(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114728899 B
(45)授权公告日 2023.12.05

(21)申请号 202080078991.9
(22)申请日 2020.11.13
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114728899 A
(43)申请公布日 2022.07.08
(30)优先权数据
62/934,923 2019.11.13 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2020/042383 2020.11.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/095835 EN 2021.05.20

(73)专利权人 大鹏药品工业株式会社
地址 日本东京都
(72)发明人 中村浩之
(74)专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322
专利代理师 龙淳 叶占洋

(51)Int.Cl.
C07D 207/14(2006.01)
(56)对比文件
CN 108602770 A,2018.09.28
US 2018354960 A1,2018.12.13
WO 2018221555 A1,2018.12.06
审查员 黄清昌

权利要求书1页 说明书17页 附图15页

(54)发明名称

新型三苯基化合物盐

(57)摘要

本发明提供4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的苯甲酸盐。还提供4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的山梨酸盐。

CN 114728899 B

1.一种4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的苯甲酸盐。

2.根据权利要求1所述的苯甲酸盐,其中所述盐包括晶体,所述晶体的粉末X射线衍射光谱具有15.3°、16.2°、17.8°、21.4°和25.5°的衍射角2θ±0.2°的峰。

3.根据权利要求2所述的苯甲酸盐,其中所述晶体在差示扫描量热DSC曲线中具有峰值温度,吸热峰在193℃附近。

4.根据权利要求2或3所述的苯甲酸盐,其中所述晶体在差示扫描量热DSC曲线中具有峰值温度,吸热峰在188℃至198℃范围内。

5.根据权利要求2或3所述的苯甲酸盐,其中所述晶体具有图1所示的粉末X射线衍射光谱。

6.一种4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的山梨酸盐。

7.根据权利要求6所述的山梨酸盐,其中所述盐包括晶体,所述晶体的粉末X射线衍射光谱具有5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°和24.4°的衍射角2θ±0.2°的峰。

8.根据权利要求7所述的山梨酸盐,其中所述晶体在差示扫描量热DSC曲线中具有峰值温度,吸热峰在147℃附近。

9.根据权利要求7或8所述的山梨酸盐,其中所述晶体在差示扫描量热DSC曲线中具有峰值温度,吸热峰在142℃至152℃范围内。

10.根据权利要求7或8所述的山梨酸盐,其中所述晶体具有图13所示的粉末X射线衍射光谱。

11.一种LSD1抑制剂,其包含根据权利要求1-10中任一项所述的盐作为活性成分。

12.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-10中任一项所述的盐。

13.根据权利要求12所述的药物组合物,其中所述组合物是用于预防或治疗LSD1相关疾病或病症的药物组合物。

14.根据权利要求12所述的药物组合物,其为口服组合物。

15.一种抗肿瘤剂,其包含根据权利要求1-10中任一项所述的盐作为活性成分。

16.根据权利要求1-10中任一项所述的盐在制造抗肿瘤剂中的用途。

17.一种4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的苯甲酸盐的生产方法,所述方法包括:

使4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈与苯甲酸反应。

18.一种4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的山梨酸盐的生产方法,所述方法包括:

使4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈与山梨酸反应。

新型三苯基化合物盐

技术领域

[0001] 本公开涉及4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的盐。

背景技术

[0002] 化合物4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈(在本文中称为化合物A)已知为强效LSD1抑制剂,并用作抗肿瘤剂或预防和/或治疗癌症的药剂(PL 1)。

[0003] 人们希望这种LSD1抑制剂在用于药物制剂时表现出稳定性。

[0004] 此外,人们希望开发这样一种易于处理的LSD1抑制剂。众所周知,生物活性化合物的吸湿性在其并入潜在药物组合物期间影响化合物的处理。吸湿性化合物因其吸湿性而存在问题,这导致化合物质量的变化取决于周围环境中存在的水量,这使得准确评估该化合物的生物功效和确保包括该化合物的药物组合物的均匀性变得困难。因此,需要一种吸湿性低的活性化合物。

[0005] 引用列表

[0006] 专利文献

[0007] PTL 1:WO2017/090756

发明内容

[0008] 本申请的一个目的是提供一种4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的盐,其具有增加的稳定性,并且没有或具有更少的水分吸收和/或解吸性。

[0009] 解决方法

[0010] 在研究化合物A的物理化学性质以开发化合物A的制剂期间,已发现化合物A具有吸湿性,并且当游离形式的化合物A暴露在高湿度的大气中时,具有吸收空气中的水分的特征,并且当暴露在低湿度的大气中时,具有排出水分的特征。此外,化合物A储存后生成类似物。

[0011] 在医药产品的工业生产中,要求药物成分具有稳定性。然而,稳定性取决于各化合物的属性。因此,很难预测作为医药产品的药物成分具有适当性质的盐。从这种观点出发,发明人合成了化合物A的各种盐,并研究了其性质和稳定性。在这些盐和游离形式中,L-酒石酸盐和游离形式具有吸湿性,并且琥珀酸盐和游离形式的固体稳定性较差。结果发现,只有苯甲酸盐和山梨酸盐能够减少水分的吸收和/或解吸,并且是稳定的。

[0012] 例如,本公开包括以下主题。

[0013] 在一些方面,提供4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的苯甲酸盐。

[0014] 在其他方面中,提供4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-

甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的山梨酸盐。

[0015] 本发明的有益效果

[0016] 与游离形式的化合物A和琥珀酸盐相比,本公开的4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的苯甲酸盐作为医药产品的药物成分具有极好的固体稳定性,并且与游离形式的化合物A和琥珀酸盐和L-酒石酸盐相比,能够消除或降低吸湿性。

[0017] 与游离形式的化合物A和琥珀酸盐相比,本公开的4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的山梨酸盐作为医药产品的药物成分具有极好的固体稳定性,并且与游离形式的化合物A和L-酒石酸盐相比,能够降低吸湿性。

附图说明

[0018] [图1]图1是化合物A的苯甲酸盐的粉末X射线衍射光谱。纵坐标轴代表强度(计数),横坐标轴代表衍射角(2θ)。

[0019] [图2]图2是化合物A的苯甲酸盐的差示扫描量热(DSC)曲线。纵坐标轴代表DSC(W/g),横坐标轴代表温度(℃)。

[0020] [图3]图3是化合物A的苯甲酸盐的水分吸收/解吸等温曲线。纵坐标轴代表重量变化率(%),横坐标轴代表相对湿度(%RH)。

[0021] [图4]图4是化合物A的游离形式C的粉末X射线衍射光谱。纵坐标轴代表强度(计数),横坐标轴代表衍射角(2θ)。

[0022] [图5]图5是化合物A的游离形式C的差示扫描量热(DSC)曲线。纵坐标轴代表DSC(W/g),横坐标轴代表温度(℃)。

[0023] [图6]图6是化合物A的游离形式C的水分吸收/解吸等温曲线。纵坐标轴代表重量变化率(%),横坐标轴代表相对湿度(%RH)。

[0024] [图7]图7是化合物A的琥珀酸盐的粉末X射线衍射光谱。纵坐标轴代表强度(计数),横坐标轴代表衍射角(2θ)。

[0025] [图8]图8是化合物A的琥珀酸盐的差示扫描量热(DSC)曲线。纵坐标轴代表DSC(W/g),横坐标轴代表温度(℃)。

[0026] [图9]图9是化合物A的琥珀酸盐的水分吸收/解吸等温曲线。纵坐标轴代表重量变化率(%),横坐标轴代表相对湿度(%RH)。

[0027] [图10]图10是化合物A的L-酒石酸盐的粉末X射线衍射光谱。

[0028] 纵坐标轴代表强度(计数),横坐标轴代表衍射角(2θ)。

[0029] [图11]图11是化合物A的L-酒石酸盐的差示扫描量热(DSC)曲线。纵坐标轴代表DSC(W/g),横坐标轴代表温度(℃)。

[0030] [图12]图12是化合物A的L-酒石酸盐的水分吸收/解吸等温曲线。纵坐标轴代表重量变化率(%),横坐标轴代表相对湿度(%RH)。

[0031] [图13]图13是化合物A的山梨酸盐的粉末X射线衍射光谱。纵坐标轴代表强度(计数),横坐标轴代表衍射角(2θ)。

[0032] [图14]图14是化合物A的山梨酸盐的差示扫描量热(DSC)曲线。纵坐标轴代表DSC

(W/g)，横坐标轴代表温度(℃)。

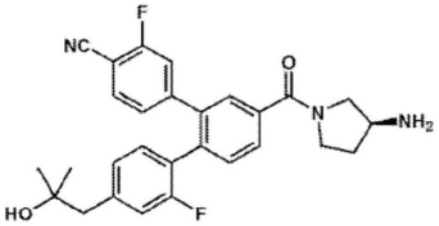
[0033] [图15]图15是化合物A的山梨酸盐的水分吸收/解吸等温曲线。纵坐标轴代表重量变化率(%)，横坐标轴代表相对湿度(%RH)。

具体实施方式

[0034] 在本公开中，“化合物A”指游离形式的4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈。

[0035] 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈具有以下结构：

[0036] [化合物1]

[0037] 

(1)

[0038] 化合物A被描述为PCT公开第WO2017/090756号(其公开内容通过引用以其整体并入本文)的实施例化合物37。

[0039] 在本公开中，“苯甲酸的盐”和“苯甲酸盐”可以互换使用。

[0040] 在本公开中，“山梨酸的盐”和“山梨酸盐”可以互换使用。

[0041] 在粉末X射线衍射光谱中，由于数据的性质，衍射角或一般图案对于识别晶体的同一性可能很重要。粉末X射线衍射光谱的相对强度因晶体生长方向、颗粒大小或测量条件可能略有不同，因此无需严格解释。

[0042] 在本公开中，粉末X射线衍射光谱中的术语“衍射角(2θ±0.2°)”指的是一个值，除非另有说明，该值可能在一个值的±0.2°范围内。由于晶体生长方向、颗粒大小或其测量条件，从各种图案获得的数值可能会伴随轻微误差。

[0043] 在本公开中，与差示扫描量热(DSC)曲线中吸热峰的峰值温度一起使用的术语“附近”指的是约为该温度的值，优选地指的是可在该值的±5℃范围内的值。更优选地，它指的是可在该值的±2℃范围内的值。

[0044] 本公开的盐和/或结晶形式及其中间体可通过众所周知的分离和纯化技术(例如重结晶、结晶、蒸馏和柱层析)分离和纯化。

[0045] 当光学异构体、立体异构体、互变异构体或旋转异构体可能为本公开的盐和/或结晶形式存在，但未被明确描述时，盐和/或结晶形式旨在单独或作为其混合物包括这些异构体。例如，除非另有说明，否则当本公开的盐和/或晶体形式作为外消旋体出现时，可从外消旋体中拆分的可能的对映体和/或非对映体也被认为包括在本公开中。对映体和/或非对映体通常可以通过众所周知的合成方法获得。

[0046] 如本文所用，除非另有规定，当用于描述化合物、物质、修饰、材料、组分或产品时，本文所用术语“晶体”和相关术语指化合物、物质、修饰、材料、组分或产品经X射线衍射确定基本上是结晶体。参见例如，Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st edition,Lippincott,Williams和Wilkins,Baltimore,MD(2005);The United States

Pharmacopeia,23rd ed.1843-1844(1995)。

[0047] 如本文所用,除非另有规定,本文中的术语“结晶形式”和相关术语指的是结晶的固体形式。结晶形式包括单组分结晶形式和多组分结晶形式,并且可以任选地包括但不限于共晶、盐(包括药学上可接受的盐)、多晶型物、溶剂化物、水合物和/或其他分子复合物。在某些实施方式中,物质的结晶形式可基本上不含非晶形式和/或其他结晶形式。在某些实施方式中,物质的结晶形式可包括按重量计小于约0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的一种或多种非晶形式和/或其他结晶形式。

[0048] 在某些实施方式中,结晶形式可以是无水的。在某些实施方式中,结晶形式可为水合物。

[0049] 如本文所用,除非另有规定,本文中的术语“多晶型”、“多晶形式”和相关术语是指基本上由相同分子和/或离子组成的两种或多种结晶形式。与不同的结晶形式一样,由于分子和/或离子在晶格中的排列或构象,不同的多晶型可能具有不同的物理性质,例如熔化温度、熔化热、溶解度、溶解性质和/或振动光谱。物理性质的差异可能会影响药物参数,如储存稳定性、可压缩性和密度(在配方和产品制造中很重要),以及溶解速率(生物利用度中的一个重要因素)。稳定性的差异可能源于化学反应性的变化(例如,差异氧化,当剂型由一种多晶型组成比由另一种多晶型组成时变色更迅速)或机械变化(例如,当动力学上有利的多晶型转变为热力学上更稳定的多晶型时,片剂在储存时破碎)或两者兼而有之(例如,一种多晶型的片剂在高湿度下更容易破裂)。由于溶解度/溶出度的差异,在极端情况下,一些固态转变可能会导致缺乏效力,或者在另一个极端情况,导致毒性。此外,物理性质在加工过程中可能很重要(例如,一种多晶型可能更容易形成溶剂合物,或可能难以过滤和洗涤干净杂质,且多晶型之间的颗粒形状和尺寸分布可能不同)。

[0050] 如本文所用,除非另有规定,本文所用的术语“非晶”、“非晶形式”和相关术语意味着所讨论的物质、组分或产品经X射线衍射确定基本上不是结晶体。具体而言,术语“非晶形式”描述无序固体形式,即缺乏长程结晶有序的固体形式。

[0051] 表征结晶形式和非晶形式的技术包括但不限于热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X射线粉末衍射法(XRPD)、单晶X射线衍射法、振动光谱法(例如红外(IR)和Raman光谱法)、固态和溶液核磁共振(NMR)光谱、光学显微镜、热台光学显微镜、扫描电子显微镜(SEM)、电子结晶学和定量分析、粒度分析(PSA)、表面积分析、溶解度测量、溶出度测量、元素分析、以及Karl Fischer分析。可使用一种或多种技术(例如但不限于X射线衍射和中子衍射,包括单晶衍射和粉末衍射)确定特征晶胞参数。用于分析粉末衍射数据的技术包括轮廓精修(例如Rietveld精修),可用于分析包括多个固相的样品中的单相相关的衍射峰。用于分析粉末衍射数据的其他方法包括晶胞索引,其允许本领域技术人员从包括结晶粉末的样品中确定晶胞参数。

[0052] 本公开的方面包括4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的苯甲酸的盐或苯甲酸盐。

[0053] 化合物A的苯甲酸盐可以是化合物A与苯甲酸的任何一种盐形式,例如单苯甲酸盐、半苯甲酸盐、二苯甲酸盐等。该术语还用于涉及化合物A的苯甲酸盐晶体和化合物A的苯甲酸盐的非晶的含义。在优选实施方式中,化合物A的苯甲酸盐是化合物A的单苯甲酸盐。在

另一优选实施方式中，化合物A的苯甲酸盐是晶体。在又一优选实施方式中，化合物A的苯甲酸盐是化合物A的单苯甲酸盐晶体。

[0054] 单晶，包括多晶型(如有)和非晶型，包括在化合物A的苯甲酸盐的范围内。

[0055] 此类晶体可以根据本领域已知的结晶方法通过结晶产生。化合物A的苯甲酸盐可以是溶剂化物(例如水合物)或非溶剂化物。任何此类形式均包括在本公开的盐的范围内。

[0056] 化合物A的苯甲酸盐可以是化合物A的盐的标记形式，即，化合物A的苯甲酸盐的一个或多个原子被放射性同位素元素或非放射性同位素元素取代的化合物。

[0057] 化合物A的苯甲酸盐的晶体可通过化合物A的苯甲酸的非晶状态的结晶，或通过化合物A的苯甲酸盐的合成后获得的反应产物的结晶或重结晶来产生。

[0058] 化合物A的苯甲酸盐可通过化合物A与苯甲酸反应生成。化合物A可通过本领域的任何已知方法(包括但不限于那些在PCT公开第WO2017/090756号中描述的那些方法，其公开内容通过引用以其整体并入)产生。化合物A与苯甲酸的反应可在溶剂中进行。溶剂的实例包括以下的作为单一溶剂：碳氢化合物，如正庚烷和正己烷；酯，如乙酸乙酯、乙酸正丙酯和乙酸丁酯；酮，如丙酮、甲乙酮、甲基异丙基酮和甲基异丁基酮；醇，如甲醇、乙醇、1-丙醇和2-丙醇；乙腈；四氢呋喃，例如四氢呋喃和2-甲基四氢呋喃，以及任何上述溶剂和水的混合溶剂作为混合溶剂。用于化合物A的苯甲酸盐结晶的优选溶剂的实例包括但不限于正庚烷、乙酸乙酯、甲基异丁基酮、甲基乙基酮、正庚烷和甲基乙基酮的混合物、乙醇、乙醇和水的混合物、酮、乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃。

[0059] 溶剂量(v/w)优选不小于化合物A苯甲酸盐量的5倍且不大于40倍，更优选不小于化合物A苯甲酸盐量的5倍且不大于20倍，进一步优选不小于化合物A的苯甲酸盐量的7倍且不大于15倍。溶解温度和结晶温度优选不小于0℃且不大于100℃。

[0060] 沉淀的晶体可通过已知的分离和纯化手段(例如过滤、用有机溶剂洗涤或减压干燥)从溶解晶体的溶液、混合溶液等中分离和纯化。用于清洗的有机溶剂包括醇、酮和乙腈。

[0061] 在一些实施方式中，化合物A的苯甲酸盐的晶体的粉末X射线衍射光谱具有两个或更多、三个或更多、四个或更多或五个选自15.3°、16.2°、17.8°、21.4°和25.5°的衍射角(2θ±0.2°)的峰。可根据实施例中的试验条件测量粉末X射线衍射光谱。

[0062] 在一些实施方式中，化合物A的苯甲酸盐的晶体具有图1的粉末X射线衍射光谱。

[0063] 在一些实施方式中，化合物A的苯甲酸盐的晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中的峰值温度在约188℃、189℃、190℃、191℃、192℃、193℃或194℃到约192℃、193℃、194℃、195℃、196℃、197℃或198℃的范围内。在一些实施方式中，化合物A的苯甲酸盐的晶体在DSC曲线中的峰值温度在188℃至198℃、191℃至195℃、190℃至194℃、或192℃至196℃的范围内。在一些实施方式中，化合物A的苯甲酸盐的晶体在DSC曲线中的峰值温度在193℃附近。

[0064] 在一些实施方式中，化合物A的苯甲酸盐的晶体具有图2的峰值温度。

[0065] 在一些实施方式中，化合物A的苯甲酸盐的晶体的粉末X射线衍射光谱具有两个或多于两个、三个或多于三个、四个或多于四个、或五个选自15.3°、16.2°、17.8°、21.4°和25.5°的衍射角(2θ±0.2°)的峰，并且在DSC曲线中的峰值温度在约188℃、189℃、190℃、191℃、192℃、193℃或194℃到约192℃、193℃、194℃、195℃、196℃、197℃或198℃的范围内。

[0066] 在一些实施方式中，化合物A的苯甲酸盐的晶体的粉末X射线衍射光谱具有两个或

更多、三个或更多、四个或更多、或五个选自15.3°、16.2°、17.8°、21.4°和25.5°的衍射角(2θ±0.2°)的峰，并且在DSC中的峰值温度在188℃至198℃、191℃至195℃、190℃至194℃、或192℃至196℃的范围内，或在193℃附近。

[0067] 在另一实施方式中，化合物A的苯甲酸盐的晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有图1的粉末X射线衍射光谱和图2的峰值温度。

[0068] 在某些实施方式中，本文公开的化合物A的苯甲酸盐的结晶形式可以是物理和/或化学纯的。在某些实施方式中，本文公开的化合物A的苯甲酸盐的结晶形式可为至少约100％、99％、98％、97％、96％、95％、94％、93％、92％、91％、90％、89％、88％、87％、86％、85％、84％、83％、82％、81％或80％物理和/或化学纯的。在一些实施方式中，本文公开的化合物A的苯甲酸盐的结晶形式基本上是纯的。如本文所用且除非另有规定，包括“基本上纯”(例如基本上不含其他固体形式和/或其他化合物)的特定结晶形式或非晶形式的样品在特定实施方式中包括一种或多种其他固体形式和/或其他化合物的重量百分比小于约25％、20％、15％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.75％、0.5％、0.25％或0.1％。

[0069] 在一些实施方式中，本文所公开的化合物A的苯甲酸盐的结晶形式在暴露于约30℃、40℃、50℃、60℃、70℃或80℃和约65％、70％、75％、80％或85％相对湿度的条件下约1、2、3、4、5、6、7、8、12、16、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132、144或156周或更长时间后是稳定的，约160、156、150、138、126、114、102、90、78、66、54、42、30、24、18、12或6周或更短时间后是稳定的。所述条件可能处于关闭或打开状态。如本文所用，“关闭”状态可能意味着在稳定性实验期间装有样品的瓶盖为关闭或密封的，“打开”状态可能意味着瓶盖为打开的。在其他实施例中，本文所公开的化合物A的苯甲酸盐的结晶形式在暴露于约40℃和约75％相对湿度的条件下至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22周后是稳定的。在一些实施方式中，所述条件处于关闭状态。在进一步的实施方式中，本文公开的化合物A的苯甲酸盐的结晶形式在暴露于约40℃和约75％相对湿度的条件下约4周后是稳定的。在一些实施方式中，所述条件处于关闭状态。因此，本文公开的化合物A的苯甲酸盐的结晶形式在较长时间内表现出优异的储存稳定性。在此，“稳定”意味着(i)与初始光学纯度相比，光学纯度的变化约为1.0％、0.5％、0.3％、0.1％、0.05％或0.01％或更小，(ii)与杂质的初始量相比，杂质的增加约为1.0％、0.5％、0.3％、0.1％、0.05％或0.01％或更小，和/或(iii)X射线衍射图保持(2θ±0.2°)处的初始峰值的10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％或以上。

[0070] 本公开的各方面中使用的化合物A的苯甲酸盐的吸湿性低于所检查的化合物A的游离形式和化合物A的其他盐。在所检查的化合物A的游离形式和盐中，化合物A的苯甲酸盐在减少水分的吸收和/或分解方面表现优异。

[0071] 在本公开的各方面中使用的化合物A的苯甲酸盐在固体稳定性方面比化合物A的游离形式和化合物A的琥珀酸盐和山梨酸盐更优异，因为基本上没有生成类似物，并且在加速试验中，化合物A的苯甲酸盐储存4周后，化合物A的苯甲酸盐的纯度保持高于化合物A的游离形式和琥珀酸盐和山梨酸盐。作为医药产品开发的候选化合物在工业操作和保持质量方面具有固体稳定性非常重要。因此，化合物A的苯甲酸盐具有医药产品或医药产品的药物成分所需的优良性质。

[0072] 本公开的其他方面包括4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的山梨酸的盐或山梨酸盐。

[0073] 化合物A的山梨酸盐可以是化合物A与山梨酸的任何一种盐形式，例如单山梨酸盐、半山梨酸盐、双山梨酸盐等。该术语还可用于涉及化合物A的山梨酸盐的晶体和化合物A的山梨酸盐的非晶的含义。在优选实施方式中，化合物A的山梨酸盐是化合物A的单苯甲酸盐。在另一优选实施方式中，化合物A的山梨酸盐是晶体。在又一优选实施方式中，化合物A的山梨酸盐是化合物A的单山梨酸盐的晶体。

[0074] 单晶，包括多晶型(如有)和非晶型，包括在化合物A的山梨酸盐的范围内。

[0075] 这种晶体可以根据本领域已知的结晶方法通过结晶制备。化合物A的山梨酸盐可以是溶剂化物(例如水合物)或非溶剂化物。任何此类形式均包括在本公开的盐的范围内。

[0076] 化合物A的山梨酸盐可以是化合物A的盐的标记形式，即，化合物A的山梨酸的一个或多个原子被放射性同位素元素或非放射性同位素元素取代的化合物。

[0077] 化合物A的山梨酸盐的晶体可通过化合物A的山梨酸盐的非晶状态的结晶，或通过合成化合物A的山梨酸盐后获得的反应产物的结晶或再结晶来产生。

[0078] 化合物A的山梨酸盐可通过化合物A与山梨酸反应生成。在优选实施方式中，化合物A与山梨酸的反应可在溶剂中进行。溶剂的实例包括，作为单一溶剂的，碳氢化合物，如正庚烷和正己烷；酯，如乙酸乙酯、乙酸正丙酯和乙酸丁酯；酮，如丙酮、甲乙酮、甲基异丙基酮和甲基异丁基酮；醇，如甲醇、乙醇、1-丙醇和2-丙醇；乙腈；四氢呋喃，例如四氢呋喃和2-甲基四氢呋喃，以及作为混合溶剂的，任何上述溶剂和水的混合溶剂。用于化合物A山梨酸盐的结晶的优选溶剂的实例包括但不限于正庚烷、正庚烷和醇的混合物，例如1-丙醇和2-丙醇。

[0079] 溶剂量(v/w)优选不小于化合物A的山梨酸盐量的5倍且不大于40倍，更优选不小于化合物A的山梨酸盐量的5倍且不大于20倍，进一步优选不小于化合物A的山梨酸盐量的7倍且不大于15倍。溶解温度和结晶温度优选不小于0℃且不大于100℃。

[0080] 沉淀的晶体可通过已知的分离和纯化手段(例如过滤、用有机溶剂洗涤或减压干燥)从溶解晶体的溶液、混合溶液等中分离和纯化。用于清洗的有机溶剂包括醇、酮和乙腈。

[0081] 本公开的各方面中使用的化合物A的山梨酸盐的吸湿性低于化合物A的游离形式、琥珀酸盐和L-酒石酸盐。

[0082] 在一些实施方式中，化合物A的山梨酸盐的晶体的粉末X射线衍射光谱具有两个或多于两个、三个或多于三个、四个或多于四个、五个或多于五个、或六个选自5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°和24.4°的衍射角(2θ±0.2°)的峰。可根据实施例中的试验条件测量粉末X射线衍射光谱。

[0083] 在一些实施方式中，化合物A的山梨酸盐的晶体具有图13的粉末X射线衍射光谱。

[0084] 在一些实施方式中，化合物A的山梨酸盐的晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中的峰值温度在约142℃、143℃、144℃、145℃、146℃、147℃或148℃到约147℃、148℃、149℃、150℃、151℃、152℃或153℃的范围内。在一些实施方式中，化合物A的山梨酸盐的晶体在DSC曲线中的峰值温度在142℃至152℃、145℃至149℃、144℃至148℃、或146℃至149℃的范围内。在一些实施方式中，化合物A的山梨酸盐的晶体在DSC曲线中的峰值温度在147℃附近。

[0085] 在一些实施方式中，化合物A的山梨酸盐的晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有

图14的峰值温度。

[0086] 在一些实施方式中，化合物A的山梨酸盐的晶体的粉末X射线衍射光谱具有两个或多于两个、三个或多于三个、四个或多于四个、五个或多于五个、或六个选自5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°和24.4°的衍射角(2θ±0.2°)的峰，且在DSC曲线中的峰值温度在约1142℃、143℃、144℃、145℃、146℃、147℃或148℃至约147℃、148℃、149℃、150℃、151℃、152℃或153℃的范围内。

[0087] 在一些实施方式中，化合物A的山梨酸盐的晶体的粉末X射线衍射光谱具有两个或多个、三个或多个、四个或多个、五个或多个或六个选自5.5°、10.9°、16.2°、17.2°，20.3°和24.4°的衍射角(2θ±0.2°)的峰，且在DSC曲线中的峰值温度在142℃至152℃、145℃至149℃、144℃至148℃、或146℃至149℃的范围，或在147℃附近。

[0088] 在另一实施方式中，化合物A的山梨酸盐的晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有图13的粉末X射线衍射光谱和图14的峰值温度。

[0089] 在某些实施方式中，本文公开的化合物A的山梨酸盐的结晶形式可以是物理和/或化学纯的。在某些实施方式中，本文公开的化合物A的山梨酸盐的结晶形式可为至少约100％、99％、98％、97％、96％、95％、94％、93％、92％、91％、90％、89％、88％、87％、86％、85％、84％、83％、82％、81％或80％物理和/或化学纯。在一些实施方式中，本文公开的化合物A的山梨酸盐的结晶形式是基本上纯的。如本文所用且除非另有规定，包括“基本上纯”(例如基本上不含其他固体形式和/或其他化合物)的特定晶型或非晶型的样品在特定实施方式中包括一种或多种其他固体形式和/或其他化合物的重量百分比小于约25％、20％、15％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.75％、0.5％、0.25％或0.1％。

[0090] 在一些实施方式中，本文所公开的化合物A的山梨酸盐的结晶形式在暴露于约30℃、40℃、50℃、60℃、70℃或80℃和约65％、70％、75％、80％或85％相对湿度的条件下约1、2、3、4、5、6、7、8、12、16、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132、144或156周或更长时间以及约160、156、150、138、126、114、102、90、78、66、54、42、30、24、18、12或6周或更短时间后是稳定的。所述条件可能处于关闭或打开状态。如本文所用，“关闭”状态可能意味着在稳定性实验期间装有样品的瓶盖为关闭或密封的，“打开”状态可能意味着瓶盖为打开的。在其他实施方式中，本文所公开的化合物A的山梨酸盐的结晶形式在暴露于约40℃和约75％相对湿度的条件下至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22周后是稳定的。在一些实施方式中，所述条件处于关闭状态。在进一步的实施方式中，本文公开的化合物A的山梨酸盐的结晶形式在暴露于约40℃和约75％相对湿度的条件下约4周后是稳定的。在一些实施方式中，所述条件处于关闭状态。因此，本文所公开的化合物A的山梨酸盐的结晶形式在较长时间内表现出优异的储存稳定性。在此，“稳定”意味着(i)与初始光学纯度相比，光学纯度的变化约为1.0％、0.5％、0.3％、0.1％、0.05％或0.01％或更小，(ii)与杂质的初始量相比，杂质的增加约为1.0％、0.5％、0.3％、0.1％、0.05％或0.01％或更小，和/或(iii)X射线衍射图保持(2θ±0.2°)处的初始峰值的10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％或以上。

[0091] 本公开的各方面中使用的化合物A的山梨酸盐在固体稳定性方面比化合物A的游离形式和化合物A的琥珀酸盐更优异，因为只生成少量类似物，并且在加速试验中，化合物A的山梨酸盐储存4周后，化合物A的山梨酸盐的纯度保持高于化合物A的游离形式和琥珀酸

盐。作为医药产品开发的候选化合物在工业操作和保持质量方面具有固体稳定性非常重要。因此，化合物A的山梨酸盐具有医药产品或医药产品的药物成分所需的优良性质。

[0092] 化合物A的苯甲酸盐和化合物A的山梨酸盐具有优异的固体稳定性和低吸湿性。因此，这些盐可用作药物组合物的原料。

[0093] 化合物A的苯甲酸盐和化合物A的山梨酸盐具有优异的LSD1抑制活性，因此这些化合物可用作预防和治疗LSD1相关疾病的药物制剂。

[0094] 术语“LSD1相关疾病或病症”包括可通过消除、抑制和/或抑制LSD1功能来降低发病率，缓解、减轻和/或完全治愈症状的疾病。此类疾病的实例包括但不限于恶性肿瘤等。拟由化合物A或其盐治疗的恶性肿瘤的类型不受特别限制。此类恶性肿瘤的实例包括头颈癌、食管癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、胆道癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸肿瘤、骨肉瘤、软组织肉瘤、白血病、骨髓增生异常综合征、慢性骨髓增生性疾病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、皮肤癌、脑瘤、间皮瘤等。优选的实例包括肺癌(如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、白血病和骨髓增生异常综合征。更优选实例包括肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌等)和白血病。

[0095] 化合物A的苯甲酸盐和化合物A的山梨酸盐的每一种可在粉碎或未粉碎后加工成各种形式的药物组合物，例如片剂、胶囊剂、颗粒剂、细颗粒剂、粉状药物、干糖浆等口服制剂，栓剂、吸入剂、滴鼻剂、软膏、贴剂、气雾剂等外部制剂和注射剂。其中，优选口服制剂。

[0096] 当化合物A的苯甲酸盐或化合物A的山梨酸盐用作药物制剂时，如果需要，可以添加药物载体，从而根据预防和治疗目的形成合适的剂型。该剂型的实例包括口服制剂、注射剂、栓剂、软膏、贴剂等。其中，优选口服制剂。此类剂型可通过本领域技术人员常规已知的方法形成。

[0097] 可以使用作为药物载体用作制备材料的各种常规有机或无机载体材料。例如，此类材料可作为赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂或涂层剂混合在固体制剂中；或作为溶剂、增溶剂、悬浮剂、等渗剂、pH调节器、缓冲剂或舒缓剂混合在液体制剂中。此外，如果需要，还可以使用药物制剂添加剂，如防腐剂、抗氧化剂、着色剂、掩味剂或调味剂以及稳定剂。

[0098] 口服固体制剂的制备如下。将赋形剂与粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、掩味剂或调味剂等任选地添加到化合物A的苯甲酸盐或化合物A的山梨酸盐后，通过本领域已知的方法将所得混合物配制成片剂、包衣片、颗粒、粉末、胶囊等。

[0099] 赋形剂的实例包括乳糖、蔗糖、D-甘露醇、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭土、微晶纤维素和硅酸酐。粘合剂的实例包括水、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、简单糖浆、液体葡萄糖、液体α-淀粉、液体明胶、D-甘露醇、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、虫胶、磷酸钙、聚乙烯吡咯烷酮等。崩解剂的实例包括干淀粉、海藻酸钠、粉状琼脂、碳酸氢钠、碳酸钙、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯、乳糖等。润滑剂的实例包括精制滑石、硬脂酸盐钠、硬脂酸镁、硼砂、聚乙二醇等。着色剂的实例包括氧化钛、氧化铁等。掩味剂或调味剂的实例包括蔗糖、苦橙皮、柠檬酸、L-酒石酸等。

[0100] 当制备用于口服的液体制剂时，可按照普通方法向化合物A的苯甲酸盐或化合物A的山梨酸盐中添加掩味剂、缓冲剂、稳定剂、调味剂等，所得混合物可配制成口服液体制剂、糖浆、酏剂等。

[0101] 在这种情况下，可以使用与上述相同的掩味剂或调味剂。缓冲液的实例包括柠檬

酸钠等，稳定剂的实例包括黄芪胶、阿拉伯树胶、明胶等。如有必要，可根据本领域已知的方法，将这些口服给药制剂涂上肠溶涂层或其他涂层，以达到例如持续作用的目的。此类涂层剂的实例包括羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚氧乙烯二醇(polyoxyethylene glycol)和吐温80(注册商标)。

[0102] 当制备注射剂时，可根据需要向化合物A的苯甲酸盐和化合物A的山梨酸盐中添加pH调节剂、缓冲液、稳定剂、等渗剂、局部麻醉剂等；所得混合物可根据普通方法配制成皮下注射、肌肉注射和静脉注射。

[0103] 可用pH调节器和缓冲剂的实例包括柠檬酸钠、醋酸钠、磷酸钠等。可用稳定剂的实例包括焦亚硫酸钠、EDTA、巯基乙酸和硫代乳酸。可用的表面麻醉剂的实例包括盐酸普鲁卡因、盐酸利多卡因等。可用等渗剂的实例包括氯化钠、葡萄糖、D-甘露醇、甘油等。

[0104] 在每种此类剂量单位形式中加入的化合物A的苯甲酸盐和化合物A的山梨酸盐的量取决于服用该化合物的患者的病情、剂型等。一般而言，在口服制剂、注射剂和栓剂的情况下，本公开化合物的量优选每单位剂型分别为0.05至1000mg、0.01至500mg和1至1000mg。

[0105] 这种剂型的药物的每日剂量取决于患者的病情、体重、年龄、性别等，不能一概而论。例如，对于成人(体重：50kg)，化合物A的苯甲酸盐或化合物A的山梨酸盐的日剂量通常为0.05至5000mg，优选为0.1至1000mg；并且优选每天以一剂或以二至三分剂量施用。

[0106] 尽管有所附权利要求，本公开和示例性实施方式的方面仍由以下条款描述：

[0107] 第[1]项

[0108] 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的苯甲酸盐。

[0109] 第[2]项

[0110] 根据第1项所述的苯甲酸盐，其中所述盐包括晶体。

[0111] 第[3]项

[0112] 根据第2项所述的苯甲酸盐，其中所述晶体为无水晶体。

[0113] 第[4]项

[0114] 根据第2项所述的苯甲酸盐，其中所述晶体为水合物。

[0115] 第[5]项

[0116] 根据第2项所述的苯甲酸盐，其中所述晶体的粉末X射线衍射光谱具有至少两个选自15.3°、16.2°、17.8°、21.4°和25.5°的衍射角(2θ±0.2°)的峰。

[0117] 第[6]项

[0118] 根据第2项所述的苯甲酸盐，其中所述晶体的粉末X射线衍射光谱具有为15.3°、16.2°、17.8°、21.4°和25.5°的衍射角(2θ±0.2°)的峰。

[0119] 第[7]项

[0120] 根据第2项至第6项中任一项所述的苯甲酸盐，其中所述晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有峰值温度，吸热峰在193℃附近。

[0121] 第[8]项

[0122] 根据权利要求第2项至第6项中任一项所述的苯甲酸盐，其中所述晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有峰值温度，吸热峰在188℃至198℃范围内。

[0123] 第[9]项

[0124] 根据第2项至第8项中任一项所述的苯甲酸盐，其中化合物A的苯甲酸盐的结晶形式的光学纯度至少约为70％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、99.5％或99.8％。

[0125] 第[10]项

[0126] 根据第2项至第9项中任一项所述的苯甲酸盐，其中所述晶体具有图1的粉末X射线衍射光谱。

[0127] 第[11]项

[0128] 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的山梨酸盐。

[0129] 第[12]项

[0130] 根据第11项所述的山梨酸盐，其中所述盐包括晶体。

[0131] 第[13]项

[0132] 根据第12项所述的山梨酸盐，其中所述晶体为无水晶体。

[0133] 第[14]项

[0134] 根据第12项所述的山梨酸盐，其中所述晶体为水合物。

[0135] 第[15]项

[0136] 根据第12项所述的山梨酸盐，其中所述晶体的粉末X射线衍射光谱具有至少两个选自5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°和24.4°的衍射角(2θ±0.2°)的峰。

[0137] 第[16]项

[0138] 根据第12项所述的山梨酸盐，其中所述晶体的粉末X射线衍射光谱具有15.3°、16.2°、17.8°、21.4°和25.5°的衍射角(2θ±0.2°)的峰。

[0139] 第[17]项

[0140] 根据第12项至第16项中任一项所述的山梨酸盐，其中所述晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有峰值温度，吸热峰在147℃附近。

[0141] 第[18]项

[0142] 根据第12项至第16项中任一项所述的山梨酸盐，其中所述晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有峰值温度，吸热峰在142℃至152℃的范围内。

[0143] 第[19]项

[0144] 根据第12项至第18项中任一项所述的山梨酸盐，其中化合物A的山梨酸盐的结晶形式的光学纯度至少为约70％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、99.5％或99.8％。

[0145] 第[20]项

[0146] 根据第12项至第19项中任一项所述的山梨酸盐，其中所述富马酸盐晶体具有图13的粉末X射线衍射光谱。

[0147] 第[21]项

[0148] 一种LSD1抑制剂，其包括作为活性成分的根据第1项至第20项中任一项所述的盐。

[0149] 第[22]项

[0150] 一种药物组合物，其包括根据第1项至第20项中任一项所述的盐。

[0151] 第[23]项

[0152] 根据第22项所述的药物组合物，其中所述组合物是用于预防或治疗LSD1相关疾病或病症的药物组合物。

[0153] 第[24]项

[0154] 根据第22或23项的药物组合物为口服组合物。

[0155] 第[25]项

[0156] 一种抗肿瘤剂，其包括作为活性成分的根据第1项至第20项中任一项所述的盐。

[0157] 第[26]项

[0158] 一种在有需要的患者中治疗LSD1相关疾病或病症的方法，所述方法包括将有效量的第1项至第20项中的任一项施用于所述患者。

[0159] 第[27]项

[0160] 根据第1项至第20项中任一项所述的盐类化合物用于预防和/或治疗LSD1相关疾病或病症的用途。

[0161] 第[28]项

[0162] 根据第1项至第20项中任一项所述的盐在制造抗肿瘤剂的用途。

[0163] 第[29]项

[0164] 一种4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的苯甲酸盐的生产方法，该方法包括：

[0165] 将4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈与苯甲酸反应。

[0166] 第[30]项

[0167] 一种4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的苯甲酸盐的晶体的生产方法，该方法包括：

[0168] 将4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈与苯甲酸在溶剂中混合，以及

[0169] 分离所得结晶形式的4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的苯甲酸盐。

[0170] 第[31]项

[0171] 根据第30项所述的生产方法，其中所述溶剂包括碳氢化合物、酯、酮、醇、乙腈、四氢呋喃、任何所述溶剂的混合物、或一种或多种所述溶剂和水的混合物。

[0172] 第[32]项

[0173] 一种4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的山梨酸盐的生产方法，该方法包括：

[0174] 将4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈与山梨酸反应。

[0175] 第[33]项

[0176] 一种4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的山梨酸盐晶体的生产方法，该方法包括：

[0177] 将4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈与山梨酸在溶剂中混合，以及

[0178] 分离所得结晶形式的4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈的山梨酸盐。

[0179] 第[34]项

[0180] 根据第33项所述的生产方法,其中所述溶剂包括碳氢化合物、酯、酮、醇、乙腈、四氢呋喃、任何所述溶剂的混合物、或一种或多种所述溶剂和水的混合物。

[0181] 实施例

[0182] 现在将通过参考以下实施例中描述的特定实施方式来说明但不限制本公开。

[0183] 1.粉末X射线衍射测量

[0184] 在玛瑙研钵中根据需要轻轻粉碎试验物质后,根据以下试验条件测量粉末X射线衍射。

[0185] 设备:EMPYREAN、Malvern PANalytical

[0186] 反射法(聚焦法)

[0187] 目标:Cu

[0188] X射线管电流:40mA

[0189] X射线管电压:45kV

[0190] 扫描区域:2θ=5.0至40.0°

[0191] 步长:2θ=0.0131°

[0192] 扫描速度:0.0015/sec。

[0193] 发散狭缝:1°

[0194] 散射狭缝:2.0mm

[0195] 光接收狭缝:8.0mm

[0196] 包括数据处理在内的设备的处理基于每个设备中指示的方法和流程。

[0197] 根据晶体生长方向、颗粒大小或其测量条件,从各种图谱获得的数值可能略有波动。因此,不应严格解释这些数值。

[0198] 2.差示扫描量热测量(DSC测量)

[0199] 根据以下试验条件进行DSC测量。

[0200] 设备:DSC1 STAR系统,SETTLER TOLEDO

[0201] 样品:约1mg(除L-酒石酸盐为0.5mg外)

[0202] 样品容器:铝制

[0203] 升温范围:从25℃到300℃

[0204] 升温速度:10℃/分钟。

[0205] 大气气体:氮气

[0206] 氮气流速:30mL/min。

[0207] 包括数据处理在内的设备处理基于每个设备中指示的方法和流程。

[0208] 产品实施例1:4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈(化合物A)的制备

[0209] 通过PCT公开第WO2017/090756号中所述的实施例化合物37的合成方法制备化合物A。

[0210] 产品实施例2:化合物A的苯甲酸盐晶体的合成

[0211] 将260mg苯甲酸溶解在26mL甲基异丁基酮中，并将混合物添加到1000mg根据产品实施例1的方法获得的化合物A中。将悬浮液在室温下搅拌约16.5小时，过滤，收集固体并干燥，得到845.2mg所声称的晶体(产率：67％)。

[0212] 对所得晶体进行粉末X射线衍射、差示扫描量热(DSC)测量和水分吸收/解吸试验。

[0213] 图1是化合物A的苯甲酸盐的晶体的粉末X射线衍射光谱。图2是化合物A的苯甲酸盐的晶体的差示扫描量热(DSC)曲线。

[0214] 在图1中，化合物A的苯甲酸盐的晶体在粉末X射线衍射光谱中的15.3°、16.2°、17.8°、21.4°和25.5°的衍射角(2θ±0.2°)处具有特征峰。产物中化合物A与苯甲酸的摩尔比为1:1。

[0215] 在图2中，晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有峰值温度，吸热峰在193℃附近。

[0216] 产品实施例3：化合物A的游离形式(游离碱)的晶体的合成

[0217] 向400mg根据产品实施例1的方法获得的化合物A中添加4mL二异丙基醚。将悬浮液在50℃下搅拌过夜，过滤，收集固体并干燥，得到310mg所声称的晶体(产率：78％)。

[0218] 对所得晶体进行粉末X射线衍射、差示扫描量热(DSC)测量和水分吸收/解吸试验。

[0219] 图4是化合物A的游离形式C的晶体的粉末X射线衍射光谱。游离形式C的晶体是化合物A的游离形式的晶体中热力学最稳定的晶体形式。图5是化合物A的游离形式C的晶体的差示扫描量热(DSC)曲线。

[0220] 在图4中，化合物A的游离形式的晶体在粉末X射线衍射光谱中的5.9°、7.5°、10.4°、14.8°、19.7°和22.0°的衍射角(2θ±0.2°)处具有特征峰。

[0221] 在图5中，晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有峰值温度，吸热峰在138℃附近。

[0222] 产品实施例4：化合物A的琥珀酸盐的晶体的合成

[0223] 将240mg琥珀酸和15mL乙腈添加到600mg根据产品实施例3的方法获得的化合物A的游离形式C(即游离碱)的晶体中。在50℃下搅拌悬浮液约两小时，过滤，收集固体并干燥，得到634mg所声称的晶体(产率：85％)。

[0224] 对所得晶体进行粉末X射线衍射、差示扫描量热(DSC)测量和水分吸收/解吸试验。

[0225] 图7是化合物A的琥珀酸盐的晶体的粉末X射线衍射光谱。图8是化合物A的琥珀酸盐的晶体的差示扫描量热(DSC)曲线。

[0226] 在图7中，化合物A的琥珀酸盐的晶体在粉末X射线衍射光谱中的6.3°、12.4°、18.0°、21.1°、22.2°和24.8的衍射角(2θ±0.2°)处具有特征峰。

[0227] 在图8中，晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有峰值温度，吸热峰在164℃附近。

[0228] 产品实施例5：化合物A的L-酒石酸盐的晶体的合成

[0229] 将165mg L-酒石酸和25mL甲醇添加到500mg根据产品实施例1的方法获得的化合物A中。按此顺序在50℃下搅拌悬浮液约100分钟，在40℃下搅拌约100分钟，在25℃下搅拌约19个半小时，过滤，收集固体并干燥，得到166mg所声称的晶体(产率：25％)。

[0230] 对所得晶体进行粉末X射线衍射、差示扫描量热(DSC)测量和水分吸收/解吸试验。

[0231] 图10是化合物A的L-酒石酸盐的晶体的粉末X射线衍射光谱。图11是化合物A的L-酒石酸盐的晶体的差示扫描量热(DSC)曲线。

[0232] 在图10中，化合物A的琥珀酸盐的晶体在粉末X射线衍射光谱中的6.3°、11.8°、12.6°、18.8°和19.6°的衍射角(2θ±0.2°)处具有特征峰。

[0233] 在图11中，晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有峰值温度，吸热峰在215℃附近。

[0234] 产品实施例6:化合物A的山梨酸盐的晶体的合成

[0235] 将70.5mg山梨酸和7.5mL乙酸乙酯添加到300mg根据产品实施例1的方法获得的化合物A中。将悬浮液在50℃下搅拌约90分钟，过滤，收集固体并干燥，得到167mg所声称的晶体(产率:45%)。

[0236] 对所得晶体进行粉末X射线衍射、差示扫描量热(DSC)测量和水分吸收/解吸试验

[0237] 图13是化合物A的山梨酸盐的晶体的粉末X射线衍射光谱。图14是化合物A的山梨酸盐的晶体的差示扫描量热(DSC)曲线。

[0238] 在图13中，化合物A的山梨酸盐的晶体在粉末X射线衍射光谱中的5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°和24.4°的衍射角(2θ±0.2°)处具有特征峰。

[0239] 在图14中，晶体在差示扫描量热(DSC)曲线中具有峰值温度，吸热峰在147℃附近。

[0240] 试验实施例1

[0241] 水分吸收/解吸试验

[0242] 在以下试验条件下进行水分吸收/解吸试验。在专用石英支架中装入约10mg样品，并在以下条件下连续测量和记录每个湿度下的样品重量。包括数据处理在内的设备处理基于每个设备中指示的方法和流程。

[0243] 设备:VTI SA+(由TA Instruments Inc.制造)

[0244] 干燥温度:60℃。

[0245] 升温速度:1℃/min。

[0246] 干燥平衡:确认在不超过300分钟的范围内，5分钟内不会发生0.01wt%的减少。

[0247] 测量温度:25℃。

[0248] 加湿平衡:确认在不超过120分钟的范围内，5分钟内不会出现0.01wt%的增加。

[0249] 相对湿度程序:提高5%RH从5%RH提高到95%RH，降低5%RH从95%RH到5%RH。

[0250] 图3、图6、图9、图12和图15分别是产品实施例2中生产的化合物A的苯甲酸盐、产品实施例3中生产的化合物A的游离形式、产品实施例4中生产的化合物A的琥珀酸盐、产品实施例5中生产的化合物A的L-酒石酸盐和产品实施例6中生产的化合物A的山梨酸盐的晶体的水分吸收/解吸等温曲线。

[0251] 如图6所示，当化合物A的游离形式在5%至95%的相对湿度下(在测量条件范围内)增湿时，其重量变化最大约为+5.6%w/w。当湿度从相对湿度95%降低时，化合物A几乎恢复到原来的状态。也就是说，结果发现化合物A的游离形式具有通道水合物的特征，其将根据湿度吸收/解吸水分。

[0252] 相比之下，化合物A的苯甲酸盐的最大重量变化为+0.7%w/w。化合物A的山梨酸盐的最大重量变化为+1.9%w/w。当湿度降低时，两者都恢复到原来的状态。因此，证实化合物A的苯甲酸盐和化合物A的山梨酸盐对水分的吸收和/或解吸性较小，从而降低了通道水合物的特性。

[0253] 化合物A的L-酒石酸盐的重量变化为+7.8%w/w。

[0254] 试验实施例2

[0255] 固体稳定性试验(加速试验)

[0256] 当在60℃/环境湿度(密封条件)下储存4周时，在以下条件下测量产品实施例2至4

和6中获得的化合物A的苯甲酸盐、化合物A的游离形式、化合物A的琥珀酸盐和化合物A的山梨酸盐的固体稳定性。

[0257] 储存量:约25-50mg

[0258] 储存容器:棕色玻璃容器

[0259] 样品溶液的制备方法:将样品溶解在50%乙腈中,使样品浓度为0.5mg/mL。

[0260] 通过HPLC分析测定样品溶液中类似物的质量。包括数据处理在内的设备处理基于每个设备中指示的方法和流程。(设备:Shimadzu Corporation Prominence-i)类似物是指在每个样品溶液中检测到的除起始物质(化合物A或其盐)以外的一种或多种物质。

[0261] 色谱柱:Zorbax Eclipse Plus C18(4.6×150mm,3.5μm,由安捷伦科技制造)

[0262] 紫外检测:220nm

[0263] 柱温:40℃。

[0264] 色谱柱流速:1.0mL/min

[0265] 注射量:5μL

[0266] 样品冷却器温度:5℃

[0267] 样品浓度:0.5mg/mL

[0268] 流动相A:10mmol/L磷酸盐缓冲液(pH 6.5):乙腈混合溶液(9:1)

[0269] 流动相B:乙腈

[0270] 梯度:如表1所示调整流动相A和流动相B的混合比。

[0271] [表1]

[0272] 表1

[0273]

时间（min）	流动相 A（vol%）	流动相 B（vol%）
0-8.5	90 至 55	10 至 45
8.5-15.5	55 至 50	45 至 50
15.5-23	50 至 33	50 至 67
23-34	33	67
34-35	33 至 90	67 至 10

[0274]

35-45	90	10

[0275] 表2显示类似物在60℃密封条件下储存前和储存4周后对测量质量的评估结果。

[0276] [表2]

[0277] 表2

[0278]

	储存前 (x) %	60℃密封储存 4 周后 (Y)%	变化 (Y) - (x) %
化合物 A 的苯甲酸盐的纯度（%）	97.93	98.06	+ 0.13
化合物 A 的苯甲酸盐的总类似物质量（%）	2.07	1.94	- 0.13
化合物 A 的游离形式的纯度（%）	98.52	98.15	- 0.37
化合物 A 的游离形式的总类似物质量（%）	1.48	1.85	+ 0.37
化合物 A 的琥珀酸盐的纯度（%）	97.01	96.09	- 0.92
化合物 A 的琥珀酸盐的总类似物质量（%）	2.99	3.91	+ 0.92
化合物 A 的山梨酸盐的纯度（%）	98.63	97.99	- 0.64
化合物 A 的山梨酸盐的总类似物质量（%）	1.37	2.01	+ 0.64

[0279] 令人惊讶的是，结果发现与其他样品相比，化合物A的苯甲酸盐的纯度保持得较高，几乎没有生成类似物。这表明化合物A的苯甲酸盐尤其表现出极好的固体稳定性。

[0280] 试验实施例3

[0281] 在大鼠中进行的药代动力学(PK)研究中，计算了三种药物(即化合物A的游离形式、化合物A的苯甲酸盐和化合物A的山梨酸盐)中每一种的AUC、C_{max}(μM)和T_{max}(hr)。将每种药物以32mg/5mL/kg的剂量施用于动物。化合物A的游离形式、化合物A的苯甲酸盐和化合物A的山梨酸盐的AUC分别为16.04μM hr、16.13μM hr和11.64μM hr。三种化合物的C_{max}分别为2.56μM、2.68μM和2.03μM。三种化合物的T_{max}分别为4.0hr、2.7hr和2.3。结果表明，即使在盐的形式下，也能实现良好的药物吸收。

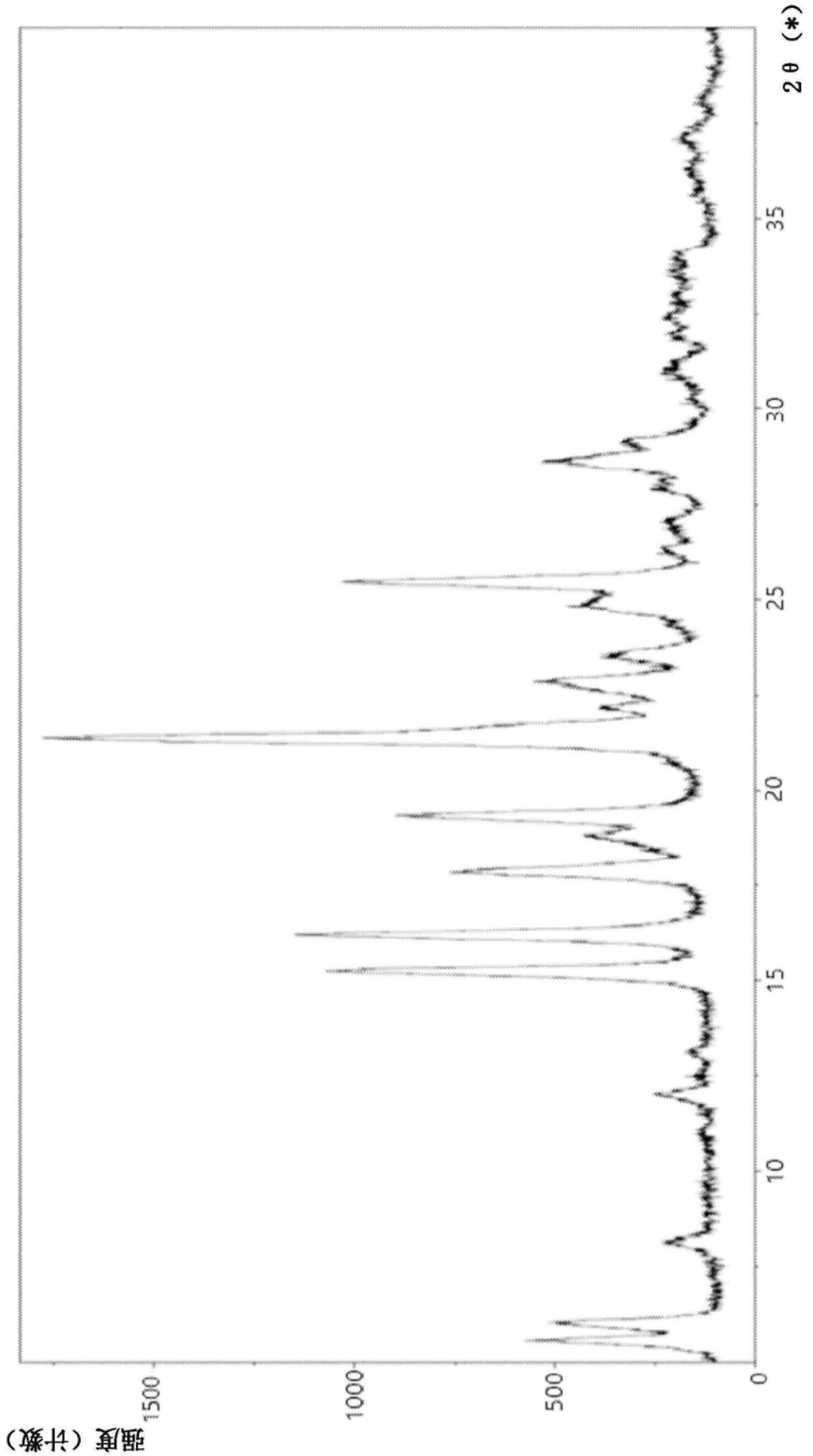


图1

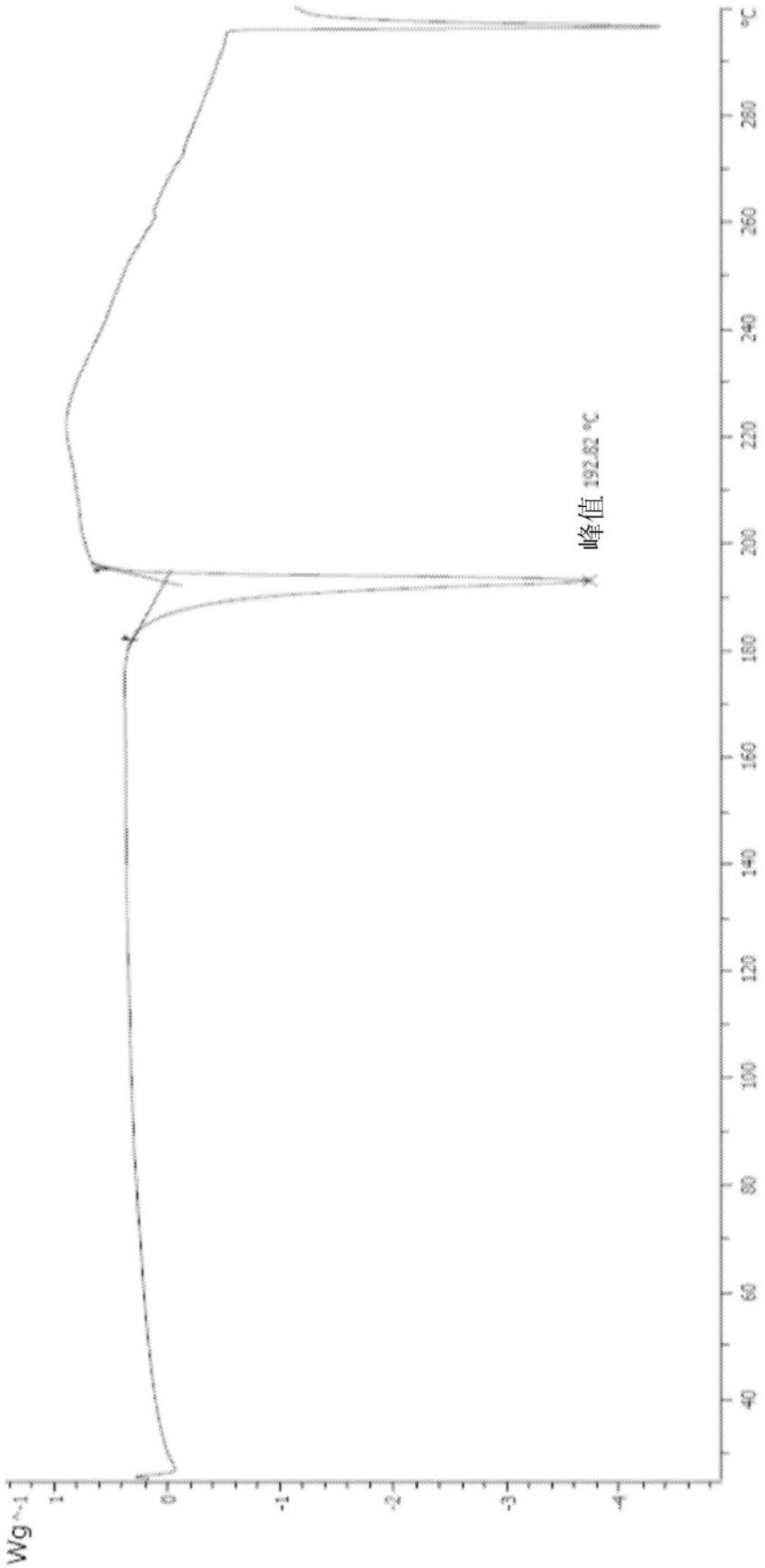

峰值 192.82 °C
Wg^-1
°C
1
0
-1
-2
-3
-4
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280

图2

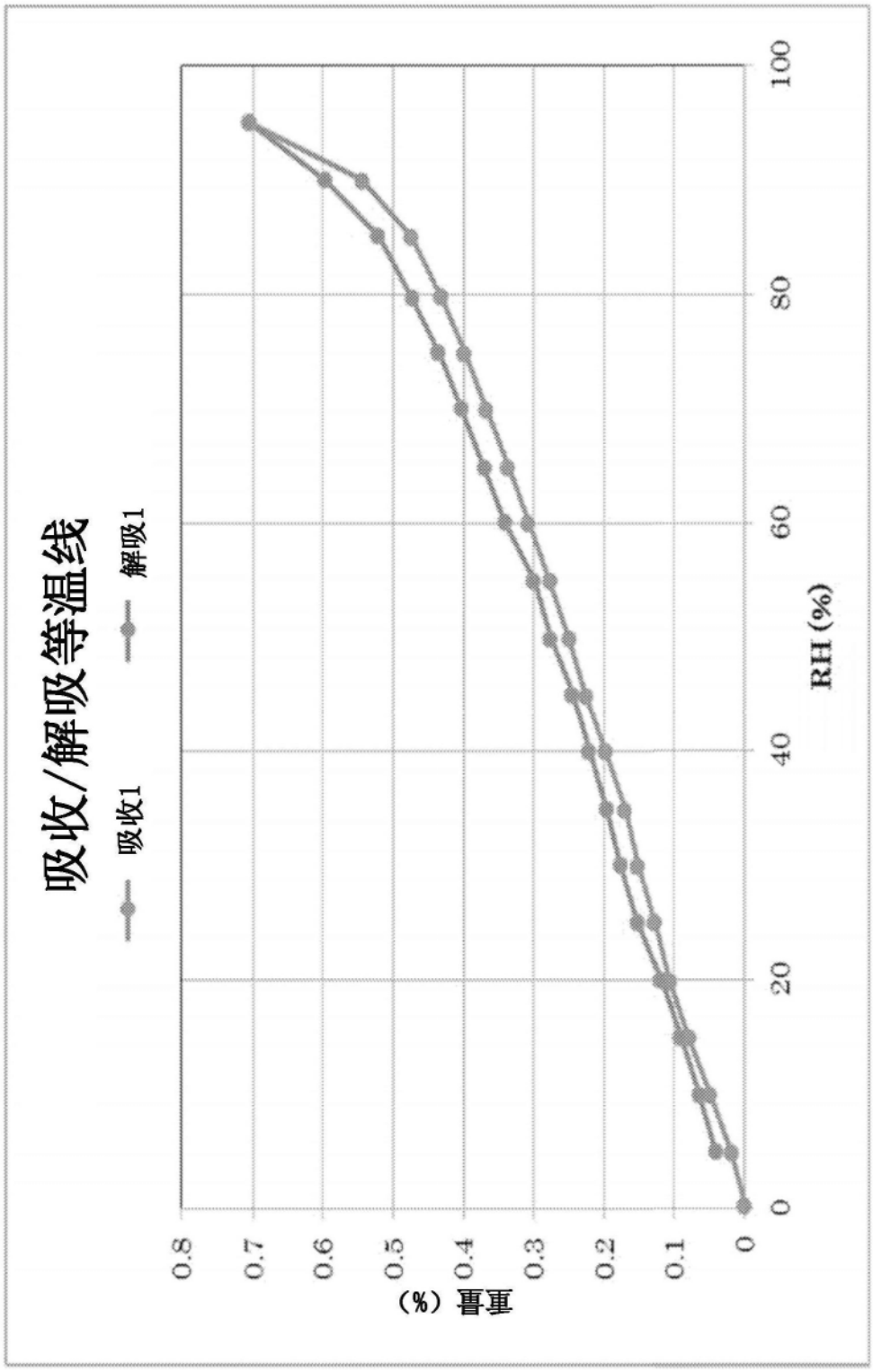


图3

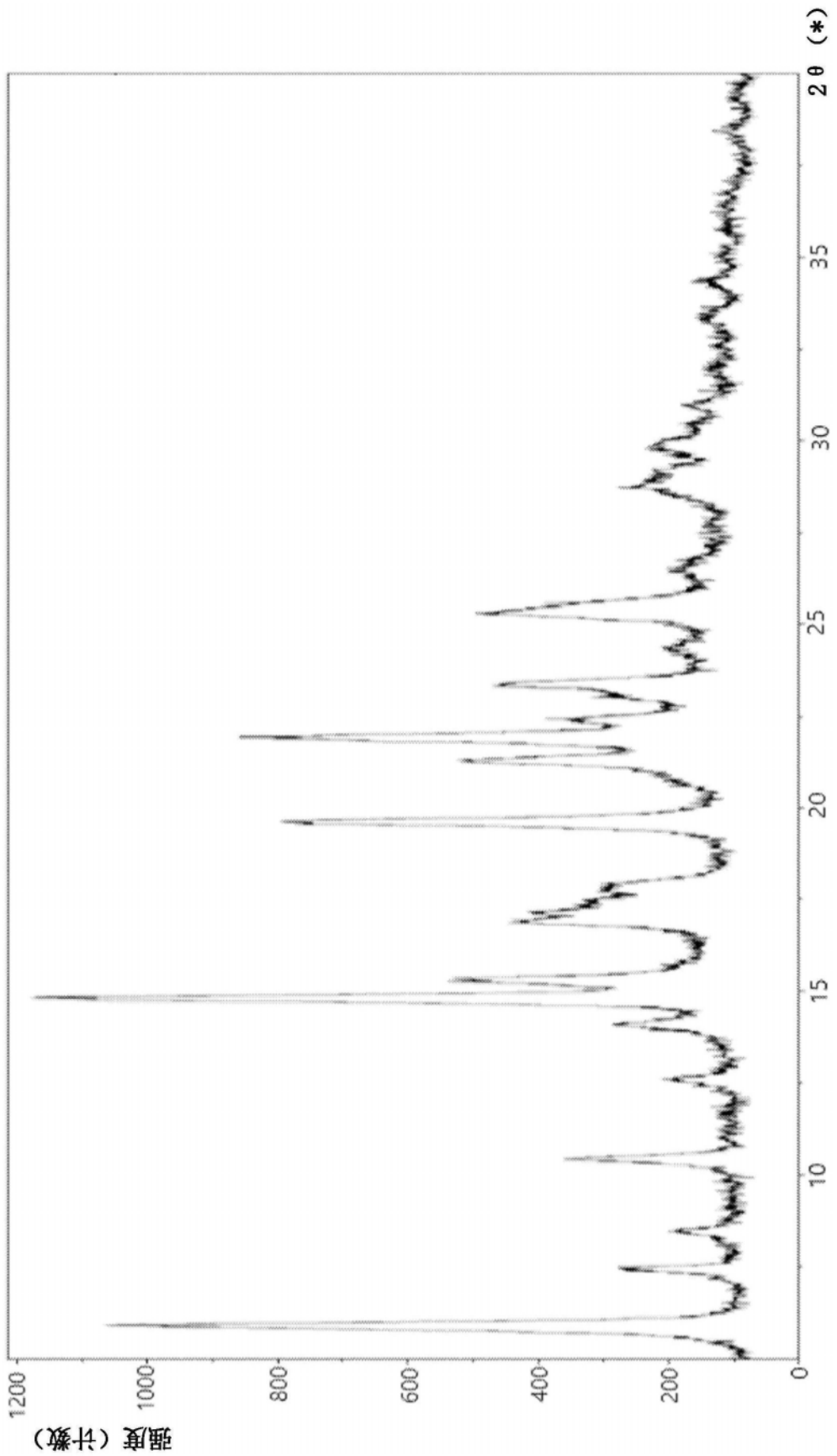


图4

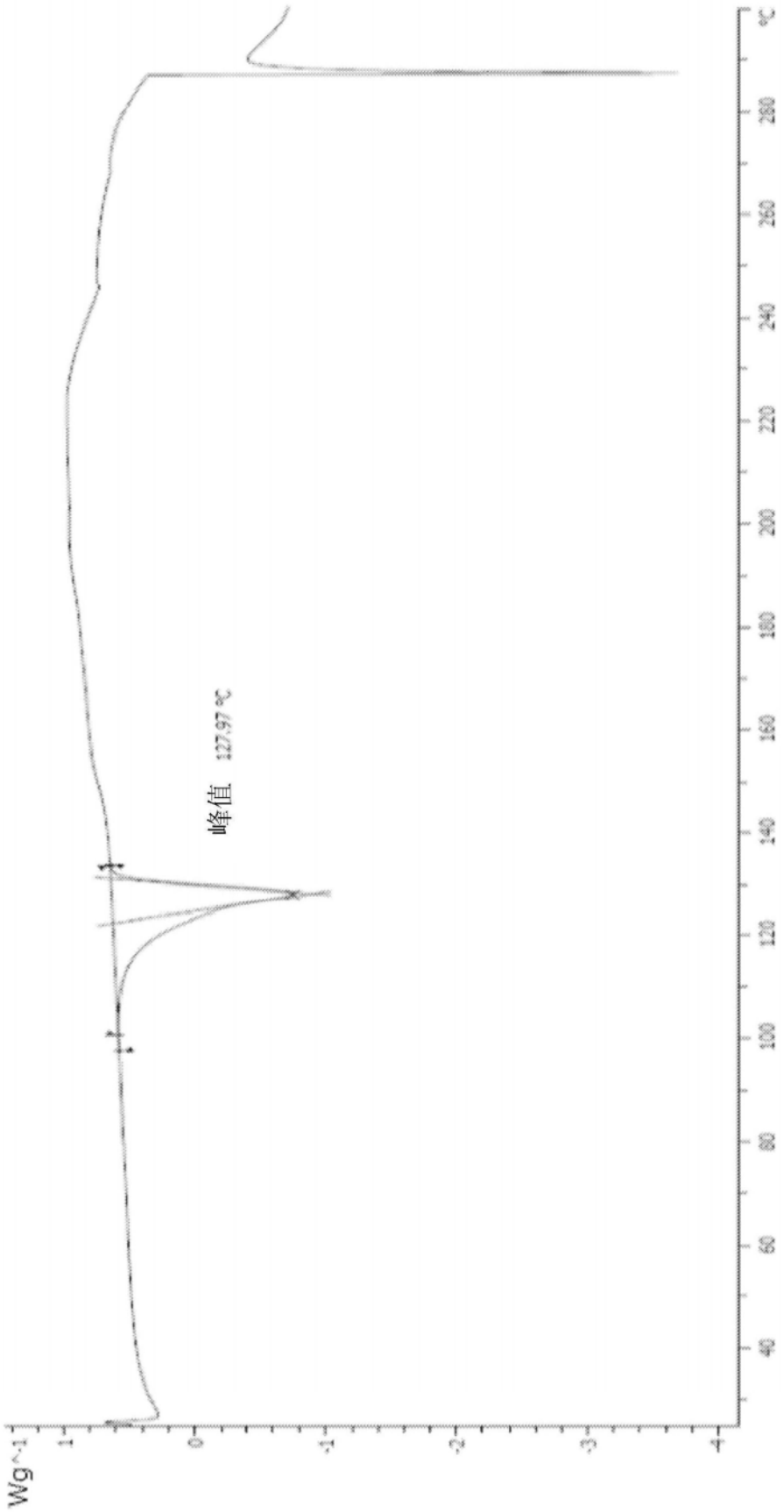


图5

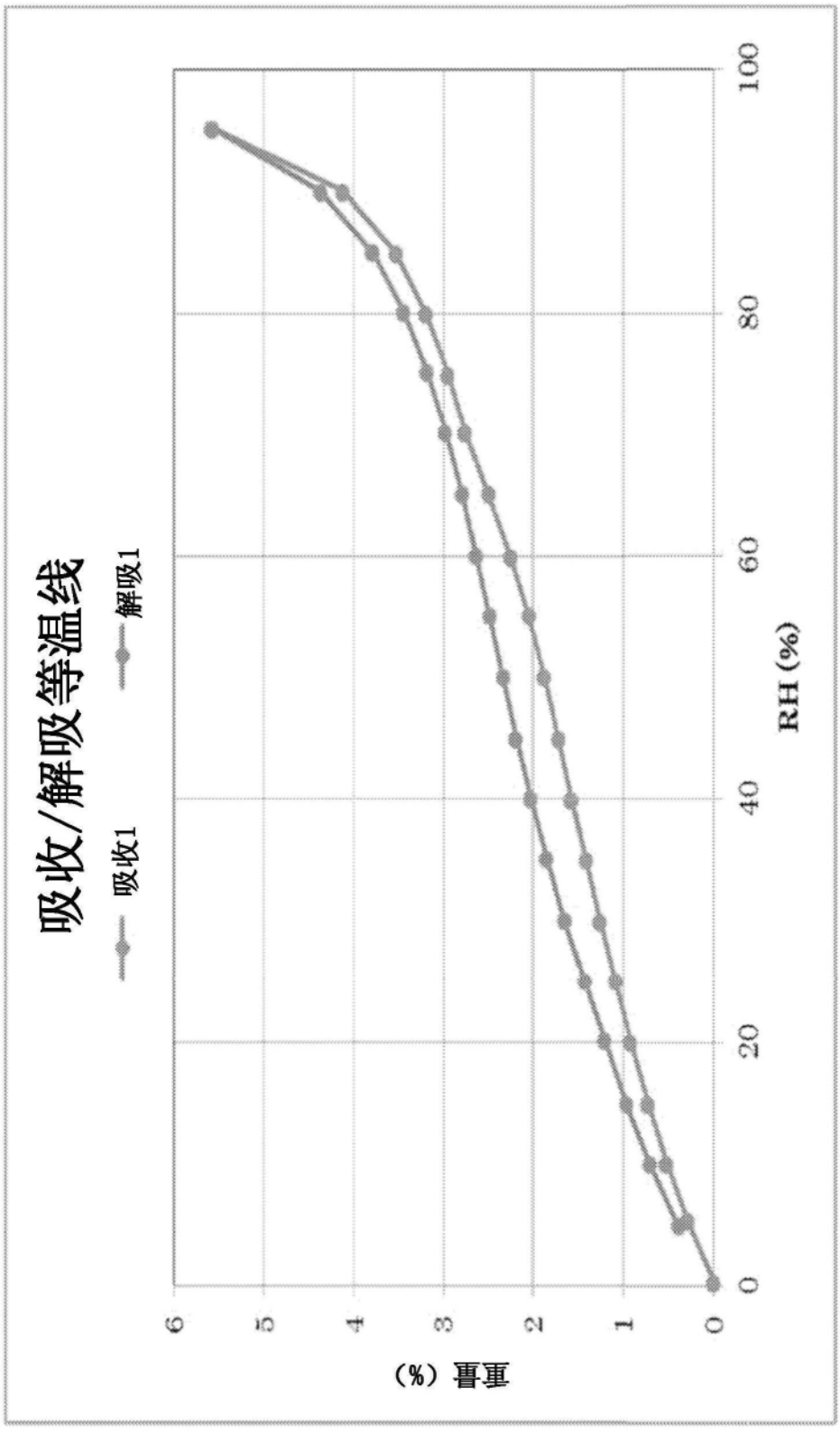


图6

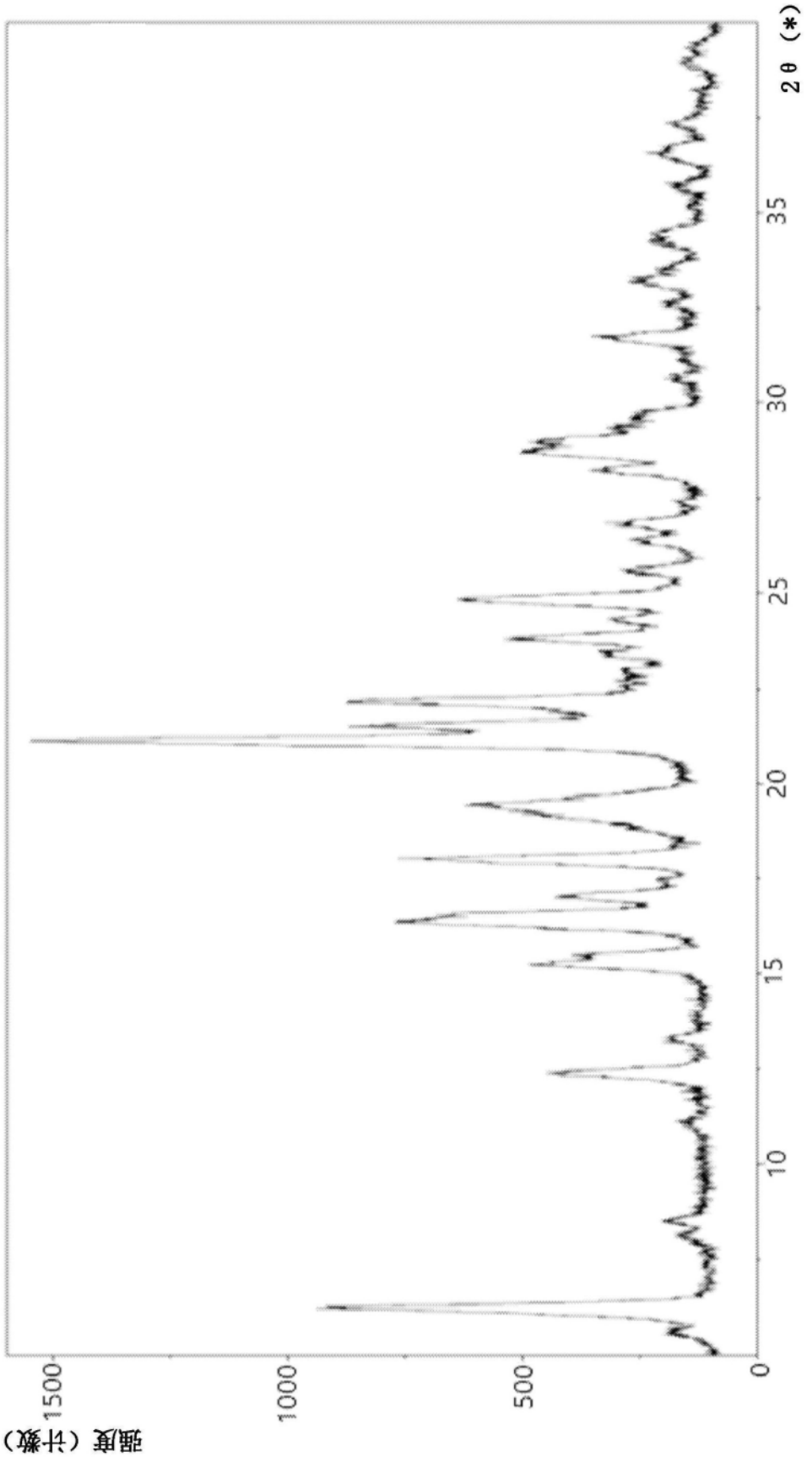


图7

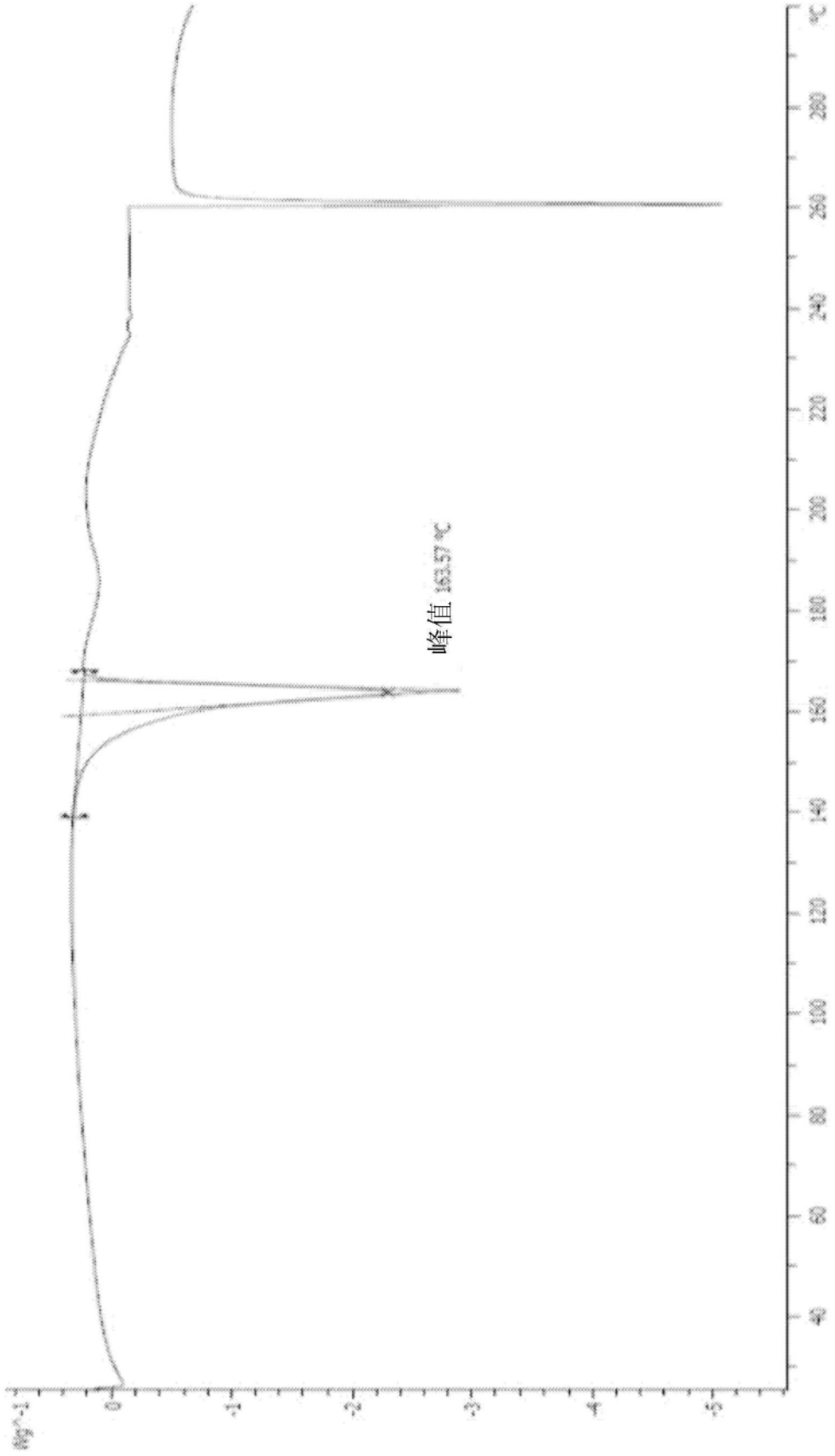


图8

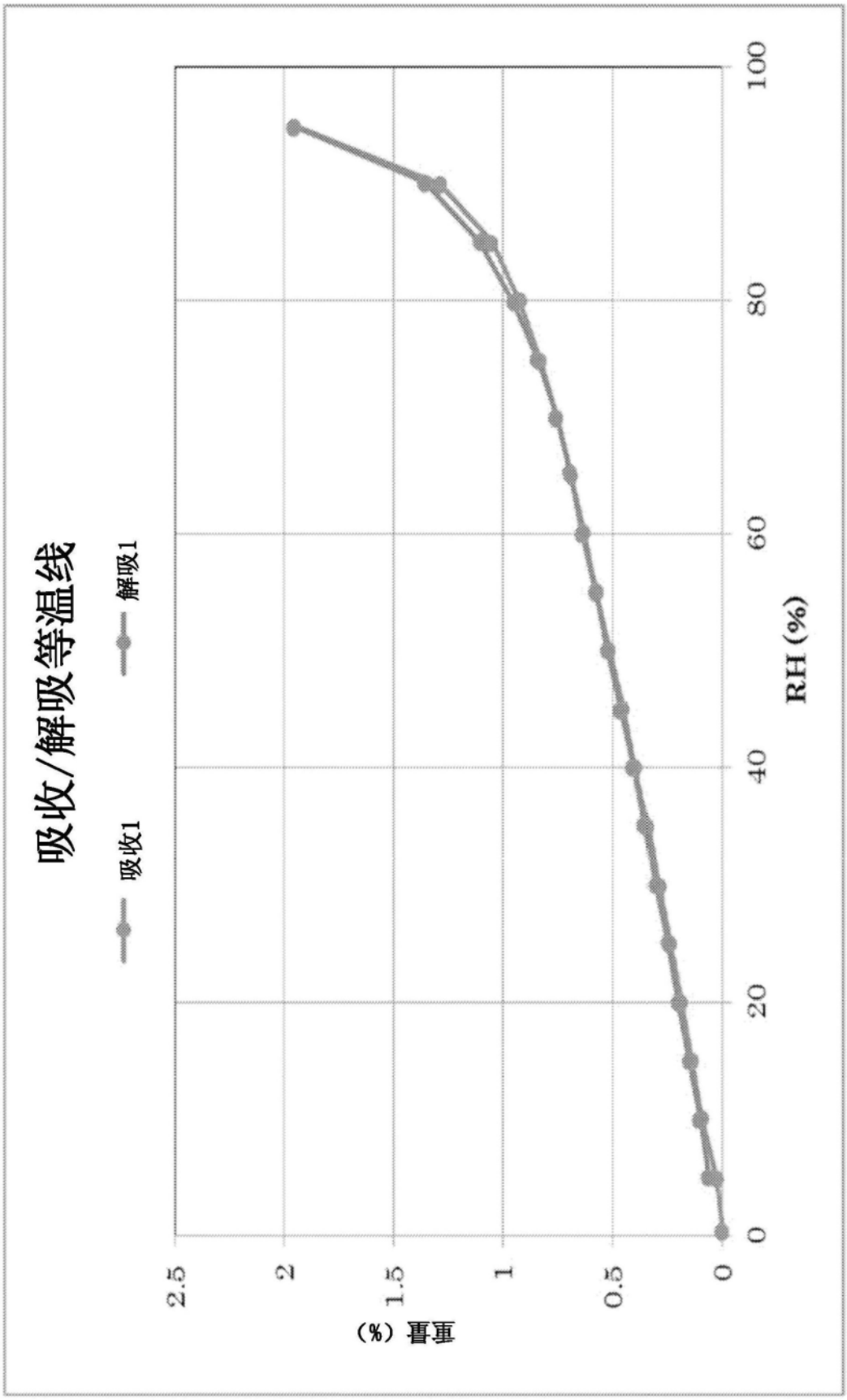


图9

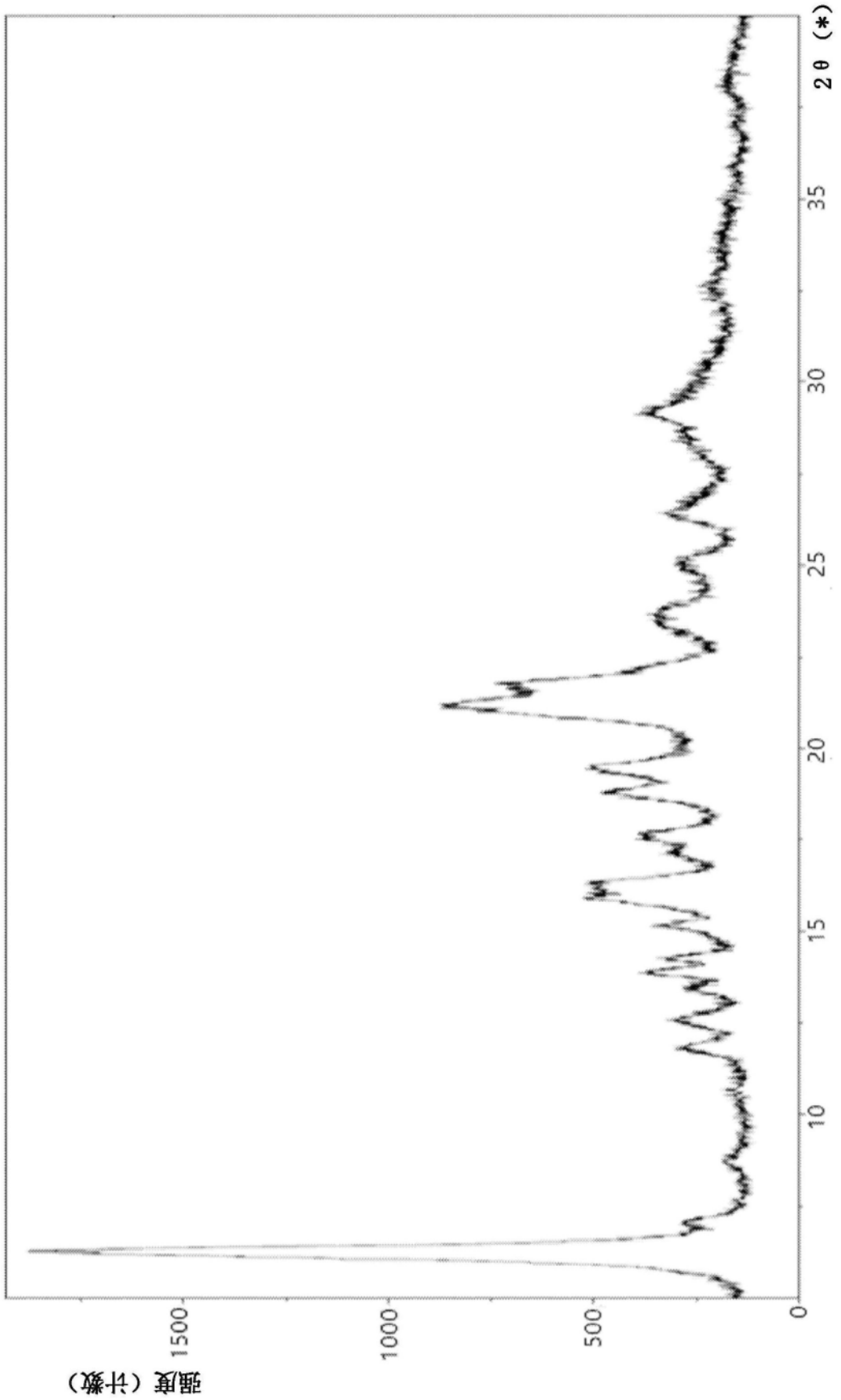


图10

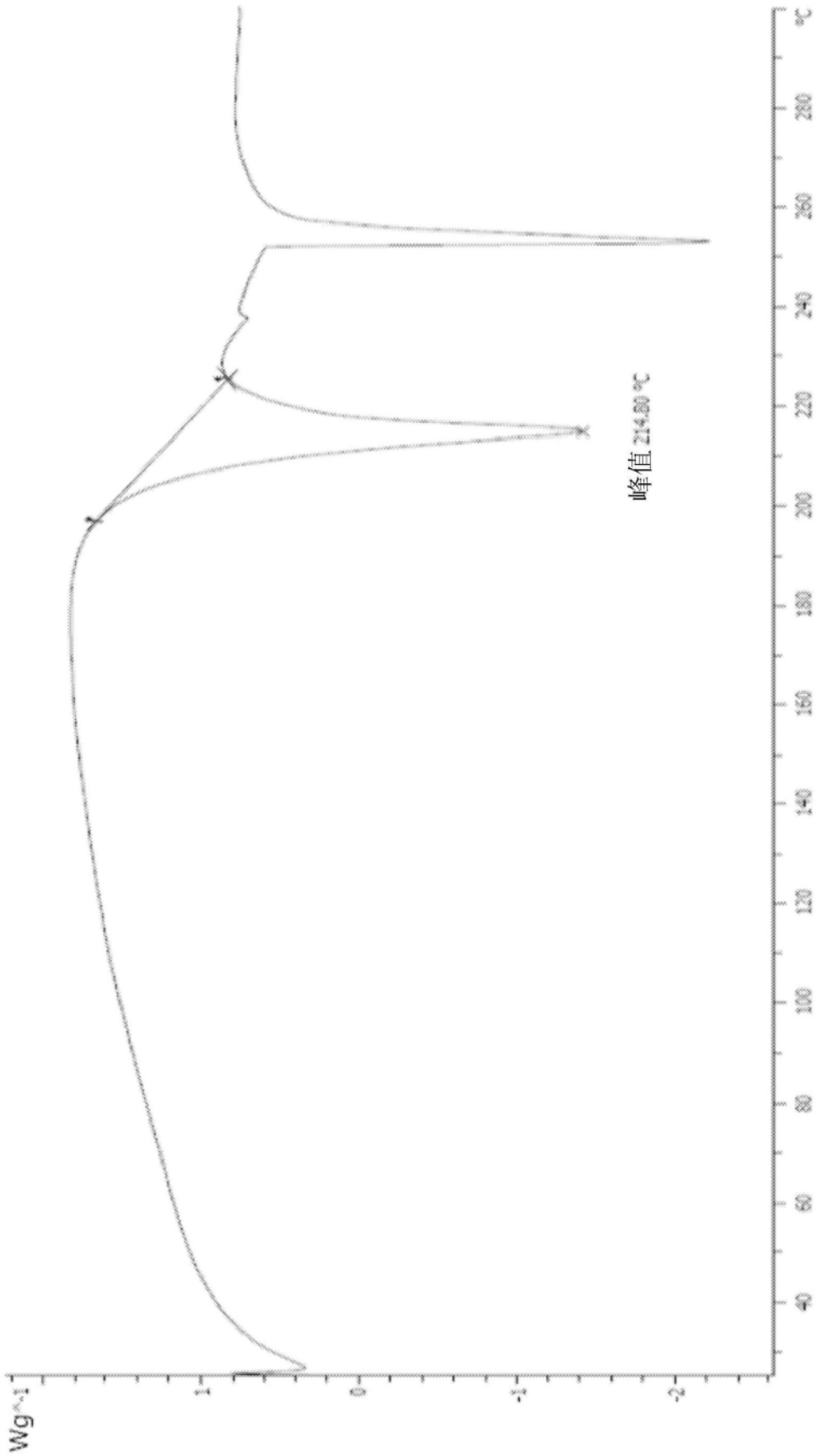


图11

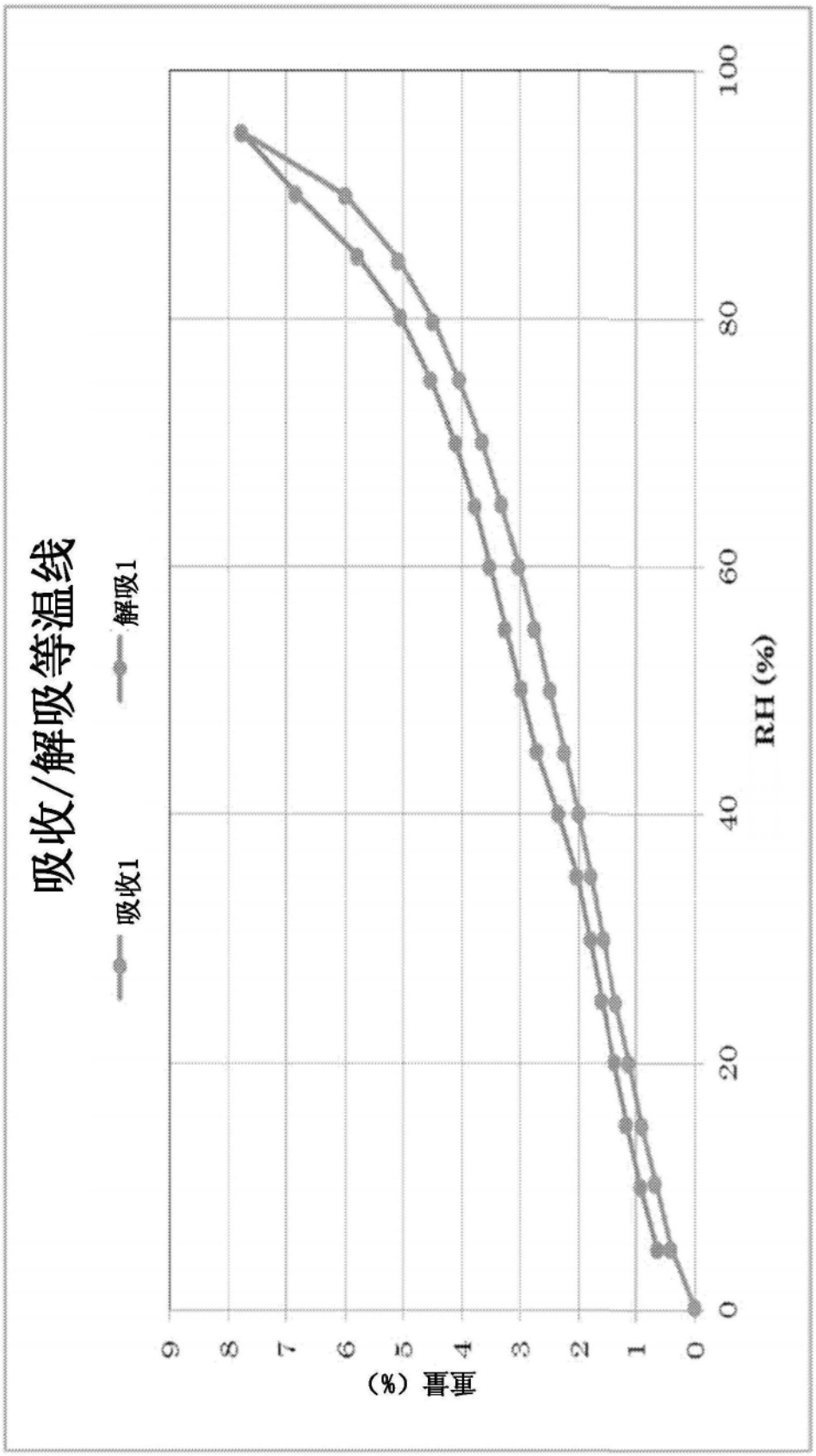


图12

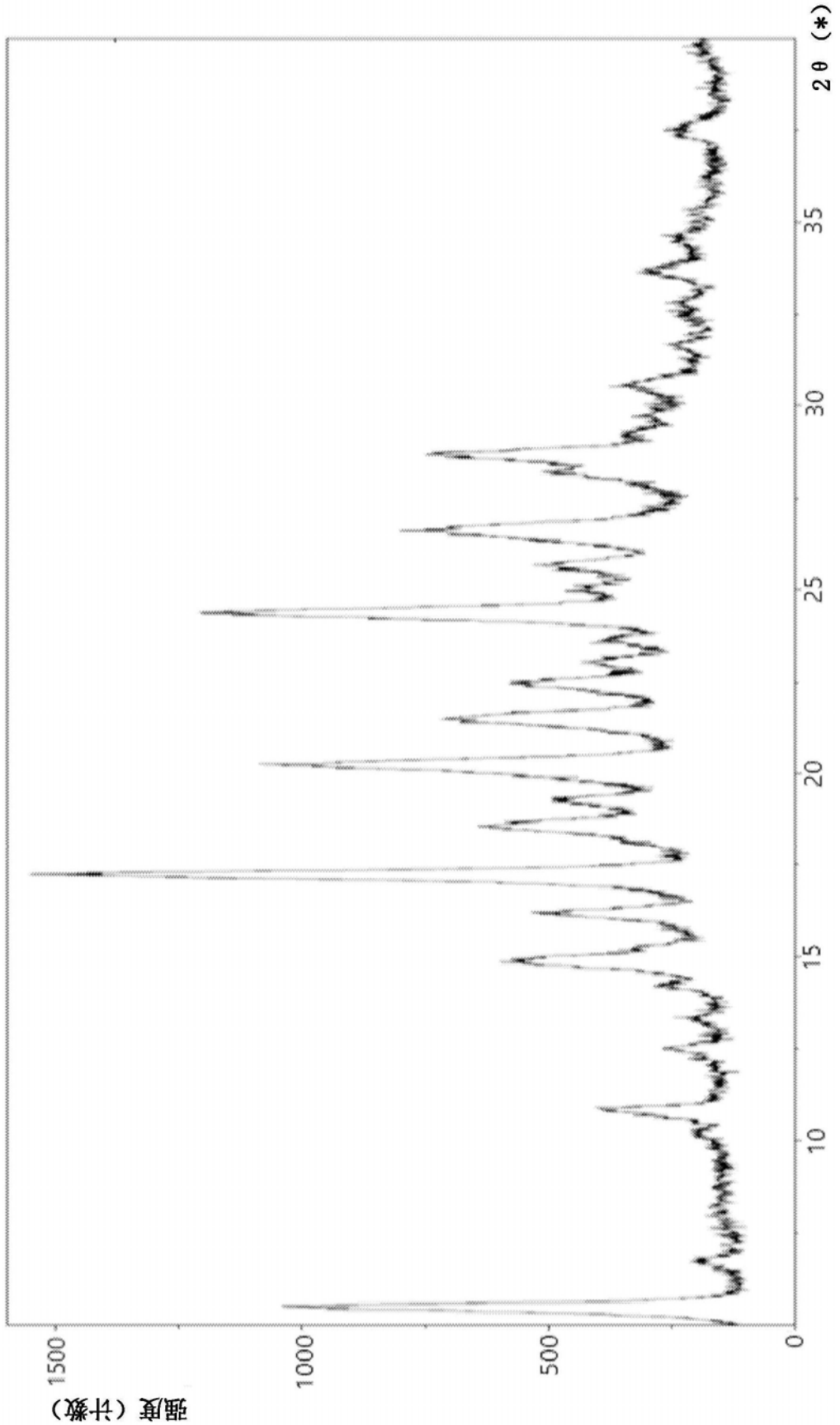


图13

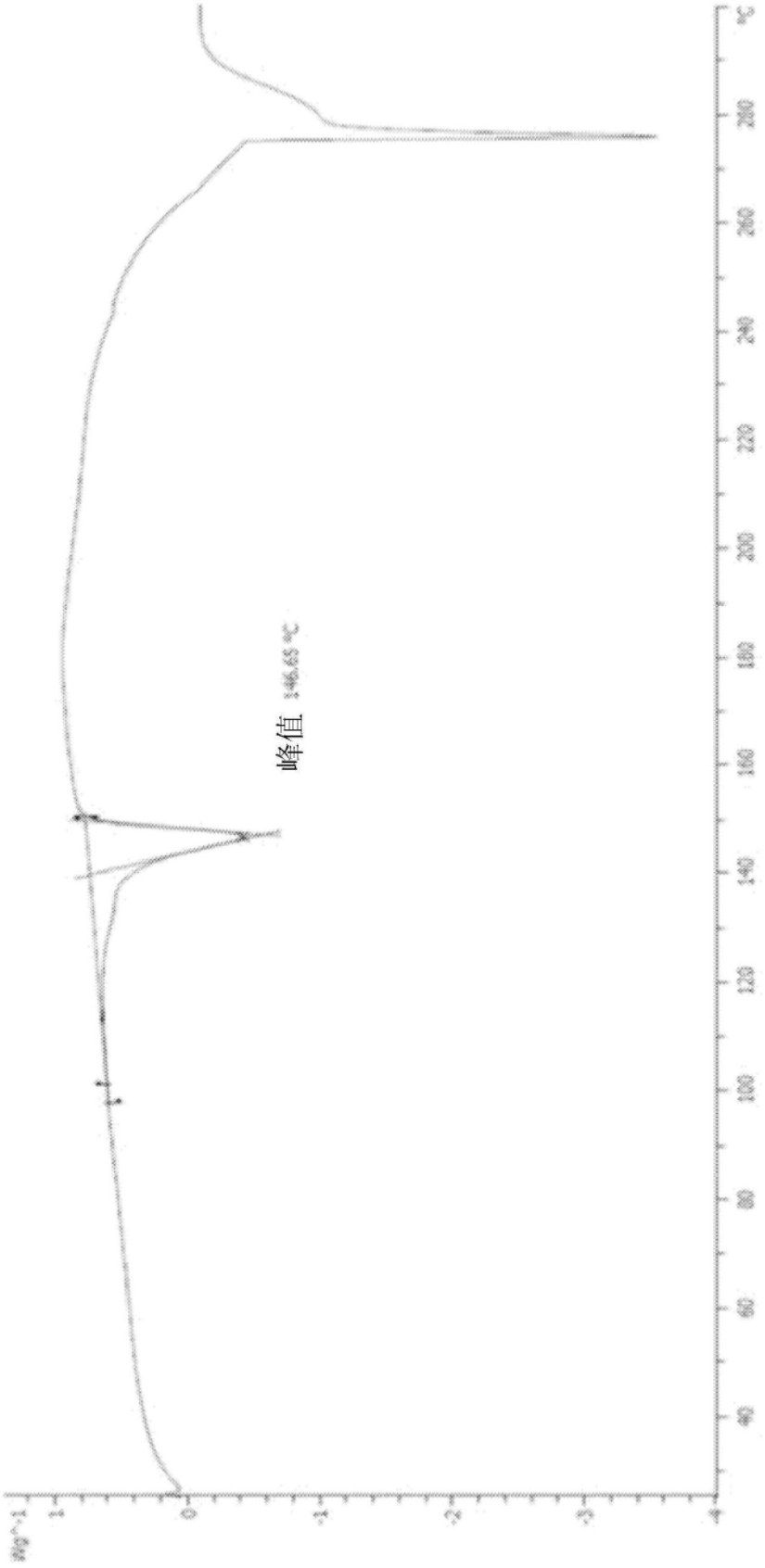


图14

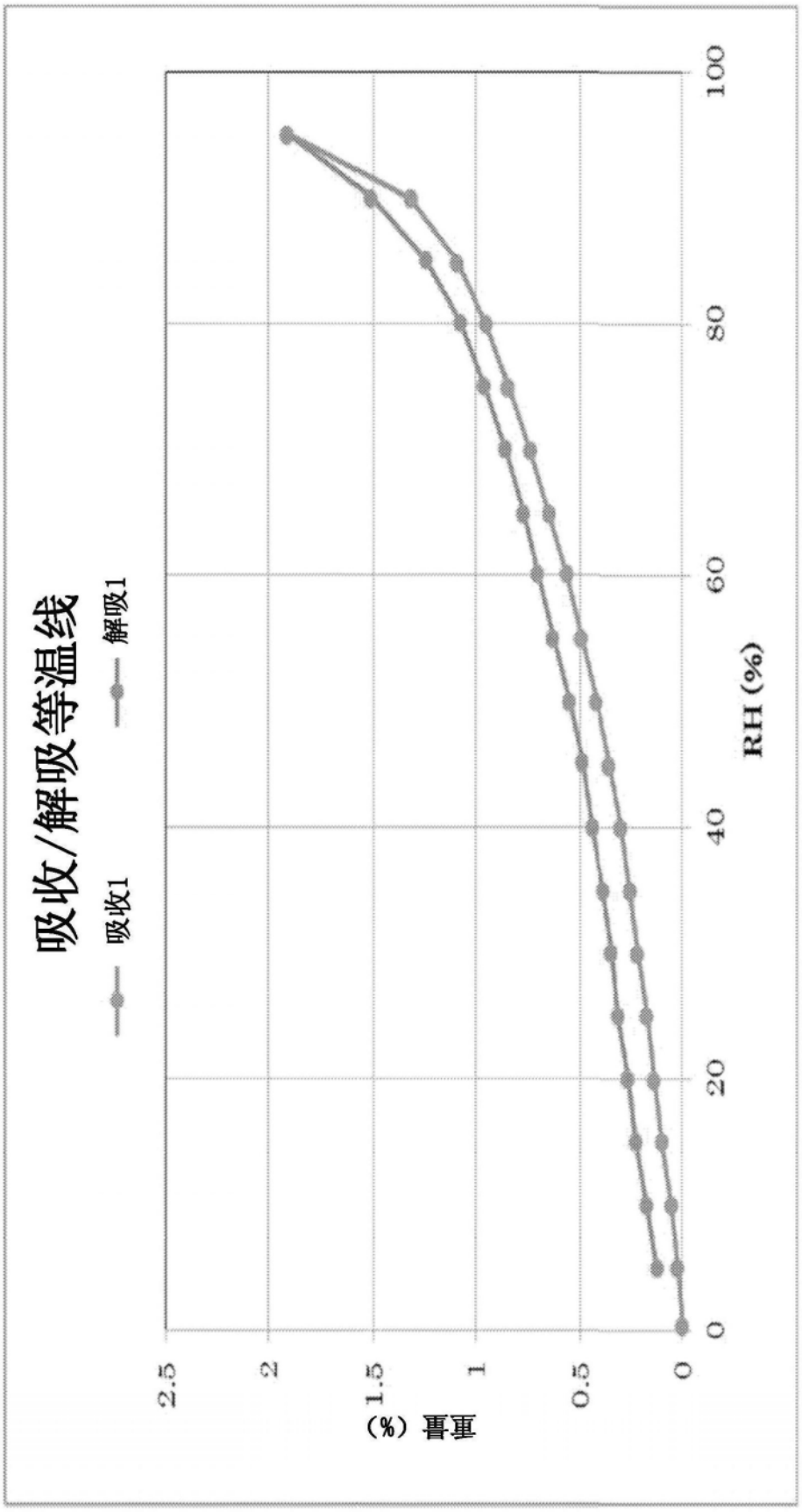


图15