



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102321023 A

(43) 申请公布日 2012. 01. 18

(21) 申请号 201110304634. 2

A61P 7/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 12. 20

A61P 25/24 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/22 (2006. 01)

60/638, 221 2004. 12. 21 US

A61P 25/20 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 25/18 (2006. 01)

200580043392. 9 2005. 12. 20

A61P 25/06 (2006. 01)

(71) 申请人 艾尼纳制药公司

A61P 25/08 (2006. 01)

地址 美国加利福尼亚州

A61P 25/28 (2006. 01)

(72) 发明人 拉杰什·库马尔·阿加瓦尔

A61P 25/30 (2006. 01)

威廉·L. 贝茨三世

A61P 3/04 (2006. 01)

詹姆斯·A. 亨希尔伍德 江元宏

诺亚·波斯特

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 223/16 (2006. 01)

A61K 31/55 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

A61P 1/00 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 6 页

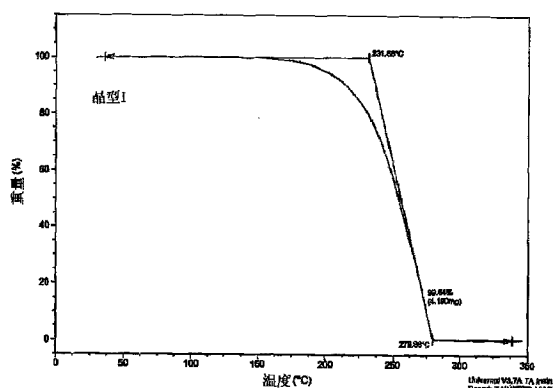
(54) 发明名称

(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的晶型

(57) 摘要

本发明针对 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓的晶型, 含有它们的组合, 制备方法和用途。

TGA 晶型 I



1. 一种 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐半水合物化合物。
2. 根据权利要求1所述的半水合物,其具有包含在 2θ 值为约 13.7° 和约 14.9° 处的峰的X射线粉末衍射图谱。
3. 根据权利要求1所述的半水合物,其具有包含在 2θ 值为约 13.7° 、约 14.9° 、约 15.4° 、约 15.8° 、约 16.7° 、约 20.1° 和约 21.4° 处的峰的X射线粉末衍射图谱。
4. 根据权利要求1所述的半水合物,其具有大体上如图11中所示的X射线粉末衍射图谱。
5. 根据权利要求1所述的半水合物,其具有包含在约 90°C 与约 110°C 之间的吸热的差示扫描量热曲线。
6. 根据权利要求1所述的半水合物,其具有包含在约 90°C 与约 110°C 之间的吸热和在约 200°C 处的吸热的差示扫描量热曲线。
7. 根据权利要求1所述的半水合物,其具有大体上如图10中所示的差示扫描量热曲线。
8. 根据权利要求1所述的半水合物,其具有大体上如图12中所示的动态蒸汽吸附曲线。
9. 根据权利要求1所述的半水合物,其具有在约 150°C 以下,约3.7%的重量损失的热重分析曲线。
10. 根据权利要求1所述的半水合物,其具有大体上如图9中所示的热重分析曲线。
11. 一种包含权利要求1所述的半水合物的组合物。
12. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述半水合物占所述组合物的至少约50重量%。
13. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述半水合物占所述组合物的至少约90重量%。
14. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述半水合物占所述组合物的至少约99重量%。
15. 一种组合物,其包含权利要求1所述的半水合物和医药学上可接受的载剂。
16. 一种 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的晶型(晶型I),其具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 和约 10.2° 处的峰的X射线粉末衍射图谱。
17. 根据权利要求16所述的晶型,其具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 、约 10.2° 、约 12.9° 、约 17.1° 、约 17.5° 、约 17.8° 、约 18.5° 、约 19.5° 和约 19.8° 处的峰的X射线粉末衍射图谱。
18. 根据权利要求16所述的晶型,其具有大体上如图3中所示的X射线粉末衍射图谱。
19. 一种的组合物,其包含权利要求16所述的晶型。
20. 一种的组合物,其包含权利要求16所述的晶型和医药学上可接受的载剂。
21. 一种 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的晶型(晶型II),其具有包含在 2θ 值为约 11.4° 处的至少一个峰的X射线粉末衍射图谱。
22. 根据权利要求21所述的晶型,其具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 、约 10.2° 、约 11.4° 、约 12.9° 、约 17.1° 、约 17.5° 和约 17.7° 处的峰的X射线粉末衍射图

谱。

23. 根据权利要求 21 所述的晶型,其具有大体上如图 7 中所示的 X 射线粉末衍射图谱。

24. 一种组合物,其包含根据权利要求 21 所述的晶型。

25. 一种组合物,其包含根据权利要求 21 所述的晶型和医药学上可接受的载剂。

26. 一种为 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐或其水合物的化合物,其中所述化合物或其水合物在经历从约 10% RH 到约 90% RH 的动态蒸汽吸附循环后,获增小于约 1.0% 的重量。

27. 一种为 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐或其水合物的化合物,其具有大体上如图 12 中所示的动态蒸汽吸附曲线。

28. 一种治疗与 5HT_{2c} 相关的病症的方法,其包含向需要治疗的患者投与治疗有效量的权利要求 1、2、16 和 21 中任一权利要求所述的半水合物或晶型。

29. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述与 5HT_{2c} 相关的病症选自以下病症组成的群组:中枢神经系统病症;中枢神经系统的损伤;心血管病症;肠胃失调;尿崩症和睡眠呼吸暂停。

30. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述与 5HT_{2c} 相关的病症选自以下病症组成的群组:抑郁症、非典型抑郁症、双相障碍、焦虑症、强迫症、社交恐怖症或惊恐状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和与头部疼痛或其他疼痛相关的病状、颅内压增高、癫痫症、人格障碍、与年龄相关的行为障碍、与痴呆相关的行为障碍、器质性精神障碍、儿童期精神障碍、攻击性、与年龄相关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物与酒精成瘾、肥胖症、贪食症、神经性厌食症和经前期紧张。

31. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述与 5HT_{2c} 相关的病症是肥胖症。

32. 根据权利要求 1、2、16 和 21 中任一权利要求所述的化合物或晶型,其用于通过疗法治疗人类或动物体的方法中。

33. 根据权利要求 1、2、16 和 21 中任一权利要求所述的化合物或晶型,其用于通过疗法治疗人类或动物体的与 5HT_{2c} 相关的病症的方法中。

34. 根据权利要求 1、2、16 和 21 中任一权利要求所述的化合物或晶型,其用于通过疗法治疗人类或动物体的中枢神经系统病症、中枢神经系统的损伤、心血管病症、肠胃失调、尿崩症或睡眠呼吸暂停的方法中。

35. 根据权利要求 1、2、16 和 21 中任一权利要求所述的化合物或晶型,其用于通过疗法治疗人类或动物体的抑郁症、非典型抑郁症、双相障碍、焦虑症、强迫症、社交恐怖症或惊恐状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和与头部疼痛或其他疼痛相关的病状、颅内压增高、癫痫症、人格障碍、与年龄相关的行为障碍、与痴呆相关的行为障碍、器质性精神障碍、儿童期精神障碍、攻击性、与年龄相关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物与酒精成瘾、肥胖症、贪食症、神经性厌食症或经前期紧张的方法中。

36. 根据权利要求 1、2、16 和 21 中任一权利要求所述的化合物或晶型,其用于通过疗法治疗人类或动物体的肥胖症的方法中。

37. 一种权利要求 1、2、16 和 21 中任一权利要求所述的化合物或晶型的用途,其用于制造治疗与 5HT_{2c} 相关的病症的药剂。

38. 一种权利要求 1、2、16 和 21 中任一权利要求所述的化合物或晶型的用途,其用于制

造治疗中枢神经系统病症、中枢神经系统的损伤、心血管病症、肠胃失调、尿崩症或睡眠呼吸暂停的药剂。

39. 一种权利要求 1、2、16 和 21 中任一权利要求所述的化合物或晶型的用途,其用于制造治疗抑郁症、非典型抑郁症、双相障碍、焦虑症、强迫症、社交恐怖症或惊恐状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和与头部疼痛或其他疼痛相关的病状、颅内压增高、癫痫症、人格障碍、与年龄相关的行为障碍、与痴呆相关的行为障碍、器质性精神障碍、儿童期精神障碍、攻击性、与年龄相关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物与酒精成瘾、肥胖症、贪食症、神经性厌食症或经前期紧张的药剂。

40. 一种权利要求 1、2、16 和 21 中任一权利要求所述的化合物或晶型的用途,其用于制造治疗肥胖症的药剂。

**(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐
酸盐的晶型**

[0001] 本申请为申请日为 2005 年 12 月 20 日、申请号为 200580043392.9 (PCT 申请号为 : PCT/US2005/046983)、发明名称为“(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓酸盐的晶型”的分案申请。

技术领域

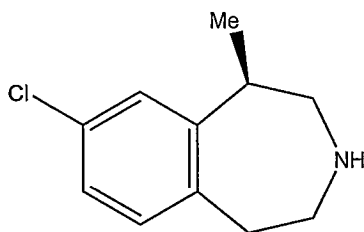
[0002] 本发明涉及作为 5-HT_{2c} 激动剂的 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓酸盐的晶型,其组合物和使用方法。

背景技术

[0003] 5-羟色胺 (5-HT) 神经传递在健康和精神疾病的许多生理过程中起重要作用。举例来说,5-HT 与摄食行为的调节有关。人们认为,5-HT 诱发饱胀感或饱满感使得较早停止进食并且消耗较少热卡。由于 5-HT_{2c} 受体在脑部 (特别是在边缘结构、锥体外通路、丘脑和下丘脑,即 PVN 和 DMH 中,并且主要在脉络丛中) 以高密度表达而在外周组织中以低密度表达或在外周组织中不存在,所以需要开发具有超过其他抗肥胖剂和相关药物的改进功效和安全性的选择性 5-HT_{2c} 受体激动剂。

[0004] 化合物 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓的结构如下式 I 所示,属于一类 5-HT_{2c} 激动剂,适用于治疗许多与 5-HT_{2c} 相关的疾病和病症,如上文所提及的疾病和病症。所述化合物的制备和表征描述于 W02003/086306 中,该专利的全文在此用作参考。所述化合物的盐酸盐的制备和表征也描述于第 PCT/US04/19279 号国际申请案中,该专利的全文在此用作参考。因为不断在寻找具有 (例如) 改进稳定性、溶解性、贮存期限和活体内药理学的药物化合物,所以正需要现有药物分子的新的或更纯的盐、水合物、溶剂化物和多晶型。本文中所述的 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓酸盐的晶型帮助满足所述和其他需要。

[0005]



1

[0006] (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓

发明内容

[0007] 在一些实施例中,本发明提供 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮

杂卓盐酸盐半水合物。

[0008] 在一些实施例中,本发明提供具有 III 晶型的 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐半水合物。

[0009] 在一些实施例中,本发明提供 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐晶型 I。

[0010] 在一些实施例中,本发明提供 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐晶型 II。

[0011] 在一些实施例中,本发明提供包含本发明的晶型的组合物。

[0012] 在一些实施例中,本发明提供制备本发明的晶型的方法以及通过所述方法制备的晶型。

[0013] 在一些实施例中,本发明提供调节 5HT_{2c} 受体的方法,其包含使所述受体与本文中的晶型接触。

[0014] 在一些实施例中,本发明提供通过向需要治疗的患者投与有效量的本文所述的半水合物或晶型来治疗中枢神经系统病症、中枢神经系统的损伤、心血管病症、肠胃失调、尿崩症或睡眠呼吸暂停的方法。

[0015] 在一些实施例中,本发明提供减少哺乳动物的食物摄入的方法,其包含向所述哺乳动物投与治疗有效量的本文所述的半水合物或晶型。

[0016] 在一些实施例中,本发明提供诱发哺乳动物的饱满感的方法,其包含向所述哺乳动物投与治疗有效量的如本文所述的半水合物或晶型。

[0017] 在一些实施例中,本发明提供控制哺乳动物增重的方法,其包含向所述哺乳动物投与治疗有效量的如本文所述的半水合物或晶型。

[0018] 在一些实施例中,本发明提供治疗肥胖症的方法,其包含向患者投与治疗有效量的如本文所述的半水合物或晶型。

[0019] 在一些实施例中,本发明提供本发明的化合物或晶型用于疗法中的用途。

[0020] 在一些实施例中,本发明提供本发明的化合物或晶型用于制备疗法中所使用的药剂的用途。

[0021] 本发明还涉及以下技术方案:

[0022] 1. 一种 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐半水合物化合物。

[0023] 2. 根据项 1 所述的半水合物,其具有包含在 2 θ 值为约 13.7° 和约 14.9° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。

[0024] 3. 根据项 1 所述的半水合物,其具有包含在 2 θ 值为约 13.7°、约 14.9°、约 15.4°、约 15.8°、约 16.7°、约 20.1° 和约 21.4° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。

[0025] 4. 根据项 1 所述的半水合物,其具有大体上如图 11 中所示的 X 射线粉末衍射图谱。

[0026] 5. 根据项 1 所述的半水合物,其具有包含在约 90°C 与约 110°C 之间的吸热的差示扫描量热曲线。

[0027] 6. 根据项 1 所述的半水合物,其具有包含在约 90°C 与约 110°C 之间的吸热和在约 200°C 处的吸热的差示扫描量热曲线。

- [0028] 7. 根据项 1 所述的半水合物,其具有大体上如图 10 中所示的差示扫描量热曲线。
- [0029] 8. 根据项 1 所述的半水合物,其具有大体上如图 12 中所示的动态蒸汽吸附曲线。
- [0030] 9. 根据项 1 所述的半水合物,其具有在约 150℃ 以下,约 3.7% 的重量损失的热重分析曲线。
- [0031] 10. 根据项 1 所述的半水合物,其具有大体上如图 9 中所示的热重分析曲线。
- [0032] 11. 一种包含项 1 所述的半水合物的组合物。
- [0033] 12. 根据项 11 所述的组合物,其中所述半水合物占所述组合物的至少约 50 重量%。
- [0034] 13. 根据项 11 所述的组合物,其中所述半水合物占所述组合物的至少约 90 重量%。
- [0035] 14. 根据项 11 所述的组合物,其中所述半水合物占所述组合物的至少约 99 重量%。
- [0036] 15. 一种组合物,其包含项 1 所述的半水合物和医药学上可接受的载剂。
- [0037] 16. 一种 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的晶型(晶型 I),其具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 和约 10.2° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。
- [0038] 17. 根据项 16 所述的晶型,其具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 、约 10.2° 、约 12.9° 、约 17.1° 、约 17.5° 、约 17.8° 、约 18.5° 、约 19.5° 和约 19.8° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。
- [0039] 18. 根据项 16 所述的晶型,其具有大体上如图 3 中所示的 X 射线粉末衍射图谱。
- [0040] 19. 一种的组合物,其包含项 16 所述的晶型。
- [0041] 20. 一种的组合物,其包含项 16 所述的晶型和医药学上可接受的载剂。
- [0042] 21. 一种 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的晶型(晶型 II),其具有包含在 2θ 值为约 11.4° 处的至少一个峰的 X 射线粉末衍射图谱。
- [0043] 22. 根据项 21 所述的晶型,其具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 、约 10.2° 、约 11.4° 、约 12.9° 、约 17.1° 、约 17.5° 和约 17.7° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。
- [0044] 23. 根据项 21 所述的晶型,其具有大体上如图 7 中所示的 X 射线粉末衍射图谱。
- [0045] 24. 一种组合物,其包含根据项 21 所述的晶型。
- [0046] 25. 一种组合物,其包含根据项 21 所述的晶型和医药学上可接受的载剂。
- [0047] 26. 一种为 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐或其水合物的化合物,其中所述化合物或其水合物在经历从约 10% RH 到约 90% RH 的动态蒸汽吸附循环后,获增小于约 1.0% 的重量。
- [0048] 27. 一种为 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐或其水合物的化合物,其具有大体上如图 12 中所示的动态蒸汽吸附曲线。
- [0049] 28. 一种治疗与 5HT_{2c} 相关的病症的方法,其包含向需要治疗的患者投与治疗有效量的项 1、2、16 和 21 中任一项所述的半水合物或晶型。
- [0050] 29. 根据项 28 所述的方法,其中所述与 5HT_{2c} 相关的病症选自以下病症组成的群组:中枢神经系统病症;中枢神经系统的损伤;心血管病症;肠胃失调;尿崩症和睡眠呼吸暂停。

[0051] 30. 根据项 28 所述的方法,其中所述与 5HT_{2c} 相关的病症选自以下病症组成的群组:抑郁症、非典型抑郁症、双相障碍、焦虑症、强迫症、社交恐怖症或惊恐状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和与头部疼痛或其他疼痛相关的病状、颅内压增高、癫痫症、人格障碍、与年龄相关的行为障碍、与痴呆相关的行为障碍、器质性精神障碍、儿童期精神障碍、攻击性、与年龄相关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物与酒精成瘾、肥胖症、贪食症、神经性厌食症和经前期紧张。

[0052] 31. 根据项 28 所述的方法,其中所述与 5HT_{2c} 相关的病症是肥胖症。

[0053] 32. 根据项 1、2、16 和 21 中任一项所述的化合物或晶型,其用于通过疗法治疗人类或动物体的方法中。

[0054] 33. 根据项 1、2、16 和 21 中任一项所述的化合物或晶型,其用于通过疗法治疗人类或动物体的与 5HT_{2c} 相关的病症的方法中。

[0055] 34. 根据项 1、2、16 和 21 中任一项所述的化合物或晶型,其用于通过疗法治疗人类或动物体的中枢神经系统病症、中枢神经系统的损伤、心血管病症、肠胃失调、尿崩症或睡眠呼吸暂停的方法中。

[0056] 35. 根据项 1、2、16 和 21 中任一项所述的化合物或晶型,其用于通过疗法治疗人类或动物体的抑郁症、非典型抑郁症、双相障碍、焦虑症、强迫症、社交恐怖症或惊恐状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和与头部疼痛或其他疼痛相关的病状、颅内压增高、癫痫症、人格障碍、与年龄相关的行为障碍、与痴呆相关的行为障碍、器质性精神障碍、儿童期精神障碍、攻击性、与年龄相关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物与酒精成瘾、肥胖症、贪食症、神经性厌食症或经前期紧张的方法中。

[0057] 36. 根据项 1、2、16 和 21 中任一项所述的化合物或晶型,其用于通过疗法治疗人类或动物体的肥胖症的方法中。

[0058] 37. 一种项 1、2、16 和 21 中任一项所述的化合物或晶型的用途,其用于制造治疗与 5HT_{2c} 相关的病症的药剂。

[0059] 38. 一种项 1、2、16 和 21 中任一项所述的化合物或晶型的用途,其用于制造治疗中枢神经系统病症、中枢神经系统的损伤、心血管病症、肠胃失调、尿崩症或睡眠呼吸暂停的药剂。

[0060] 39. 一种项 1、2、16 和 21 中任一项所述的化合物或晶型的用途,其用于制造治疗抑郁症、非典型抑郁症、双相障碍、焦虑症、强迫症、社交恐怖症或惊恐状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和与头部疼痛或其他疼痛相关的病状、颅内压增高、癫痫症、人格障碍、与年龄相关的行为障碍、与痴呆相关的行为障碍、器质性精神障碍、儿童期精神障碍、攻击性、与年龄相关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物与酒精成瘾、肥胖症、贪食症、神经性厌食症或经前期紧张的药剂。

[0061] 40. 一种项 1、2、16 和 21 中任一项所述的化合物或晶型的用途,其用于制造治疗肥胖症的药剂。

具体实施方式

[0062] 晶型

[0063] 本发明尤其提供 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的

3 种晶型, 分别指定为晶型 I、晶型 II 和晶型 III。晶型 I 和晶型 II 是无水的、吸湿形式, 这两种形式都容易在暴露于湿气后转化成晶型 III, 一种半水合物。

[0064] (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的各种晶型可通过其关于(例如)差示扫描量热法(DSC)、X射线粉末衍射(XRPD)和其他固态方法的独特固态特征来识别。关于晶型的水或溶剂含量的进一步表征可通过诸如热重分析(TGA)、动态蒸汽吸附(DVS)、DSC 和其他技术的各种常规方法的任何方法测量。对 DSC 来说, 众所周知所观察到的温度将视温度变化的速率以及样品制备技术和所使用的具体仪器而定。因此, 有关 DSC 温谱图的本文中所报导的值可变化正的或负的约 4°C。对 XRPD 来说, 峰的相对强度可视样品制备技术、样品安装程序和所使用的具体仪器而变化。此外, 仪器变差和其他因素常会影响 2θ 值。因此, 衍射图谱的峰指认可变化正的或负的约 0.2°。下表 1 中概述辨别本发明的 3 种晶型的每种晶型的物理性质。

[0065] 表 1

[0066]

	晶型 I	晶型 II	晶型 III
TGA	图 1; 150℃以下可忽略的重量损失	图 5; 150℃以下可忽略的重量损失	图 9; 3.7%失水量
DSC	图 2; 201℃ (熔融)	图 6; 201℃ (熔融)	图 10; 95℃ (脱水); 200℃ (熔融)
XRP D	图 3;	图 7; 11.4°, 独特的	图 11; 13.7°、14.9°、15.4°、 15.8°、16.7°、18.9°, 独特的
DVS	图 4; 吸湿的; 在约 60% RH 下吸附 转变; 吸附约 3.8 wt%; 在 90% RH 以上潮解; 循环后晶型变为晶型 III。	图 8; 吸湿的; 在约 40% RH 下吸附 转变; 吸附约 3.8 wt%; 在 90% RH 以上潮解; 循环后晶型变为晶型 III。	图 12; 非吸湿的; 在 90% RH 下吸附 小于 0.5 %; 在 95% RH 以上潮 解; 循环后晶型无改 变。
结 晶 习性	粒状	杆状	针状/杆状 (CH ₂ Cl ₂ / 己烷) 薄片状 (甲苯 /MeOH)
			块状 (环己烷/IPA)

[0067]

[0068] 在 TGA 数据中, 150℃ 以下没有重量损失暗示晶型 I 和晶型 II 是无水的、非溶剂化的晶型。相比之下, 晶型 III 显示计算为 3.7% 重量损失的脱水特征, 这与半水合物的 3.7% 的理论重量损失一致。DSC 分析进一步确认 TGA 结果, 其中仅晶型 III 在约 95℃ 下发生脱水事件。个别 DSC 曲线另外展现 3 种晶型中每一种晶型在约 200–201℃ 下的熔融 / 分解吸热情况。

[0069] 3 种晶型中每一种晶型的 DVS 数据展现晶型 I 和晶型 II 的吸湿特征, 这两种晶型在大于约 40–60% RH 的 RH 下容易吸附湿气。另外, 据计算, 晶型 I 和晶型 II 在约 40% 与约 80% RH 之间吸附约 3.8wt% 的湿气, 这与向半水合物 (晶型 III) 的转化一致。在 DVS 循环后对晶型 I 和晶型 II 进行的 XRPD 确认所述转化。相反, 关于晶型 III 的 DVS 数据表明其大体上是非吸湿的, 在 90% RH 下吸附小于 0.5wt% 的水, 并且 XRPD 图谱表明在 DVS 循环后晶型无改变。

[0070] 3 种晶型中每一种晶型的 X 射线粉末衍射数据展现相似图谱。实际上, 除了晶型 II 在约 11.4° (2 θ) 处具有晶型 I 衍射图谱中实质上不存在的至少一个独特的峰外, 晶型 I 和晶型 II 的衍射图谱基本上共有相同的峰。因为晶型 I 和晶型 II 都是吸湿性的, 所以所获得的关于这两种晶型的衍射图谱常结合有来自半水合物, 即晶型 III 的峰。晶型 III 的衍射图谱显著不同于晶型 I 和晶型 II 的衍射图谱, 具有数个独特的峰。晶型 III 独有的示范性峰列于上文表 1 中。下表 2 比较 3 种晶型中每一种晶型的 X 射线粉末衍射峰。

[0071] 表 2

[0072]

晶型 I 度 (2θ)	晶型 II 度 (2θ)	晶型 III 度 (2θ)
6.5	6.5	10.2
9.6	9.6	12.7
10.2	10.2	13.7
12.9	11.4	14.9
17.1	12.9	15.4
17.5	17.1	15.8
17.8	17.5	16.7
18.5	17.8	18.5
19.5	18.5	18.9
19.8	19.5	19.2
20.1	19.8	20.1
20.5	20.1	20.5
21.3	20.5	21.4
21.6	21.3	22.8
22.3	21.6	23.2
23.7	22.3	23.5
24.6	23.7	24.0
25.3	24.6	24.2
25.9	25.3	24.7
27.6	25.9	25.3
27.9	27.6	25.7
28.3	27.9	26.0
28.7	28.3	26.5
29.5	28.7	26.9
29.8	29.5	27.6

[0073]

30.3	29.8	28.2
30.9	30.3	29.0
31.3	30.9	30.0
32.6	31.3	30.3
32.9	32.6	30.8
	32.9	31.1
		32.0
		32.3
		32.7
		33.3
		33.8
		35.8

[0074] 半水合物

[0075] 在本发明的第一方面,本发明提供为(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐半水合物的化合物。

[0076] 在一些实施例中,半水合物具有表示晶型 III 的特征的 X 射线粉末衍射图谱,其包含在 2θ 值为约 13.7° 和约 14.9° 处的峰。在其他实施例中,半水合物具有包含在 2θ 值为约 13.7° 、约 14.9° 、约 15.4° 、约 15.8° 和约 16.7° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。在其他实施例中,半水合物具有包含在 2θ 值为约 13.7° 、约 14.9° 、约 15.4° 、约 15.8° 、约 16.7° 、约 20.1° 或约 21.4° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。在其他实施例中,半水合物具有大体上如图 11 中所示的 X 射线粉末衍射图谱,其中“大体上”意思是所报导的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0077] 在一些实施例中,半水合物具有包含在约 90°C 到约 110°C (例如约 95°C) 处的较宽的脱水吸热的差示扫描量热曲线。另外,差示扫描量热曲线包含在约 200°C 处的另一吸热。在其他实施例中,半水合物具有大体上如图 10 中所示的差示扫描量热曲线,其中“大体上”意思是所报导的 DSC 特征可变化约 $\pm 4^\circ$ 。

[0078] 在一些实施例中,半水合物具有呈杆状、薄片状、块状或其混合物的结晶习性。

[0079] 在一些实施例中,半水合物具有大体上如图 8 中所示的动态蒸汽吸附曲线,其中“大体上”意思是所报导的 DVS 特征可变化约 $\pm 5\%$ RH。

[0080] 在一些实施例中,半水合物具有展示对应于水损失的约 3.7% 重量损失的热重分析曲线。在其他实施例中,半水合物具有大体上如图 9 中所示的热重分析曲线,其中“大体上”意思是所报导的 TGA 特征可变化约 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

[0081] 可通过所属领域中已知用于制备化合物的水合物的适合程序的任何程序来制备半水合物。在一些实施例中,可通过将(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮

杂卓盐酸盐至少部分地溶于含有水的结晶溶剂中,并且诱导半水合物从结晶溶剂中沉淀出来而制备半水合物。

[0082] 结晶溶剂可为至少部分地溶解 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐并含有水的任何溶剂或溶剂混合物。在一些实施例中,结晶溶剂含有醇、水和烃。举例而言,适合的醇包括甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、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-戊醇、2-戊醇或 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、苄醇、苯酚或甘油。在一些实施例中,醇为异丙醇(2-丙醇)。举例而言,适合的烃包括苯、环己烷、戊烷、己烷、甲苯、环庚烷、甲基环己烷、庚烷、乙苯、间二甲苯、邻二甲苯或对二甲苯、辛烷、茚满、壬烷或萘。在一些实施例中,烃为环己烷。

[0083] 在一些实施例中,结晶溶剂中的醇与水的重量比为约 35 : 1 到约 25 : 1,约 32 : 1 到约 27 : 1,或约 30 : 1 到约 28 : 1。在一些实施例中,醇与水的重量比为约 29 : 1。在一些实施例中,结晶溶剂中的醇加水与烃的重量比为约 5 : 1 到约 2 : 1,约 3 : 1 到约 2 : 1,或约 2.5 : 1。在一些实施例中,(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐与结晶溶剂(例如,醇加水加烃)的重量比为约 1 : 2 到约 1 : 15,约 1 : 6 到约 1 : 10,或约 1 : 8。

[0084] 在一些实施例中,含有结晶溶剂和 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的混合物在诱导沉淀之前被维持在和/或加热到约 40°C 到约 80°C、约 50°C 到约 70°C 或约 60°C 的温度。

[0085] 在一些实施例中,(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐在诱导沉淀之前大体上溶于结晶溶剂中。大体溶解可通过将混合物加热到诸如在约 40°C 与约 80°C 之间的适合温度(例如约 60°C)而达到。

[0086] 可通过冷却含有结晶溶剂和 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的混合物来诱导半水合物产物的沉淀。在一些实施例中,将混合物冷却到约 -15°C 到约 15°C 的温度。在一些实施例中,将混合物冷却到约 -5°C 到约 10°C 的温度。在其他实施例中,将混合物冷却到约 0°C 到约 5°C 的温度。

[0087] 在一些实施例中,本发明提供为 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐或其水合物的化合物,其中所述化合物或其水合物在经历动态蒸汽吸附循环后获增小于约 1.0%、小于约 0.5% 或小于约 0.2% 的重量。增重(如果有的话)可被测量为循环开始时的样品重量与循环结束时的样品重量之间的差异。所述两个点通常在相同或几乎相同的相对湿度(RH)值下发生。举例而言,循环可能在约 0% RH 到约 20% RH 下开始,运行到约 85% 到约 100% RH,并且随后返回到起始 RH 点。在一些实施例中,增重是在约 5% RH、10% RH 或 15% RH 的起始点/结束点测量。在一些实施例中,循环经过约 85%、约 90%、约 95% 或 100% 的最大 RH。在一些实施例中,样品展示在约 80% 或 80% 以上的 RH 下循环期间,大于约 1%、大于约 2% 或大于约 5% 的增重。在一些实施例中,本发明提供为 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐或其水合物的化合物,其具有大体上如图 12 中所示的动态蒸汽吸附曲线。

[0088] 晶型 I

[0089] 在第二方面,本发明针对 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐

酸盐的一种晶型（晶型 I），其具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 和约 10.2° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。在一些实施例中，所述晶型具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 、约 10.2° 、约 12.9° 、约 17.1° 、约 17.5° 和约 17.8° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。在其他实施例中，晶型具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 、约 10.2° 、约 12.9° 、约 17.1° 、约 17.5° 、约 17.8° 、约 18.5° 、约 19.5° 和约 19.8° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。在其他实施例中，晶型具有包含在约 10.5° 到约 11.5° 处大体上无峰（例如，其中强度小于最强峰的约 5%）的 X 射线粉末衍射图谱。在其他实施例中，晶型具有包含在约 11.4° 处大体上无峰的 X 射线粉末衍射图谱。在其他实施例中，晶型具有大体上如图 3 中所示的 X 射线粉末衍射图谱，其中“大体上”意思是所报导的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0090] 在一些实施例中，晶型具有包含在约 201°C 处的吸热的差示扫描量热曲线。在其他实施例中，晶型具有大体上如图 2 中所示的差示扫描量热曲线，其中“大体上”意思是所报导的 DSC 特征可变化约 $\pm 4^\circ$ 。

[0091] 在一些实施例中，晶型具有呈粒状的结晶习性。

[0092] 在一些实施例中，晶型具有大体上如图 4 中所示的动态蒸汽吸附曲线，其中“大体上”意思是所报导的 DVS 特征可变化约 $\pm 5\% \text{ RH}$ 。

[0093] 在一些实施例中，晶型具有大体上如图 1 中所示的热重分析曲线，其中“大体上”意思是所报导的 TGA 特征可变化约 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

[0094] 可通过所属领域中已知用于制备结晶多晶型物的适合程序的任何程序来制备晶型 I。在一些实施例中，可通过加热结晶的 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐制备晶型 I，其中结晶的 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐含有一种或一种以上不同于晶型 I 的晶型。举例而言，可通过加热含有晶型 II 或晶型 III（半水合物）或其混合物的样品来制备晶型 I。在一些实施例中，可在适用于形成晶型 I 的条件下将晶型 II 或晶型 III 或其混合物加热到至少约 60°C 的温度历时适用于形成晶型 I 的时间。在一些实施例中，可将晶型 II 或晶型 III 或其混合物加热到至少约 60°C 的温度历时至少约 2 小时。

[0095] 晶型 II

[0096] 在本发明的第三方面，本发明提供 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的一种晶型（晶型 II），其具有包含在 2θ 值为约 11.4° 处的至少一个峰的 X 射线粉末衍射图谱。在一些实施例中，所述晶型具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 、约 10.2° 和约 11.4° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。在一些实施例中，晶型具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 、约 10.2° 、约 11.4° 、约 12.9° 、约 17.1° 、约 17.5° 和约 17.7° 的峰的 X 射线粉末衍射图谱。在一些实施例中，晶型具有包含在 2θ 值为约 6.5° 、约 9.6° 、约 10.2° 、约 11.4° 、约 12.9° 、约 17.1° 、约 17.5° 、约 17.8° 、约 18.5° 、约 19.5° 和约 19.8° 处的峰的 X 射线粉末衍射图谱。在一些实施例中，晶型具有大体上如图 7 中所示的 X 射线粉末衍射图谱，其中“大体上”意思是所报导的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0097] 在一些实施例中，晶型 II 具有包含在约 201°C 处的吸热的差示扫描量热曲线。在其他实施例中，晶型 I 具有大体上如图 6 中所示的差示扫描量热曲线，其中“大体上”意思是所报导的 DSC 特征可变化约 $\pm 4^\circ\text{C}$ 。

[0098] 在一些实施例中，晶型 II 具有呈杆状的结晶习性。

[0099] 在一些实施例中,晶型 II 具有大体上如图 8 中所示的动态蒸汽吸附曲线,其中“大体上”意思是所报导的 DVS 特征可变化约 $\pm 5\%$ RH。

[0100] 在一些实施例中,晶型 II 具有大体上如图 5 中所示的热重分析曲线,其中“大体上”意思是所报导的 TGA 特征可变化约 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

[0101] 可通过所属领域中已知用于制备结晶多晶型物的适合程序的任何程序制备晶型 II。举例而言,可通过将 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐溶于无水结晶溶剂中并例如通过冷却或添加抗溶剂诱导沉淀来制备晶型 II。在一些实施例中,可通过将 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓(游离碱)并入烃熔剂中以形成混合物、视需要从混合物中除去水以形成脱水混合物并将 HCl 和醇添加到脱水混合物中而制备晶型 II。适合的醇和烃熔剂列于上文。在一些实施例中,烃熔剂为环己烷。在其他实施例中,醇为异丙醇。在一些实施例中,经约 15 分钟到约 2 小时的时间添加醇。在一些实施例中,(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓与环己烷的重量比为约 1 : 20 到约 1 : 10,约 1 : 17 到约 1 : 12,或约 1 : 10 到约 1 : 5,或约 1 : 7 到约 1 : 8。在其他实施例中,(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓与醇的重量比为约 1 : 1 到约 1 : 10,约 1 : 2 到约 1 : 5,或约 1 : 3。

[0102] 可利用所属领域中的常规方法的任何方法从溶剂混合物除去水,所述方法例如分子筛培育或共沸蒸馏。除去水后,混合物的最终水含量可为小于约 0.1wt%,优选小于约 0.05wt%,或更优选小于约 0.03wt%。如果溶剂混合物的水含量足够低(例如,小于约 0.1wt%),那么可省去除水步骤。

[0103] 在盐形成期间,可添加相对于 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓摩尔过量的 HCl(例如 HCl 气体)。

[0104] 组合物

[0105] 本发明另外提供含有 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐的 3 种晶型的一种或一种以上晶型的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包括至少约 50 重量%、约 60 重量%、约 70 重量%、约 80 重量%、约 90 重量%、约 95 重量%、约 96 重量%、约 97 重量%、约 98 重量%或约 99 重量%的半水合物(例如晶型 III)。在一些实施例中,本发明的组合物包括至少约 50 重量%、约 60 重量%、约 70 重量%、约 80 重量%、约 90 重量%、约 95 重量%、约 96 重量%、约 97 重量%、约 98 重量%或约 99 重量%的晶型 I。在一些实施例中,本发明的组合物包括至少约 50 重量%、约 60 重量%、约 70 重量%、约 80 重量%、约 90 重量%、约 95 重量%、约 96 重量%、约 97 重量%、约 98 重量%或约 99 重量%的晶型 II。在一些实施例中,本发明的组合物含有晶型 I、晶型 II 和晶型 III 的两种或两种以上晶型的混合物。在一些实施例中,本发明的组合物包括晶型 I、晶型 II 或半水合物和医药学上可接受的载剂。

[0106] 方法

[0107] 本发明的晶型具有作为 5-HT_{2C} 受体激动剂的活性。因此,本发明的晶型可用于通过使受体与本文中所述的晶型的任何一种或一种以上晶型或其组合物接触而激化 5-HT_{2C} 受体(例如刺激、增加其活性等)的方法。在其他实施例中,本发明的晶型可用于在需要所述激化的个体中通过投与治疗有效量的本发明的晶型来激化 5-HT_{2C} 受体。

[0108] 本发明另外提供治疗个体(例如患者)中与 5-HT_{2C} 受体相关的疾病的方法,所述

方法是通过向需要所述治疗的个体投与治疗有效量或剂量的本发明的晶型或其医药组合物进行。实例疾病可包括直接或间接与 5-HT_{2C} 受体的表达或活性（包括 5-HT_{2C} 受体的低表达或异常低的活性）相联系的任何疾病、病症或病状。

[0109] 实例疾病包括中枢神经系统病症；中枢神经系统的损伤；心血管病症；肠胃失调；尿崩症和睡眠呼吸暂停。中枢神经系统的实例病症包括抑郁症、非典型抑郁症、双相障碍、焦虑症、强迫症、社交恐怖症或惊恐状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和与头部疼痛或其他疼痛相关的病状、颅内压增高、癫痫症、人格障碍、与年龄相关的行为障碍、与痴呆相关的行为障碍、器质性精神障碍、儿童期精神障碍、攻击性、与年龄相关的记忆障碍、慢性疲劳综合征、药物与酒精成瘾、肥胖症、贪食症、神经性厌食症和经前期紧张。

[0110] 本发明另外提供通过投与治疗有效量的本发明的晶型而减少哺乳动物的食物摄入的方法。

[0111] 本发明另外提供通过投与治疗有效量的本发明的晶型而诱发哺乳动物的饱满感的方法。

[0112] 本发明另外提供通过投与治疗有效量的本发明的晶型而控制哺乳动物的增重的方法。

[0113] 本发明另外提供通过向患者投与治疗有效量的本发明的晶型而治疗肥胖症的方法。

[0114] 在一些实施例中，上述方法另外包含识别需要治疗正经历治疗的特殊疾病的患者的步骤，其中识别步骤是在向患者投与治疗有效量的本发明的晶型之前执行。

[0115] 按本文中所使用，术语“治疗”指的是（例如）预防、抑制以及改善个体中的疾病、病状或病症。

[0116] 按本文中所使用，可交替使用的术语“个体”或“患者”指的是包括哺乳动物在内的任何动物，优选小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物，并且最优选为人类。

[0117] 按本文中所使用，短语“治疗有效量”指的是研究人员、兽医、医师或其他临床医师所寻找的、在组织、系统、动物、个体或人类中引发生物学或医学反应的活性化合物或医药剂的量，所述反应包括以下反应的一种或一种以上的反应：

[0118] (1) 预防疾病；例如，在可能易感染疾病、病状或病症但还未经历或显示疾病的病理学或症状学的个体中预防疾病、病状或病症；

[0119] (2) 抑制疾病；例如，在经历或显示疾病、病状或病症的病理学或症状学的个体中抑制疾病、病状或病症（即，阻止病理学和/或症状学的进一步发展），例如在病毒感染的情况下稳定病毒载量；和

[0120] (3) 改善疾病；例如，在经历或显示疾病、病状或病症的病理学或症状学的个体中改善疾病、病状或病症（即，逆转病理学和/或症状学），例如在病毒感染的情况下降低病毒载量。

[0121] 医药配方和剂型

[0122] 当用作医药剂时，本发明的晶型可以医药组合物的形式投与。所述组合 物可通过包括经口、直肠、透皮、局部、皮下、静脉内、肌肉内和鼻内的各种途径投与，并且可以医药领

域中熟知的方式制备。

[0123] 本发明也包括含有作为活性成分的上述本发明的晶型的一种或一种以上的晶型以及一种或一种以上的医药学上可接受的载剂的医药组合物。在制造本发明的组合物中，活性成分通常是与赋形剂混合，用赋形剂稀释或封闭于呈（例如）胶囊、药囊、纸或其他容器形式的载剂中。当赋形剂用作稀释剂时，其可以是充当活性成分的媒剂、载剂或介质的固体、半固体或液体材料。因此，组合物可呈以下形式：片剂、丸剂、粉剂、锭剂、药囊、药包、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气溶胶（作为固体或在液态介质中）、含有（例如）高达 10 重量%的活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液和无菌封装粉末。

[0124] 制备配方时，可将晶型磨碎以提供适当粒度而后与其他成分组合。如果晶型大体上不溶，那么可将其磨碎到小于 200 目的粒度。如果晶型大体上呈水溶性，那么可通过磨碎调整粒度以便在配方中提供大体上均匀的分布，例如约 40 目。

[0125] 适合的赋形剂的一些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。配方可另外包括：润滑剂，诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油；润湿剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂，诸如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯；甜味剂；和调味剂。本发明的组合物可通过使用所属领域中已知的程序调配以便在投药给患者后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0126] 组合物可以单位剂型调配，各剂量含有约 5mg 到约 100mg、更通常约 10mg 到约 30mg 的活性成分。术语“单位剂型”指的是适合作为用于人类受检者和其他哺乳动物的单一剂量的物理上的离散单元，各单元含有经计算以与适合的医药赋形剂联合生产所要求的治疗效果的预定量的活性物质。

[0127] 晶型可在广泛剂量范围内有效并且通常以治疗有效量投与。然而应了解，事实上所投与的晶型的量将由医师根据包括待治疗的病状、所选投药途径、所投与的实际晶型、个别患者的年龄、体重与反应、患者症状的严重性等相关情况而确定。

[0128] 对制备诸如片剂的固体组合物来说，主要的活性成分是与医药赋形剂混合以形成含有本发明的晶型的均质混合物的固体预配方组合物。当称所述预配方组合物为均质的时，活性成分通常是均匀地分散于整个组合物中使得组合物可容易地再分成同样有效的诸如片剂、丸剂和胶囊的单位剂型。然后，所述固体预配方被再分成含有（例如）0.1mg 到约 500mg 的本发明的活性成分的属于上述类型的单位剂型。

[0129] 本发明的片剂或丸剂可被包衣或另外进行复合以提供赋予长效性的优点的剂型。举例而言，片剂或丸剂可包含内部剂量和外部剂量组分，后者是呈在前者之上的包膜的形式。两种组分可由肠衣层分隔，所述肠衣层用于抵抗在胃中的崩解并且使得内部组分完整传递到十二指肠中或被延迟释放。各种材料可用于所述肠衣层或包衣，所述材料包括许多聚合酸和聚合酸与如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的材料的混合物。

[0130] 其中本发明的晶型和组合物可被并入以用于经口投药或通过注射投药的液体形式包括：水溶液、经过适当调味的糖浆、水性悬浮液或油性悬浮液，和具有诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的可食用油的经调味乳液，以及酏剂和类似医药媒剂。

[0131] 用于吸入或吹入的组合物包括于医药学上可接受的、水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液，和粉剂。液体或固体组合物可能含有如上所述的适合的医药学上可接

受的赋形剂。在一些实施例中,组合物是通过口服或鼻呼吸途径投药以达成局部或全身性效果。组合物可通过使用惰性气体来喷雾。喷雾溶液可直接从喷雾设备呼吸,或者喷雾设备可连接于面罩塞条(tent)或间歇性正压呼吸器。溶液、悬浮液或粉末组合物可从以适当方式传递配方的设备以经口或经鼻方式投与。

[0132] 投与患者的晶型或组合物的量将视投与对象、如预防或治疗的投药目的、患者的状态、投药方式等因素而定。在治疗性应用中,组合物可以足以治愈或至少部分地阻止疾病和其并发症的症状的量投给已经遭受疾病的患者。有效剂量将视受治疗的疾病病状和由主治临床医师根据疾病的严重性、患者的年龄、体重和一般病状等因素所做出的判断而定。

[0133] 投给患者的组合物可呈上述医药组合物形式。可利用常规灭菌技术对组合物灭菌,或者可进行无菌过滤。水溶液可被封装以供原样使用或冷冻干燥使用,冷冻干燥制剂是在投药之前与无菌水性载剂组合。复方制剂的 pH 值通常在 3 与 11 之间,更优选 5 到 9 和最优选 7 到 8。应了解,使用上述某些赋形剂、载剂或稳定剂能够形成医药盐。

[0134] 本发明的晶型的治疗性剂量可根据(例如)进行治疗的具体用途、晶型的投药方式、患者的健康情况与病状和开处方医师的判断而变化。本发明的晶型在医药组合物中的比例或浓度可视包括剂量、化学特征(例如疏水性)和投药途径在内的许多因素而变化。举例而言,本发明的晶型可提供于含有约 0.1% w/v 到约 10% w/v 的化合物的水性生理缓冲溶液中以用于肠胃外投药。一些典型剂量范围是每天每千克体重约 1 μ g 到约 1g。在一些实施例中,剂量范围是每天每千克体重约 0.01mg 到约 100mg。剂量可能视疾病或病症的进程的类型与程度、具体患者的总体健康状态、所选晶型的相关生物学功效、赋形剂的配方和其投药途径等变量而定。可以从由活体外或动物模型测试系统得到的剂量反应曲线外推出有效剂量。

[0135] 本发明的晶型也可以与一种或一种以上其他活性成分组合调配,所述其他活性成分可包括抗病毒剂、抗体、免疫抑制剂、消炎药等任何医药剂。

[0136] 为了更有效地理解文中所公开的本发明,下文提供实例。应了解,所述实例仅用于说明性目的而不应视为以任何方式限制本发明。

附图说明

[0137] 图 1 描绘本发明的晶型 I 的热重分析(TGA)温谱图(TA Instruments TGAQ500,开放式单元;25-350°C;10°C/min)。

[0138] 图 2 描绘本发明的晶型 I 的差示扫描量热法(DSC)温谱图(TA Instruments DSC Q1000;25-220°C;10°C/min)。

[0139] 图 3 描绘含有晶型 I 的样品的粉末 X 射线衍射图谱(XRPD)(PANalytical X'Pert Plus Powder X-Ray Diffractometer;5.0°-50.0° 2 θ)。

[0140] 图 4 描绘本发明的晶型 I 的动态蒸汽吸附(DVS)扫描结果(VTI 动态蒸汽解吸分析仪)。

[0141] 图 5 描绘本发明的晶型 II 的热重分析(TGA)温谱图(TA Instruments TGAQ500,开放式单元;25-350°C;10°C/min)。

[0142] 图 6 描绘本发明的晶型 II 的差示扫描量热法(DSC)温谱图(TA Instruments DSC Q1000;25-220°C;10°C/min)。

[0143] 图 7 描绘含有晶型 II 的样品的粉末 X 射线衍射图谱 (XRPD) (PANalytical X' Pert Plus Powder X-Ray Diffractometer ; 5.0° - 50.0° 2θ)。

[0144] 图 8 描绘本发明的晶型 II 的动态蒸汽吸附 (DVS) 扫描结果 (VTI 动态蒸汽解吸分析仪)。

[0145] 图 9 描绘本发明的晶型 III 的热重分析 (TGA) 温谱图 (TAInstrumentsTGA Q500, 开放式单元 ; $25-350^{\circ}\text{C}$; $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$)。

[0146] 图 10 描绘本发明的晶型 III 的差示扫描量热法 (DSC) 温谱图 (TAInstruments DSC Q1000 ; $25-220^{\circ}\text{C}$; $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$)。

[0147] 图 11 描绘含有晶型 III 的样品的粉末 X 射线衍射图谱 (XRPD) (PANalytical X' Pert Plus Powder X-Ray Diffractometer ; 5.0° - 50.0° 2θ)。

[0148] 图 12 描绘本发明的晶型 III 的动态蒸汽吸附 (DVS) 扫描结果。

具体实施方式

[0149] 实例

[0150] 实例 1

[0151] 制备 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓的盐酸盐

[0152] 将 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓游离胺 (220mg)、3mL 二氯甲烷和 1.74mL 在乙醚中的 1M HCl 添加到一个洁净的、干燥的 25mL 圆底烧瓶中。室温下搅拌混合物 5 分钟。减压下除去溶剂,得到白色固体,即 HCl 盐。将盐再溶于二氯甲烷 (3mL) 中并添加另外的 1.74mL 的 1M HCl 并且再次在室温下搅拌溶液 5 分钟。减压下除去溶剂,得到所要求的 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓的 HCl 盐 (190mg 粗重量,产率 95%)。NMR 数据与所要求的产物一致。

[0153] ^1H NMR (CDCl_3) : 10.2 (br s, 1H), 9.8 (br s, 1H), 7.14 (dd, 1H, $J = 2, 8\text{Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 7.03 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 3.6 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 3H), 1.5 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$)。

[0154] 实例 2

[0155] 制备 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐半水合物 (晶型 III)

[0156] 在 20°C 到 25°C 下,在氮气氛围下,用 359.36g 的异丙醇处理 160g、689mM 的 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐。将所得混合物加热到 60°C ,得到透明溶液。达到所要求的温度后,添加 12.43g 的水,接着添加 960g 的环己烷,这两次添加均是在 60°C 到 40°C 下进行。之后,经 2 小时伴随缓慢搅拌 (160rpm) 使溶液冷却到 20°C 到 25°C 。观察到产物结晶后,将所得悬浮液冷却到 0°C 到 5°C ,之后再在 0°C 到 5°C 下搅拌 3h。过滤悬浮液并经由反应器用 160g 的环己烷洗涤滤饼,并另外用 160g 的环己烷洗涤。由所述方法获得 176.81g 的无色湿润产物,在 50mbar 下,在 35°C 到 45°C 下,优选在 40°C 下进行干燥,获得呈无色结晶固体的 153.03g (95.3 重量%) 的 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐半水合物。

[0157] 实例 3

[0158] 制备 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐晶型 II

[0159] 将大约 6.6g 的游离碱 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓溶于环己烷中达到约 130mL 的体积。利用共沸蒸馏将水含量降低到小于 0.03% 的水平。另外按需要向烧瓶中添加环己烷以维持相同体积。过滤透明溶液并且在 20℃ 的内部温度下, 经 60min 添加 3.06g、83.9mmol 盐酸气体和 19.38g 异丙醇的混合物。搅拌所得悬浮液至少 2h, 之后过滤。用 60g 的丙酮洗涤滤饼, 冷却到 0-10℃ 并且在 60℃ 下, 在 30mbar 下干燥产物 (9.19g), 得到 5.88g 的晶型 II。

[0160] 实例 4

[0161] 制备 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐晶型 I

[0162] 在 TGA 炉中, 当在约 10℃ /min 的速率下加热时, 将晶型 II (例如根据实例 2 所制备的) 或晶型 III (例如根据实例 1 所制备的) 的样品加热到约 160℃ 的温度历时约 15min, 由此制备晶型 I。利用 XRPD 分析检测向晶型 I 的转化。

[0163] 实例 5

[0164] (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐晶型 I 的稳定性

[0165] 在 TGA 炉中, 当在约 10℃ /min 的速率下加热时, 将晶型 I 的样品加热到 160℃ 历时约 15min。XRPD 分析显示, 加热后晶型无改变。

[0166] 实例 6

[0167] (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐晶型 III 的热稳定性

[0168] 将晶型 III 的样品加热到 60℃ 历时至少 2 小时。XRPD 分析显示, 加热后晶型大体上无改变。

[0169] 将晶型 III 的样品加热到 60℃ 历时 1 天。XRPD 分析显示, 加热后部分转化成晶型 I。

[0170] 将晶型 III 的样品加热到 80℃ 历时 30 分钟。XRPD 分析显示, 加热后部分转化成晶型 I。

[0171] 将晶型 III 的样品加热到 80℃ 历时 1 天。XRPD 分析显示, 加热后部分转化成晶型 I。

[0172] 除本文中所述内容外, 所述领域的技术人员根据前文描述明显可见本发明的各种修改。也希望所述修改属于附加权利要求书的保护范围内。包括所有专利、专利申请案和期刊文献在内的本申请案中所引用的各参考文献的全文在此用作参考。

TGA 晶型 I

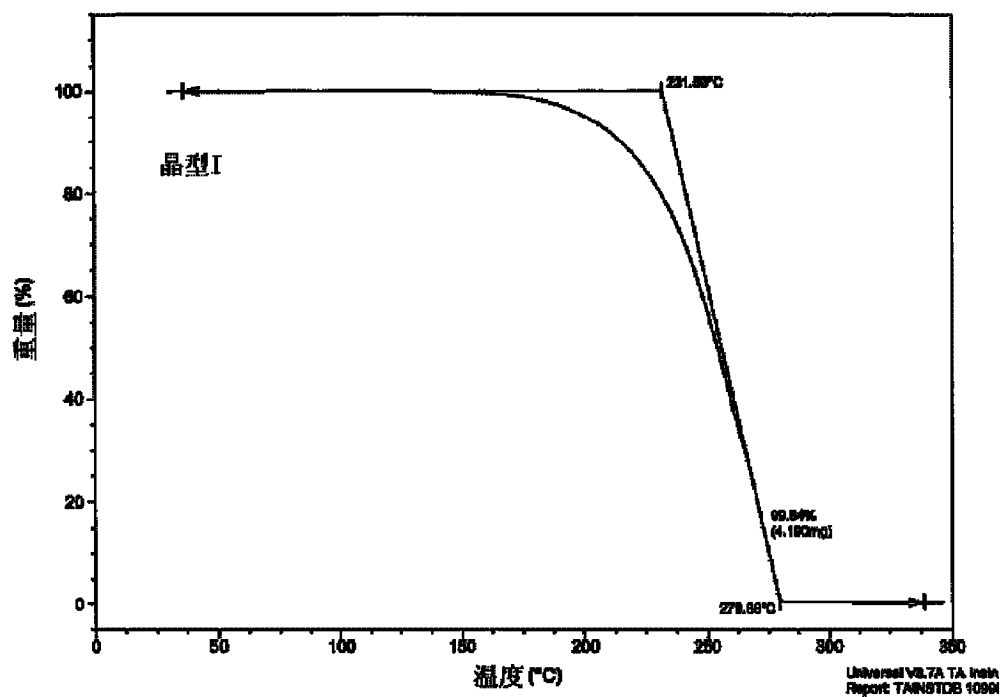


图 1

DSC 晶型I

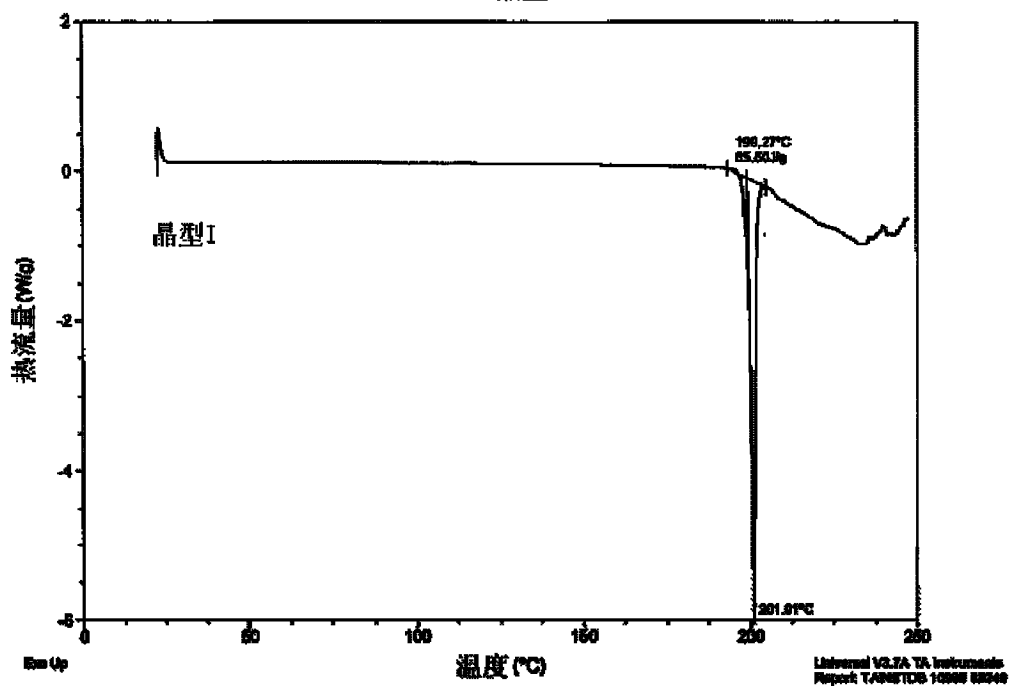


图 2

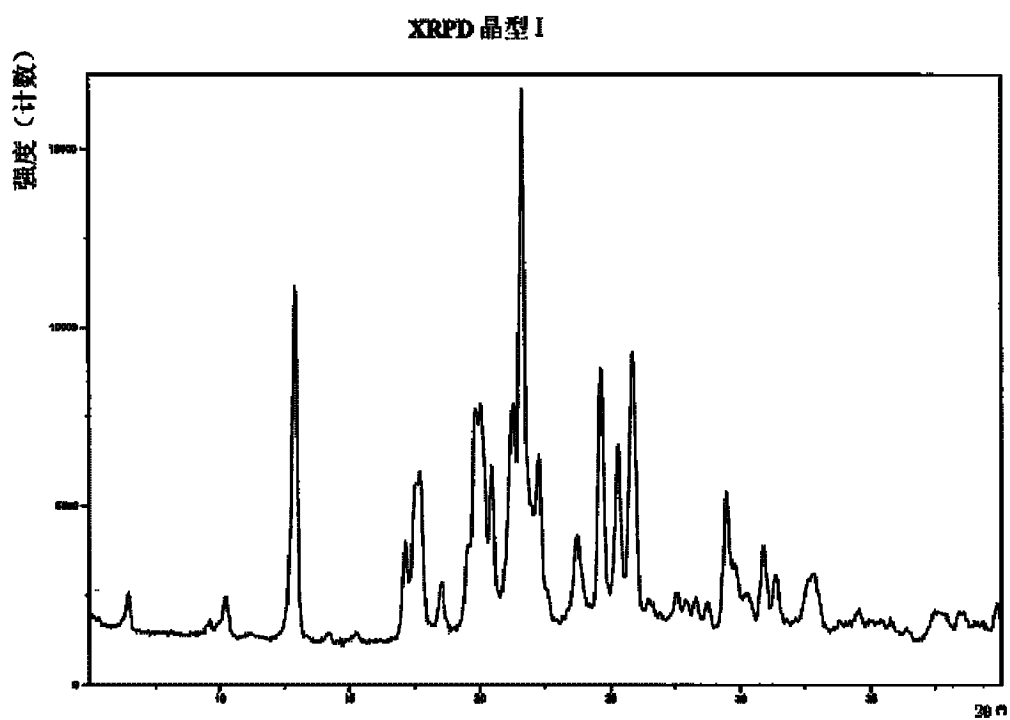


图 3

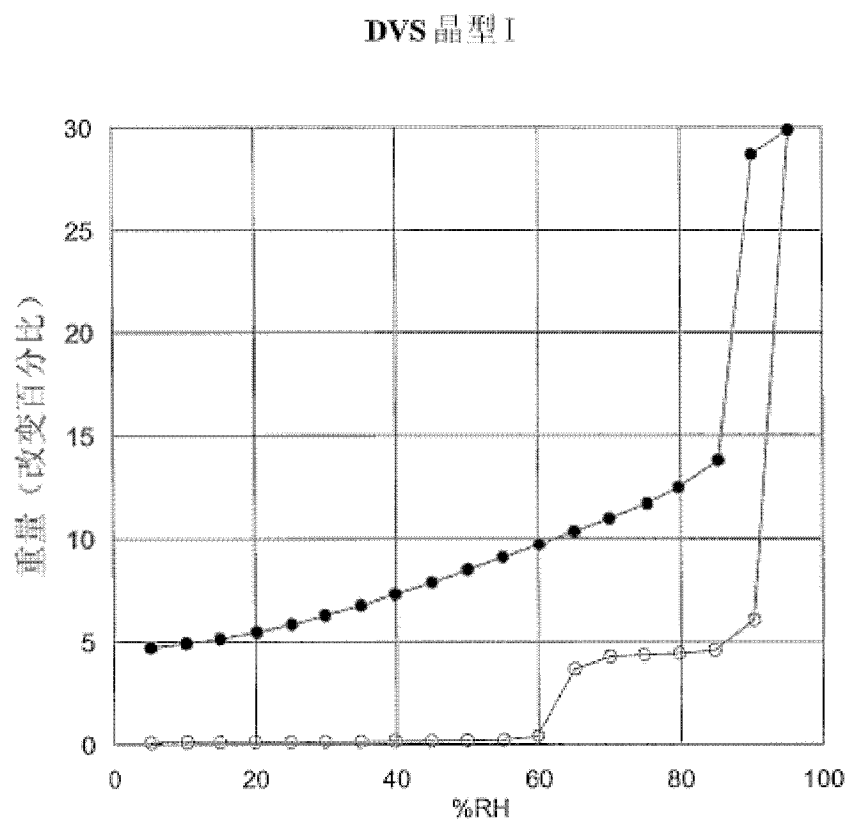


图 4

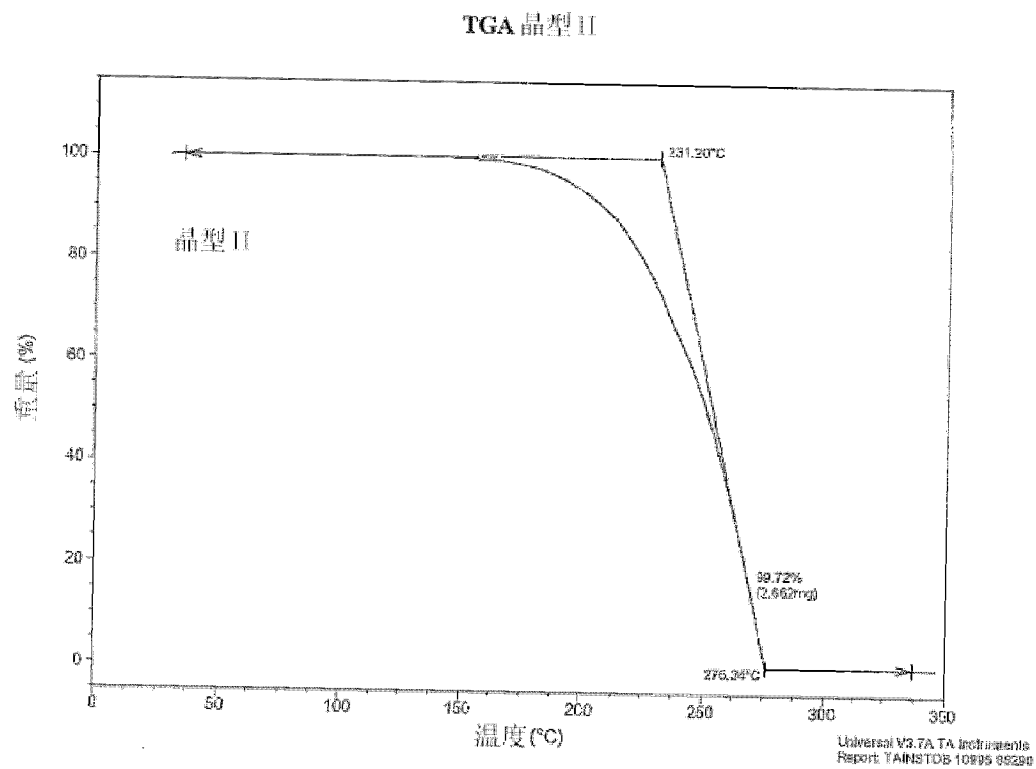


图 5

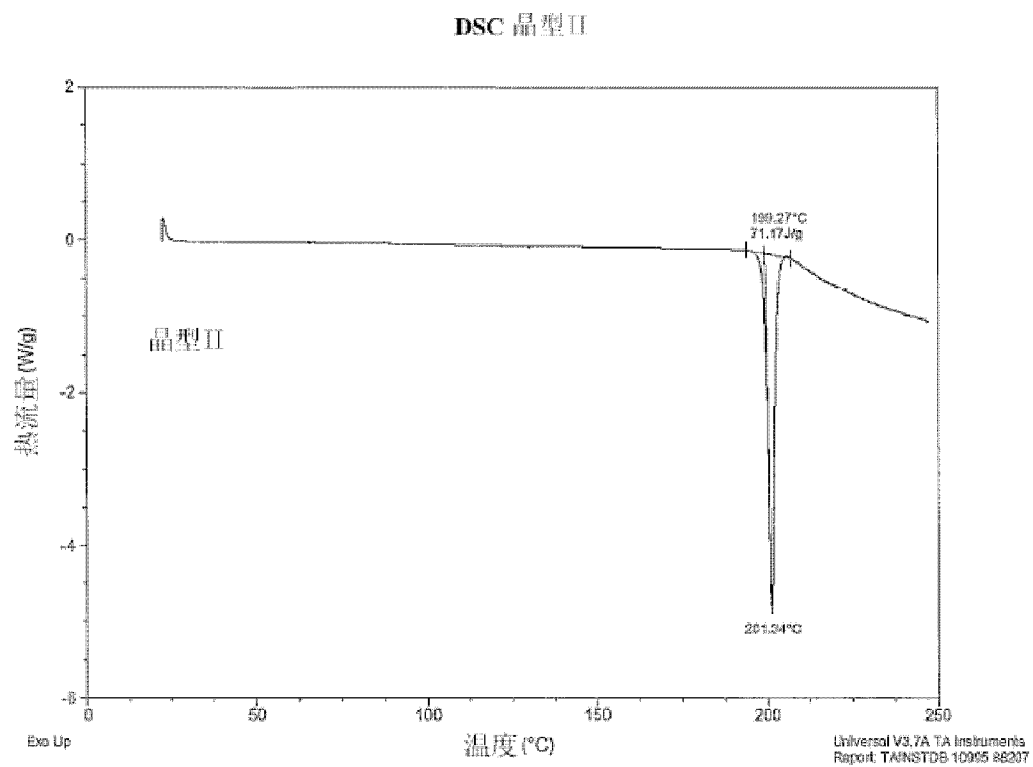


图 6

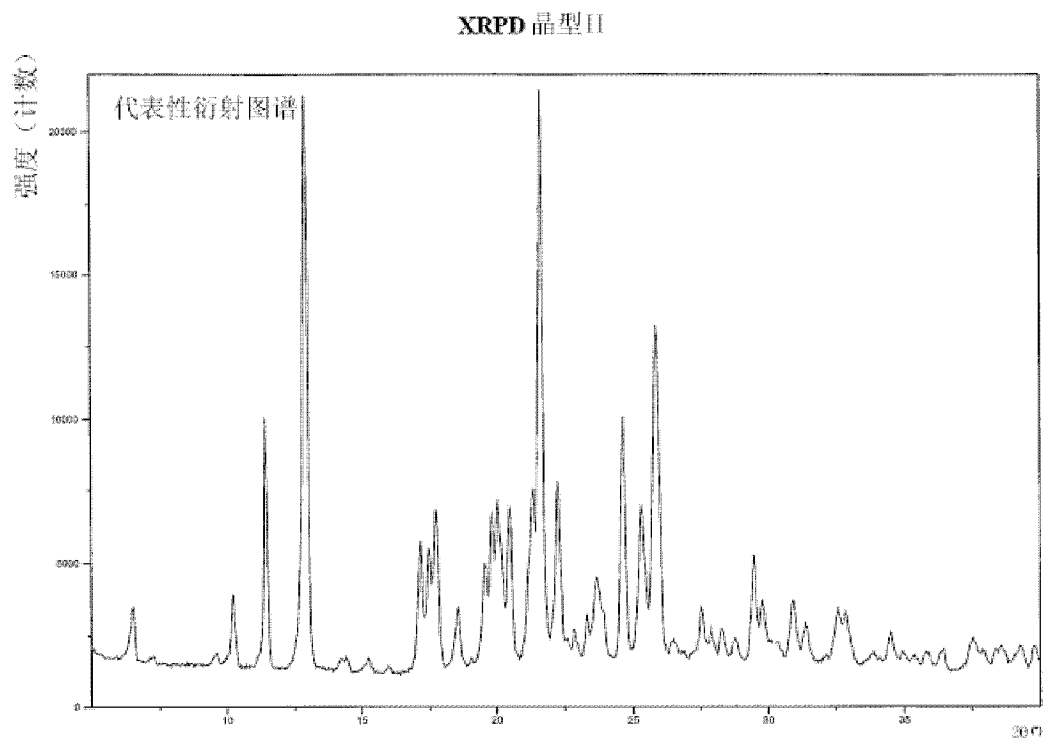


图 7

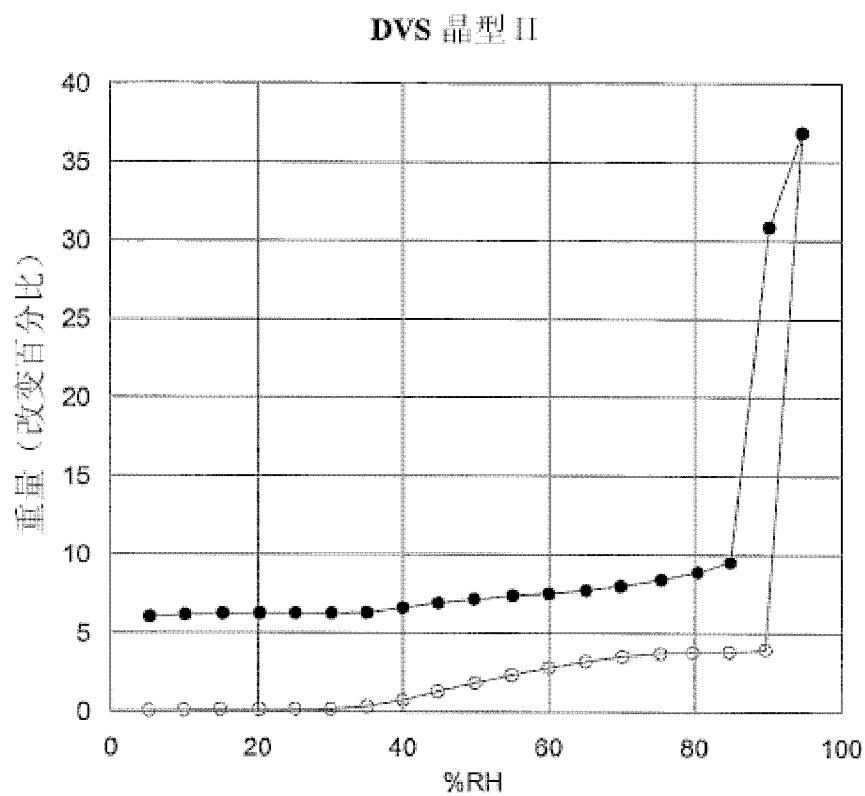


图 8

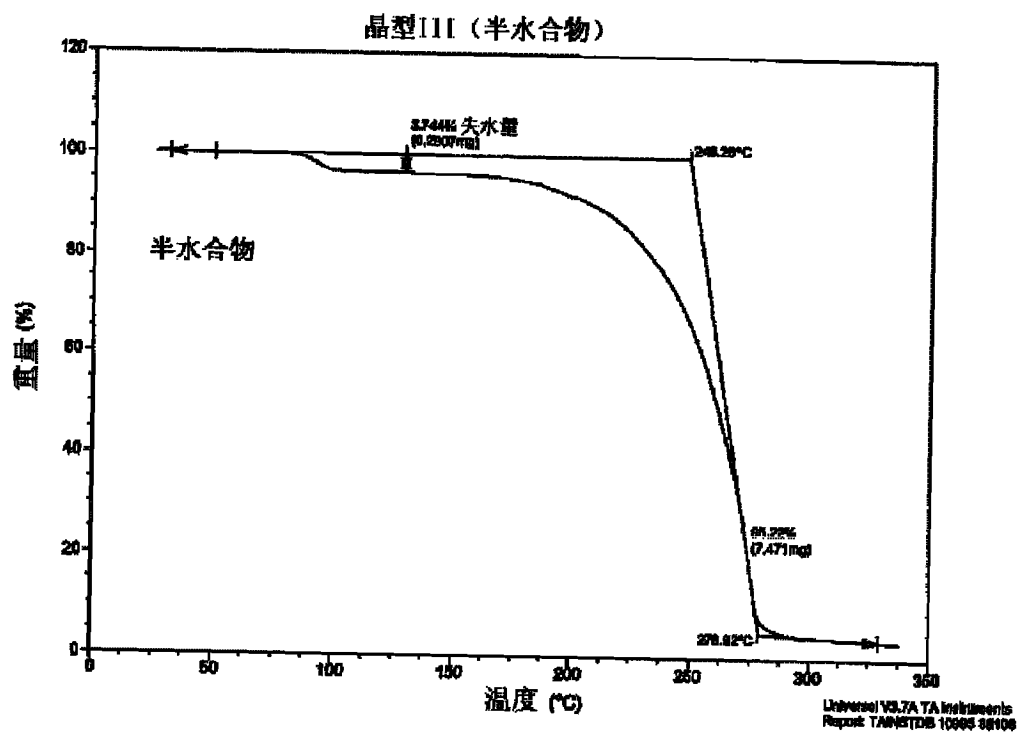


图 9

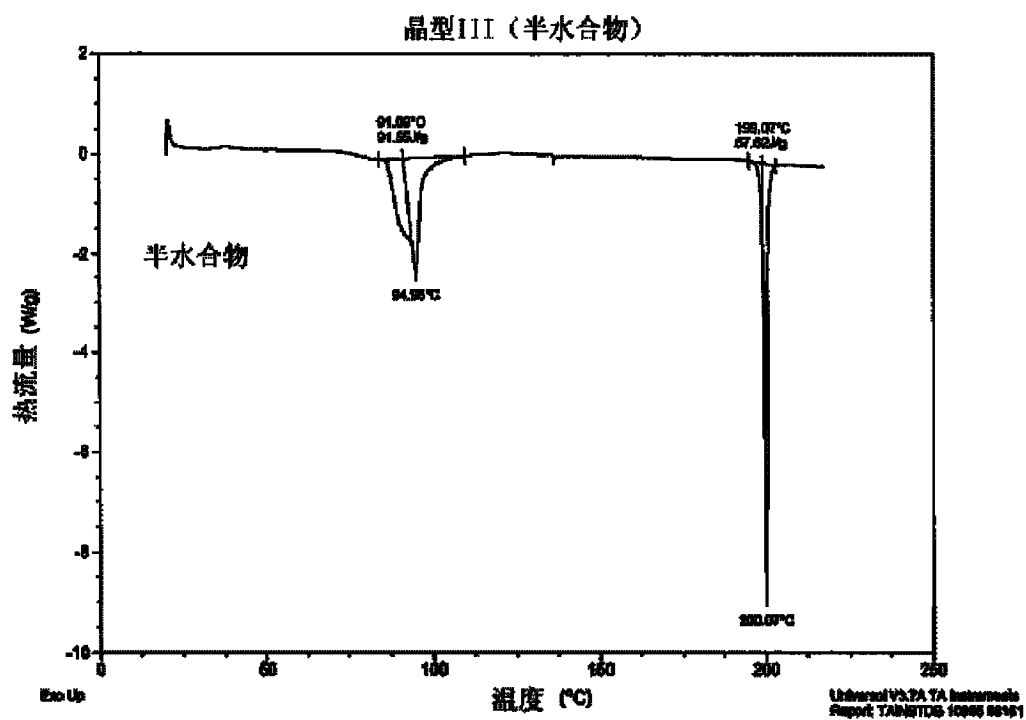


图 10

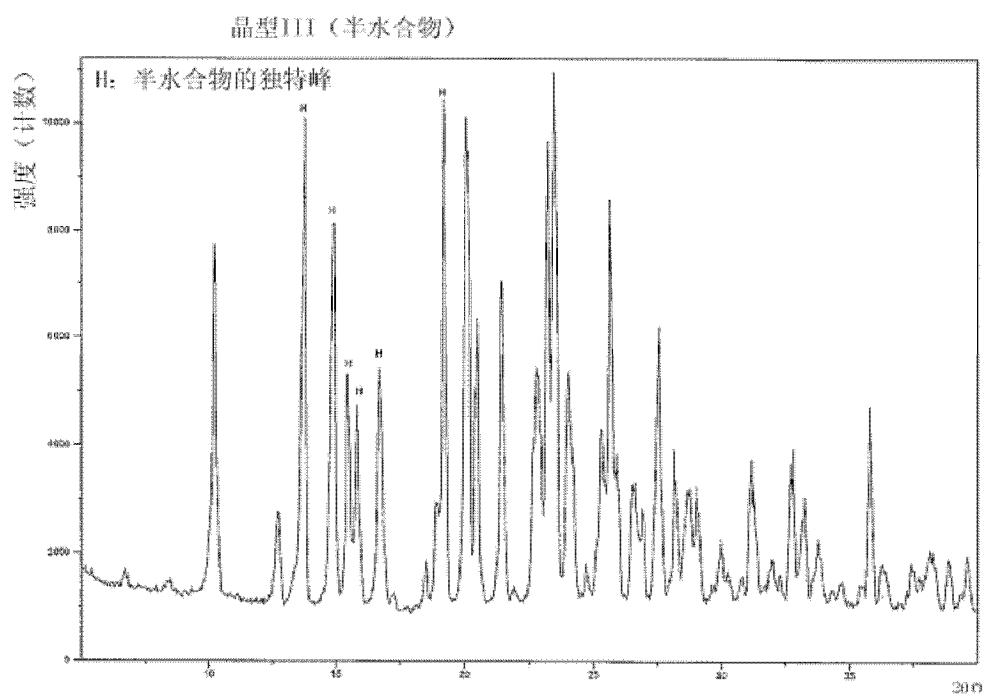


图 11

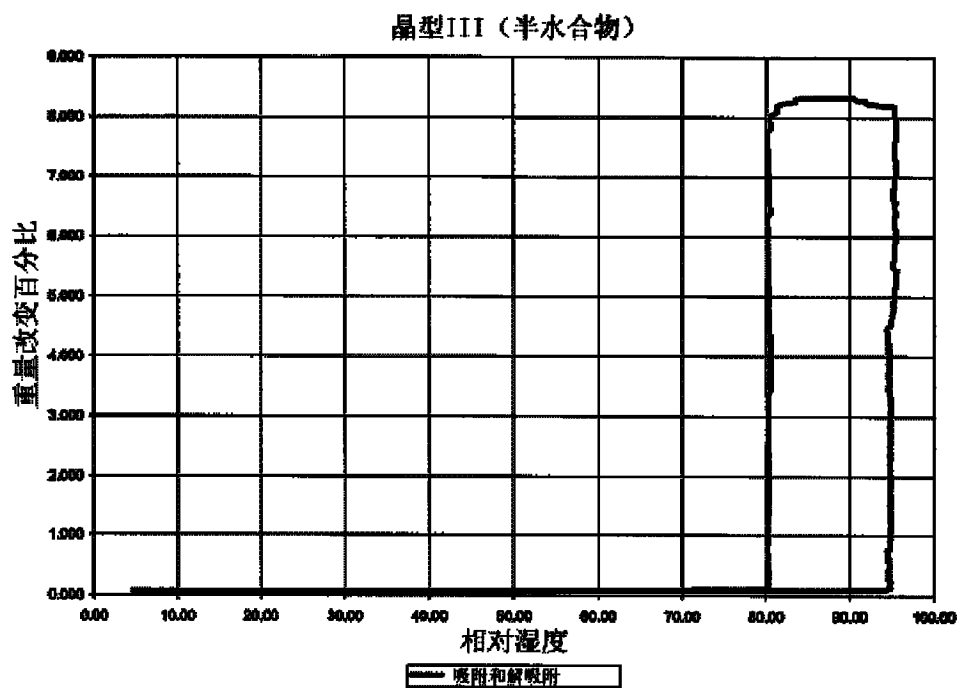


图 12