



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115279752 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 01

(21) 申请号 202180017438.9

(22) 申请日 2021.03.17

(30) 优先权数据

20164069.5 2020.03.19 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.08.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/056749 2021.03.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/185878 EN 2021.09.23

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 科尔斯滕·安德里亚·格雷塞尔

乌尔斯·施维特

弗兰克·斯特拉瑟

弗洛伦斯·妮可·安托瓦内特·蒂
克塞朗特

勒内·特鲁萨尔迪

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

专利代理师 柳春琦 李新红

(51) Int. Cl.

C07D 413/12 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

权利要求书2页 说明书23页 附图2页

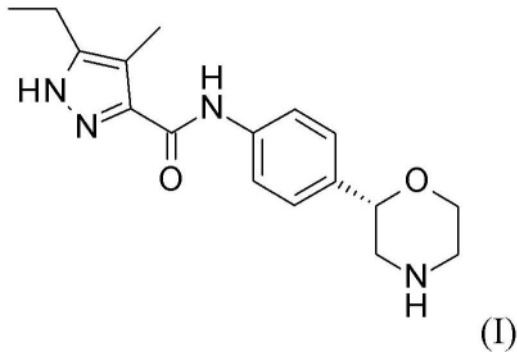
(54) 发明名称

TAAR1激动剂的盐和结晶形式

(57) 摘要

本文描述了TAAR1激动剂5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的无定形和结晶形式。还描述了包含所述TAAR1激动剂的适于施用于哺乳动物的药物组合物,以及单独地和与其他化合物组合使用所述TAAR1激动剂来治疗与TAAR1活性相关的疾病或病况的方法。

1. 一种5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(式I)的药用盐



其中所述药用盐为单盐酸盐并且其中所述盐呈结晶形式。

2. 根据权利要求1所述的结晶单盐酸盐,其中所述结晶单盐酸盐具有特征峰在3.4、6.7、10.1、13.5、15.4、15.6、15.8、16.6、18.0、23.1、23.2、25.0和25.9[°2 θ ±0.2°2 θ ,Cu K α 辐射(1.5406 Å)]处的X射线粉末衍射(XRPD)图。

3. 根据权利要求1所述的结晶单盐酸盐,其中所述结晶单盐酸盐具有特征峰在3.4、6.7、10.1、13.5、15.4、15.6、15.8、16.6、18.0、23.1、23.2、25.0和25.9[°2 θ ±0.2°2 θ ,Cu K α 辐射(1.5406 Å)]处的X射线粉末衍射(XRPD)图。

4. 根据权利要求1所述的结晶单盐酸盐,其中所述结晶单盐酸盐具有与图1所示基本相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。

5. 一种用于制备根据权利要求1至4中任一项所述的结晶单盐酸盐的方法,其包括:

(a) 使5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺与盐酸反应; 以及

(b) 将5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的晶种添加到获自步骤a)的混合物。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中步骤(a)和(b)在醇和水的溶剂混合物中进行。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述醇为1-丙醇。

8. 根据权利要求6或7所述的方法,其中步骤(a)中醇与水的比例为约15:1vol/vol。

9. 根据权利要求5至8中任一项所述的方法,其中所述盐酸作为水溶液添加。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中盐酸的所述水溶液包含约25%wt/wt的盐酸。

11. 根据权利要求5至10中任一项所述的方法,其进一步包括步骤(c):通过蒸馏降低反应混合物的水含量。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中在所述降低所述反应混合物的水含量之后的水含量为约2%wt/wt。

13. 根据权利要求5至12中任一项所述的方法,其进一步包括步骤(d):冷却。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述冷却是冷却至0°C+/-5K。

15. 根据权利要求5至14中任一项所述的方法,其进一步包括步骤(e):老化。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述老化是在0°C+/-5K的老化。

17. 根据权利要求15或16所述的方法,其中所述老化是老化至少4h。

18. 根据权利要求5至17中任一项所述的方法,其中所述晶种作为在有机溶剂中的悬浮液添加。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述有机溶剂为1-丙醇。

20. 根据权利要求1至4中任一项所述的结晶形式,其通过根据权利要求5至19中任一项所述的方法获得。

21. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至4和20中任一项所述的结晶单盐酸盐以及至少一种选自药用载体、稀释剂和赋形剂的附加成分。

22. 根据权利要求21所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈适于经口施用于哺乳动物的形式。

23. 根据权利要求22所述的药物组合物,其中经口药物组合物为固体剂型。

24. 根据权利要求22所述的药物组合物,其中所述经口药物组合物选自由以下项组成的组:片剂、包衣片剂、糖衣丸剂、硬明胶胶囊剂、软明胶胶囊剂、溶液剂、悬混剂和乳剂。

25. 根据权利要求21至24中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约20mg至约400mg,优选约30mg至约350mg,更优选约45mg至约300mg的所述结晶5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐。

26. 根据权利要求1至4和20中任一项所述的结晶单盐酸盐,其用作药物。

27. 根据权利要求1至4和20中任一项所述的结晶单盐酸盐或根据权利要求21至25中任一项所述的药物组合物,其用于治疗哺乳动物的抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、注意力缺陷多动症(ADHD)、应激相关障碍、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、药物滥用、成瘾、进食障碍(例如暴食)、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、血脂异常、能量消耗和吸收障碍、体温稳态障碍和功能失常、睡眠和昼夜节律障碍、心血管疾病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病以及神经退行性疾病中的情感淡漠。

28. 一种治疗哺乳动物的抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、注意力缺陷多动症(ADHD)、应激相关障碍、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、药物滥用、成瘾、进食障碍(例如暴食)、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、血脂异常、能量消耗和吸收障碍、体温稳态障碍和功能失常、睡眠和昼夜节律障碍、心血管疾病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病以及神经退行性疾病中的情感淡漠的方法,其包括将根据权利要求1至4和20中任一项所述的结晶单盐酸盐或根据权利要求21至25中任一项所述的药物组合物施用于有此需要的所述哺乳动物。

29. 根据权利要求1至4和20中任一项所述的结晶单盐酸盐或根据权利要求21至25中任一项所述的药物组合物在制备药物的方法中的用途,所述药物用于治疗哺乳动物的抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、注意力缺陷多动症(ADHD)、应激相关障碍、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、药物滥用、成瘾、进食障碍(例如暴食)、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、血脂异常、能量消耗和吸收障碍、体温稳态障碍和功能失常、睡眠和昼夜节律障碍、心血管疾病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病以及神经退行性疾病中的情感淡漠。

30. 根据权利要求1至4和20中任一项所述的结晶单盐酸盐或根据权利要求21至25中任一项所述的药物组合物在根据权利要求28所述的方法中的用途。

31. 如本文前文所述的本发明。

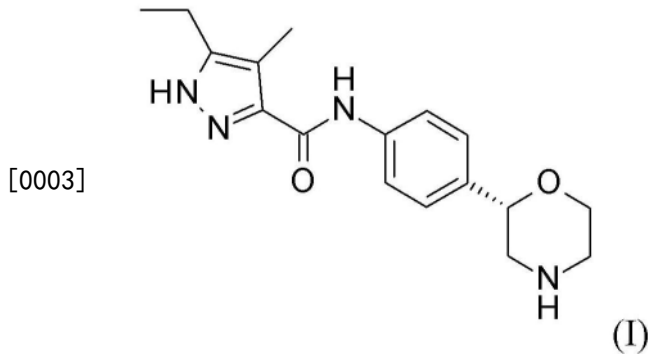
TAAR1激动剂的盐和结晶形式

技术领域

[0001] 本发明涉及5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(以下称为式I化合物)的新盐形式、包含所述盐形式的药物组合物、形成所述盐形式的方法以及所述盐形式在医学治疗中的用途。此外,本发明还涉及本文所描述的式I化合物的新盐形式的特定多晶型形式,以及包含这些多晶型形式的药物组合物,获得这些多晶型形式的方法,以及这些多晶型形式在医学治疗中的用途。

背景技术

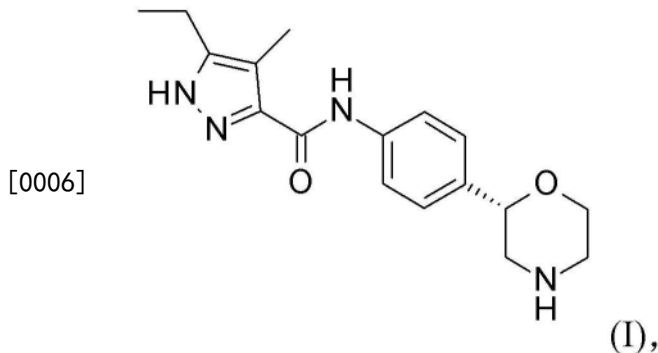
[0002] W02017157873(其全部内容通过引用的方式并入本文)公开了TAAR1激动剂5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(式I),其可用于治疗中枢神经系统的某些疾病和病症。5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(式I)的结构如下所示。



[0004] 现已令人惊讶地发现,当与例如W02017157873中公开的游离碱相比或与其他盐形式相比时,式I化合物的某些药用盐以及其某些多晶型形式具有许多有利的性质,例如延长的保质期和降低的吸湿性。此外,已经开发了大规模制造式(I)化合物的单盐酸盐的方法。该方法尤其具有高度可再生产性、(经济)高效和高产率。

发明内容

[0005] 在第一方面,本发明提供一种5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(式I)的药用盐



[0007] 其中该药用盐选自盐酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、己二酸盐、乙醇酸盐和对甲苯磺酸盐。

[0008] 在进一步的方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A,其中所述结晶形式如本文所描述。

[0009] 在进一步的方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺半硫酸盐的结晶多晶型物形式A,其中所述结晶形式如本文所描述。

[0010] 在进一步的方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单磷酸盐的结晶多晶型物形式A,其中所述结晶形式如本文所描述。

[0011] 在进一步的方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单对甲苯磺酸盐的结晶多晶型物形式A,其中所述结晶形式如本文所描述。

[0012] 在进一步的方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐,其呈无定形形式。

[0013] 在进一步的方面,本发明提供一种用于制造5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的方法,其中所述方法如本文所描述。

[0014] 在进一步的方面,本发明提供通过本文所描述的方法获得的本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸的结晶多晶型物形式A。

[0015] 在进一步的方面,本发明提供包含本文所描述的药用盐的药物组合物。

[0016] 在进一步的方面,本发明提供用作药物的本文所描述的药用盐。

[0017] 在进一步的方面,本发明提供本文所描述的药用盐,其用于治疗抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、注意力缺陷多动症(ADHD)、应激相关障碍、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、药物滥用、成瘾、进食障碍(例如暴食)、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、血脂异常、能量消耗和吸收障碍、体温稳态障碍和功能失常、睡眠和昼夜节律障碍、心血管疾病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病和神经退行性疾病中的情感淡漠。

附图说明

[0018] 图1说明5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A的XRPD,其中特征峰在3.4、6.7、10.1、13.5、15.4、15.6、15.8、16.6、18.0、19.0、20.3、20.8、21.1、22.1、23.1、23.2、25.0、25.2和25.9 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$, Cu K α 辐射(1.5406 Å)处。

[0019] 图2说明5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺半硫酸盐的结晶多晶型物形式A的XRPD,其中特征峰在3.4、6.8、10.2、13.6、14.5、15.4、16.9、17.3、17.4、18.2、19.5、21.3、21.7、21.9、22.2、22.5、23.5、23.9和25.1 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$, Cu K α 辐射(1.5406 Å)处。

[0020] 图3说明5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单磷酸盐的结晶多晶型物形式A的XRPD,其中特征峰在3.4、10.3、14.8、14.9、17.3、18.4、19.3、

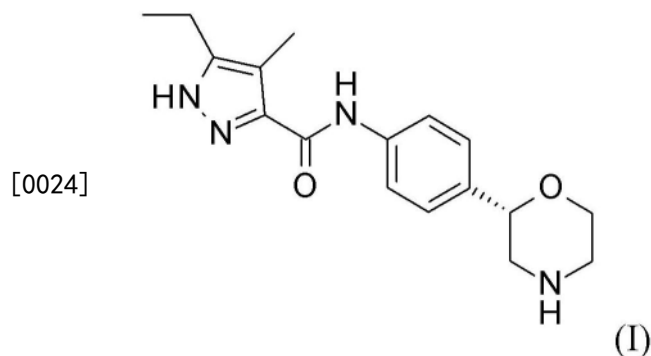
21.1、21.3、21.5、21.8、25.8和27.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$, Cu K α 辐射(1.5406 Å)]处。

[0021] 图4说明5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单对甲苯磺酸盐的结晶多晶型物形式A的XRPD, 其中特征峰在6.6、13.1、16.1、16.3、18.3、19.0、19.7、20.5、22.1、22.4、23.4、24.7和27.6 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$, Cu K α 辐射(1.5406 Å)]处。

具体实施方式

[0022] 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

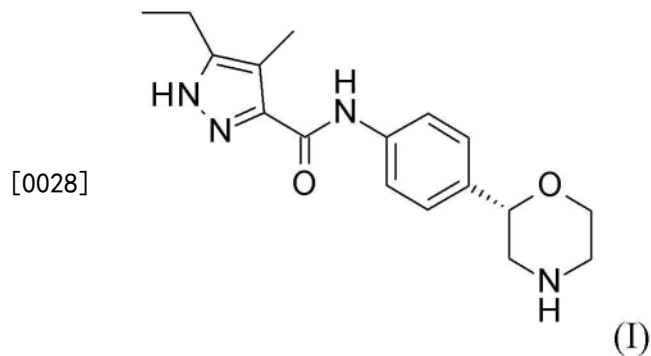
[0023] “5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺”是指具有以下结构(式I)的化合物:



[0025] PCT专利公开案第2017/157873号中描述5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺。

[0026] 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐包括但不限于:酸加成盐,其通过使该化合物与以下项反应而形成:药用无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、偏磷酸等;或与有机酸,例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、丁酸、苯乙酸、苯丁酸、丙戊酸等。

[0027] 在第一方面,本发明提供一种5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(式I)的药用盐



[0029] 其中该药用盐选自盐酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬

酸盐、己二酸盐、乙醇酸盐和对甲苯磺酸盐。

[0030] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)化合物的药用盐,其中所述药用盐选自盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐和对甲苯磺酸盐。

[0031] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)化合物的药用盐,其中所述药用盐为单盐酸盐。

[0032] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)化合物的药用盐,其中所述药用盐为半硫酸盐。

[0033] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)化合物的药用盐,其中所述药用盐为单磷酸盐。

[0034] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)化合物的药用盐,其中所述药用盐为单对甲苯磺酸盐。

[0035] 在一个实施方案中,本发明提供本文所描述的式(I)化合物的药用盐,其中所述盐呈结晶形式。

[0036] 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,单盐酸盐

[0037] 在另一方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A,其特征在于具有:

[0038] (a) X射线粉末衍射(XRPD)图,其中特征峰在3.4、6.7、10.1、13.5、15.4、15.6、15.8、16.6、18.0、23.1、23.2、25.0和25.9 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,Cu K α 辐射(1.5406 Å)处;

[0039] (b) X射线粉末衍射(XRPD)图,其中特征峰在3.4、6.7、10.1、13.5、15.4、15.6、15.8、16.6、18.0、19.0、20.3、20.8、21.1、22.1、23.1、23.2、25.0、25.2和25.9 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,Cu K α 辐射(1.5406 Å)处;或

[0040] (c) 与图1中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0041] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质(a)。

[0042] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质(b)。

[0043] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质(c)。

[0044] 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,半硫酸盐

[0045] 在一个方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺半硫酸盐的结晶多晶型物形式A,其特征在于具有:

[0046] (a) X射线粉末衍射(XRPD)图,其中特征峰在3.4、6.8、10.2、13.6、14.5、15.4、16.9、17.3、17.4、18.2、21.3、23.5和25.1 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,Cu K α 辐射(1.5406 Å)处;

[0047] (b) X射线粉末衍射(XRPD)图,其中特征峰在3.4、6.8、10.2、13.6、14.5、15.4、16.9、17.3、17.4、18.2、19.5、21.3、21.7、21.9、22.2、22.5、23.5、23.9和25.1 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,Cu K α 辐射(1.5406 Å)处;或

[0048] (c) 与图2中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0049] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质(a)。

[0050] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质(b)。

[0051] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质(c)。

[0052] 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,单磷酸盐

[0053] 在另一方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A,其特征在于具有:

[0054] (a) X射线粉末衍射 (XRPD) 图,其中特征峰在3.4、10.3、14.8、14.9、17.3、18.4、21.1、21.5、25.8和27.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,Cu K α 辐射 (1.5406 Å)];

[0055] (b) X射线粉末衍射 (XRPD) 图,其中特征峰在3.4、10.3、14.8、14.9、17.3、18.4、19.3、21.1、21.3、21.5、21.8、25.8和27.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,Cu K α 辐射 (1.5406 Å)];或

[0056] (c) 与图3中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0057] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质 (a)。

[0058] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质 (b)。

[0059] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质 (c)。

[0060] 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,单对甲苯磺酸盐

[0061] 在另一方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单对甲苯磺酸盐的结晶多晶型物形式A,其特征在于具有:

[0062] (a) X射线粉末衍射 (XRPD) 图,其中特征峰在6.6、13.1、16.1、18.3、19.0、20.5、23.4和24.7 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,Cu K α 辐射 (1.5406 Å)];

[0063] (b) X射线粉末衍射 (XRPD) 图,其中特征峰在6.6、13.1、16.1、16.3、18.3、19.0、19.7、20.5、22.1、22.4、23.4、24.7和27.6 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,Cu K α 辐射 (1.5406 Å)];或

[0064] (c) 与图4中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0065] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质 (a)。

[0066] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质 (b)。

[0067] 在一个实施方案中,所述结晶形式的特征为具有性质 (c)。

[0068] 无定形5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,单盐酸盐

[0069] 在进一步的方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐,其呈无定形式。在一些实施方案中,5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的无定形式具有显示缺乏结晶性的XRPD图。

[0070] 结晶形式的制备

[0071] 在一些实施方案中,5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式如实例中所概述而制备。应注意,本文所呈现的溶剂、温度和其他反应条件可变化。

[0072] 在一个实施方案中,本发明提供本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的单盐酸盐的结晶形式,其中所述结晶形式使用所述结晶形式的晶种获得。已经发现,使用晶种的本发明方法比其中所得盐自发沉淀或通过添加非溶剂从溶液中析出的方法更可靠。例如,已经发现使用晶种的本发明方法允许控制所需的

多晶型形式。此外,关于例如种子的质量和研磨等级的限定的接种程序确保结晶后的生殖粒度分布。这对于随后的加工步骤如过滤和研磨是重要的。

[0073] 在进一步的实施方案中,本发明提供本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的单盐酸盐的结晶形式,其中所述结晶形式获自醇和水的混合物,特别是获自1-丙醇和水的混合物。已经令人惊讶地发现,与单独使用醇相比,使用水和醇的混合物导致5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的溶解度增加,允许在更高浓度下运行该方法。在更高浓度下运行该方法意味着更高的生产率,因为每批可以制备更多的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,单盐酸盐。此外,使用水和醇的混合物而不是仅使用醇的优点是可以使用HCl的水溶液代替高度挥发性和反应性的乙酰氯。也就是说,本发明的方法减少危险化学品的使用。此外,由于5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐在相同温度下通过增加水含量而具有较高的溶解度,最终的抛光过滤可以在较低的温度下进行,这对于在GMP环境中的最终步骤是良好的实践。这改进了抛光过滤的技术可行性,因为一些抛光过滤器由于物理稳定性而具有温度限制或对较高温度下的可萃取物造成风险。

[0074] 总之,本发明的方法非常适合于5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的工业规模生产。

[0075] 在第一方面,本发明提供一种用于制造5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的方法,其包含:

[0076] (a) 使5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺与盐酸反应;以及

[0077] (b) 将5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的晶种添加到获自步骤a)的混合物。

[0078] 在一个实施方案中,本发明方法的步骤(a)和(b)在醇和水的溶剂混合物中进行。与单独使用醇相比,使用这种混合物的益处已在上文中概述。在一个实施方案中,在本发明方法的步骤(a)和(b)中使用的醇溶剂是1-丙醇。在一个实施方案中,本发明方法的步骤(a)中使用的溶剂混合物中醇与水的比率为约15:1 vol/vol。

[0079] 在一个实施方案中,本发明方法的步骤(a)中的盐酸作为水溶液添加。在一个实施方案中,所述盐酸水溶液包含约25%wt/wt的盐酸。

[0080] 在一个实施方案中,本发明方法还包含步骤(c):通过蒸馏降低反应混合物的水含量。令人惊讶地发现,此方法步骤增加了5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸的最终产率。在一个实施方案中,在所述降低反应混合物的水含量之后的水含量为约2%wt/wt。在一个实施方案中,在所述降低反应混合物的水含量的过程中,通过连续添加有机溶剂,特别是醇,最优选1-丙醇使反应混合物的体积保持恒定。

[0081] 在一个实施方案中,本发明方法还包含步骤(d):冷却。在一个实施方案中,所述冷却是冷却至0°C+/-5°C。

[0082] 在一个实施方案中,本发明方法还包含步骤(e):老化。在一个实施方案中,所述老化是在0°C+/-5°C下老化。在一个实施方案中,所述老化是老化至少4h。

[0083] 在一个实施方案中,本发明方法的步骤(b)中的所述晶种作为在有机溶剂中的悬

浮液添加。在一个实施方案中,所述有机溶剂是1-丙醇。

[0084] 在一个方面,本发明提供通过本文所描述的本发明方法获得的本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸的结晶多晶型物形式A。

[0085] 合适的溶剂

[0086] 可施用哺乳动物(例如人类)的治疗剂必须按照管理指南制备。这种政府规定的指南被称为优良制造规范(GMP)。GMP指南概述活性治疗剂的可接受的污染水平,例如最终产品中残留溶剂的量。优选的溶剂是适用于GMP设备并符合工业安全性考虑的那些溶剂。溶剂的类别定义于例如人用药品注册技术要求国际协调会(ICH),《杂质:残留溶剂指南(Impurities:Guidelines for Residual Solvents)》,Q3C(R3), (2005年11月)。

[0087] 溶剂分为三类。1类溶剂是有毒的并且要避免使用。2类溶剂是在治疗剂的制造过程中限制使用的溶剂。3类溶剂是具有低毒潜力并且对人类健康的风险较低的溶剂。3类溶剂的数据表明,其在急性或短期研究中毒性较低,而在遗传毒性研究中呈阴性。

[0088] 应避免使用的1类溶剂包括:苯;四氯化碳;1,2-二氯乙烷;1,1-二氯乙烯;和1,1,1-三氯乙烷。

[0089] 2类溶剂的实例为:乙腈、氯苯、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烯、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二恶烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲酰胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷、硝基甲烷、吡啶、环丁砜、四氢化萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烯和二甲苯。

[0090] 具有低毒性的3类溶剂,包括:乙酸、丙酮、茴香醚、1-丁醇、2-丁醇,乙酸丁酯,叔丁基甲基醚(MTBE)、异丙苯、二甲亚砜,乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯和四氢呋喃。

[0091] 在一些实施方案中,包含5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,单盐酸盐)的药用盐的结晶形式的组合物包括残余量的有机溶剂。在一些实施方案中,包含5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,单盐酸盐)的药用盐的结晶形式的组合物包括可检测量的有机溶剂。在一些实施方案中,包含5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,单盐酸盐)的药用盐的结晶形式的组合物包括残余量的3类溶剂。在一些实施方案中,3类溶剂选自由以下组成的组:乙酸、丙酮、茴香醚、1-丁醇、2-丁醇,乙酸丁酯,叔丁基甲基醚、异丙苯、二甲亚砜,乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯和四氢呋喃。在一些实施方案中,3类溶剂选自由以下组成的组:1-丁醇、2-丁醇、乙醇、3-甲基-1-丁醇、2-甲基-1-丙醇、1-戊醇、1-丙醇和2-丙醇。在一些实施方案中,3类溶剂是1-丙醇。

[0092] 本文所描述的方法和组合物包括5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰

胺,单盐酸盐)的药用盐的结晶形式的用途。此外,本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,单盐酸盐)的药用盐的结晶形式可以非溶剂化形式以及与药用溶剂如水、1-丙醇,乙醇等的溶剂化形式存在。

[0093] 某些术语

[0094] 术语“药物组合物”是指5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,单盐酸盐)的药用盐的结晶形式与其他化学组分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、赋形剂等混合物。所述药物组合物促进将所述化合物施用至哺乳动物。

[0095] 如本文所用的药剂组合的施用包括在单一组合物中或在组合疗法中所描述的药剂的施用,其中一或多种药剂与至少一种其他药剂分开施用。

[0096] “可检测量”是指使用标准分析方法(例如离子色谱法、质谱法、NMR、HPLC、气相色谱法、元素分析、IR光谱法、电感耦合等离子体原子发射光谱法,USP<231>方法II等)(ICH指南,《Q2A分析程序验证文本(Q2A Text on Validation of Analytical Procedures)》(1995年3月)和《Q2B分析程序验证:方法论(Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology)》(1996年11月)的可测量的量。

[0097] 如本文所用的关于调配物、组合物或成分的术语“可接受的”是指对所治疗的受试者的一般健康没有持久的有害影响。

[0098] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的药剂的足量,其将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病况的一或多种症状。该结果可能是疾病的征象、症状或原因的减轻和/或缓解或生物系统的任何其他所需的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是提供疾病症状的临床显著减少所需的包含本文所公开的化合物的组合物的量。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。将根据特定患者和疾病水平选择有效量。应理解,“有效量”或“治疗有效量”因药物代谢,年龄,体重,受试者的一般状况,所治疗的状况,所治疗的状况的严重程度和处方医师的判断的变化而在受试者之间变化。在一些实施方案中,在任何个别情况下合适的“有效”量是使用诸如剂量递增研究的技术确定的。在一些实施方案中,术语“有效量”或“治疗有效量”用于指5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺或其药用盐,并且指足够量的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺或其药用盐,其将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病况的一或多种症状。

[0099] 术语“试剂盒”和“制品”用作同义词。

[0100] 药物组合物/调配物

[0101] 药物组合物以常规方式使用一或多种生理学上可接受的载体(包含赋形剂和助剂)来制备,这些赋形剂和助剂有助于将活性化合物加工成可药用的制剂。合适的技术、载体和赋形剂包括在例如《雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第十九版(宾夕法尼亚州伊斯顿:马克出版公司,1995);Hoover、JohnE.,《雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,马克出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编,《药物剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)》,Marcel Decker,纽约,N.Y.,1980;和《药物剂型和药物递送系统

(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)》，第七版，(Lippincott Williams&Wilkins1999)，其全部内容以引用的方式并入本文。

[0102] 在一个方面，本发明涉及药物组合物，其包含本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺，单盐酸盐)和至少一种选自药用载体、稀释剂和赋形剂的另外的成分。

[0103] 在一些实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)和至少一种选自药用载体、稀释剂和赋形剂的另外的成分。

[0104] 在一些实施方案中，将本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺，单盐酸盐)的药用盐的结晶形式调配用于向哺乳动物经口施用。在一些实施方案中，将本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)调配成口服剂型。在一些实施方案中，将本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺，单盐酸盐)的药用盐的结晶形式调配成固体口服剂型。在一些实施方案中，将本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)调配成片剂、包衣片剂、糖衣丸剂、硬明胶胶囊剂、软明胶胶囊剂、粉末、溶液剂、悬混剂、乳液等，用于哺乳动物经口摄取。

[0105] 所考虑的药物组合物提供治疗有效量的本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)，使得能够例如一天一次、一天两次、一天三次等施用。在一个实施方案中，药物组合物提供有效量的本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)，使得能够一天一次给药。

[0106] 剂量

[0107] 在一些实施方案中，本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)在药物组合物中的量为每剂量约0.5mg至约1000mg，优选每剂量约0.5mg至约100mg，更优选每剂量约0.5mg至约20mg。

[0108] 在优选实施方案中，本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)在药物组合物中的量为每剂量约20mg至约400mg，优选每剂量约30mg至约350mg，更优选每剂量约45mg至约300mg。

[0109] 在某些实施方案中，本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-

1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)在药物组合物中的量为约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg或约20mg。

[0110] 在一个实施方案中,所需剂量通常以单一剂量或以同时(或在短时间段内)或以适当间隔(例如每天2、3、4或更多个亚剂量)施用的分剂量呈现。

[0111] 在一个实施方案中,适于本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)的日剂量为约0.01至约30mg,特别是约10至约20mg,最特别是18mg。在其他实施方案中,剂型中活性物质的日剂量或量低于或高于本文所示的范围。

[0112] 治疗方法、给药方法和治疗方案

[0113] 在一个方面,本发明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A),其用作药物。

[0114] 在进一步的方面,本发明提供本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A),其用于治疗哺乳动物中的抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、注意力缺陷多动症(ADHD)、应激相关障碍、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、药物滥用、成瘾,进食障碍(例如暴食)、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、血脂异常、能量消耗和吸收障碍、体温稳态障碍和功能失常、睡眠和昼夜节律障碍、心血管疾病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病和神经退行性疾病中的情感淡漠。

[0115] 在进一步的方面,本发明提供本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A),其用于治疗哺乳动物中的抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、注意力缺陷多动症(ADHD)、应激相关障碍、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、药物滥用、成瘾、进食障碍(例如暴食)、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、血脂异常、能量消耗和吸收障碍、体温稳态障碍和功能失常、睡眠和昼夜节律障碍、心血管疾病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病和神经退行性疾病中的情感淡漠。

[0116] 在进一步的方面,本发明提供一种治疗哺乳动物中的抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、注意力缺陷多动症(ADHD)、应激相关障碍、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、药物滥用、成瘾、进食障碍(例如暴食)、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、血脂异常、能量消耗和吸收障碍、体温稳态障碍和功能失常、睡眠和昼夜节律障碍、心血管疾病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病和神经退行性疾病中的情感淡漠的方法,其包含向有此需要的哺乳动物施用本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)。

[0117] 在进一步的方面,本发明提供一种治疗哺乳动物中的抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、注意力缺陷多动症(ADHD)、应激相关障碍、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、

偏头痛、高血压、药物滥用、成瘾、进食障碍(例如暴食)、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、血脂异常、能量消耗和吸收障碍、体温稳态障碍和功能失常、睡眠和昼夜节律障碍、心血管疾病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病和神经退行性疾病中的情感淡漠的方法,其包含向有此需要的哺乳动物施用本文所描述的药物组合物。

[0118] 在进一步的方面,本发明提供本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)在制备用于治疗抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、注意力缺陷多动症(ADHD)、应激相关障碍、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、药物滥用、成瘾、进食障碍(例如暴食)、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、血脂异常、能量消耗和吸收障碍、体温稳态障碍和功能失常、睡眠和昼夜节律障碍、心血管疾病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病和神经退行性疾病中的情感淡漠的药物的方法中的用途。

[0119] 在进一步的方面,本发明提供本文所描述的药物组合物在制备用于治疗哺乳动物中的抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、注意力缺陷多动症(ADHD)、应激相关障碍、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、偏头痛、高血压、药物滥用、成瘾、进食障碍(例如暴食)、糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、血脂异常、能量消耗和吸收障碍、体温稳态障碍和功能失常、睡眠和昼夜节律障碍、心血管疾病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病和神经退行性疾病中的情感淡漠的药物的方法中的用途。

[0120] 在进一步的方面,本发明提供本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)在本文所描述的治疗方法中的用途。

[0121] 在进一步的方面,本发明提供本文所描述的药物组合物在本文所描述的治疗方法中的用途。

[0122] 可使用本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)治疗的疾病或病况包括与TAAR1活性相关的所有疾病。在特定实施方案中,本文所描述的药用盐和药物组合物可用于治疗选自以下的疾病或病况:双相情感障碍、精神分裂症、药物滥用、成瘾、进食障碍(例如暴食)、糖尿病、轻微精神病综合征、神经退行性疾病中的精神病和神经退行性疾病中的情感淡漠。在优选的实施方案中,本文所描述的药用盐和药物组合物可用于治疗精神分裂症。在进一步优选的实施方案中,本文所描述的药用盐和药物组合物可用于治疗与具有降低的代谢综合征发病率的双相情感障碍相关的精神分裂症和躁狂发作。在进一步优选的实施方案中,本文所描述的药用盐和药物组合物可用于治疗与具有抗糖尿病功效的双相情感障碍相关的精神分裂症和躁狂发作。在进一步优选的实施方案中,本文所描述的药用盐和药物组合物可用于治疗与具有抗糖尿病功效的双相情感障碍相关的精神分裂症和躁狂发作,其导致降低血糖波动。在进一步优选的实施方案中,本文所描述的药用盐和药物组合物可用于治疗与具有抗糖尿病功效的双相情感障碍相关的精神分裂症和躁狂发作,其导致降低脂肪量和体重。

[0123] 在一个实施方案中,施用包含本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-

基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)的本文所描述的C1=CC=C(C=C1)N2C(=O)N(C)C=C2的药物组合物用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗应用中,将组合物以足以治愈或至少部分阻止疾病或病况的至少一种症状的量施用至已经患有疾病或病况的患者。在某些实施方案中,用于此用途的有效量取决于疾病或病况的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况、体重和对药物的反应和/或治疗医师的判断。

[0124] 在预防性应用中,将包含本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)的本文所描述的C1=CC=C(C=C1)N2C(=O)N(C)C=C2的药物组合物施用至易患或处于特定疾病、病症或病况的风险中的患者。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在此用途中,精确的量还取决于患者的健康状况、体重等。当用于患者时,用于此用途的有效量将取决于疾病、病症或病况的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状态和对药物的反应以及治疗医师的判断。

[0125] 在某些实施方案中,如本文所描述的化合物、组合物或疗法的施用包括长期施用。在某些实施方案中,长期施用包括在延长的时间段内施用,包括例如在患者生命的整个持续时间内施用,以改善或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。在一些实施方案中,长期施用包括每日施用。

[0126] 在一些实施方案中,连续给予本文所描述的化合物、组合物或疗法的施用。在备选的实施方案中,被施用的药物的剂量暂时减少或暂时中止一定的时间(即,“药物假期”)。药物假期的长度从2天到1年不等,例如仅包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天和365天。药物假期期间的剂量减少为10%-100%,例如仅包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0127] 一旦患者状况发生改善,必要时施用维持剂量。随后,在具体实施方案中,作为症状的函数,将施用的剂量或频率或两者降低至保持改善的疾病、病症或病况的水平。然而,在某些实施方案中,患者在任何症状复发时需要长期的间歇治疗。

[0128] 对应于这样的量的给定药剂的量根据如特定化合物、疾病状况及其严重性,需要治疗的受试者或宿主的身份(例加,体重,性别)的因素而变化,但仍然可以根据围绕病例的特定情况来确定,包括例加,所施用的特定药剂、施用途径、所治疗的状况和所治疗的受试者或宿主。

[0129] 组合治疗

[0130] 在一些实施方案中,适合与另一种治疗剂组合施用本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)。在一个实施方案中,其他治疗剂是抗精神病药。在一个实施方案中,其他治疗剂是非典型抗精神病药。在一个实施方案中,其他治疗剂是选自由以下组成的组的抗精神病药:奥氮平(olanzapine) (Zyprexa®)、氯氮平(clozapine) (Clorazil®)、利培酮(risperidone)

(Risperdal®)、阿立哌唑 (aripiprazole) (Abilify®) 和齐拉西酮 (ziprasidone) (Geodon®)。在优选的实施方案中,其他治疗剂是奥氮平(Zyprexa®)。

[0131] 在一个实施方案中,本文所描述的组合物和方法还与其他治疗试剂结合使用,所述其他治疗试剂是针对其针对所治疗的病况的特定有用性而选择的。通常,本文所描述的组合物,以及在使用组合疗法的实施方案中,其他药剂不必在相同的药物组合物中施用,并且由于不同的物理和化学特征,通过不同的途径施用。在一个实施方案中,根据已建立的方案进行初始给药,然后基于观察到的效果,进一步修改剂量、施用方式和施用时间。

[0132] 在各种实施方案中,将本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)根据患者的疾病或病况的性质,同时(例如同时,基本上同时或在相同的治疗方案内)或依次施用。在某些实施方案中,在治疗方案期间每种治疗剂的施用顺序和重复施用的次数的确定基于所治疗疾病和患者病况的评估。

[0133] 对于本文所描述的组合法,共同施用的化合物的剂量根据所用的共同药物的类型、所用的具体药物、所治疗的疾病或病况等而变化。

[0134] 这种组合的单个化合物在单独或组合的药物调配物中依次或同时施用。在一个实施方案中,单个化合物将在组合药物调配物中同时施用。本领域技术人员将理解已知治疗剂的适当剂量。

[0135] 本文涉及的组合方便地以药物组合物的形式与药用稀释剂或载体一起使用。

[0136] 试剂盒/制品

[0137] 为了用于本文所描述的治疗性使用方法,本文还描述试剂盒/制品。这样的试剂盒包括载体、包装或容器,其任选地区室化以接受一或多个剂量的本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)的药物组合物,所述药物组合物用于本文所描述的方法。本文提供的试剂盒含有包装材料。用于包装药物产品的包装材料包括但不限于例如美国专利第5,323,907号中描述的那些包装材料。药物包装材料的实例包括但不限于吸塑包装、瓶、管、袋、容器、瓶和适用于所选调配物和预期施用和治疗模式的任何包装材料。本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)及其组合物的广泛系列的调配物被考虑作为将通过用TAAR1激动剂治疗而获益的任何疾病、病症或病况的多种治疗。

[0138] 例如,容器包括本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A),任选地在组合物中或与本文公开的另一种药剂组合。这样的试剂盒任选地包括关于其在本文所描述的方法中的用途的鉴别说明或标签或说明书。

[0139] 试剂盒通常包括列出内容物和/或使用说明书的标签,以及具有使用说明书的包

装说明书。通常还包括一组指令。

[0140] 在一个实施方案中,标签位于容器上或与容器相关联。在一个实施方案中,当形成标签的字母,数字或其他字符被附接、模制或蚀刻到容器自身中时,标签在容器上;当标签存在于也容纳容器的容器或载体内时,标签与容器相关联,例如作为包装说明书。在一个实施方案中,标签用于指示内容物用于特定的治疗应用。标签还指示内容物的使用说明,例如在本文所描述的方法中。

[0141] 在某些实施方案中,药物组合物存在于含有一或多个含有本文提供的化合物的单位剂型的包装或分配器装置中。包装例如包含金属或塑料箔,诸如吸塑包装。在一个实施方案中,包装或分配器装置附有施用说明书。在一个实施方案中,包装或分配器还附有与容器相关的由管理药物的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通知,该通知反映该机构批准用于人或兽医施用的药物的形式。例如,这种通知是由美国食品和药品管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准的处方药的标签或批准的产品插页。在一个实施方案中,还制备包含调配在相容的药物载体中的本文所描述的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的药用盐的结晶形式(例如5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶多晶型物形式A)的组合物,将其置于适当的容器中,并标记用于治疗指定的病症。

[0142] 实例

[0143] 实例1:5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的盐形式

[0144] 对于每个盐形成实验,在高温(约90°C)下在100mL玻璃小瓶中,将5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(约450mg)溶解于二恶烷(约90mL)中。然后将澄清溶液冷却至60°C(对于己二酸为约40°C),然后在搅拌下添加约1.1当量(对于硫酸为约0.55当量)的0.5M(对于富马酸为0.2M)相应酸的二恶烷储备溶液。然后使反应混合物被动地达到环境温度并进一步搅拌过夜。在己二酸的情况下,在该阶段部分蒸发溶剂以增加产率。通过过滤收集固体残余物,用约2mL二恶烷冲洗。通过XRPD分析湿产物的样品。将产物的剩余部分在真空盘式干燥器中在50°C/<10mbar下干燥2天,之后通过XRPD、DSC、TGA并且如果适当的话还通过DVS进行分析。

[0145] 表1. 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的粗盐形式的结晶度、熔融温度和吸湿性

盐形成剂 ¹⁾	结晶度	熔融温度 (T _{开始} DSC)	吸湿性 ²⁾
盐酸	高	在 >270°C 分解下融化	轻微吸湿 (0.5%-m/m 重量增加)
硫酸	中度	在 >200°C 分解下融化	未分析
甲磺酸	高	217°C	吸湿性的 (8.5 %-m/m 重量增加) (在 25°C 下在 >80%-RH 下的相变)
磷酸	高	在 >220°C 分解下融化	轻微吸湿
L(+)-酒石酸	高	在 >210°C 分解下融化	轻微吸湿
富马酸	差	在 >160°C 分解下融化	未分析
柠檬酸	高	在 >115°C 分解下融化	吸湿性极强 (潮解性)
己二酸	高	在 >169°C 分解下融化	未分析
乙醇酸	高	147°C	吸湿性极强 (潮解性)
对甲苯磺酸	中度	在 >270°C 分解下融化	轻微吸湿

[0147] 1) 还测试其它盐形成剂 (例如苯甲酸、琥珀酸、戊二酸和乙酸), 但不容易通过遵循本文所描述的程序产生结晶盐。

[0148] 2) 当相对湿度在 25°C 下从 0% -RH 升至 90% -RH 时, 化合物的吸湿性通过质量增加来表征 (参见例如《欧洲药典 (European Pharmacopoeia)》- 第 6 版 (2008), 第 5.11 章):

非吸湿性: 重量增加 $\Delta m < 0.2\%$

轻微吸湿: 重量增加 $0.2\% \leq \Delta m < 2.0\%$

[0149] 吸湿性的: 重量增加 $2.0\% \leq \Delta m < 15.0\%$

吸湿性极强: 重量增加 $\Delta m \geq 15.0\%$

潮解性的: 吸收足够的水以形成液体

[0150] 实例 2: 重结晶 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S) 吗啉-2-基] 苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的粗盐形式

[0151] 表 1 中列出的粗盐 (富马酸盐除外) 从适当的溶剂系统中重结晶以改善固体的质量并探索形成多种晶型的趋势。

[0152] 表 2. 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S) 吗啉-2-基] 苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的重结晶盐形式的制备、结晶度、熔融温度和吸湿性。

[0153]

盐形成剂	制备方法	结晶度	熔融温度 (T 开始 DSC)	吸湿性 ¹⁾
盐酸	在 75°C 下, 将约 300 mg 粗盐溶解在 1.8 mL 乙醇和 0.6 mL 水的混合物中。然后在不搅拌的情况下, 在 12 h 内将溶液线性冷却至 20°C。为了增加产率, 使溶剂在环境条件下部分蒸发。过滤后, 用乙醇冲洗晶体, 然后在真空盘式干燥器中在 50°C/<10 mbar 下干燥 2 天。	高	> 270°C (分解下的熔融)	非吸湿性 (<0.1%-m/m 重量增加)
硫酸	在约 75°C 下, 将 350 mg 粗盐溶解在 6.0 mL 乙醇和 4.4 mL 水的混合物中。然后将溶液在不搅拌的情况下在 12 h 内线性冷却至 20°C, 然后在 6 h 内从 20°C 冷却至 10°C。 过滤后, 用乙醇冲洗晶体, 然后在真空盘式干燥器中在 50°C/<10 mbar 下干燥 2 天。	高	> 260°C (分解下的熔融)	非吸湿性 (0.1 %-m/m 重量增加)

[0154]

甲磺酸	在 75°C 下, 将约 350 mg 粗盐溶解在 1.9 mL 乙醇和 1.0 mL 水的混合物中。在不搅拌的情况下冷却后, 使溶液部分蒸发。然后, 用粗盐接种溶液以诱导结晶, 并运用温和的氮气流进一步浓缩。在 2-8°C 下储存后, 通过添加 1 mL 乙醇溶解固体团块。使溶液在环境条件下蒸发至干燥。将硬固体残余物悬浮于 2 mL 乙酸乙酯中。过滤后, 用乙酸乙酯冲洗晶体, 然后在真空盘式干燥器中在 50°C/<10 mbar 下干燥 2 天。	高	218°C	n.d.
磷酸	在 75°C 下, 将约 350 mg 粗盐溶解在 4.0 mL 乙醇和 3.5 mL 水的混合物中。然后将溶液在不搅拌的情况下冷却并在 5°C 下储存约 2 周。为了增加产率, 使溶剂在环境条件下部分蒸发。过滤后, 用乙醇冲洗晶体, 然后在真空盘式干燥器中在 50°C/<10 mbar 下干燥 2 天。	高	230°C (分解下的熔融)	轻微吸湿 (0.2 %-m/m 重量增加)
L(+)-酒石酸	在 75°C 下, 将约 400 mg 粗盐溶解在 3.5 mL 乙醇和 1.0 mL 水的混合物中。然后将溶液在不搅拌的情况下在 12 h 内线性冷却至 20°C, 然后在 6 h 内从 20°C 冷却至 10°C。对于均质化, 混合物在 5°C 下搅拌过夜。过滤后, 用乙醇冲洗晶体, 然后在真空盘式干燥器中在 50°C/<10 mbar 下干燥 2 天。	高	在 >170°C 分解下熔融	轻微吸湿 (0.4 %-m/m 重量增加)

柠檬酸	在 70℃ 下, 将约 400 mg 粗盐溶解在 2.0 mL 乙醇和 0.3 mL 水的混合物中。然后将溶液在不搅拌的情况下在 12 h 内线性冷却至 5℃, 然后在 2-8℃ 下储存。约一周后, 通过过滤分离晶体并用乙醇洗涤, 然后在 50℃/<10 mbar 下干燥 2 天。	高	123℃ (分解下的熔融)	n.d.	
己二酸	在 65℃ 下, 将约 300 mg 粗盐溶解在 300 μL 乙醇和 30 μL 水的混合物中。然后将溶液在不搅拌的情况下在 8 h 内线性冷却至 15℃, 并在 15℃ 下储存过夜。 过滤后, 用乙醇冲洗晶体, 然后在真空盘式干燥器中在 50℃/<10 mbar 下干燥 2 天。	高	176℃ (分解下的熔融)	轻微吸湿 (0.2 %-m/m 重量增加)	
[0155]	乙醇酸	在 70℃ 下, 将约 250 mg 粗盐溶解在 1.0 mL 乙醇和 100 μL 水的混合物中。冷却后, 使溶液在环境条件下被动蒸发。剩余的油用粗盐接种, 然后在环境温度下储存约十天。将所得固体残余物再悬浮于 1.0 mL 乙醇中并在冰箱中储存三周。过滤后, 用乙醇冲洗晶体, 然后在真空盘式干燥器中在 50℃/<10 mbar 下干燥 2 天。	高	148℃	n.d.
对甲苯磺酸	在 75℃ 下, 将约 400 mg 粗盐溶解在 5.0 mL 乙醇和 5.2 mL 水的混合物中。然后将溶液在不搅拌的情况下在 12 h 内线性冷却至 20℃, 然后在 20℃ 下保持过夜。通过过滤分离晶体, 并用乙醇洗涤, 然后在 50℃/<10 mbar 下干燥 2 天。	高	268℃ (分解下的熔融)	非吸湿性 (<0.1 %-m/m 重量增加)	

[0156] 1) 参见上表1中的定义

[0157] 实例3: 制备5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐的结晶形式A

[0158] 在85℃下将5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

(20.02g, 63.68mmol) 溶解于1-丙醇和水的混合物中(252g溶剂混合物, 8%-m/m水)。添加HCl水溶液(25%, 8.48mL, 1.03当量)。通过第一冷却步骤至60°C产生过饱和。用研磨的5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单盐酸盐晶体(晶型A)进行接种。然后通过蒸馏将水含量降低至小于2%。在该操作过程中, 通过添加新鲜的1-丙醇使反应器中的体积保持恒定。蒸馏后, 将悬浮液冷却至0°C的分离温度, 随后最终老化并过滤。将湿滤饼用1-丙醇洗涤并在真空下干燥(60°C/25mbar持续16h), 产生5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的单盐酸盐的无色晶体(21.81g, 95%产率)。

[0159] 实例4: 制备5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺半硫酸盐的结晶形式

[0160] 在环境温度下使用磁力搅拌在封闭的玻璃容器中将5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(700mg, 2.23mmol) 悬浮于乙醇(100mL)中。逐滴添加硫酸(96%, 68μL, 1.22mmol, 0.55当量)。将所得浓悬浮液在环境温度下搅拌2天。然后使用具有纸过滤器的过滤器nutsche通过过滤分离产物。将残余物用乙醇(5mL)冲洗, 然后在真空盘式干燥器中在50°C/<10mbar下干燥两天, 产生5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的半硫酸盐的无色固体(690mg, 85%产率)。

[0161] 熔融温度:>260°(分解下熔融)

[0162] DVS:n.d.

[0163] 实例5: 制备5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺, 单磷酸盐

[0164] 在环境温度下使用磁力搅拌在封闭的玻璃容器中将5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(700mg, 2.23mmol) 悬浮于乙醇(100mL)中。添加磷酸(85%, 165μL, 2.45mmol, 1.10当量)。将所得浓悬浮液在环境温度下搅拌2天。然后使用具有纸过滤器的过滤器nutsche通过过滤分离产物。将残余物用乙醇(5mL)冲洗, 然后在真空盘式干燥器中在50°C/<10mbar下干燥两天, 产生5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的半磷酸盐的无色固体(870mg, 95%产率)。

[0165] 熔融温度:>230°(分解下熔融)

[0166] DVS:n.d.

[0167] 实例6: 制备5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺单对甲苯磺酸盐的结晶形式

[0168] 将5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(700mg, 2.23mmol) 悬浮于乙醇(100mL)中。添加对甲苯磺酸(99.0%, 426mg, 2.45mmol, 1.10当量)。将所得浓悬浮液在环境温度下搅拌3天。使用具有纸过滤器的过滤器nutsche通过过滤分离产物。将残余物用乙醇(5mL)冲洗, 然后在真空盘式干燥器中在50°C/<10mbar下干燥两天, 产生5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的单对甲苯磺酸盐的无色固体(988mg, 91%产率)。

[0169] 熔融温度:272°C(分解下熔融)

[0170] DVS:n.d.

[0171] 实例7: X射线粉末衍射(XRPD)

[0172] 实验方法

[0173] 在环境条件下用STOE STADI P衍射仪(Cu K α 辐射(1.5406 Å),初级Ge-单色仪, Mythen 1K硅条检测器,角度范围3°至42°2 θ ,每步20秒测量时间)以透射几何记录X射线衍射图。在不对物质进行进一步处理(例如研磨或筛分)的情况下制备和分析样品。

[0174] 使用WinXPOW软件(STOE&Cie GmbH,Darmstadt,Germany)进行X射线衍射数据的测量和评估。

[0175] 结果

[0176] 通过XRPD表征5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺的单盐酸盐、半硫酸盐、单磷酸盐和单对甲苯磺酸盐中的每一种的形式A。不同结晶盐的独特峰呈现于表3中。各盐的特征性XRPD衍射图显示于图1和图4至图6中。

[0177] 表3四种不同盐的形式A的典型XRPD峰

单 HCl 盐		半硫酸盐		单磷酸盐		单对甲苯磺酸盐	
独特峰 [°2θ]	rel.强度 [%]	独特峰 [°2θ]	rel.强度 [%]	独特峰 [°2θ]	rel.强度 [%]	独特峰 [°2θ]	rel.强度 [%]
3.4	30	3.4	89	3.4	100	6.6	19
6.7	45	6.8	10	10.3	18	7.1	3
10.1	19	7.2	8	12.4	3	13.1	9
13.5	13	7.7	4	13.9	7	16.1	31
15.4	100	8.2	4	14.8	18	16.3	18
15.6	79	9.5	5	14.9	21	16.9	4
15.8	81	10.2	26	15.8	6	18.3	21
16.6	47	13.6	9	15.9	6	19.0	100
16.9	9	14.5	34	17.0	8	19.7	7
18.0	63	14.8	6	17.3	21	20.5	9
19.0	27	15.1	4	17.5	4	21.5	2
20.3	12	15.4	20	18.4	11	22.1	11
20.8	22	15.8	8	18.9	3	22.4	6
21.1	10	16.5	7	19.3	14	23.4	16
22.1	15	16.9	49	21.1	26	23.9	4
22.6	5	17.3	11	21.3	14	24.4	2
23.1	95	17.4	10	21.5	60	24.7	27
23.2	58	17.8	7	21.8	10	25.8	2
23.8	8	18.2	25	22.3	6	26.6	2
25.0	85	19.0	7	23.0	3	27.6	6
25.2	50	19.5	15	23.7	8	28.4	2
25.9	33	19.7	5	23.8	4	28.7	3
27.0	9	21.3	100	24.1	2	28.9	4
27.9	17	21.7	13	24.4	2	29.6	3
28.1	7	21.9	24	25.5	4	29.8	7
30.3	17	22.2	14	25.8	18	30.3	2
30.6	28	22.5	11	26.4	7	30.4	5
31.0	10	22.7	9	26.7	4	32.0	3
31.3	6	23.5	30	27.3	16	32.5	5
31.6	27	23.9	10	27.9	3	33.4	3
32.5	11	24.5	5	28.4	6	34.4	2
33.5	8	25.1	31	28.5	3	35.2	2
33.6	9	25.6	5	29.1	11	36.3	3
		26.0	14	29.8	3		
		27.1	16	30.4	6		
		27.2	4				
		27.7	6				
		28.7	9				
		29.3	11				
		30.0	5				
		31.8	6				
		32.0	9				

[0178]

[0179] 实例8:差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA)

[0180] 使用Mettler-toledo差示扫描量热仪DSC1/2、DSC820/821e或TA仪器探索系列记录DSC-热谱图。对于测量,将约2至6mg样品置于铝盘中,精确称重并用穿孔盖密封。在测量之前,刺穿穿孔盖,产生约0.5mm的针孔。为了在压力下测量样品,也可以使用封闭的盖子。然后在约100mL/min的氮气流下,应用典型地1至20K/min,通常10K/min的加热速率将样品加热至典型地180°C-350°C的最大温度(取决于分解温度)。

[0181] 在Mettler-toledo热重分析仪TGA/DSC1、TGA/DSC3+或TGA851e/SDTA上进行热重分析(TGA)。对于热重分析,将约5至15mg样品置于铝盘中,精确称重,并用穿孔盖密封。在测量之前,盖被自动刺穿,产生约0.5mm的针孔。然后在约50mL/min的氮气流下加热样品,施加5K/min的加热速率直至典型地350℃的最大温度。

[0182] 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A

[0183] 通过DSC和TGA分析5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐的形式A的样品。形式A的DSC分析显示在约270℃开始的吸热(熔融和分解重叠)。TGA分析显示在<260℃时连续重量损失,表明开始分解。

[0184] 实例9:动态蒸汽吸附(DVS)

[0185] 在DVS Advantage、DVS Adventure或DVS Intrinsic(SMS表面测量系统)水分平衡系统上收集水分吸附/解吸数据。吸附/解吸等温线典型地在25℃下在0%-RH至90%-RH的范围内逐步测量。选择典型地<0.001%/min的重量变化作为切换到下一相对湿度水平的标准(如果不满足重量变化标准,则最大平衡时间典型地为24小时)。通过取样品在0%-RH下干燥后的重量作为零点,针对样品的初始水分含量校正数据。

[0186] 当相对湿度在25℃下从0%-RH升高至90%-RH时,给定物质的吸湿性通过质量增加来表征(与欧洲药典(European Pharmacopoeia)极类似):

非吸湿性: 重量增加 $\Delta m < 0.2\%$

[0187] 轻微吸湿: 重量增加 $0.2\% \leq \Delta m < 2.0\%$

吸湿性的: 重量增加 $2.0\% \leq \Delta m < 15.0\%$

[0188] 吸湿性极强: 重量增加 $\Delta m \geq 15.0\%$

潮解性的: 吸收足够的水以形成液体

[0189] 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A

[0190] 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐的形式A的DVS分析显示在0-90%RH之间<0.1%质量吸收,没有滞后现象,并且在>80%RH观察到水吸收速率增加。

[0191] 实例10:水溶解度

[0192] 通过将足够的化合物悬浮于水中以得到 $\geq 100\text{mg/mL}$ 的最大最终浓度来测定水溶解度。将溶液在室温($25^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$)下在磁力搅拌器上使用磁力搅拌棒搅拌24小时。24小时后,用标准pH计测量悬浮液的最终pH。通过 $\leq 0.45\mu\text{m}$ PVDF过滤器离心过滤悬浮液。然后使用乙醇:水(1:1)的溶液以1:500稀释滤液。使用先前开发的HPLC方法通过HPLC进行定量(表4)。浓度范围为0.001mg/mL-0.3mg/mL的标准曲线。使用色谱图中主峰的峰面积自动计算溶解度。

[0193] 通过将足够的化合物悬浮于水中以得到母体游离形式的化合物的最大最终浓度 $\geq 10\text{mg/mL}$ 来测定水溶解度。将悬浮液在25℃下平衡24小时,然后测量pH。然后通过玻璃纤维C过滤器过滤悬浮液。然后用适当的因子例如101稀释滤液。参考DMSO中约0.25mg/mL的标

准溶液通过HPLC进行定量。注射不同标准体积、稀释和未稀释的样品溶液。使用通过在标准注射中的主峰相同的保留时间发现的峰的积分确定的峰面积来计算溶解度。

[0194] 表4. 用于溶解度测量的HPLC方法参数

	方法类型:	反相梯度洗脱		
	柱:	柱水, Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1x50 mm		
	柱温 ($^{\circ}\text{C}$):	30		
	测试注射 (μl):	1		
	检测: 波长、带宽 (nm):	266		
	流速 [mL/min]	0.5		
[0195]	相 A:	0.01M 磷酸水溶液		
	相 B:	0.01M 磷酸乙腈溶液		
	时间表:	时间 (min)	相 A%	相 B%
		0.0	90	10
		0.1	90	10
		1.8	5	95
		1.9	5	95
		1.95	80	20
		2.0	90	10

[0196] 在配备有二极管阵列检测器型UPLC LG 500nm的UPLC Aquity Waters系统上并使用Empower3软件进行分析。

[0197] 观察到5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)吗啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐的结晶形式A的饱和水溶液具有52.8mg/mL的水溶解度,其中pH为5.3。

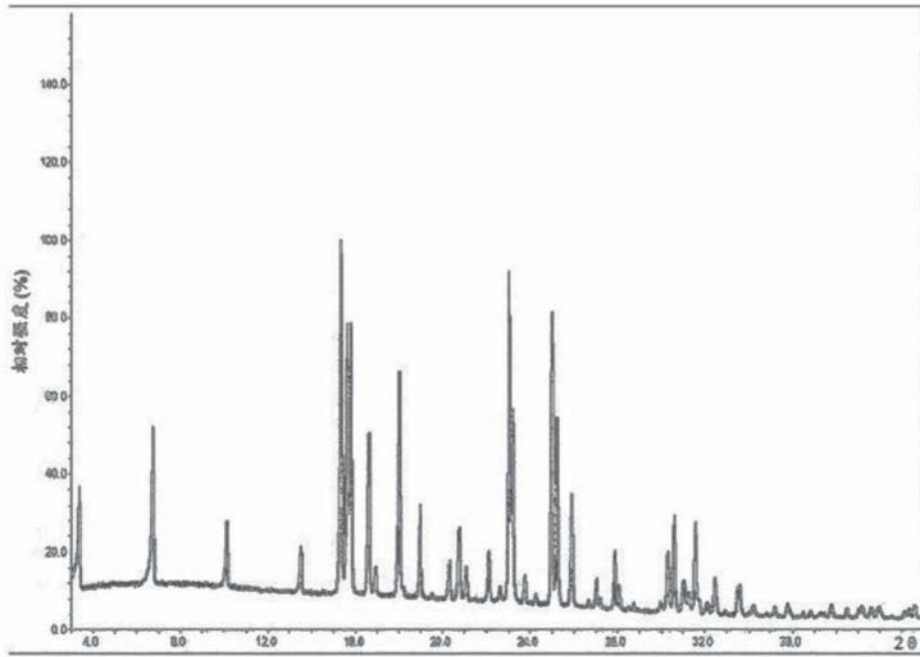


图1

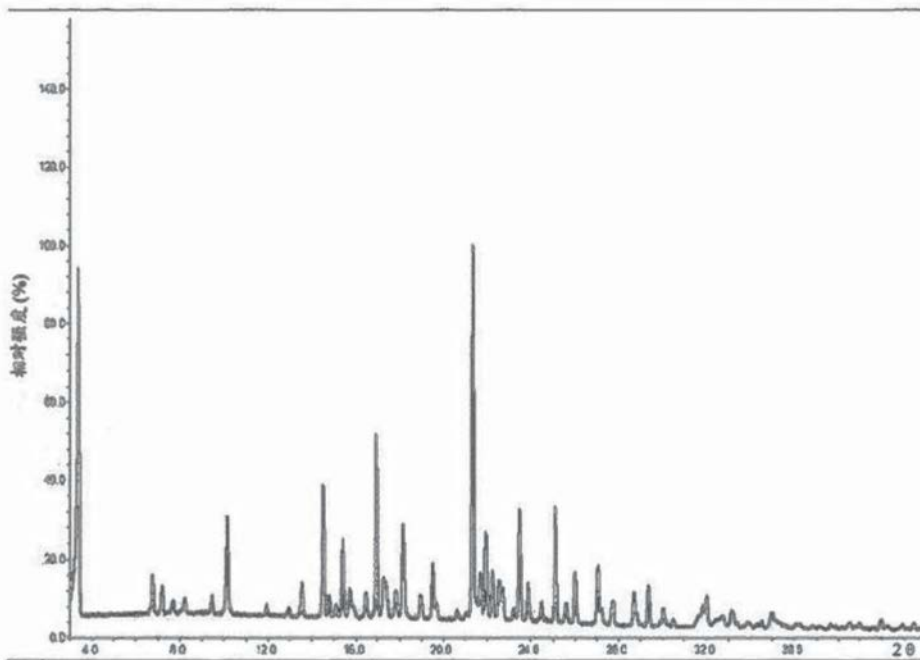


图2

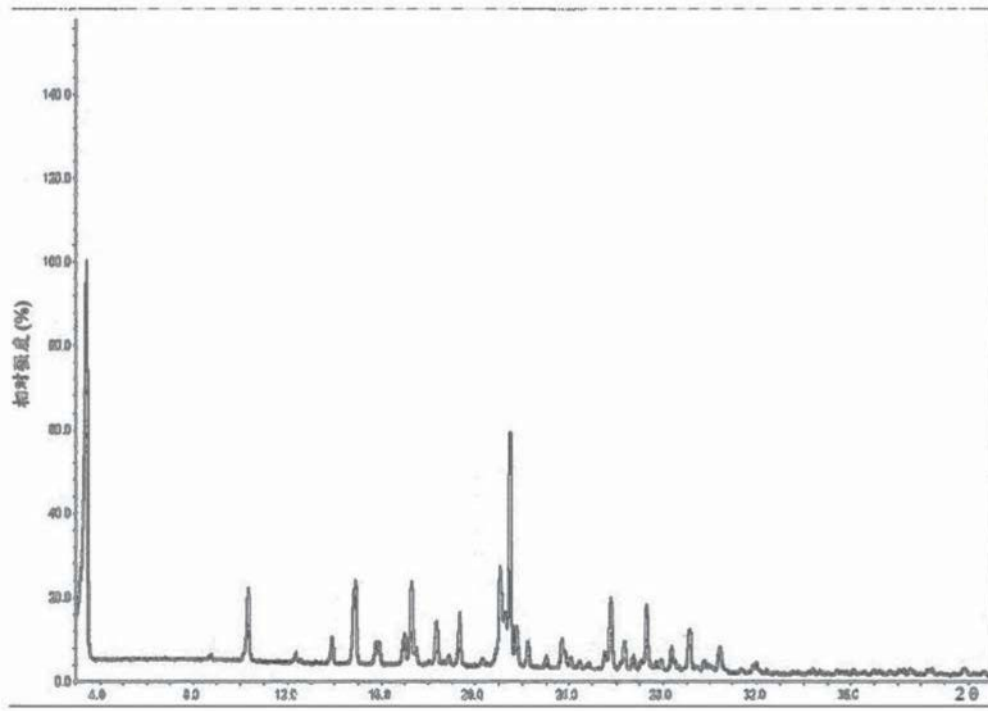


图3

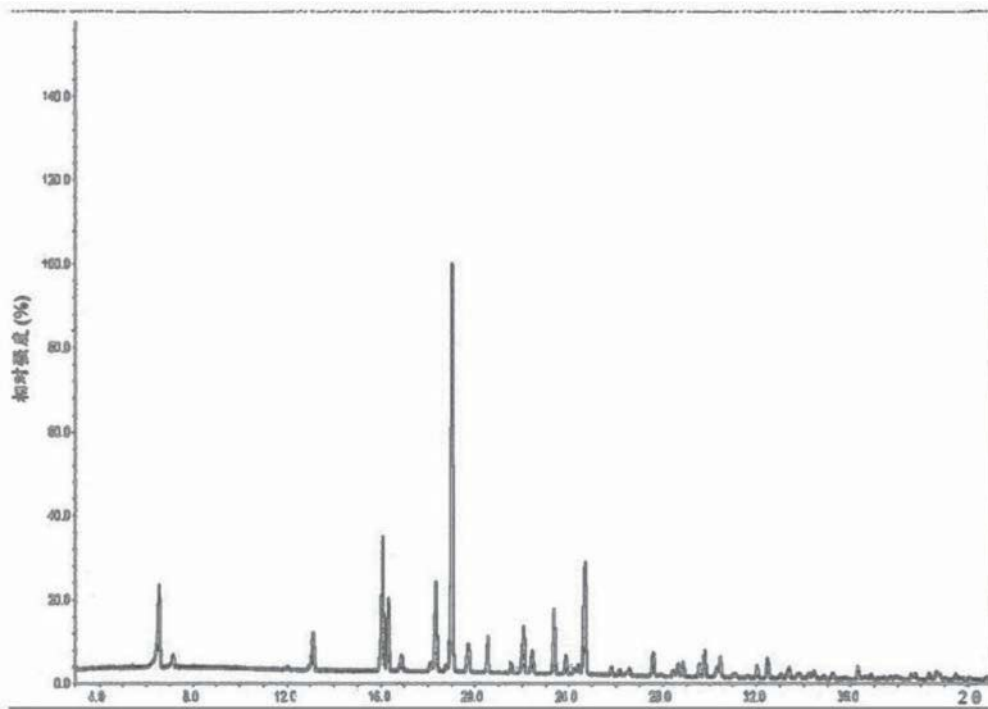


图4