文作为参考。

### 发明领域

本发明涉及5-HT<sub>2C</sub>激动剂{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的晶形，以及其组合物、制备方法和用途。

### 发明背景

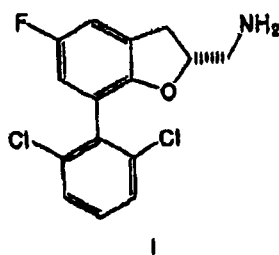
精神分裂症影响约5百万人。当前对精神分裂症最普遍的治疗为“非典型”抗精神病药，其中联合多巴胺(D<sub>2</sub>)和5-羟色胺(5-HT<sub>2A</sub>)受体拮抗作用。尽管报导了相对于典型抗精神病药，非典型抗精神病药有改善的疗效和副作用的倾向，这些化合物显然不能对精神分裂症的所有症状充分地治疗，并且伴随着成问题的副作用，例如体重增加(Allison, D. B., 等, *Am. J. Psychiatry*, 等 156 卷, 1686-1696 页(1999); Masand, P. S., *Exp. Opin. Pharmacother. I*: 377-389 页, (2000); Whitaker, R., *Spectrum Life Sciences. Decision Resources*, 第 2 卷, 1-9 页(2000))。

非典型的抗精神病药还与5-HT<sub>2C</sub>受体高亲和性地结合，起5-HT<sub>2C</sub>受体拮抗剂或相反激动剂的作用。体重增加是与非典型的抗精神病药例如氯氮平和奥氮平相关的成问题的副作用，已有提示5-HT<sub>2C</sub>拮抗作用是体重增加的原因。相反地，刺激5-HT<sub>2C</sub>受体已知导致食品摄取和体重的下降(Walsh等, *Psychopharmacology* 第124卷, 57-73页, (1996); Cowen, P. J., 等, *Human Psychopharmacology* 第10卷, 385-391页(1995); Rosenzweig-Lipson, S., 等, A SPET abstract (2000))。

几种证据支持5-HT<sub>2C</sub>受体激动作用或部分激动作用具有治疗精神分裂症的作用。研究提示5-HT<sub>2C</sub>拮抗剂增加多巴胺的突触水平，可在帕金森氏症动物模型中有效(Di Matteo, V., 等, *Neuropharmacology*, 第37卷, 265-272页(1998); Fox, S.H., 等, *Experimental Neurology*, 第151卷,

35-49 页(1998))。因为精神分裂症的阳性症状与多巴胺水平增加相关，具有与 5-HT<sub>2c</sub> 拮抗剂相反作用的那些化合物，例如 5-HT<sub>2c</sub> 激动剂和部分激动剂应当减小突触多巴胺的水平。最近的研究已经证明 5-HT<sub>2c</sub> 激动剂降低前额皮质和伏隔核(nucleus accumbens) (Millan, M. J., 等, Neuropharmacology 37 卷, 953-955 页(1998); Di Matteo, V., 等, Neuropharmacology, 第 38 卷, 1195-1205 页(1999); Di Giovanni, G., 等, Synapse, 第 35 卷, 53-61 页(2000)) 大脑区域的多巴胺水平，这些区域被认为介导药物如氯氮平关键的抗精神病作用。但是，5-HT<sub>2c</sub> 激动剂不降低纹状体和与锥体外副作用最紧密相关的大脑区域的多巴胺水平。此外，最近的研究证明 5-HT<sub>2c</sub> 激动剂降低腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的点火(firing)，但是不降低黑质的点火。相对于在黑质纹状体通路，5-HT<sub>2c</sub> 激动剂在中脑缘通路中的不同作用提示 5-HT<sub>2c</sub> 激动剂具有四肢选择性，较小可能产生与典型抗精神病药相关的锥体外副作用。

某些二氢苯并呋喃类被认为是选择性的有效的 5-HT<sub>2c</sub> 受体激动剂，因此在多种应用中是有用的，例如在上文叙述的那些中。在下文式 I 中给出的化合物{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺，为具有这样所需特征的二氢苯并呋喃的实例。该化合物和其盐酸盐形式(即氯化氢盐形式)的制备和表征在美国专利序列号 60/621,024 和 10/970,714 中描述，将其全部引入本文作为参考。



{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺

因为一直在寻求显示例如更好的生物利用度或更好的稳定性的改进的药物剂型，对现有药物分子的新的或更纯的多晶型物存在不断的需求。本文描述的{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的结晶多晶型物就是为了这个目的。

## 发明概述

本发明提供{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的结晶多晶型物 I、II 和 III。

本发明提供由 XRPD 和本文提供的其它数据表征的{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的结晶多晶型物 (晶形 I)。

本发明提供由 XRPD 和本文提供的其它数据表征的{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的结晶多晶型物 (晶形 II)。

本发明提供由 XRPD 和本文提供的其它数据表征的{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的结晶多晶型物 (晶形 III)。

本发明进一步提供包含本发明至少一种多晶型物的组合物。

本发明进一步提供制备本发明多晶型物的方法，包括从包含{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐和结晶溶剂的溶液中沉淀多晶型物。

本发明进一步提供通过本文描述的制备方法制备的多晶型物。

本发明进一步提供治疗例如本文叙述的那些 5-HT<sub>2C</sub> 相关的疾病和病症的方法。

本发明进一步提供本发明的多晶型物在治疗中的用途。

本发明进一步提供本发明的多晶型物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗。

## 附图简述

图 1 为晶形 I 的 X-射线粉末衍射(XRPD)图。

图 2 为晶形 II 的 X-射线粉末衍射(XRPD)图。

图 3 为过渡晶形 III 的 X-射线粉末衍射(XRPD)图。

图 4 为晶形 I 的示差扫描量热法(DSC)温谱图。

图 5 为晶形 II 的示差扫描量热法(DSC)温谱图。

## 发明详述

本发明尤其提供 5-HT<sub>2C</sub> 激动剂{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二

氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的无水非溶剂合物结晶多晶型物, 本文称之为晶形 I。本发明进一步提供{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐的无水非溶剂合物结晶多晶型物, 本文称之为晶形 II。每个多晶型物可以通过一种或多种固态分析方法例如 X-射线粉末衍射鉴定。例如, 晶形 I 可以通过如图 1 提供的粉末 X-射线衍射图鉴定, 晶形 II 可以通过如图 2 提供的粉末 X-射线衍射图鉴定。与晶形 I 和 II 的粉末 X-射线衍射一致的数据在下文表 1 和表 2 中提供。图 3 和表 3 进一步提供以{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐另一种晶形为特征的 X-射线粉末衍射数据, 本文称之为晶形 III。本文提供的 X-射线数据的汇总参数如下所述: 6.00-35.00 度范围, 使用 Bruker D8 高级仪器, 没有 Ni 滤片。

表 1 (晶形 I)

度 (2θ)	强度 (%)
9.2	32.7
10.2	100.0
12.1	20.3
12.5	17.3
13.9	32.2
15.4	53.0
17.0	17.5
18.9	28.9
19.4	17.6
20.1	17.0
20.5	17.8
21.0	18.8
22.3	26.9
22.7	29.8
23.3	25.9
24.4	21.6
24.7	22.8
25.8	33.1
27.0	31.5
28.0	16.0
29.7	17.1
30.3	16.4
33.0	23.9

表 2 (晶形 II)

度 (2θ)	强度 (%)
9.3	23.1
10.3	100.0
12.0	13.1
12.4	2.9
13.3	8.1
13.8	6.4
14.0	10.1
16.5	42.0

16.9	4.3
17.3	3.8
19.1	10.8
20.7	5.7
21.1	11.5
21.7	6.7
21.8	5.6
22.2	9.4
22.8	10.8
23.0	7.7
23.4	11.1
24.0	12.1
24.3	7.1
25.3	40.3
26.0	17.2
26.4	6.7
26.7	4.4
28.4	11.9
30.7	3.4
31.1	2.6
32.8	4.4
33.2	6.5
33.6	3.8

表 3 (晶形 III)

度(2 $\theta$ )	强度(%)
9.3	25.9
10.3	100.0
13.9	10.8
15.4	43.7
23.3	9.4
25.8	22.3

在 XRD 中峰的相对强度可以变化, 尤其取决于样品制备技术、晶体大小分布、样品固定方法和采用的特定仪器。而且, 仪器变化和其它因素可以影响 2- $\theta$  值。因此, 在 XRPD 上下文的术语“基本上”意指包括峰指认可以变化正或负约 0.2°。而且, 可能观察到新峰或存在的峰可能消失, 这取决于仪器类型或设置 (例如, 是否在 Bruker D8 高级仪器上使用 NI 滤片)。

在一些实施方案中, 晶形 I 具有的粉末 X-射线衍射图包含 2 $\theta$  在约 10.2°的特征峰, 和至少一个 2 $\theta$  选自约 27.0°和约 25.8°的特征峰。在进一步的实施方案中粉末 X-射线衍射图包含 2 $\theta$  在约 10.2°、约 25.8°和约 27.0°的特征峰。在更进一步的实施方案中, 粉末 X-射线衍射图进一步包含 2 $\theta$  在约 12.1°的特征峰。在一些实施方案中, 粉末 X-射线衍射图包含至少 4 个 2 $\theta$  选自约 9.2°、约 10.2°、约 12.1°、约 13.9°、约 15.4°、约 18.9°、约 22.3°、约 22.7°、约 23.3°、约 25.8°、约 27.0°和约 33.0°的特征峰。在更进一步的实施方案中, 晶形 I 特征在于粉末 X-射线衍射图基

本上如图 1 所显示。

在一些实施方案中，晶形 II 具有包含  $2\theta$  在约  $10.3^\circ$  的特征峰，和至少一个  $2\theta$  选自约  $25.3^\circ$ 、约  $26.0^\circ$  和约  $28.4^\circ$  的特征峰的粉末 X-射线衍射图。在进一步的实施方案中，粉末 X-射线衍射图包含  $2\theta$  在约  $10.3^\circ$ 、约  $25.3^\circ$  和约  $26.0^\circ$  的特征峰。在更进一步的实施方案中，粉末 X-射线衍射图进一步包含  $2\theta$  在约  $11.9^\circ$  的特征峰。在一些实施方案中，粉末 X-射线衍射图包含至少 4 个  $2\theta$  选自约  $9.3^\circ$ 、约  $10.3^\circ$ 、约  $11.9^\circ$ 、约  $12.4^\circ$ 、约  $15.5^\circ$ 、约  $19.1^\circ$ 、约  $21.1^\circ$ 、约  $22.3^\circ$ 、约  $22.8^\circ$ 、约  $23.4^\circ$ 、约  $24.0^\circ$ 、约  $25.3^\circ$ 、约  $26.0^\circ$  和约  $28.4^\circ$  的特征峰。在更进一步的实施方案中，晶形 II 特征在于粉末 X-射线衍射图基本上如图 2 所显示。

在一些实施方案中，晶形 II 特征在于晶体性状基本上是指状的。

在一些实施方案中，晶形 III 具有包含  $2\theta$  在约  $10.3^\circ$  和约  $15.4^\circ$  的特征峰，和不存在从约  $17.0^\circ$  至约  $22.0^\circ$  的峰的粉末 X-射线衍射图。在进一步的实施方案中，衍射图不存在从约  $18.0^\circ$  至约  $21.0^\circ$  的峰。在一些实施方案中，衍射图不存在从约  $17.0^\circ$  至约  $20.0^\circ$  的峰。在一些进一步的实施方案中，衍射图不存在从约  $18.0^\circ$  至约  $20.0^\circ$  的峰。在更进一步的实施方案中，衍射图进一步包含在约  $25.8^\circ$  的特征峰。在一些实施方案中，晶形 III 具有基本上如在图 3 所显示的 X-射线粉末衍射图。

本文中所用的措词“不存在峰”意指没有相对强度超过约 2% 的峰的 X-射线粉末衍射图区域。

本发明的多晶型物特别地通过它们的物理性质相互是容易区别的。在下表 4 中比较了晶形 I 和 II 的样品数据。

表 4

测定	晶形 I	晶形 II
溶解度-水 (mg/mL)	67	51
DSC	单次熔化吸热 约 $234^\circ\text{C}$	单次熔化吸热 约 $234^\circ\text{C}$
TGA (%重量减轻)	0.1-0.2	—
可分辨的 X-射线粉末峰 ( $2\theta$ )	$25.8^\circ$ 和 $27.0^\circ$	$25.3^\circ$ , $26.0^\circ$ , 和 $28.4^\circ$

如在表 4 中可以看到，两种结晶多晶型物具有可分辨的物理和光谱特征。基于溶解度数据，晶形 II 比晶形 I 在水中热力学上更稳定。因

此,晶形 II 稳定性的增加可利于制备和纯化过程。晶形 II 还预期对在暴露于例如高温和/或湿度下带来的降解具有更好的耐受性,并且比晶形 I 或无定形物质具有更长的保存期限。与之对比,晶形 I 在水中更高的溶解度对于有效的生物利用度可能是有利的。

晶形 I 和 II 的 DSC 扫描图在图 4 和 5 中描述。晶形 I 和 II 的熔点两者都为约 234 °C(起始温度的顶点在约 235 °C)。获得的晶形 I 和 II 的 DSC 峰位置可以移动,尤其取决于粒径分布、加热速率和仪器类型。因此,温度读数可以变化约 4°C。使用 TA 仪器 Q1000 型在加热速率 10 °C/min 收集 DSC 数据。

本发明晶形 I 可以根据本领域常规方法制备。例如,晶形 I 可以从{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺盐酸盐在结晶用溶剂中的溶液中沉淀而得。结晶用溶剂可以含有任何合适的有机溶剂。在一些实施方案中,结晶用溶剂为非极性或弱极性有机溶剂。非极性或弱极性有机溶剂的实例包括醚和烃。沉淀晶形 I 的结晶用溶剂实例包括,醚例如叔丁基甲基醚、乙醚、四氢咪唑、二甲氧基甲烷、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、咪唑、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、苯甲醚等;烃例如戊烷、己烷、庚烷、苯、甲苯等;醇例如甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、异丙醇(2-丙醇)、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、叔丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-,2-或3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二乙二醇单甲醚、二乙二醇单乙醚、环己醇、苜醇、苯酚、甘油等;或其它溶剂例如乙酸乙酯。在一些实施方案中,结晶用溶剂为叔丁基甲基醚。

合适的结晶用溶剂进一步包括前述溶剂的混合物,以及前述溶剂与水的混合物(例如异丙醇/水)。

在一些实施方案中,通过将{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺(游离碱)与 HCl 在合适的含有醚例如叔丁基甲基醚的溶剂中混合,从该溶液中沉淀晶形 I 而制备晶形 I。在进一步的实施方案中,将{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺盐酸盐的溶液任选用{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺盐酸盐的晶形 I 的晶体接入晶种。

本发明的晶形 II 可以根据许多在本领域常规的方法中的任何方法

制备。例如，晶形 II 可以从{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺盐酸盐在结晶用溶剂中的溶液中沉淀出来。结晶用溶剂可以为任何合适的溶剂，例如极性有机溶剂、水或其混合物。极性有机溶剂的实例包括醇，例如甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、异丙醇(2-丙醇)、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、叔丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-, 2-或 3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二乙二醇单甲醚、二乙二醇单乙醚、环己醇、苜醇、苯酚或甘油等；水或水/有机溶剂混合物；或其它溶剂例如丙酮。一些溶剂实例包括水/醇混合物，例如含有以重量计约 1 至约 10%、约 1 至约 5%或约 3 至约 4%水的异丙醇或其它醇。在一些实施方案中，通过将{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺(游离碱)与 HCl 在合适的含醇例如异丙醇溶剂中混合，从该溶液中沉淀晶形 II 而制备晶形 II。在进一步的实施方案中，将{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺盐酸盐的溶液任选用{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺盐酸盐的晶形 II 晶体接入晶种。

晶形 II 还可以通过使用许多常规方法中的任何方法将晶形 I 转化为晶形 II 而制备。在一些实施方案中，通过将晶形 I 在适当的有机溶剂、水或其混合物中形成浆液，而全部地或部分地将晶形 I 转化为晶形 II。在一些实施方案中，通过将晶形 I 在水中或含水溶剂混合物中形成浆液制备晶形 II。

本发明的晶形 III 可以根据许多在本领域常规的方法中的任何方法制备。例如，晶形 III 可以通过在水中形成含有{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺盐酸盐晶形 I 的浆液而制备。在一些实施方案中，晶形 I 在约 20 至约 30 °C 例如约 25 °C 的温度下被浆化。在一些实施方案中，晶形 I 在水中被浆化约 1-3 天。

本发明晶形的沉淀可以根据常规方法以任何合适的方式完成。例如，{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺盐酸盐的溶液可以被蒸发、冷却、用逆溶剂处理或其组合。逆溶剂处理可以通过分层或蒸汽扩散技术完成。合适的逆溶剂包括有机溶剂、以及水，其与结晶用溶剂混溶，然而是对目标化合物相对差的溶剂。在一些实施方案中，通过将{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]

甲基}胺盐酸盐的溶液加热至约 40 至约 100 约 50 至约 90、约 60 至约 80 或约 70 至约 80 °C 的温度典型地直至所有的固体被溶解,然后冷却至低于约 60、低于约 50、低于约 40、低于约 30、低于约 20、低于约 10 或低于约 0 °C 的温度,完成沉淀过程。在一些实施方案中,将溶液加热至约 60 至约 80 °C 的温度,然后冷却至低于约 60 °C 的温度。

本发明的晶形可以进一步处理以调节粒径。例如,本发明的晶形可以被碾磨以减小平均晶体大小和/或制备适合于处理和制剂的样品。

本发明进一步提供含有本发明多晶型物的组合物。在一些实施方案中,在组合物中以重量计占{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐总重至少约 50%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%、约 97%、约 98.0%、约 98.1%、约 98.2%、约 98.3%、约 98.4%、约 98.5%、约 98.6%、约 98.7%、约 98.8%、约 98.9%、约 99.0%、约 99.1%、约 99.2%、约 99.3%、约 99.4%、约 99.5%、约 99.6%、约 99.7%、约 99.8% 或约 99.9% 以晶形 I 或晶形 II 存在。在进一步的实施方案中,本发明组合物基本由{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐组成,其中以重量计至少约 95%、约 97% 或约 98.0%、约 98.1%、约 98.2%、约 98.3%、约 98.4%、约 98.5%、约 98.6%、约 98.7%、约 98.8%、约 98.9%、约 99.0%、约 99.1%、约 99.2%、约 99.3%、约 99.4%、约 99.5%、约 99.6%、约 99.7%、约 99.8% 或约 99.9% 的{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐以晶形 I 或晶形 II 存在于组合物中。在一些实施方案中,其余的{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐以无定形或其它晶形存在。在一些实施方案中,组合物含有晶形 I 和 II 的混合物。在组合物中{[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪喃-2-基]甲基}胺盐酸盐各自多晶型物的量可以通过任何合适的光谱方法,例如 X-射线粉末衍射确定。

本发明的多晶型物在治疗方法中可用作 5-HT<sub>2c</sub> 激动剂,例如在精神分裂症、精神分裂症样病症、情感分裂病症、妄想病症、物质诱导精神病症、L-DOPA-诱导的精神病、与阿尔茨海默氏病痴呆相关的精神病、与帕金森氏症相关的精神病、与 Lewy 体病(leuwy body disease)相关的精神病、痴呆、记忆缺失或与阿尔茨海默氏病相关的智力缺失病症。

本发明的多晶型物进一步用于治疗双相性精神障碍、抑郁症、情绪发作、焦虑症、适应失调或进食障碍的方法中。在一些实施方案中,双

相性精神障碍为 I 型双相性精神障碍、II 型双相性精神障碍或循环性精神障碍；抑郁症为重度抑郁症、心境恶劣障碍或物质诱导的情绪病症；情绪发作是严重抑郁发作、躁狂性发作、混合发作或轻度躁狂发作；焦虑症为惊恐发作、广场恐怖症、惊恐性障碍、特异恐怖症、社交恐怖症、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、广泛焦虑症、分离焦虑障碍或物质诱导的焦虑症病症。

本发明的多晶型物进一步可用于治疗疼痛、尿失禁、物质滥用、酒精和其它药物包括可卡因和尼古丁上瘾、癫痫、睡眠病症、偏头痛、性机能障碍、胃肠道病症或肥胖症的方法。

本发明的多晶型物进一步可用于治疗与创伤、中风或脊髓损伤相关的中枢神经系统缺陷的方法中。

本文所列治疗疾病的方法应被理解为包括对需要这样治疗的患者施用治疗有效量的本发明的多晶型物或含有它们的组合物。本文使用的对疾病提及的术语“治疗”意指预防、抑制和/或改善疾病。

本文中所述的术语“患者”是指任何动物，包括哺乳动物，优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔子、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类，最优选为人。

本文中所述的措词“治疗有效量”是指活性化合物或药剂的量，该量可引起研究者、兽医、医学医生或其它临床医生所追求的组织、系统、动物、个体或人的生物学或医学的响应，其包括一种或多种下列的内容：

(1) 预防疾病；例如预防可能有倾向患上疾病、症状或病症的但是还没有经历或显示出该疾病的病理学或症候学的个体患上疾病、症状或病症；

(2) 抑制疾病，例如抑制已经经历或显示出疾病、症状或病症的病理学或症候学的个体的疾病、症状或病症(即阻止或减慢病理学和/或症候学的进一步发展)；

(3) 改善疾病；例如改善正经历或显示出疾病、症状或病症的病理学或症候学个体的疾病、症状或病症(即逆转该病理学和/或症候学)。

在某些实施方案中，本发明涉及包含至少一种本发明的多晶型物和一种或多种药学可接受载体、赋形剂或稀释剂的组合物。这样的组合物根据可接受的药物方法制备，例如，在 Remingtons Pharmaceutical

Sciences, 第 17 版, 编辑 Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) 中描述的那些, 将其全部内容引入本文作为参考。药学可接受载体是那些与剂型中其它成分相容的和生物学可接受的载体。

本发明的多晶型物可以以纯净的形式, 或与常规的药用载体联合口服或胃肠外施用。可适用的固体载体可以包括一种或多种物质, 其还可以作为矫味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填料、助流剂、压缩助剂、粘合剂、片剂-崩解剂或包囊材料。在粉剂中, 载体为精细粉碎的固体, 其与精细粉碎的活性成分混合。在片剂中, 将活性成分与具有必需的压缩性质的载体以合适的比例混合, 压缩成所需的形状和大小。粉剂和片剂优选含有至多 99% 的活性成分。合适的固体载体包括, 例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷、低熔点石蜡和离子交换树脂。

液体载体可以被用于制备溶液、混悬剂、乳剂、糖浆和酏剂。活性成分可以被溶解或悬浮在药学可接受液体载体例如水、有机溶剂、两者混合物或药学可接受油或脂肪中。液体载体可以含有其它合适的药物添加剂, 例如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、悬浮剂、增稠剂、颜料、粘度调节剂、稳定剂或等渗压调节剂。用于口服和肠胃外施用的液体载体合适的实例包括水(特别地含有如上所述添加剂例如纤维素衍生物, 优选羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括单羟基醇和多羟基醇例如二醇类)和它们的衍生物和油(例如分馏的椰子油和花生油)。用于胃肠外施用的载体还可以是油酯例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。以灭菌液体形式组合物使用的灭菌液体载体用于肠胃外施用。用于加压组合物的液体载体可以为卤代烃或其它药学可接受推进剂。

为灭菌溶液或悬浮液的液体药用组合物可以通过例如肌肉内、腹膜内或皮下注射施用。灭菌溶液还可以被静脉内施用。口服施用组合物可以为液体或固体形式。

本发明多晶型物可以以常规栓剂的形式被直肠或阴道施用。对于通过鼻内或支气管内吸入或吹入施用, 本发明的多晶型物可以被配制为水溶液或部分含水溶液, 然后其以气雾剂形式被利用。本发明的多晶型物还可以通过使用含有活性化合物和对活性化合物惰性对皮肤无毒载体的经皮贴剂经皮施用, 允许药剂通过皮肤吸收进血流输送到全身。载体

可以采用任何形式例如霜剂(cream)和膏剂(ointment)、糊剂、凝胶和闭合设备。霜剂和膏剂可以为水包油或油包水类型的粘性的液体或半固体乳剂。含有活性成分的包含分散在石油产品或亲水石油产品中的吸收性粉末的糊剂也可以是合适的。多种的闭合设备可以被用于将活性成分释放到血流中,例如用半渗透膜覆盖含有活性成分,含有或没有载体的储存池,或含有活性成分的基质。其它闭合设备在文献中是已知的。

优选药用组合物是以单位剂量形式,例如为片剂、胶囊、粉剂、溶液、混悬剂、乳剂、颗粒剂或栓剂。在这样的形式中,组合物在含有适当量活性成分的单位剂量中被亚分开;单位剂型可以为包装的组合物,例如包装的粉剂、小瓶、安瓿、预装的注射器或含有液体的药包。单位剂型可以为例如胶囊或片剂本身,或可以为适当数量的任何以这样包装形式的组合物。

提供给患者的多晶型物的量依据被施用对象、施用目的例如预防或治疗、患者状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,本发明的多晶型物以足以治疗或至少部分治疗所述病症症状和其并发症的量提供给患有病症的患者。足以实现该目的的量为本文前面描述的“治疗有效量”。用于治疗具体病例的剂量可以由主治医师主观地确定。涉及的变量包括具体病症和患者的大小、年龄和响应模式。一般说来,开始剂量为每天约 5 mg,日剂量逐渐增加至每天约 150 mg,以给患者提供所需的剂量水平。

为了本发明内容可以被更有效地理解,下文提供实施例。应当理解这些实施例仅仅是为举例说明的目的,不应被解释为以任何方式限制本发明。

## 实施例

### 实施例 1

#### 晶形 I 的制备(没有晶种)

向 100 ml 叔丁基甲基醚中加入 10 g {[ (2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基] 甲基} 胺(游离碱),将得到的混合物加热至 52 °C。然后加入 2.7 ml HCl 溶液(36% wt/wt),经过 2 小时温度降低至室温。晶体状的固体沉淀,根据 XRPD 与晶形 I 对应。产率约 90%。

### 实施例 2

### 转化晶形 I 为晶形 II

将晶形 I 在水中浆液化 1 天, 搅拌下在 25 °C 5 天。在 1 天后, XRPD 显示固体基本上从晶形 I 转化为晶形 II。在 5 天后, 没有观察到可检测量的晶形 I。

### 实施例 3

#### 用晶种制备晶形 II

##### 方法 A

向 15 ml 异丙醇中加入 3.1 g {[(2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基]甲基}胺(游离碱)。将混合物加热至 75 °C, 搅拌得到的悬浮液(RPM=200)直至所有的固体溶解。然后经过 1 分钟时间向该碱溶液中加入 1 g HCl 溶液(36% wt/wt)。没有观察到晶核形成。加入晶形 II 的晶种, 将悬浮液搅拌 30 分钟。经过 4.5 小时温度降低至 0 °C, 回收具有晶形 II 的结晶固体(约 80%产率)。

##### 方法 B

在室温下向 642 g 异丙醇(IPA)中加入 260 g 游离碱。在 15-25 °C 向该溶液中加入 218 g HCl : IPA (以重量计 16.7% HCl; 相对于游离碱约 1.2 当量的 HCl)的溶液。向得到的白色悬浮液中加入 196 g IPA。加入 IPA 的总量基于游离碱重量为 5 体积。向悬浮液中加入 49.4 ml 水。将得到的混合物加热至 75-78 °C, 搅拌直至固体溶解。然后经过 30 分钟将该溶液冷却至 65 °C, 使用晶形 II 晶体两次接入晶种, 一次在 70 °C, 另一次在 65 °C。将混合物在 65 °C 搅拌 30 分钟, 然后经过 1 小时冷却至 55 °C, 然后在 55 °C 搅拌 1 小时。然后经过 1 小时将白色悬浮液冷却至 30-33 °C。通过减压蒸馏浓缩悬浮液至初始体积的 60%。向浓缩液中加入 5 体积的 IPA, 再次将悬浮液在减压下浓缩至初始体积的 60%。然后经过 1 小时将悬浮液冷却至 -10 °C, 在 -10 °C 搅拌 1 小时。过滤悬浮液, 在 55 °C 在真空下干燥提供特征为晶形 II 的结晶产物。产率约 85%。

### 实施例 4

#### 1) 晶形 I 和 II 的溶解度

使用重量分析的方法, 在室温下通过分别在水中搅拌下悬浮晶形 I 和晶形 II 6 小时测定溶解度。晶形 I 的溶解度测定为 67 mg/mL 和晶形 II

的溶解度测定为 51 mg/ml (重复试验中晶形 II 的结果在 50 mg/mL)。因为晶形 II 的溶解度小于晶形 I, 认为晶形 II 热力学上比晶形 I 更稳定。

### 实施例 5

#### 在水中稳定性的评价

在 25 °C 将晶形 I、晶形 II 或其混合物悬浆在水中评价稳定性。结果在下文表 A、B、C 和 D 中提供。一般说来, 在绝大部分实验条件下晶形 I 转化为晶形 II。晶形 II 显示出在水中是稳定的。在一种情况下, 在实验的时间框架内晶形 I 没有转化为晶形 II, 在另一种情况下, 晶形 I 在转化为晶形 II 之前转化为假定的晶形 III(参见图 3)。XRPD 被用于鉴定晶形。

表 A

原始晶形	2 天后的晶形	4 天后的晶形
I	I, 痕量 II	增加量的 II
50: 50 I: II	痕量 I	-
II	II	II
I 用 II 接晶种	增加量的 II	增加量的 II
II 用 I 接晶种	II	II

表 B

原始晶形	1 天后的晶形	8 天后的晶形
I	部分 II	II
I	痕量 II	II, 痕量 I
I	III	II

表 C

原始晶形	3 天后的晶形	9 天后的晶形
I	主要 II, 一些 I	II
I	I	-
I	I	I

表 D

原始晶形	2 天后的晶形	5 天后的晶形
II	II	II
II	II	II

## 实施例 6

## 有机溶剂稳定性评价

将晶形 I 在 50°C 在多种有机溶剂中悬浆 30 小时。结果在下表 E 中提供。总之，在丙酮中在乙醇中晶形 I 转化为晶形 II，在其它实验的溶剂中保持稳定。用 XRPD 确证晶形。

表 E

溶剂	最终晶形
乙酸乙酯	I
丙酮	II
乙醇	II
甲苯	I
庚烷	I
叔丁基甲基醚	I

## 实施例 7

## 晶形 II 转化为晶形 I

在室温下将晶形 II 在叔丁基甲基醚中悬浆 4 天。得到的固体通过 XRPD 表征为晶形 I。

## 实施例 8

## 晶种和搅拌速度在晶形 I 和 II 制备中的影响

实验了晶种和/或搅拌速度对不同的晶形形成的影响。对于每个试验，在 75°C 将 2.77 g {[ (2R)-7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并咪唑-2-基] 甲基} 胺盐酸盐溶解在 20 ml 含有 2.5 wt% 水的异丙醇中。经过 10 分钟将得到的溶液冷却至 60°C。在此时，将溶液用晶形 I、晶形 II 接晶种或没有晶种，搅拌器速度设定在 160 或 700 rpm。将溶液冷却至 0°C，搅拌 12 小时。通过 XRPD 检测晶形。结果在表 F 中提供。

表 F

晶种	搅拌速度(rpm)	最终晶形	产率
II	160	II	80%
II	700	II	80%
没有	160	I	77%
没有	700	I	70%
I	160	I	-
I	700	I	-

除了本文描述的那些, 从前述描述中本发明的各种变化对本领域那些技术人员是显而易见的。这样的变化目的上也在于落在所附权利要求的范围之内。在本申请引用的每个参考文献, 包括所有的专利、专利申请和期刊文献均以其全部内容引入本文作为参考。

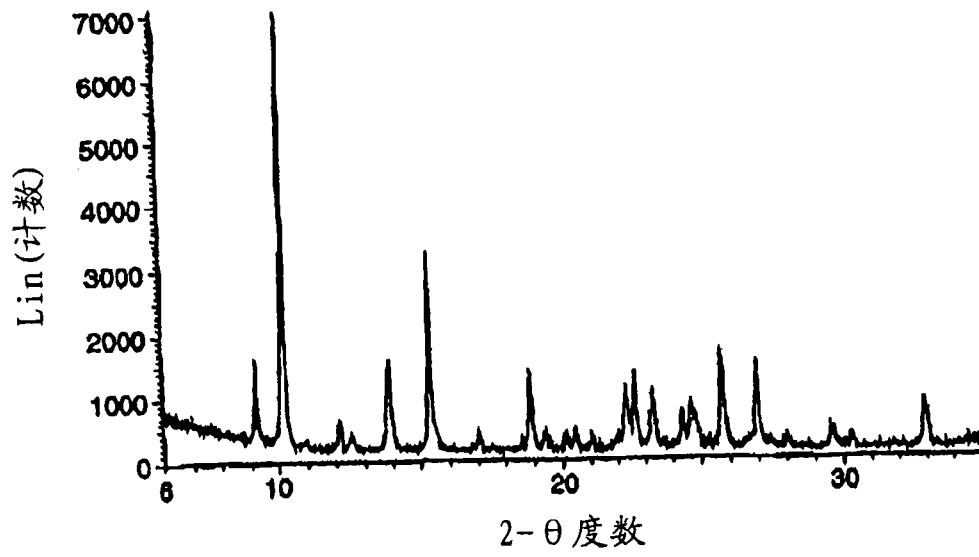


图 1  
晶形 I

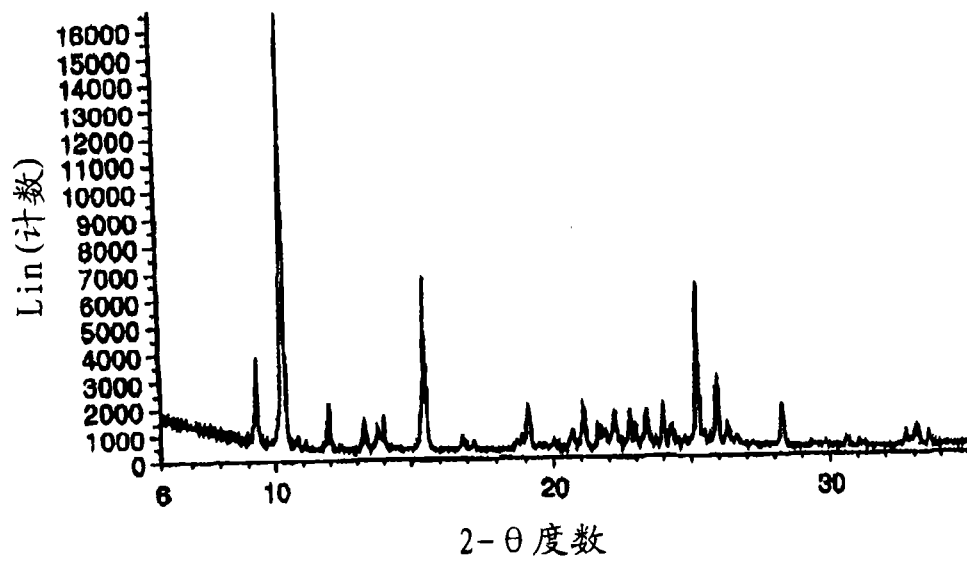


图 2

晶形 II

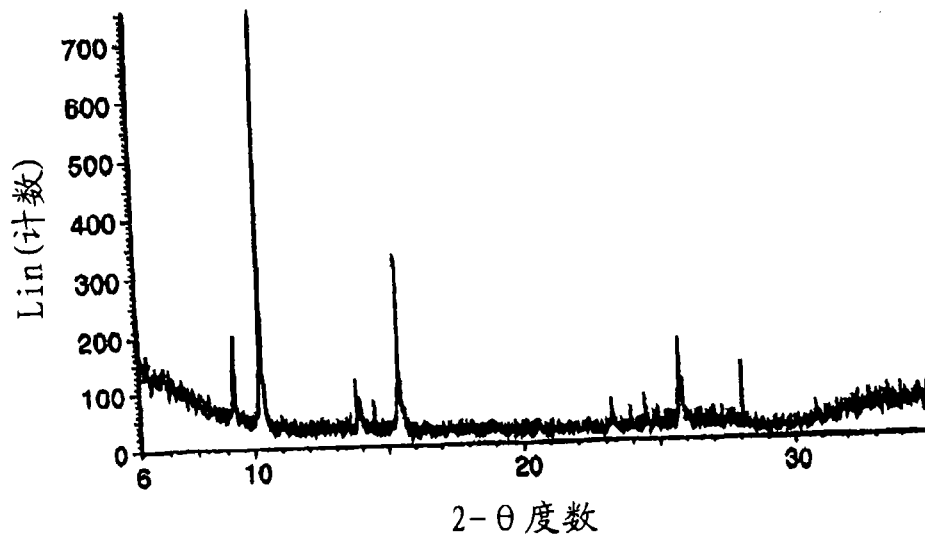


图 3  
晶形III

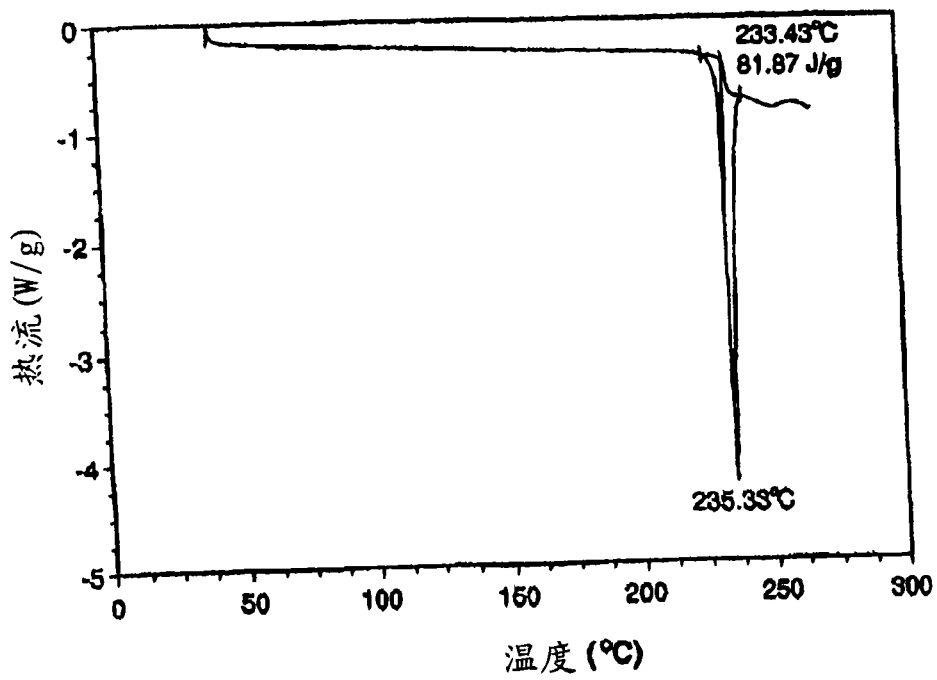


图 4  
DSC (晶形 I)

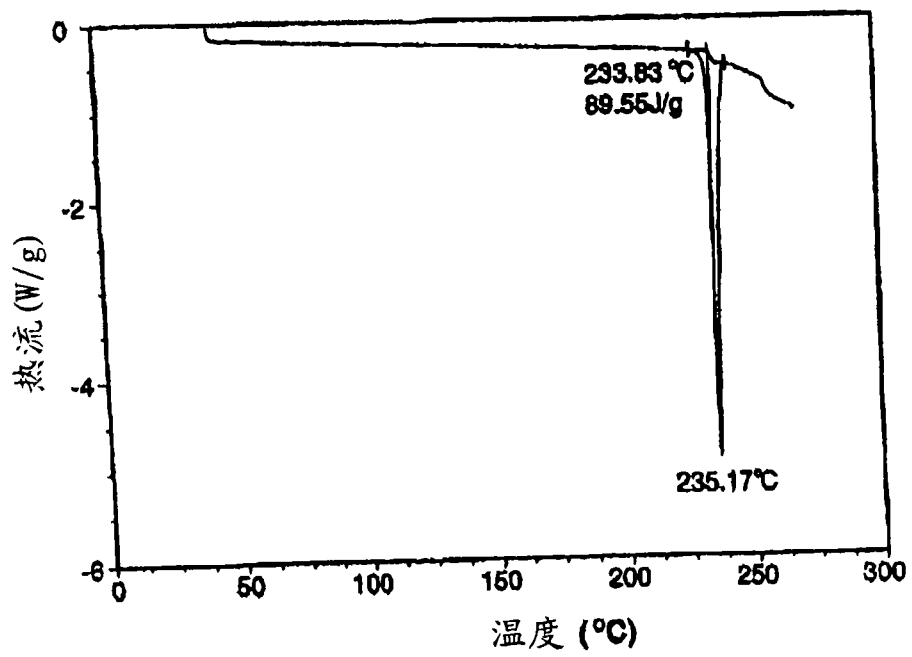


图 5  
DSC (晶形 II)