



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107735394 B

(45) 授权公告日 2021.11.02

(21) 申请号 201680025229.8

R • 特鲁萨尔迪

(22) 申请日 2016.05.02

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 封新琴

申请公布号 CN 107735394 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2018.02.23

C07C 209/62 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07C 209/84 (2006.01)

15166641.9 2015.05.06 EP

C07C 211/40 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/135 (2006.01)

2017.10.31

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2016/059726 2016.05.02

CN 103958474 A, 2014.07.30

(87) PCT国际申请的公布数据

Mino R. Caira.Crystalline

W02016/177656 EN 2016.11.10

Polymorphism of Organic Compounds.《Topics in Current Chemistry》.1998, 第198卷第163-208页.

(73) 专利权人 奥瑞泽恩基因组学股份有限公司

审查员 杨莹

地址 西班牙马德里

(72) 发明人 R • 迪欧东 U • 施维特

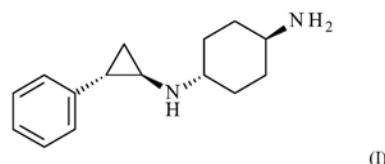
权利要求书3页 说明书23页 附图13页

(54) 发明名称

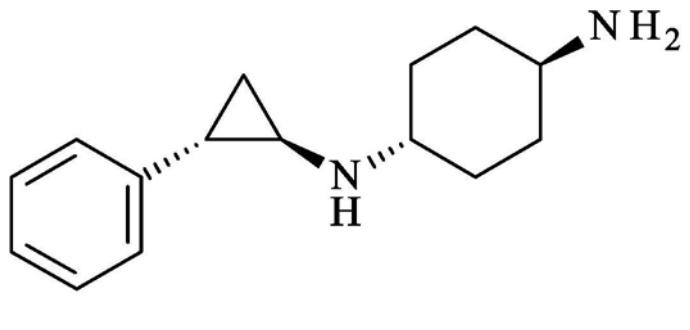
固体形式

(57) 摘要

本发明涉及式(I)化合物或其盐(式I)的新
型固体形式以及其制备方法、包含它们的药物组
合物及其作为药物的用途。



1. 式(I)化合物的二盐酸盐的固体形式，



其特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $35.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的XRPD峰。

2. 权利要求1的固体形式，其特征在于XRPD衍射图包含在以下表4、表5、表10或表11中所列出的衍射角 2θ 处的XRPD峰：

表 4
$2\theta/^\circ$
3.4 ± 0.2
6.8 ± 0.2
10.2 ± 0.2
13.6 ± 0.2
14.6 ± 0.2
14.9 ± 0.2
15.4 ± 0.2
16.1 ± 0.2
16.8 ± 0.2
17.5 ± 0.2
17.7 ± 0.2
18.1 ± 0.2
18.5 ± 0.2
18.7 ± 0.2
18.9 ± 0.2
19.4 ± 0.2
19.9 ± 0.2
20.2 ± 0.2
20.6 ± 0.2
20.8 ± 0.2
21.1 ± 0.2

表 5
$2\theta/^\circ$
3.4 ± 0.2
14.6 ± 0.2
14.9 ± 0.2
15.4 ± 0.2
16.0 ± 0.2
16.8 ± 0.2
17.5 ± 0.2
17.7 ± 0.2
18.1 ± 0.2
18.7 ± 0.2
19.4 ± 0.2
20.2 ± 0.2
20.6 ± 0.2
20.8 ± 0.2
21.2 ± 0.2
21.6 ± 0.2
24.8 ± 0.2
25.2 ± 0.2
25.6 ± 0.2
29.3 ± 0.2
29.5 ± 0.2
29.7 ± 0.2
31.3 ± 0.2

表 10
$2\theta/^\circ$
14.6 ± 0.2
14.9 ± 0.2
15.4 ± 0.2
16.0 ± 0.2
16.8 ± 0.2
17.5 ± 0.2
17.7 ± 0.2
18.1 ± 0.2
18.7 ± 0.2
19.4 ± 0.2
20.6 ± 0.2
20.8 ± 0.2
21.2 ± 0.2
21.6 ± 0.2
24.8 ± 0.2
25.2 ± 0.2
25.6 ± 0.2
29.3 ± 0.2
29.5 ± 0.2
29.7 ± 0.2

表 11
$2\theta/^\circ$
3.4 ± 0.2
14.6 ± 0.2
14.9 ± 0.2
15.4 ± 0.2
16.0 ± 0.2
16.8 ± 0.2
17.5 ± 0.2
17.7 ± 0.2
18.1 ± 0.2
18.7 ± 0.2
19.4 ± 0.2
20.6 ± 0.2
20.8 ± 0.2
21.1 ± 0.2
21.6 ± 0.2
23.0 ± 0.2
23.8 ± 0.2
24.4 ± 0.2
24.8 ± 0.2
25.2 ± 0.2
25.7 ± 0.2

21.7 ± 0.2	29.3 ± 0.2	31.5 ± 0.2	29.3 ± 0.2
22.1 ± 0.2	29.5 ± 0.2	31.7 ± 0.2	29.5 ± 0.2
23.0 ± 0.2	29.7 ± 0.2	32.0 ± 0.2	29.7 ± 0.2
23.8 ± 0.2	31.3 ± 0.2	35.1 ± 0.2	30.4 ± 0.2
23.9 ± 0.2	31.5 ± 0.2	35.3 ± 0.2	30.5 ± 0.2
24.4 ± 0.2	31.7 ± 0.2	35.6 ± 0.2	31.3 ± 0.2
24.8 ± 0.2	32.0 ± 0.2	35.9 ± 0.2	31.5 ± 0.2
25.2 ± 0.2	35.2 ± 0.2	37.0 ± 0.2	31.7 ± 0.2
25.7 ± 0.2	35.3 ± 0.2	37.2 ± 0.2	32.0 ± 0.2
27.9 ± 0.2	35.6 ± 0.2	37.9 ± 0.2	35.1 ± 0.2
30.4 ± 0.2	35.9 ± 0.2		35.3 ± 0.2
31.2 ± 0.2	37.1 ± 0.2		35.6 ± 0.2
31.5 ± 0.2	37.2 ± 0.2		35.9 ± 0.2
35.2 ± 0.2			36.6 ± 0.2
35.6 ± 0.2			37.1 ± 0.2
35.9 ± 0.2			37.2 ± 0.2
			37.9 ± 0.2

3. 权利要求1的固体形式,其特征在于图2、图3、图15或图16的XRPD衍射图。

4. 权利要求1-3的任一项的固体形式,其特征在于如以下表所示的IR谱中的特征谱带(cm^{-1}):

波数 (cm^{-1})	波数 (cm^{-1})	波数 (cm^{-1})
2689 ± 1	1530 ± 1	952 ± 1
2656 ± 1	1517 ± 1	935 ± 1
2568 ± 1	1500 ± 1	924 ± 1
2516 ± 1	1466 ± 1	912 ± 1
2476 ± 1	1392 ± 1	881 ± 1
2434 ± 1	1208 ± 1	834 ± 1
2081 ± 1	1124 ± 1	762 ± 1
2045 ± 1	1111 ± 1	756 ± 1
1611 ± 1	1080 ± 1	744 ± 1
1590 ± 1	1044 ± 1	690 ± 1
	1028 ± 1	

5. 权利要求1-3的任一项的固体形式,其中所述固体形式以至少90%w/w纯度的特定固体形式存在。

6. 药物组合物,其包含权利要求1-3的任一项的固体形式和药用赋形剂。

7. 权利要求1-3的任一项的固体形式,其用作治疗活性物质。

8. 权利要求1-3的任一项的固体形式,其用于治疗或预防与LSD1相关的疾病。

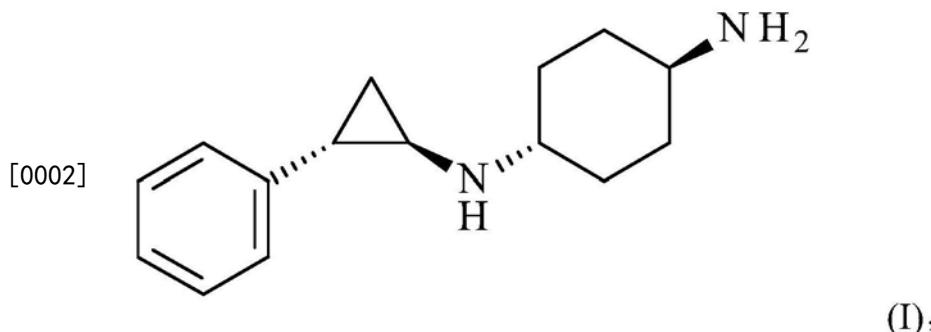
9. 权利要求8的用于所述用途的固体形式,其中所述疾病为癌症。

10. 权利要求9的用于所述用途的固体形式,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌和骨髓瘤。
11. 权利要求9的用于所述用途的固体形式,其中所述癌症为白血病或淋巴瘤。
12. 权利要求1-3的任一项的固体形式在制备用于治疗或预防与LSD1相关的疾病的药物中的用途。
13. 权利要求12的固体形式的用途,其中所述疾病为癌症。
14. 权利要求13的固体形式的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌和骨髓瘤。
15. 权利要求13的固体形式的用途,其中所述癌症为白血病或淋巴瘤。

固体形式

技术领域

[0001] 本发明涉及式(I)化合物或其盐的新型固体形式



[0003] 以及其制备方法、包含这些固体形式的药物组合物及其作为药物的用途。

背景技术

[0004] 多晶型现象 (polymorphism) 是化合物作为多于一种的不同晶体种类而结晶的能力。不同的多晶型形式 (或多晶型物) 在晶格中具有不同的分子排列或构象。如果固体不具有可区别的晶格，并且分子的分子排列是无序的，则被认为是无定形的。无定形状态在结构上类似于液态 [W.McCrone, Phys. Chem. Org. Solid State (1965) 2:725767]。

[0005] 药物的多晶型形式可以具有不同的化学、物理和物理技术性质。差异可能来自于例如分子在晶体结构中的填充 (密度、折射率、导电性、吸湿性)，热力学性质 (熔点、热容、蒸气压、溶解度)、动力学性质 (溶解速率、稳定性)、表面性质 (表面自由能、界面张力、形状、形态学) 和机械性质 (压制性、拉伸强度)。这些性质可以直接影响加工和制造活性药物成分 (API) 和药物产品的能力。多晶型现象进一步具有药理学意义，这归因于改变的固态性质和特定制剂的适用性。因此，API的多晶型现象可能影响药品的质量、安全性和有效性和可开发性，且因此具有根本重要性 [D.Giron et al., J.Therm.Anal.Cal. (2004) 77:709]。

[0006] 除了多晶型修饰之外，API可以用适当的抗衡离子以不同的盐形式结晶。如上所述，类似于多晶型现象，盐形式在溶解度和许多其它物理和化学因素的程度方面彼此不同。与API的游离酸或游离碱相比，适当的盐形式可提供改善的水溶解度、溶出速率、吸湿性、化学稳定性、熔点或机械性质。

[0007] 溶剂化物，也称为假多晶型物，其是具有化学计量或非化学计量量的掺入晶格中的溶剂的晶体形式。如果掺入的溶剂是水，则溶剂化物通常被称为水合物。

[0008] 式(I)化合物、其制备、其作为赖氨酸特异性脱甲基酶-1 (LSD1) 抑制剂的药理活性及其用于治疗、预防与LSD1相关的疾病和/或延缓所述疾病的进展的用途已经在WO 2013/057322 (A1) 中描述。

[0009] 现已发现式(I)化合物是高效的活性药物成分 (HPAPI)。HPAPI在比传统API小得多的剂量水平是有效的。HPAPI一方面是有益的，这是因为它们允许需要较低剂量的有效药物，且从而引起较少的副作用，但另一方面它们会导致新的制造挑战。顺应监管指南的安全性、健康和环境 (SHE) 要求需要隔离的高封隔 (containment) 制造，其具有关于设备设计、仪

器选择和制造过程的复杂要求,从而达到所需水平的封隔、最小化的操作人员暴露和确保的工人保护和安全性。因此,高度有效的性质是过程开发和制造的一个主要问题。

[0010] 根据WO 2013/057322 (A1) 的描述获得的式 (I) 化合物导致多晶型形式A中的微小的针状结晶颗粒。

[0011] 制备式 (I) 化合物的方法的最终反应步骤是使用在溶剂中的盐酸使式 (BOC-I) 化合物,即叔丁基氧基羰基(BOC) 保护的式 (I) 化合物脱保护,然后过滤得到的固体。在WO 2013/057322 (A1) 第158页的实施例5所述的条件下用过量的HCl裂解BOC-保护基团后的反应性沉淀产生形式A的极小颗粒的浆料,其难以从反应混合物中过滤,这是由于例如过滤器堵塞。此外,形式A的小颗粒容易带有静电电荷。用金属设备(如刮刀)处理颗粒是几乎不可能的。

[0012] 这种固态和颗粒形状对于HPAPI是非常不希望的,使得以安全和良好的方式制备式 (I) 化合物是非常困难的。

[0013] 因此,需要新的改进的方法以及可替代的、更容易加工的结晶习性的新的改进的多晶型形式。

[0014] 此外,在WO 2013/057322 (A1) 第158页的实施例5所述的条件下,BOC基团的脱保护可能由盐酸和溶剂的反应产生遗传毒性副产物,因此需要额外的纯化步骤。

[0015] 本领域也已知,API的二盐酸盐易于分解成单盐酸盐,从而释放腐蚀性盐酸。在开发API时,由于其已知的稳定性不足和腐蚀性,因此通常不希望开发二盐酸盐。令人惊奇的是,已经发现了不分解和释放腐蚀性盐酸的式 (I) 化合物的稳定的二盐酸盐。

[0016] 现在已经令人惊奇地发现,在某些条件下,可以获得新的固体形式的式 (I) 化合物,其在下文中描述,其具有有利的用途和性质。它们显示出显著不同的和优异的物理和物理化学性质,这在与API和药物产品开发相关的各个方面可能是有益的,例如API的溶出、API和药物产品的稳定性和保质期和/或便利的制造或纯化途径。具体地,本发明提供具有改进的可加工性、改进的安全性以及增加的API的稳定性的式 (I) 化合物的新型固体形式。

[0017] 可以通过本领域已知的分析方法,特别是通过X射线粉末衍射、晶体结构分析、振动光谱、磁共振和质谱、量热法、热重量分析、动态蒸汽吸附以及显微镜检查来辨别本文所述的新型固体形式。

[0018] 用于制造式 (I) 化合物的新型固体形式的新方法不产生任何使得产物的额外纯化步骤过多的遗传毒性副产物。因此所得产品的纯度较高,毒性降低,并且以更便宜、更高效和更环保的方式产生。

发明内容

[0019] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文所述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本发明的实践或测试中,但是合适的方法和材料在下面描述。

[0020] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献通过引用整体并入本文。

[0021] 本申请中使用的命名法是基于IUPAC系统命名法,除非另有说明。

[0022] 出现在本文结构中的碳、氧、硫或氮原子上的任何开放的化合价均表示存在氢,除非另有说明。

[0023] 术语“C₁₋₇醇”表示1至7个碳原子的直链或支链饱和烃分子,其中至少一个氢原子已被羟基代替。在具体实施方案中,醇具有1至4个碳原子。在具体实施方案中,一个氢原子已被羟基代替。C₁₋₇醇的具体实施例包括甲醇、乙醇、异丙醇或2-丙醇、正丙醇或1-丙醇、正丁醇或1-丁醇、异丁醇或2-甲基丙-1-醇,以及叔丁醇或2-甲基丙-2-醇。C₁₋₇醇的最具体的实例是1-丙醇。

[0024] 术语“任选”或“任选地”表示随后描述的事件或情况可以但不必发生,并且该描述包括其中事件或情况发生的情况以及不发生的情况。

[0025] 术语“活性药物成分”(或“API”)表示具有特定生物活性的药物组合物中的化合物。

[0026] 术语“药学上可接受的”表示可用于制备药物组合物的材料的属性,其通常是安全的、无毒的,且既不在生物学上也不在其它方面是不期望的,并且对于兽医以及人类药物使用是可接受的。

[0027] 术语“药用赋形剂”和“治疗惰性赋形剂”可以互换使用,并且表示药物组合物中没有治疗活性并对所施用的对象无毒的任何药用成分,例如用于配制药物产品的崩解剂、粘合剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、张度剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂、载体、稀释剂或润滑剂。

[0028] 术语“药物组合物”表示待向哺乳动物(例如有需要的人)给予的包含治疗有效量的活性药物成分和药用赋形剂的混合物或溶液。

[0029] 术语“固体形式”或“形式”是表示固体材料的晶体形式和/或无定形形式的通用术语。

[0030] 术语“晶体形式”和“结晶形式”可以互换使用以表示结晶固体的多晶型物和假多晶型物。

[0031] 术语“多晶型物”和“变体”可以同义地表示化合物可以结晶的一种特定的晶体结构。不同的多晶型物在晶格中具有不同的分子排列或构象,但都具有相同的元素组成。

[0032] 术语“多晶型现象”表示化合物形成多于一种多晶型物的能力。

[0033] 术语“互变现象”表示相同物质的两种或更多种多晶型物之间的关系,其中多晶型物的热力学稳定性的等级顺序在限定的温度可逆地改变。

[0034] 术语“单变现象”表示相同物质的两种或更多种晶型之间的关系,其中在低于熔点的所有温度多晶型物的热力学稳定性的等级次序得以保留。“亚稳态”形式是不具有最高等级顺序的热力学稳定性的晶体形式。

[0035] 术语“溶剂化物”和“假多晶型物”可以同义地表示具有结合在晶格中的化学计量或非化学计量量的溶剂的晶体。如果掺入的溶剂是水,则形成的溶剂化物是“水合物”。当所掺入的溶剂是醇时,形成的溶剂化物是“醇化物”。

[0036] 术语“盐”表示由具有两种成盐剂的清楚限定的化学计量比的两种组分酸和碱组成的物质。通过与酸和碱之间的氢离子完全转移的离子键相互作用形成盐晶体。

[0037] 术语“晶体形状”表示构成单晶的基体元素(多面体)。晶体形状由多面体的晶格面的米勒指数描述。

[0038] 术语“结晶习性”表示晶体形态,因此表示固体形态的物理外观。结晶习性的变化是由晶格面的不同生长速率引起的。区分了以下习性[USP, General Chapter<776>

(Optical Microscopy)] :

[0039]

- a)  等轴晶体(equant crystal)是等轴的(如立方体或球体);
- b)  板状(plates)是平的、扁平的晶体并具有类似的幅度和宽度; 比片状厚;
- c)  片状(flakes)是具有类似的幅度和宽度的薄的、平的晶体; 比板状薄;
- d)  刀片状(板条状)是细长的、薄的和刀片样的晶体;
- e)  针状是具有类似的宽度和幅度的针状、薄的和高度细长的晶体;
- f)  柱状是比针状更宽和厚的细长的棱晶形晶体。

[0040] 术语非球状物体如不规则形状的颗粒的“等效球径”(或ESD)是等体积球体的直径。

[0041] 术语“d50值”和“质量中位直径”(或MMD)可互换地使用并表示质量平均粒度,即颗粒的平均等效直径,其被定义为其中总体颗粒的50% (w)具有较大的等效球径,且另外50% (w)具有较小的等效球径的直径。

[0042] 术语“附聚物”表示通过熔合,烧结或生长刚性地集合在一起的原始粒子的集合。聚集体不容易分散。术语“附聚”是指将原始粒子集合在一起形成附聚物的过程。

[0043] 术语“聚集体”表示通过接触彼此松散地附着的原始粒子的集合。聚集体可以容易地分散。术语“聚集”表示原始粒子彼此附着以形成聚集体的过程。

[0044] 术语“无定形形式”表示不具有可辨识的晶格且分子的分子排列缺乏长程有序的固体物质。特别地,无定形表示不显示尖锐的布拉格衍射峰的物质。布拉格定律描述了具有方程“ $2d \cdot \sin(\theta) = n \cdot \lambda$ ”的结晶物质的衍射,其中“d”表示晶体中相邻平面对之间的垂直距离(以埃为单位) (“d间距”),“ θ ”表示布拉格角,“ λ ”表示波长且“n”是整数。当布拉格定律得到满足时,反射光束是在相中并积极地干涉,从而在X射线衍射图中观察到布拉格衍射峰。在除布拉格角以外的入射角时,反射光束异相,发生相消干涉或消除。无定形物质不满足布拉格定律,并且在X射线衍射图中未观察到尖锐的布拉格衍射峰。无定形物质的XRPD图进一步由一个或多个无定形色圈表征。

[0045] 术语“XRPD”表示X射线粉末衍射的分析方法。角度值的重现性在 $20 \pm 0.2^\circ$ 的范围内,更特别是在 $20 \pm 0.1^\circ$ 的范围内。与角度值结合给出的术语“近似地”表示在 $20 \pm 0.2^\circ$ 的范围内,特别是在 $20 \pm 0.1^\circ$ 的范围内的方差。相对XRPD峰强度取决于许多因素,如结构因素,温度因素,结晶度,极化因素,多重性和洛伦兹因素。由于优选的取向效应,相对强度可以从一个测量值到另一个测量值间发生显著变化。根据USP 941 (US Pharmacopoeia, 第37版, 第941通用章),相同物质的两个样品之间的相对强度可能由于“优先取向”效应而显著变化。采用优先取向的各向异性物质将导致诸如模量、强度、延展性、韧性、导电性、热膨胀等性质的各向异性分布,如例如U.F.等人(Texture and Anisotropy: Preferred Orientations in Polycrystals and Their Effect on Materials Properties, Cambridge University Press, 2000)中所述。在XRPD以及拉曼光谱中,优先取向导致强度

分布的变化。优先取向效应对具有相对较大粒径的结晶API而言尤其明显。

[0046] 缩写“FWHM”表示在半数最大时的全宽度,其为在其半高处的峰(例如,在谱中,特别是在XRPD图中出现)的宽度。

[0047] 与X射线衍射图相关的术语“尖锐的布拉格衍射峰”表示满足布拉格定律时观察到的峰。通常,尖锐的布拉格衍射峰的FWHM小于 $0.5^{\circ}2\text{-}\theta$ 。

[0048] 与X射线衍射图相关的术语“无定形色圈”表示无定形物质的X射线粉末衍射图中的大致钟形衍射最大值。无定形色圈的FWHM原则上大于结晶物质峰的FWHM。

[0049] 术语“FTIR”和“IR”表示红外光谱的分析方法。

[0050] 术语“拉曼”表示拉曼光谱的分析方法。结合拉曼位移给出的术语“大约”表示在 $\pm 1\text{cm}^{-1}$ 的范围内的重现性。

[0051] 术语“共焦拉曼显微光谱”(CRM)是指一种分析装置,其中拉曼光谱仪与具有对样品体积进行空间过滤的能力的光学显微镜偶联。CRM允许样品的高倍放大可视化和低至1微米及以下的尺寸的样品体积的拉曼分析(Dieing T.等人(编),Confocal Raman Microscopy, Springer, 2011)。

[0052] 术语“SEM”表示扫描电子显微镜的分析方法。扫描电子显微镜使用高度聚焦的电子束来扫描要成像的样品的表面。当该束电子与样品相互作用时,它们会在样品的表面处提取原子的内部壳的一些电子(二次电子)。这些发射的电子被所谓的二次电子检测器检测。由于其位置与激发电子束的轴线相比与样品成45度的角度,因此可以产生阴影效应。这种阴影效应有助于电子显微镜图像的非常高的局部解剖分辨率。电子显微镜也具有较大视野深度的优点。

[0053] 术语“固态纯度”或“固体形式的纯度”是指定量相分析,其中其它固体形式的结晶度和量使用根据United States Pharmacopoeia General Chapter<941>的XRPD测定和定量。

[0054] 术语“微粉化”是指借助于合适的方法,例如研磨、捣碎或碾磨,将固体物质的粒径减小到小于 $10\mu\text{m}$ 的d50值的过程。

[0055] 术语“环境条件”表示在标准实验室中经历的条件,例如大气压、空气、在 18°C 和 28°C 之间的环境温度、在30% rH和80% rH之间的湿度。

[0056] 术语“吸湿性”描述了固体物质吸附水分的能力。当相对湿度从0% rH升高到90% rH时,给定API的吸湿性的特征在于[欧洲药典-第6版(2008),第5.11章]质量增加:

[0057] 非吸湿的:质量增加 $\Delta m < 0.2\%$;

[0058] 轻微吸湿的:质量增加 $0.2\% \leq \Delta m < 2.0\%$;

[0059] 吸湿的:质量增加 $2.0\% \leq \Delta m < 15.0\%$;

[0060] 极吸湿的:质量增加 $\Delta m \geq 15.0\%$;

[0061] 潮解的:吸收足够的水以形成液体。

[0062] 术语“高效的活性药物成分”(HPAPI)表示这样的活性药物成分,其表现出如以下定义的效能之一:

[0063] 每kg体重 $150\mu\text{g}$ 或低于 $150\mu\text{g}$ 的生物学有效剂量;

[0064] 10mg或低于10mg的治疗日剂量;

[0065] 每 m^3 空气 $10\mu\text{g}$ 或低于 $10\mu\text{g}$ (8小时时间加权平均值)的职业性暴露限制(OEL);或

[0066] ●100μg/日或低于100μg/日(终身暴露)的可接受的每日暴露(ADE)。

[0067] 术语“可接受的每日暴露”(ADE)表示如果个体在等于或低于该剂量暴露时,不太可能引起不良健康事件或不期望的生理学影响的剂量,以达到携带污染物的药物使用的最大预期持续时间,或者为终身使用。

[0068] 根据Burger/Ramberger的“熔化热规则”(或“熔化焓规则”)(A.Burger和R.Ramberger,Mikrochim.Acta,1979,2,259-271),更稳定的多晶型物在单变系统中具有较高的熔点和较高的熔化热。如果化合物的较高熔点的多晶型物具有较低的熔化焓(热),则两种多晶型物是互变的。如果较低熔点的多晶型物具有较低的熔化熵(热),则两种多晶型物可能是单变相关的。如果熔点差大于30℃,则不应考虑此规则。

[0069] 根据Burger/Ramberger的“密度规则”(A.Burger和R.Ramberger,Mikrochim.Acta,1979,2,259-271),更稳定的多晶型物具有较高的密度。特别地,该规则规定,如果多晶型物在环境温度具有比另一多晶型物更低的密度,则可以假设在绝对零度下具有较低密度的形式是不稳定的。

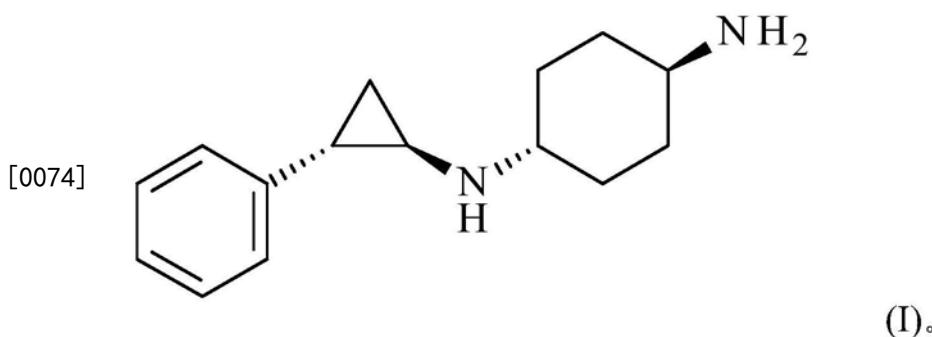
[0070] 本文所用的术语“形式A”表示(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐的结晶无水多晶型形式A。

[0071] 本文所用的术语“形式B”表示(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐的结晶无水多晶型形式B。

[0072] 本文所用的术语“形式C”表示(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐的结晶无水多晶型形式C。

具体实施方式

[0073] 具体而言,本发明涉及式(I)化合物或其盐的新型固体形式,特别是结晶形式



[0075] 式(I)化合物是指(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺[CAS登记号1431304-21-0],反之亦然。

[0076] 特别地,式(I)化合物是指(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺的盐酸盐,反之亦然。

[0077] 最特别地,式(I)化合物是指(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐[CAS登记号1431303-72-8],反之亦然。

[0078] 在本发明的一个具体实施方案中,如上所述的式(I)化合物的固体形式是结晶形式。

[0079] 在本发明的一个具体实施方案中,如上所述的式(I)化合物的固体形式是二盐酸盐。

[0080] 在本发明的一个具体实施方案中,如上所述的式(I)化合物的固体形式以特定的固体形式存在,其纯度为至少90% (w/w),特别是至少95% (w/w),最特别是至少99% (w/w)。

[0081] 形式A

[0082] 无水多晶型形式A(形式A)的(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐已经隐含地公开在WO 2013/057322 (A1)中。

[0083] 如在图11和12中所显示的SEM显微照片中可见的那样,已经发现形式A以小的片状颗粒出现。进一步发现形式A具有轻微的吸湿性。由于不利的粒度和颗粒形状,形式A不是最适合于药品开发。

[0084] 形式A的特征在于图1的XRPD衍射图。

[0085] 形式A的特征在于XRPD衍射图,其包括如表2所示的峰位置处的XRPD峰,特别是在衍射角 2θ 为3.4°、14.6°、20.3°、20.6°、25.0°和25.6°处的XRPD峰。

[0086] 形式A的特征还在于图5的IR谱。

[0087] 形式A的特征还在于如表6所示的IR谱中的特征谱带(cm^{-1})。

[0088] 形式A的特征还在于图7和8的拉曼光谱。

[0089] 形式A的特征还在于如表8所示的拉曼光谱中的特征谱带(cm^{-1})。

[0090] 已经发现,(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐可以以其它不同的结晶变体制备和分离,所述其它结晶变体可通过X-射线粉末衍射图、振动光谱来辨别,并且与先前描述的形式A相比,其显示出有益于API和药物产品开发和给药的令人惊奇但却是相关的优点。

[0091] 除了先前描述的(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐的形式A以外,还发现并表征了两种另外的多晶型无水形式(形式B和形式C)。

[0092] 形式B

[0093] 如果在控制条件下制备,即使没有种晶(例如根据本文所述的方法),也可以获得(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐的形式B。

[0094] 与形式A相比,形式B作为更大的板状颗粒存在,如从图13和14所示的SEM显微照片中可以看出的那样。与形式A相比,形式B的稳定性显著增加。

[0095] 形式B具有轻微的吸湿性,但是在高温或高湿度下,即使在100% rH下,长期孵育期间也观察不到相变。形式A在增加的湿度例如在100% rH下长期储存,不会引起向形式B的相变。

[0096] 形式B在熔化之前在高于210°C时分解。

[0097] 已经发现形式B是最稳定的多晶型物,例如在长期平衡浆料实验中。

[0098] 本发明的一个具体实施方案涉及本文所述的无水多晶型形式B(形式B)的(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐。

[0099] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为14.9°($\pm 0.1^\circ$)处的XRPD峰。

[0100] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为14.9°($\pm 0.2^\circ$)处的XRPD峰。

[0101] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为24.8°($\pm 0.1^\circ$)处的XRPD峰。

[0102] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 24.8° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0103] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 16.0° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0104] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 16.0° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0105] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 和 24.8° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0106] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 和 24.8° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0107] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 和 24.8° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0108] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 和 24.8° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0109] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 20.6° 和 24.8° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0110] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 20.6° 和 24.8° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0111] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 和 24.8° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0112] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 和 24.8° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0113] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 、 24.8° 、 25.7° 和 31.5° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0114] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 、 24.8° 、 25.7° 和 31.5° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0115] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 、 24.8° 、 25.7° 、 31.5° 和 35.9° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0116] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 、 24.8° 、 25.7° 、 31.5° 和 35.9° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0117] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 、 24.8° 、 25.6° 和 31.5° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0118] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 、 24.8° 、 25.6° 和 31.5° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0119] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 、 24.8° 、 25.6° 、 31.5° 和 35.9° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0120] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 、 24.8° 、 25.6° 、 31.5° 和 35.9° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0121] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ

为 14.9° 、 16.0° 、 20.6° 、 24.8° 、 31.5° 和 35.9° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0122] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角20°为14.9°、16.0°、20.6°、24.8°、31.5°和35.9°($\pm 0.1^\circ$)处的XRPD峰。

[0123] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角2θ为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.7° 、 31.5° 和 35.9° ($\pm 0.2^{\circ}$)处的XRPD峰。

[0124] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角2θ为14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.7°、31.5°和35.9°(±0.1°)处的XRPD峰。

[0125] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角2θ为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.6° 、 31.5° 和 35.9° ($\pm 0.2^{\circ}$)处的XRPD峰。

[0126] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.6° 、 31.5° 和 35.9° ($\pm 0.1^\circ$)处的XRPD峰。

[0127] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.7° 、 31.5° 和 35.2° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰

[0128] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.7° 、 31.5° 和 35.2° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0129] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.6° 、 31.5° 和 35.2° ($\pm 0.2^\circ$)处的XRPD峰。

[0130] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.6° 、 31.5° 和 35.2° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0131] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.7° 、 31.5° 和 35.1° ($\pm 0.2^\circ$)处的XRPD峰。

[0132] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.7° 、 31.5° 和 35.1° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0133] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.6° 、 31.5° 和 35.1° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0134] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.8° 、 25.6° 、 31.5° 和 35.1° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0148] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 18.7° 、 19.4° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.4° 、 24.8° 、 25.7° 、 31.5° 、 35.1° 和 35.9° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0149] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 18.7° 、 19.4° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.4° 、 24.8° 、 25.6° 、 31.5° 、 35.1° 和 35.9° ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0150] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在衍射角 2θ 为 14.6° 、 14.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 18.7° 、 19.4° 、 20.6° 、 21.7° 、 24.4° 、 24.8° 、 25.6° 、 31.5° 、 35.1° 和 35.9° ($\pm 0.1^\circ$) 处的XRPD峰。

[0151] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于XRPD衍射图包含在表4、表5、表10和/或表11所示的峰位置 ($\pm 0.2^\circ$) 处的XRPD峰。

[0152] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于图2、图3、图15和/或图16的XRPD衍射图。

[0153] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于图6的IR谱。

[0154] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于如表7所示的IR谱中的特征谱带 (cm^{-1})。

[0155] 如上所述,式(I)化合物是高效的活性药物成分(HPAPI)。因此,预期的日剂量非常低,即<1mg/d。因此,固体形式的药物载量将非常低,例如每100毫克片剂少于1毫克的API。因此,检测在药物组合物中的式(I)化合物的固体形式是需要精密分析技术,例如空间分辨的光谱法如共焦拉曼显微光谱的主要挑战。

[0156] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于在 1225cm^{-1} ($\pm 1\text{cm}^{-1}$) 的拉曼光谱中的特征谱带 (cm^{-1})。

[0157] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于在 1225cm^{-1} 和 745cm^{-1} ($\pm 1\text{cm}^{-1}$) 的拉曼光谱中的特征谱带 (cm^{-1})。

[0158] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于在 1225cm^{-1} 、 745cm^{-1} 、 207cm^{-1} 和 106cm^{-1} ($\pm 1\text{cm}^{-1}$) 的拉曼光谱中的特征谱带 (cm^{-1})。

[0159] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于如表9所示的拉曼光谱中的特征谱带 (cm^{-1})。

[0160] 在本发明的一个具体实施方案中,形式B的特征在于图9和10的拉曼光谱。

[0161] 形式C

[0162] 已发现(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐的形式C是不稳定的高温多晶型物。加热时,形式A在大约 140°C 可逆地转化成形式C。冷却时,形式C在大约 127°C 转化回形式A。当物质加热至 210°C 或以上时,观察到分解。形式A和形式C互变地相关。形式C不能在加热形式B时制备。

[0163] 形式C的特征在于图4的XRPD衍射图。

[0164] 形式C的特征在于XRPD衍射图包含在表3所述的峰位置处的XRPD峰,特别是在衍射角 2θ 为 3.3° 、 14.7° 、 20.3° 、 21.0° 和 24.8° 处的XRPD峰。

[0165] 在本发明的一个具体实施方案中,使用CuK α 辐射源记录XRPD衍射图。

[0166] 表1列出了形式B的相关晶体结构数据。晶格常数、晶胞体积和计算密度均基于环

境温度数据。针对这个目的,使用软件TOPAS 4.0,Bruker AXS,用实验环境条件XRPD参考图精炼从单晶结构分析得到的晶格常数。

[0167] 表1:形式B的单晶结构数据

晶型	形式 B	
固体形式描述	无水物	
测量温度	100 K	
晶体系统	单结晶的	
空间群	P2(1)	
晶胞尺寸:	a	5.1542 Å
	b	51.6258 Å
	c	6.1715 Å
	α	90°
	β	100.804°
	γ	90°
晶胞体积	1613.06 Å ³	
晶胞中的 API 分子	2	
计算密度	1.249 g/cm ³	

[0168]

[0169] 表2、3、4、5、10和11列出了形式A、B和C的主要XRPD峰的XRPD峰位置和相对强度。由于形式B作为较大的晶体出现,优先取向可导致强度分布的变化并因此呈现了四个表(表4、表5、表10和表11)。

[0170] 表2和3:形式A和C的主要XRPD峰的XRPD峰位置和相对强度

表 2	
形式 A	
2θ/°	相对强度/% *
3.4	22.07
6.9	12.75
14.6	28.42
15.2	16.29
15.5	10.42
16.7	13.93
17.1	13.96
17.5	18.36
17.7	16.18
18.5	16.97
19.2	12.05

[0171]

表 3	
形式 C	
2θ/°	相对强度/% *
3.3	100
6.6	26.94
14.1	10.16
14.7	42.78
15.0	28.05
15.6	20.97
16.2	23.62
17.5	22.36
18.3	15.57
18.8	15.39
19.3	12.93

[0172]

19.9	10.82
20.3	29
20.6	24.6
21.0	12.55
21.4	16.52
21.6	16.53
24.0	11.51
24.4	10.08
25.0	100
25.4	11.68
25.6	20.02
30.9	11.39
31.3	18.6
35.4	14.14
35.7	10.77

19.9	27.89
20.3	54.54
21.0	32.46
21.4	23.15
21.8	16.42
22.6	17.05
23.5	22.75
24.0	18.86
24.8	73.21
25.6	23.03
26.2	10.55
26.6	11.14
26.9	10.36
29.2	12.25
29.6	11.13
31.2	17.6
35.2	18.67
35.4	16.15

[0173] *相对强度可以从一个测量值显著变化到另一个测量值。

[0174] 表4、5、10和11:形式B的主要XRPD峰的XRPD峰位置和相对强度

[0175]

表 4 形式 B	
2θ/°	相对强度/%*
3.4	59.9
6.8	22.7
10.2	11.9
13.6	11.4
14.6	23.4
14.9	77.2
15.4	17.6
16.1	49.1
16.8	16.1
17.5	12.5
17.7	28.9
18.1	14.2
18.5	10.3
18.7	21.1
18.9	10.4
19.4	20.1
19.9	11.0
20.2	11.3
20.6	69.6
20.8	12.0
21.1	22.2
21.7	35.3

表 5 形式 B	
2θ/°	相对强度/%*
3.4	2.9
14.6	11.3
14.9	38.0
15.4	4.0
16.0	8.0
16.8	2.4
17.5	3.9
17.7	13.9
18.1	4.1
18.7	4.7
19.4	2.9
20.2	2.0
20.6	54.0
20.8	3.3
21.2	3.3
21.6	11.0
23.8	2.2
24.4	2.7
24.8	100.0
25.2	3.1
25.6	21.7
29.3	4.2

表 10 形式 B	
2θ/°	相对强度/%*
14.6	10.6
14.9	27.8
15.4	3.9
16.0	7.2
16.8	3.2
17.5	4.0
17.7	9.7
18.1	4.5
18.7	5.5
19.4	4.1
20.6	58.0
20.8	3.3
21.2	2.6
21.6	11.9
24.8	100.0
25.2	3.2
25.6	10.2
29.3	4.2
29.5	4.0
29.7	3.7
31.3	3.2
31.5	26.9

表 11 形式 B	
2θ/°	相对强度/%*
3.4	5.7
14.6	13.7
14.9	61.3
15.4	7.4
16.0	16.2
16.8	4.4
17.5	4.6
17.7	21.0
18.1	6.9
18.7	8.0
19.4	7.4
20.6	57.0
20.8	4.6
21.1	5.7
21.6	18.2
23.0	3.8
23.8	5.0
24.4	8.9
24.8	100.0
25.2	3.8
25.7	25.2
29.3	4.4

[0176]	22.1	12.0	29.5	3.8	31.7	2.8	29.5	3.9
	23.0	11.2	29.7	4.0	32.0	3.1	29.7	4.9
	23.8	30.9	31.3	3.1	35.1	12.0	30.4	2.5
	23.9	11.4	31.5	22.8	35.3	3.8	30.5	2.5
	24.4	49.1	31.7	3.4	35.6	8.9	31.3	3.1
	24.8	100.0	32.0	4.5	35.9	7.5	31.5	22.2
	25.2	13.2	35.2	10.5	37.0	2.9	31.7	4.0
	25.7	45.5	35.3	4.5	37.2	3.3	32.0	5.3
	27.9	10.9	35.6	8.8	37.9	2.0	35.1	12.3
	30.4	12.1	35.9	8.3			35.3	4.6
	31.2	10.4	37.1	2.6			35.6	8.8
	31.5	31.3	37.2	2.6			35.9	11.3
	35.2	13.8					36.6	2.5
	35.6	12.7					37.1	3.1
	35.9	19.4					37.2	3.4
							37.9	2.6

[0177] *相对强度可以从一个测量值显著变化到另一个测量值。

[0178] 表6列出了形式A的IR谱中的特征谱带(cm^{-1}) (误差为 $\pm 1\text{cm}^{-1}$)。在末端具有N的加下划线的峰是由于Nujol研糊剂所致。

[0179] 表7列出了形式B的IR谱中的特征谱带(cm^{-1}) (误差为 $\pm 1\text{cm}^{-1}$)。在末端具有N的加下划线的峰是由于Nujol研糊剂所致。

[0180] 表6:形式A的IR谱中的特征谱带

形式A					
波数(cm^{-1})	强度(%传输)	波数(cm^{-1})	强度(%传输)	波数(cm^{-1})	强度(%传输)
2924N	0	1500	74	1047	84
2853N	4	1466	30	932	90
2692	27	1392	80	912	86
2571	40	1377N	64	881	91
2479	56	1310	89	831	92
2434	51	1208	93	771	92
2044	72	1153	92	752	76
1612	58	1124	87	747	74
1531	65	1111	91	734	86
1517	63	1081	75	691	61

[0182] 表7:形式B的IR谱中的特征谱带

形式B					
波数(cm^{-1})	强度(%传输)	波数(cm^{-1})	强度(%传输)	波数(cm^{-1})	强度(%传输)
2924N	0	1530	80	952	86
2853N	7	1517	50	935	81
2689	21	1500	76	924	85
2656	28	1466	27	912	77
2568	35	1392	79	881	79
2516	53	1377N	69	834	84
2476	47	1208	88	762	72
2434	39	1124	79	756	62

[0184]	2081	85	1111	82	744	68
	2045	59	1080	72	690	48
	1611	54	1044	78		
	1590	72	1028	85		

[0185] 表8列出了形式A的拉曼光谱中的特征谱带(cm^{-1}) (误差为 $\pm 1\text{cm}^{-1}$) 并且表9列出了形式B的拉曼光谱中的特征谱带(cm^{-1}) (误差为 $\pm 1\text{cm}^{-1}$)。

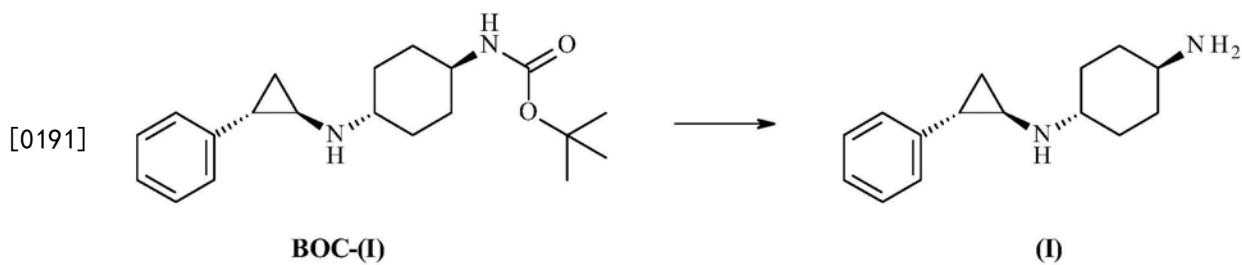
[0186] 表8:形式A的拉曼光谱中的特征谱带

形式 A					
波数位移 (cm^{-1})	强度 (任意单位)	波数位移 (cm^{-1})	强度 (任意单位)	波数位移 (cm^{-1})	强度 (任意单位)
3083	0.052	1392	0.045	833	0.034
3055	0.155	1376	0.083	790	0.144
3011	0.099	1311	0.046	772	0.042
2951	0.248	1263	0.081	757	0.047
2934	0.155	1234	0.055	734	0.034
2911	0.195	1220	0.071	620	0.061
2880	0.150	1208	0.088	498	0.094
2868	0.149	1186	0.053	449	0.054
2744	0.044	1159	0.040	389	0.050
2572	0.026	1078	0.037	356	0.044
1606	0.145	1042	0.125	281	0.043
1584	0.045	1003	0.206	204	0.072
1502	0.025	956	0.028	174	0.084
1487	0.067	933	0.034	100	0.469
1471	0.036	915	0.038	60	0.487
1446	0.082	882	0.037		

[0188] 表9:形式B的拉曼光谱中的特征谱带

形式 B					
波数位移 (cm^{-1})	强度 (任意单位)	波数位移 (cm^{-1})	强度 (任意单位)	波数位移 (cm^{-1})	强度 (任意单位)
3089	0.032	1446	0.041	757	0.024
3069	0.053	1377	0.040	745	0.026
3053	0.126	1312	0.024	619	0.031
3040	0.059	1262	0.050	497	0.049
3013	0.072	1225	0.062	477	0.039
2952	0.133	1209	0.042	448	0.037
2935	0.081	1180	0.032	387	0.033
2910	0.099	1155	0.030	277	0.030
2881	0.077	1073	0.025	207	0.041
2867	0.079	1041	0.094	140	0.091
1606	0.095	1003	0.136	106	0.240
1583	0.024	914	0.027	77	0.299
1501	0.017	881	0.037	58	0.384
1487	0.032	831	0.031		
1473	0.023	791	0.068		

[0190] 本发明还涉及制备如上所定义的式(I)化合物的固体形式的方法,包括对相应于((反式)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的式BOC-(I)化合物,即BOC-保护的式(I)化合物进行脱保护。



[0192] 本发明的另一个实施方案涉及制备如上定义的式(I)化合物的形式B的方法,其包括以下反应步骤:

[0193] a) 将式BOC-(I)化合物溶解在溶剂中;

[0194] b) 加入HCl溶液;

[0195] c) 在升高的温度加入水;

[0196] d) 通过逐渐降低温度使产物结晶。

[0197] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤a)中的溶剂是C₁₋₇醇,特别是1-丙醇。

[0198] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤a)在环境温度进行。

[0199] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤b)的溶液是水溶液。

[0200] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤b)的溶液是包含浓度为5% m/m至40% m/m,更特别是浓度为10% m/m至35% m/m,最特别是浓度为20% m/m至30% m/m的HCl的水溶液。

[0201] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤b)中加入过量的HCl。

[0202] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤b)中加入2至20当量的HCl,更特别地加入10至15当量的HCl。

[0203] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤b)在环境温度进行。

[0204] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤b)之后搅拌,特别是在30°C至50°C,更特别是在40°C搅拌。

[0205] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤b)之后通过蒸发浓缩溶剂。

[0206] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤c)中加入至少5当量的水,特别是10-50当量的水,更特别是15-20当量的水,最特别是16-17当量的水。

[0207] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤c)中分步特别是逐滴加入水。

[0208] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤c)在高于50°C的温度,特别是在50°C至90°C,更特别是在60°C至90°C的温度,甚至更特别地在75°C至90°C,最特别是在75°C至85°C进行。

[0209] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤c)之后将悬浮液搅拌直至溶解。

[0210] 在本发明的一个具体实施方案中,将步骤d)中的温度降低至-20°C和环境温度之间的最终温度,特别是在-20°C和10°C之间的最终温度,最特别地是在-10°C至0°C之间的最终温度。

[0211] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤d)中的温度以1至100°C/h,特别是5至20°C/h,最特别是10°C/h的速率降低。

[0212] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤d)之后过滤。

[0213] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤d)之后过滤和淋洗,特别是通过在低于0°C的温度用步骤a)的溶剂淋洗。

[0214] 本发明的另一个实施方案涉及制备如上定义的式(I)化合物的固体形式的方法,包括以下反应步骤:

[0215] e) 将式BOC-(I)化合物溶解在1-丙醇中;

[0216] f) 加入HCl在1-丙醇中的溶液;

[0217] g) 物理分离析出物。

[0218] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤e)在环境温度进行。

[0219] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤f)的溶液包含浓度为5% m/m至40% m/m,更特别是浓度为10% m/m至35% m/m,最特别是浓度为10% m/m至20% m/m的HCl。

[0220] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤f)中加入2至20当量的HCl,更特别是10至15当量的HCl。

[0221] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤f)在环境温度进行。

[0222] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤f)之后搅拌,特别是在30°C至50°C,更特别是在40°C搅拌。

[0223] 在本发明的一个具体实施方案中,步骤g)中的物理分离是过滤。

[0224] 在本发明的一个具体实施方案中,在步骤g)之后,在低于0°C的温度用1-丙醇淋洗。

[0225] 另一个实施方案提供药物组合物或药物,其包含本文所述的式(I)化合物的固体形式,优选本文所述的形式B和药用赋形剂,以及使用如本文所述的式(I)化合物的固体形式,优选形式B制备这样的组合物和药物的方法。

[0226] 组合物以符合良好医学实践的方式配制、给药和施用。在这种情况下考虑的因素包括正在治疗的特定病症、正在治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床状况、病症的原因、药物的递送部位、给药方法、给药方案,以及医生已知的其它因素。

[0227] 本文所述的式(I)化合物的固体形式可以通过任何合适的方式给药,包括口服、局部(包括含服和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,且如果需要进行局部治疗的话,病灶内施用。胃肠外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0228] 如本文所述的式(I)化合物的固体形式可以以任何方便的给药形式给予,例如片剂、粉剂、胶囊、溶液、分散体、悬浮液、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。这样的组合物可以包括药物制剂中常规的组分,例如稀释剂、载体、pH调节剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂、抗氧化剂和其它活性剂。它们还可以包含其它治疗上有价值的物质。

[0229] 通过将本文所述的式(I)化合物的固体形式和药用赋形剂混合来制备典型的制剂。合适的赋形剂是本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel H.C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams&Wilkins, Philadelphia; Gennaro A.R.等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams&Wilkins, Philadelphia; 和Rowe R.C, Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago中详细描述。制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味

剂、稀释剂和其它已知的添加剂以提供药物的优雅外观(即,本发明的化合物或其药物组合物)或有助于制造药物产品(即药物)。

[0230] 可以给药的本文所述的式(I)化合物的固体形式的剂量可以在宽范围内变化,并且当然在每种特定情况下都适合于个体要求。

[0231] 如上所述,式(I)化合物是高效的活性药物成分(HPAPI)。因此,预期的日剂量非常低,即低于每天10mg。因此,固体形式的药物载量也将非常低,即每100毫克片剂小于10mg的API。

[0232] 通常,在口服给药的情况下,每人约0.01至10mg的如本文所述的式(I)化合物的固体形式的日剂量应当是适当的,尽管当需要时也可以超过上述上限。

[0233] 合适的口服剂型的实例是包含约0.01mg至10mg本文所述的式(I)化合物的固体形式与约90至30mg无水乳糖、约5至40mg交联羧甲基纤维素钠、约5至30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和约1-10mg硬脂酸镁的混合物的片剂。首先将粉末状的成分混合在一起,然后与PVP溶液混合。可以将所得组合物干燥、造粒、与硬脂酸镁混合,并使用常规设备压制成片剂形式。

[0234] 气雾剂制剂的一个实例可以通过将本文所述的式(I)化合物的固体形式例如0.1至100mg溶解在合适的缓冲溶液例如磷酸盐缓冲液中,如果需要的话加入等张剂例如盐如氯化钠来制备。可以将溶液过滤,例如使用0.2微米过滤器去除杂质和污染物。

[0235] 本文所述的式(I)化合物的固体形式具有有价值的药理学性质,并且已经被发现是赖氨酸特异性脱甲基酶-1(LSD1)的抑制剂。因此,本发明的式(I)化合物的固体形式可以单独使用或与其它药物组合用于治疗或预防与LSD1相关的疾病或由LSD1抑制剂调节的疾病。这些疾病包括但不限于癌症,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌、白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。

[0236] 特别地,本发明的式(I)化合物的固体形式因此可单独使用或与其它药物组合用于治疗或预防血癌或肺癌,更特别地是急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性嗜中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、毛细胞白血病、小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0237] 本发明的一个具体实施方案还涉及药物组合物,其包含本文所述的式(I)化合物的固体形式和至少一种药用赋形剂。

[0238] 本发明的一个具体实施方案还涉及包含本文所述的形式B的式(I)化合物和至少一种药用赋形剂的药物组合物。

[0239] 本发明的一个具体实施方案还涉及如本文所述的式(I)化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B,其用作治疗活性物质。

[0240] 本发明的一个具体实施方案还涉及如本文所述的式(I)化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B,其用于治疗或预防与LSD1相关或由LSD1抑制剂调节的疾病。

[0241] 本发明的一个具体实施方案还涉及如本文所述的式(I)化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B,其用于治疗或预防癌症,特别是用于治疗或预防乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌、白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。

[0242] 本发明的一个具体实施方案包含如本文所述的式(I)化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B,其用于治疗或预防血癌或肺癌,特别是急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨

髓性白血病 (CML)、慢性嗜中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性成淋巴细胞性白血病 (ALL)、毛细胞白血病、小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC)。

[0243] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于治疗或预防与LSD1相关或由LSD1抑制剂调节的疾病的方法,该方法包括向人或动物给予如本文所述的式 (I) 化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B。

[0244] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于治疗或预防癌症,特别是用于治疗或预防乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌、白血病、淋巴瘤和骨髓瘤的方法,该方法包括向人或动物给予如本文所述的式 (I) 化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B。

[0245] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于治疗或预防血癌或肺癌,特别是用于治疗或预防急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性嗜中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性成淋巴细胞性白血病 (ALL)、毛细胞白血病、小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC) 的方法,该方法包括向人或动物给予如本文所述的式 (I) 化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B。

[0246] 本发明还包括如本文所述的式 (I) 化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B用于治疗或预防与LSD1相关或由LSD1抑制剂调节的疾病的用途。

[0247] 本发明还包括如本文所述的式 (I) 化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B用于治疗或预防癌症,特别是用于治疗或预防乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌、白血病、淋巴瘤和骨髓瘤的用途。

[0248] 本发明还包括如本文所述的式 (I) 化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B用于治疗或预防血癌或肺癌,特别是用于治疗或预防急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性嗜中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性成淋巴细胞性白血病 (ALL)、毛细胞白血病、小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC) 的用途。

[0249] 本发明还涉及如本文所述的式 (I) 化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B在制备用于治疗或预防与LSD1相关或由LSD1抑制剂调节的疾病的药物中的用途。

[0250] 本发明还涉及如本文所述的式 (I) 化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B在制备用于治疗或预防癌症,特别是用于治疗或预防乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌、白血病、淋巴瘤和骨髓瘤的药物中的用途。这样的药物包含上述的式 (I) 化合物的固体形式。

[0251] 本发明还涉及如本文所述的式 (I) 化合物的固体形式,优选如本文所述的形式B在制备用于治疗或预防血癌或肺癌,特别是用于治疗或预防急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性嗜中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性成淋巴细胞性白血病 (ALL)、毛细胞白血病、小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC) 的药物中的用途。

[0252] 治疗或预防血癌是本发明的一个具体实施方案。

[0253] 治疗或预防白血病,特别是急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性嗜中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性

成淋巴细胞性白血病(ALL)和毛细胞白血病是本发明的具体实施方案。

[0254] 治疗或预防急性骨髓性白血病(AML)是本发明的一个具体实施方案。

[0255] 治疗或预防肺癌是本发明的一个具体实施方案。

[0256] 治疗或预防小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)是本发明的具体实施方案。

[0257] 治疗或预防小细胞肺癌(SCLC)是本发明的一个具体实施方案。

附图说明

[0258] 图1:形式A的XRPD图。

[0259] 图2:形式B的XRPD图。

[0260] 图3:形式B的XRPD图。

[0261] 图4:形式C的XRPD图。

[0262] 图5:形式A的FTIR Nujol谱。

[0263] 图6:形式B的FTIR Nujol谱。

[0264] 图7:形式A的FT-拉曼光谱(x轴的单位是拉曼波数位移(cm^{-1}),y轴上的单位是任意强度单位)。

[0265] 图8:形式A的FT-拉曼光谱的指纹区域(x轴的单位是拉曼波数位移(cm^{-1}),y轴上的单位是任意强度单位)。

[0266] 图9:形式B的FT-拉曼光谱(x轴的单位是拉曼波数位移(cm^{-1}),y轴上的单位是任意强度单位)。

[0267] 图10:形式B的FT-拉曼光谱的指纹区域(x轴的单位是拉曼波数位移(cm^{-1}),y轴上的单位是任意强度单位)。

[0268] 图11:形式A的颗粒的SEM显微照片(二次电子检测器,高电压3.00kV,工作距离7.8mm,放大50x)。

[0269] 图12:形式A的颗粒的SEM显微照片(二次电子检测器,高电压3.00kV,工作距离7.7mm,放大200x)。

[0270] 图13:形式B的颗粒的SEM显微照片(二次电子检测器,高电压3.00kV,工作距离7.4mm,放大50x)。

[0271] 图14:形式B的颗粒的SEM显微照片(二次电子检测器,高电压3.00kV,工作距离7.4mm,放大200x)。

[0272] 图15:形式B的XRPD图。

[0273] 图16:形式B的XRPD图。

[0274] 分析方法

[0275] X射线粉末衍射

[0276] 使用STOE STADI P衍射仪(Cu $\text{K}\alpha$ 放射源,初级Ge单色仪,位置敏感条带检测器(Mythen IK),角度范围 3° 至 $42^\circ 2\theta$, $0.5^\circ 2\theta$ 检测器步宽,每步测量时间20s),在传输几何中在环境条件下记录XRPD图。制备样品并在不进一步处理(例如研磨或筛分)物质的情况下分析。

[0277] 温度控制的X射线粉末衍射

[0278] 对于温度控制的XRPD测量,将样品(不进行进一步处理(例如研磨或筛分))放置在1mm直径的石英玻璃毛细管中并密封。使用NiCr/Ni-热元件,以5°C/分钟的升温速率,每5°C温度步长,每步30分钟测量时间,用STOE高/低温延伸(温度范围为-50°C至300°C)进行测量。

[0279] 单晶结构分析

[0280] 对于单晶结构分析,将单晶样品安装在测角仪上的尼龙环中并在环境条件下测量。可选择地,在测量期间将晶体在氮气流中冷却。数据在Oxford Diffraction的GEMINI R Ultra衍射仪上收集。使用1.54 Å波长的Cu辐射进行数据采集。数据使用Oxford Diffraction CRYSTALIS软件进行处理。晶体结构用标准晶体学软件解析和精细化。在这种情况下,使用来自Bruker AXS (Karlsruhe)的程序She1XTL。

[0281] 拉曼光谱

[0282] 用配备有NdYAG 1064nm激光和液氮冷却的锗检测器的Bruker MultiRam FT-拉曼光谱仪在4000-50cm⁻¹的光谱范围内收集FT-拉曼光谱。激光功率为约400mW,使用2cm⁻¹分辨率并共加入2048次扫描。所使用的变迹法(apodization)是Blackman-Harris 4-Term。样品在玻璃小瓶中运行。

[0283] 拉曼光谱以x轴上的拉曼波数位移(来自激光激发波数)对y轴上的任意强度呈现。强度值将随仪器而异,但是无论使用哪种拉曼光谱仪,通常强的拉曼峰将保持强度。使用Thermo Scientific Omnic v8.3.103进行峰值检出(峰位置选择设置不包含任何小数位)。

[0284] 红外光谱

[0285] 使用ThermoNicolet 6700FTIR光谱仪收集Nujol mull FTIR谱。将样品制备成两个氯化钠板之间的由约5mg样品和约5mg Nujol(矿物油)组成的Nujol悬浮液的薄膜。

[0286] 光谱范围在4000cm⁻¹和650cm⁻¹之间,分辨率2cm⁻¹并收集至少300个共同添加的扫描。使用Happ-Genzel变迹法。将光谱转换为吸光度,然后使用10点进行线性基线校正。用于执行该基线校正的软件是Thermo Scientific Omnic v8.3.103。还使用Thermo Scientific Omnic v8.3.103进行峰值检出(峰位置选择设置不包含任何小数位)。

[0287] 扫描电子显微镜

[0288] 扫描电子显微镜图像已经在Sigma VP (Zeiss, Oberkochen, Germany)系统上获得。在高真空下的二次电子检测器用于3kV加速度张力的图像采集。应用平均每帧17次扫描的线以减少图像中的噪声,导致每个图像的完全采集时间为44.6秒。

[0289] 为了使样品具有良好的传导率,其使用Cressington 108自动溅射法通过金溅射制备。将参数设定为120秒的溅射,在0.1巴的氩气流下,电流强度30mA。

[0290] 实施例

[0291] 提供以下实施例1-7用于示例说明本发明。它们不应被认为是限制本发明的范围,而只是作为其代表。

[0292] 实施例1:无水多晶型形式A(形式A)的结晶(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐的制备

[0293] 形式A的这种制造方法对应于WO 2013/057322 (A1) 第158页的实施例5所述的操作。

[0294] ((反式)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯,即BOC-保

护的式(I)化合物,如WO 2013/057322 (A1)的实施例4的步骤2中所述获得。在10℃向((反式)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.48mmol)于1,4二噁烷(2mL)中的溶液中逐滴加入HCl于1,4二噁烷(2mL)中的溶液并在室温搅拌16h。完全蒸发溶剂后,将固体与乙醚搅拌,过滤并干燥,得到形式A的((反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐(95mg,50.8%),为米色固体。

[0295] 实施例2:形式A的制备

[0296] 形式A的这种制造方法对应于如WO 2013/057322 (A1) 第158页的实施例5所述的替代操作。

[0297] 在室温(22-25℃)向(1R,2S)-2-苯基环丙胺(0.752g 5.64mmol)于甲醇(10ml)中的充分搅拌的溶液中加入分子筛(1.0g),随后加入在10℃的4-氧化环己基氨基甲酸叔丁酯(1.07g,5.0mmol)并搅拌5min。在0-5℃向反应混合物中加入乙酸(0.028ml,0.5mmol)并在室温搅拌3h。将反应混合物冷却至-25至-30℃,并在相同温度分批加入硼氢化钠(0.229g,6.02mmol)。将反应混合物搅拌3h,使反应温度升至室温。

[0298] 通过薄层色谱(TLC)(乙酸乙酯(EtOAc)/己烷8:2)监测反应进程。反应完成后,无机物通过硅藻土滤出。将滤液蒸发,并将粗残余物吸收于水(20ml)和二氯甲烷(DCM)(20ml)混合物中,并用5%NaOH水溶液碱化(直到pH 10)。分离DCM层,并且水层用DCM(20ml)再萃取。将合并的有机萃取液用水(20ml)和10%盐水溶液(20ml)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并完全蒸发。通过在室温在2%EtOAc的己烷溶液中搅拌2h,将粗产物纯化,得到4-((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯,为米色固体(0.90g,54%)。

[0299] 向在10-15℃的4-((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯,即BOC-保护的式(I)化合物(0.8g,2.42mmol)于1,4二噁烷(10mL)中的充分搅拌的溶液中缓慢加入15%HCl于1,4二噁烷(8ml)中的溶液,并在室温搅拌20h。通过HPLC监测反应进程。反应完成后,减压除去溶剂。将残余物悬浮于二异丙醚(15ml)中,并在室温搅拌1小时,过滤并真空干燥。通过在室温在二异丙醚(15ml)中搅拌2h进一步纯化粗产物。滤出固体,得到形式A的((反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐(0.57g,77%)(通过银量滴定法确定存在二盐酸盐形式),为米色固体。

[0300] 实施例3:形式A的制备

[0301] 在1.5L双层夹套反应器中,在氮气气氛下,在环境温度,将((反式)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯,即BOC-保护的式(I)化合物(50g,151mmol,1当量)用1-丙醇(600g,750mL)溶解。向澄清溶液中加入11.46% -m/m盐酸于1-丙醇(289g,908mmol,6当量)中的溶液。将所得悬浮液在40℃搅拌过夜。

[0302] 通过过滤分离产物,并在50℃/10毫巴干燥过夜。

[0303] 实施例4:无水多晶型形式B(形式B)的结晶((反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐的制备

[0304] 在环境温度将5.0g((反式)-4-(((1R,2S)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯,即BOC-保护的式(I)化合物溶于60g 1-丙醇。向该溶液中加入26.5g 25% -m/m HCl水溶液(12当量的HCl)。将所得白色悬浮液加热至40℃并搅拌18h。然后将悬浮液加热至85℃并向白色悬浮液中加入4.5g水。大约60min后,所有颗粒都溶解。将澄清溶液在85℃再搅拌30分钟,然后以10℃/h冷却至-5℃(570分钟内)。在-5℃搅拌至少1h后,通过过滤分离晶

体,并用48g冷的(-5°C)1-丙醇淋洗。将湿产物在50°C干燥至重量不变,得到3.86g(84%)形式B,为白色粉末。

[0305] 实施例5:形式B的制备

[0306] 将0.46g形式A溶于250mL水中。通过施加真空(700-800毫巴),在60°C将空气鼓泡通过无色溶液(使用过滤玻璃料)1小时。然后,将水在60°C,150-50毫巴蒸发2小时。得到的白色晶体B在60°C,5-8毫巴干燥16小时。

[0307] 实施例6:形式B的制备

[0308] 将约350mg形式A溶于6mL水中。将溶液用干冰快速冷冻并升华48小时。得到形式B,为无色蓬松粉末。

[0309] 实施例7:无水多晶型形式C(形式C)的结晶(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐的制备

[0310] 通过将形式A加热至约140°C来制备形式C。观察到低于大约127°C,形式C重新转化成形式A。观察到高于210°C的分解。

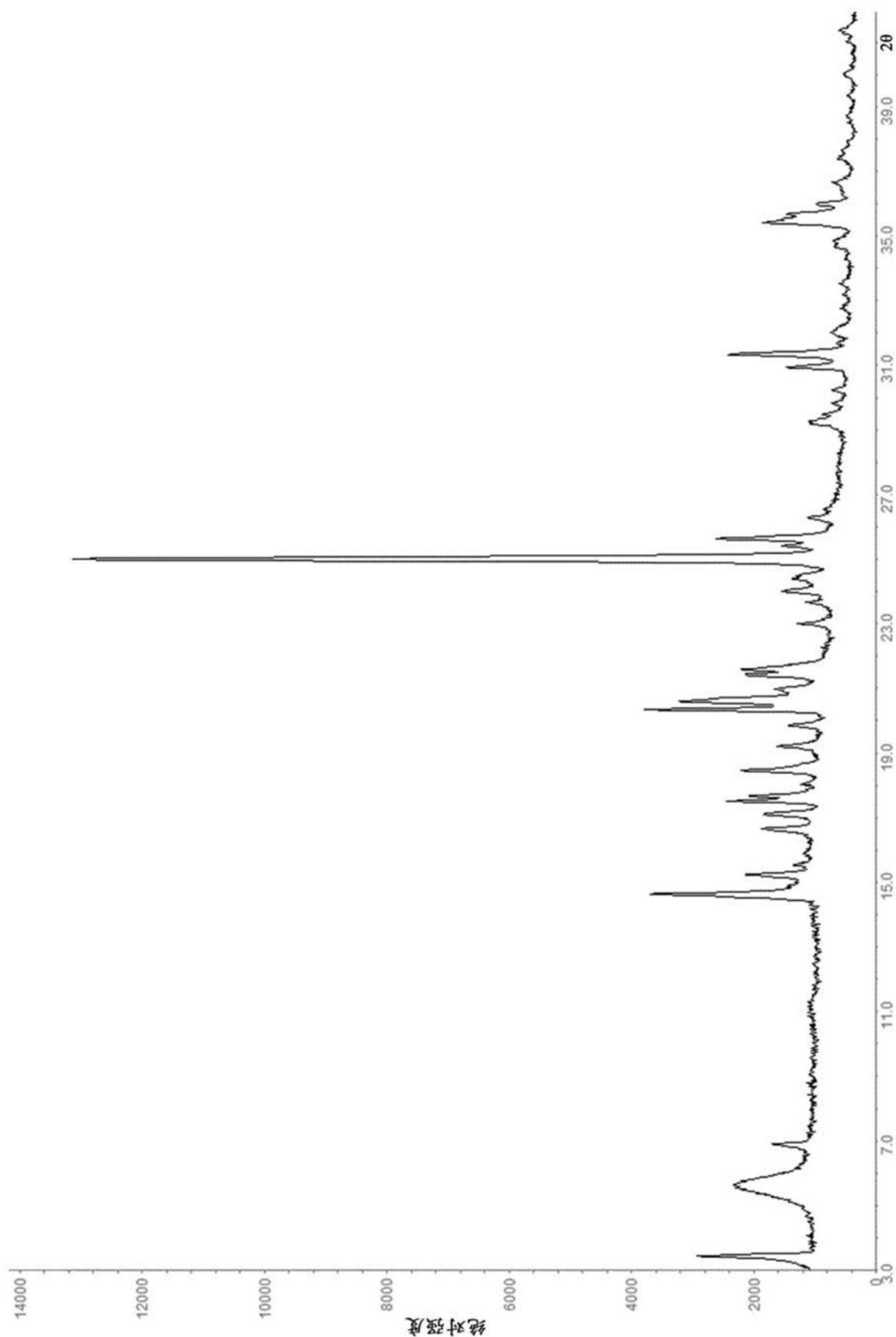


图1

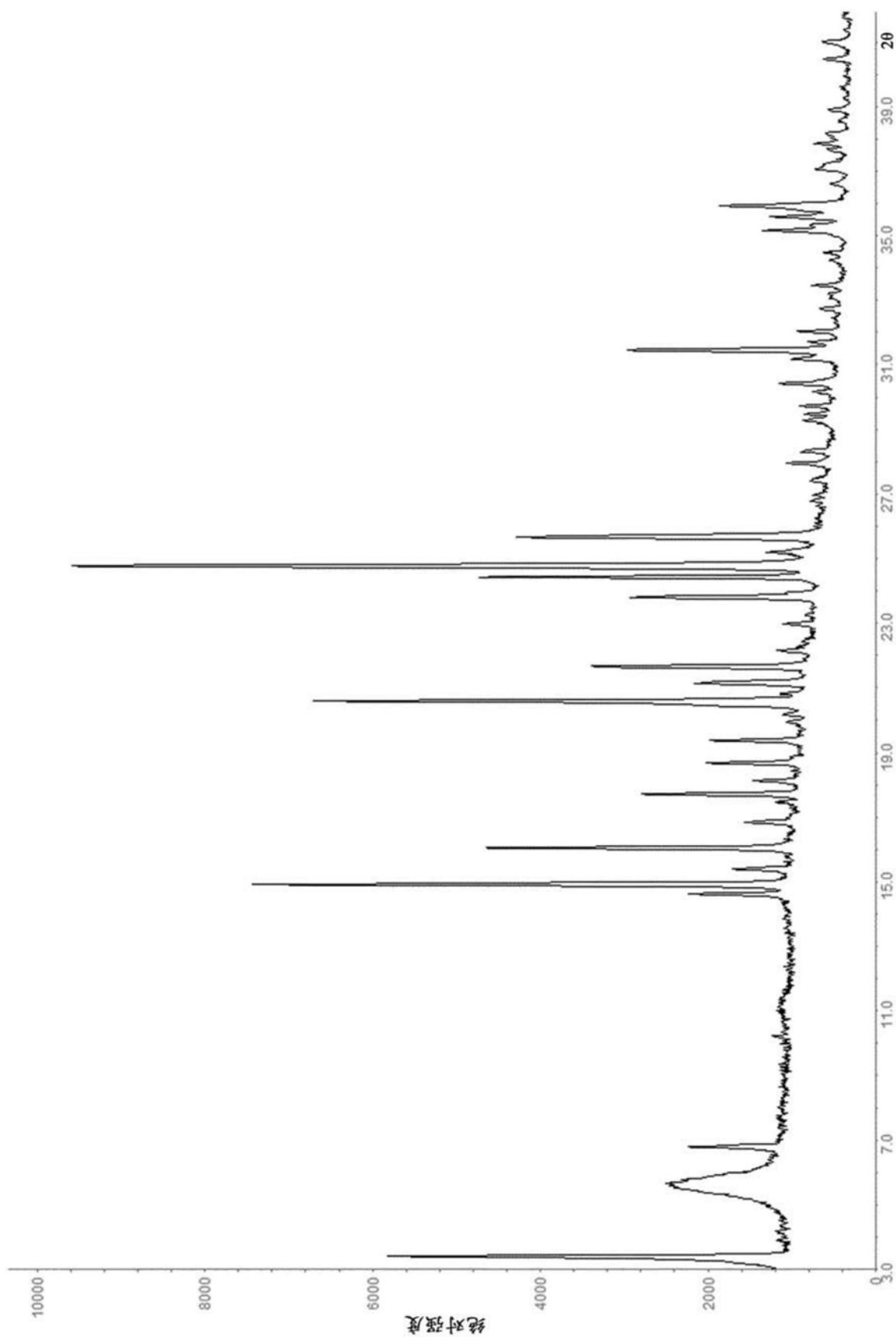


图2

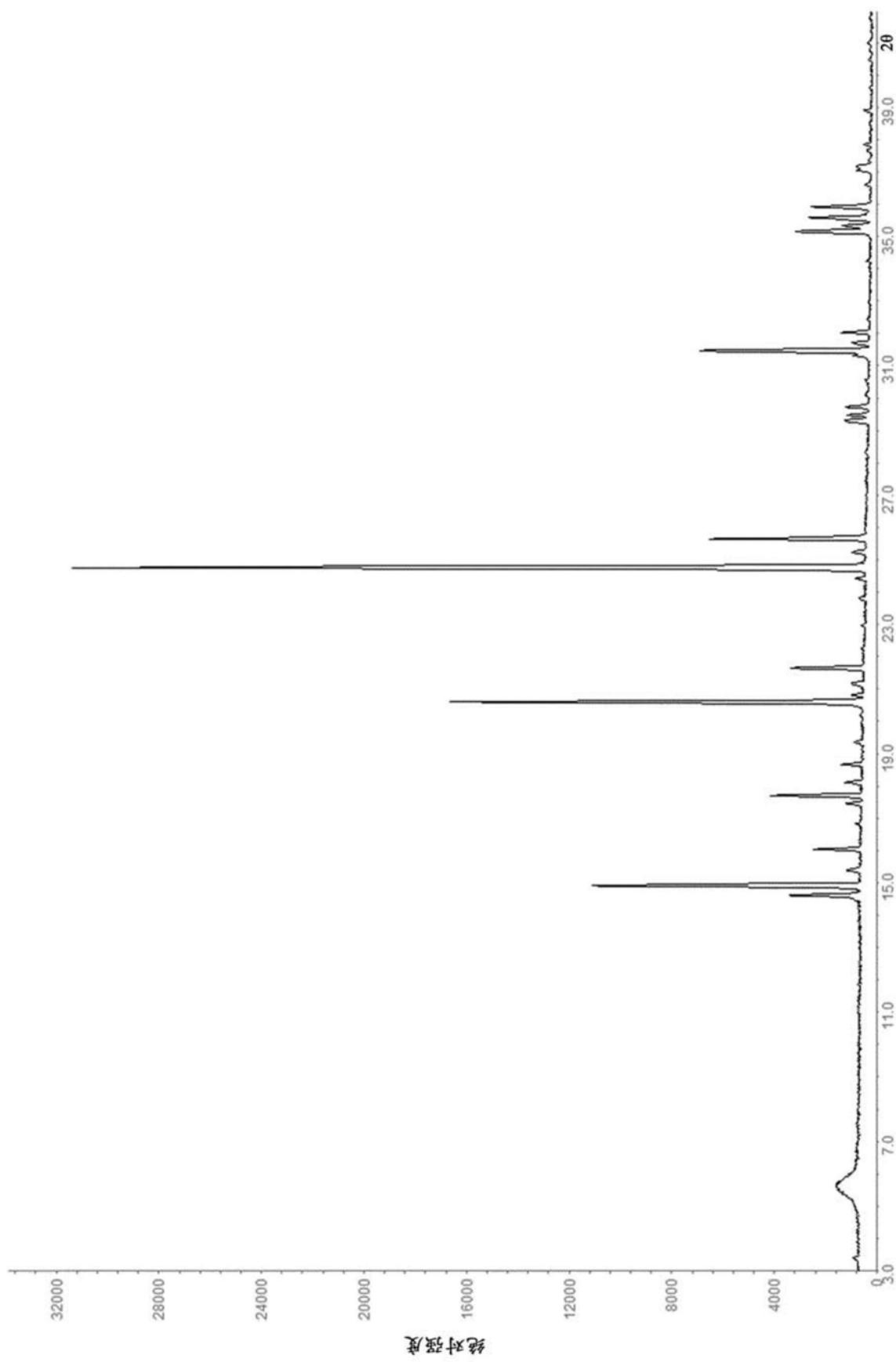


图3

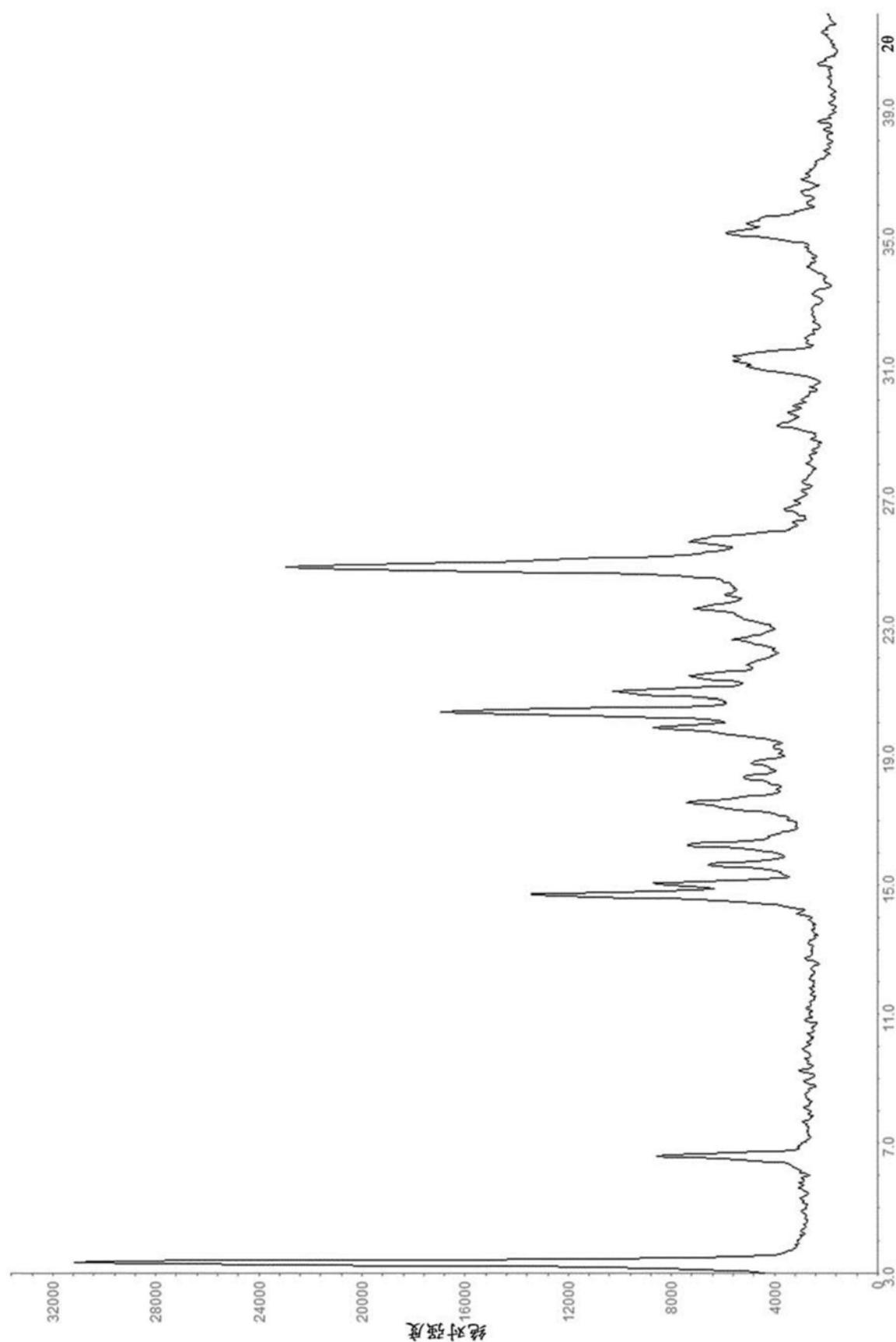


图4

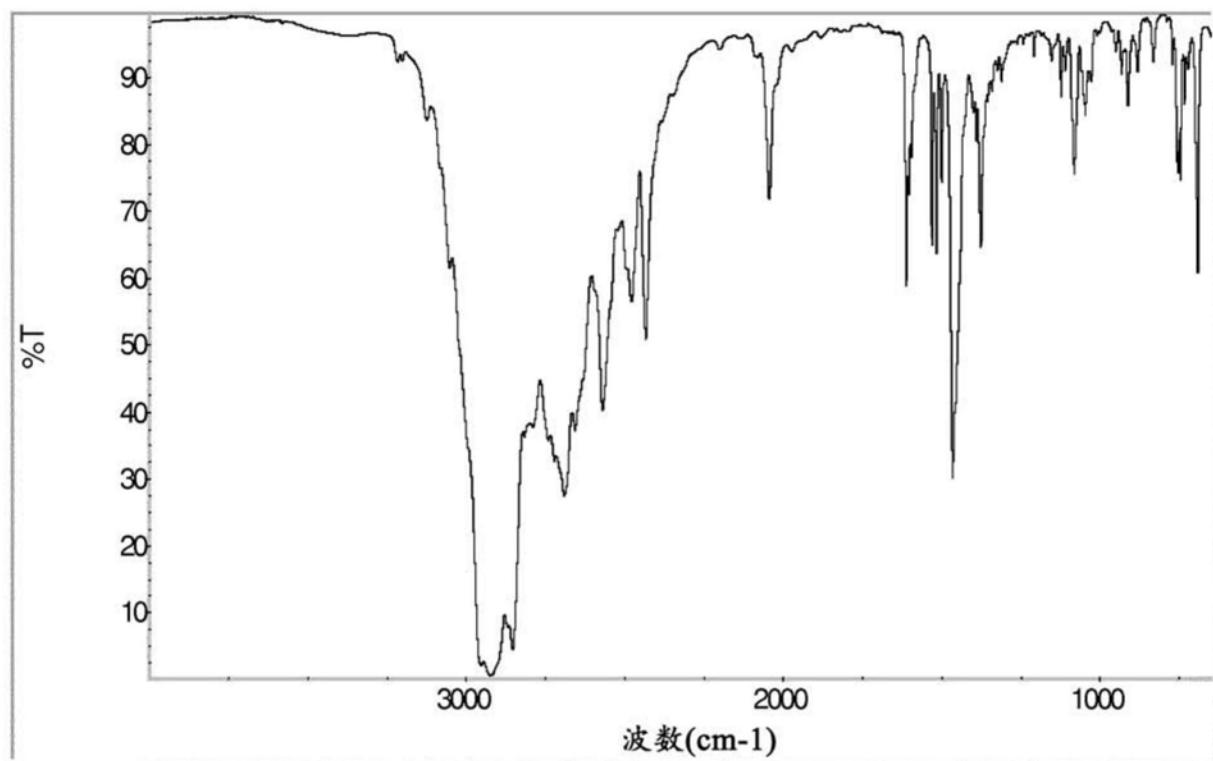


图5

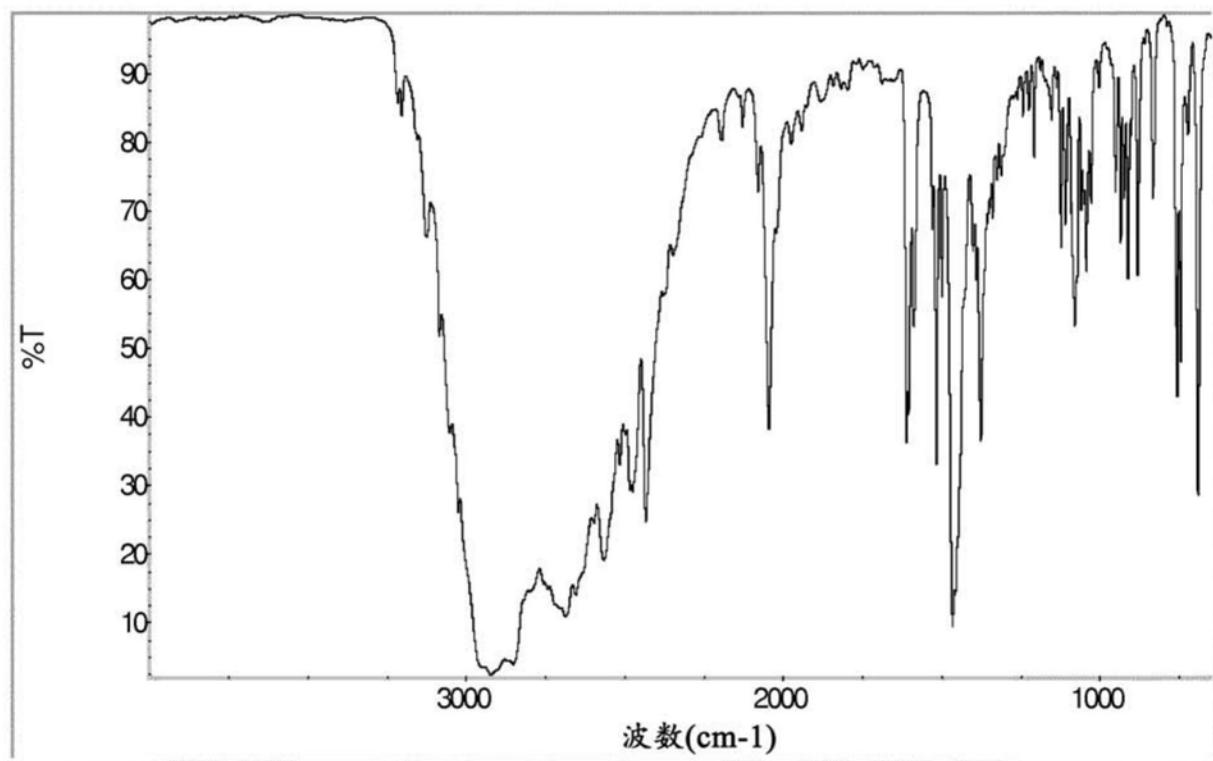


图6

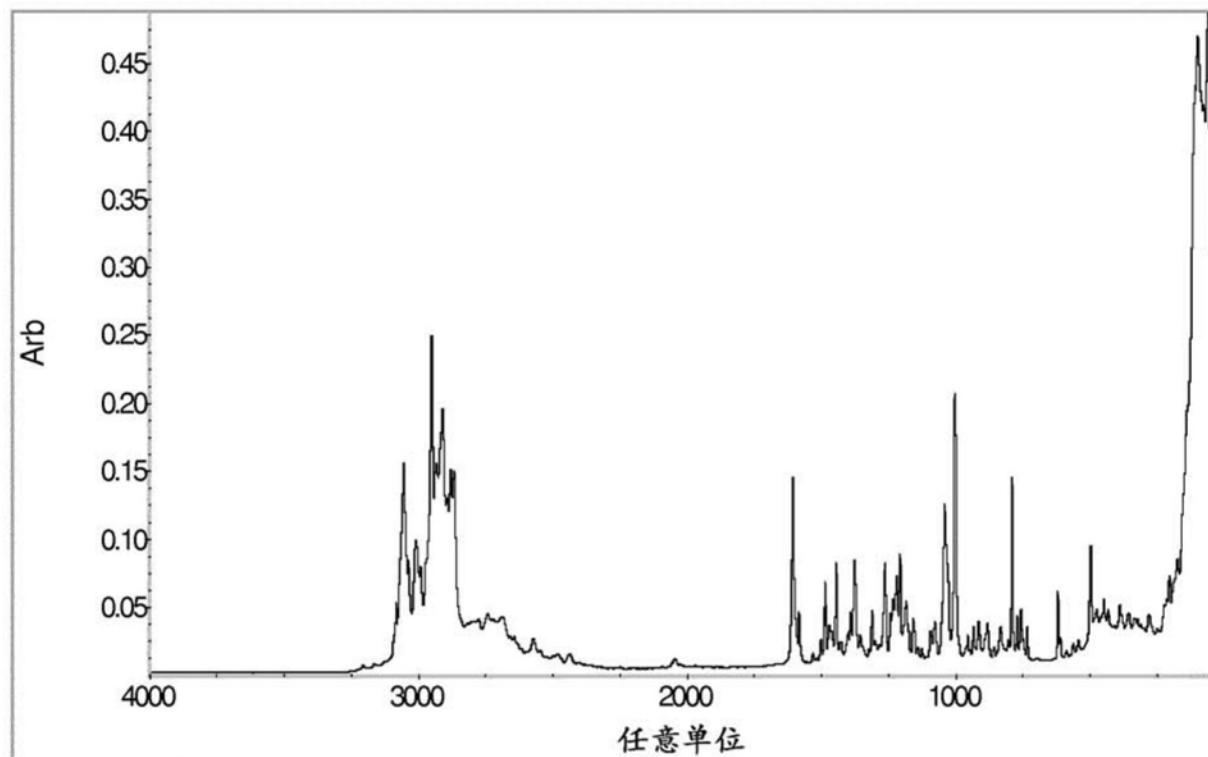


图7

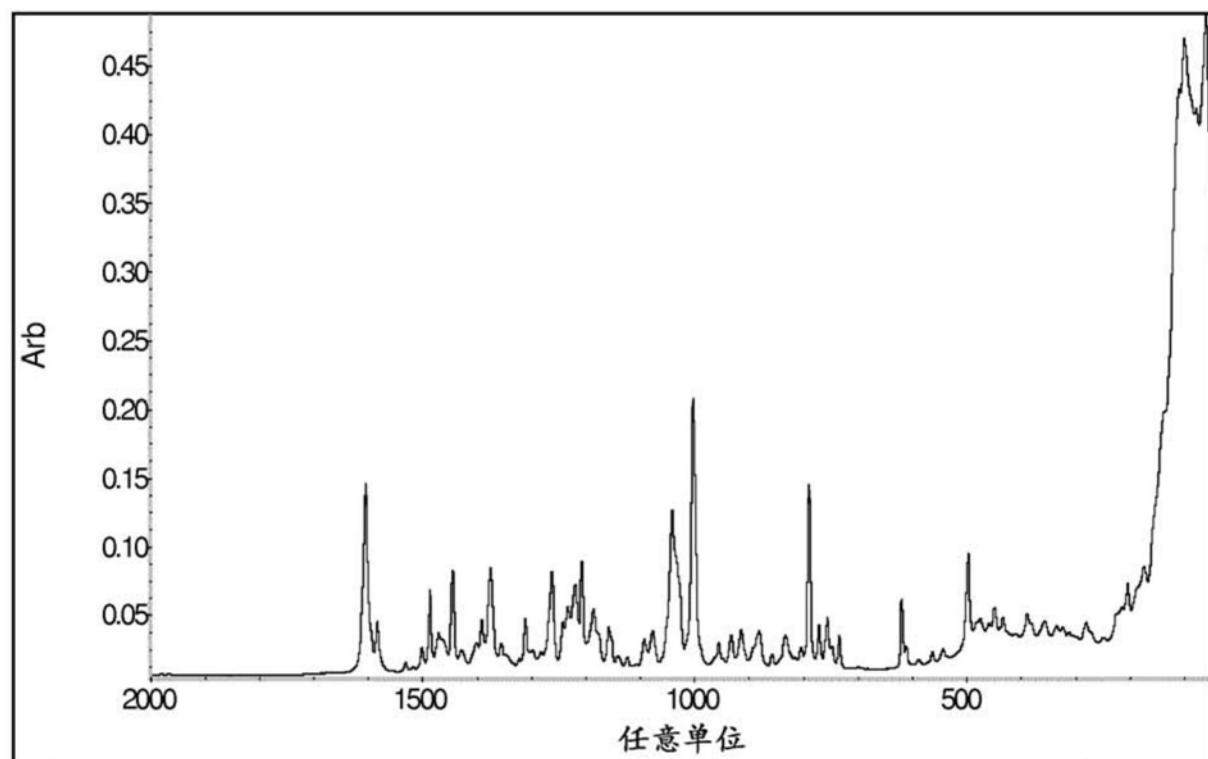


图8

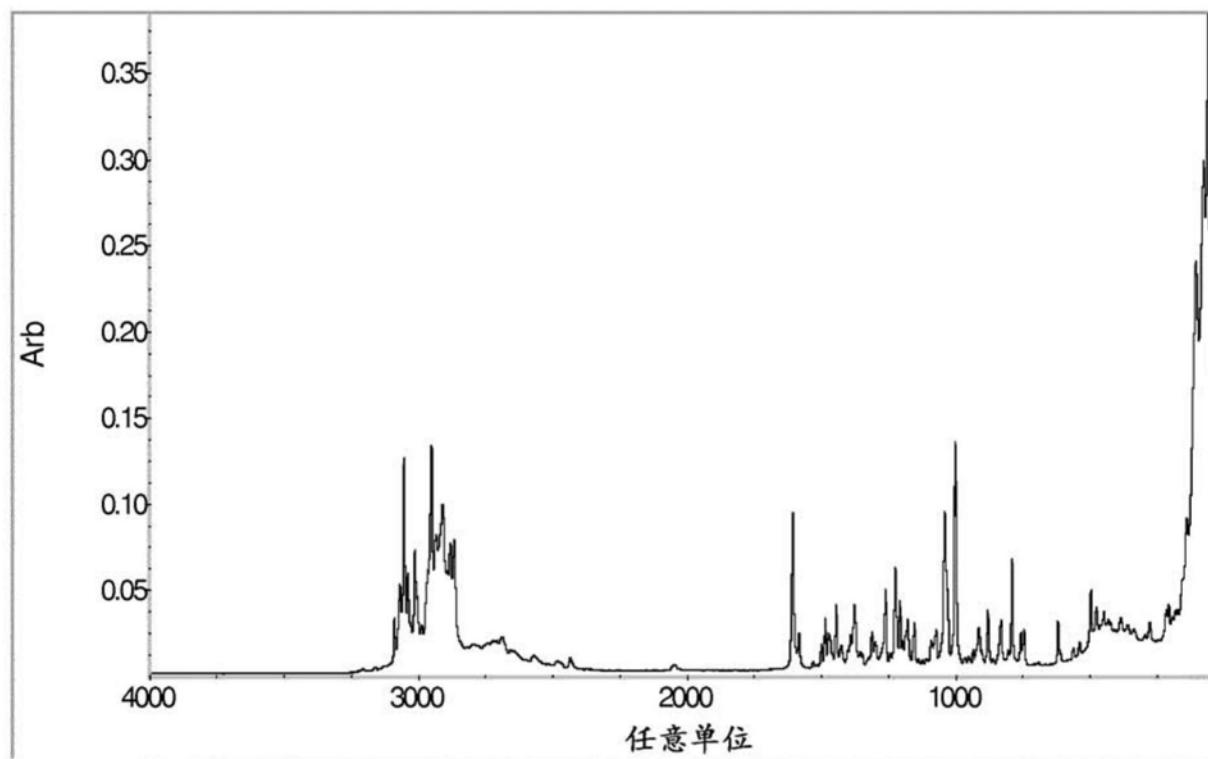


图9

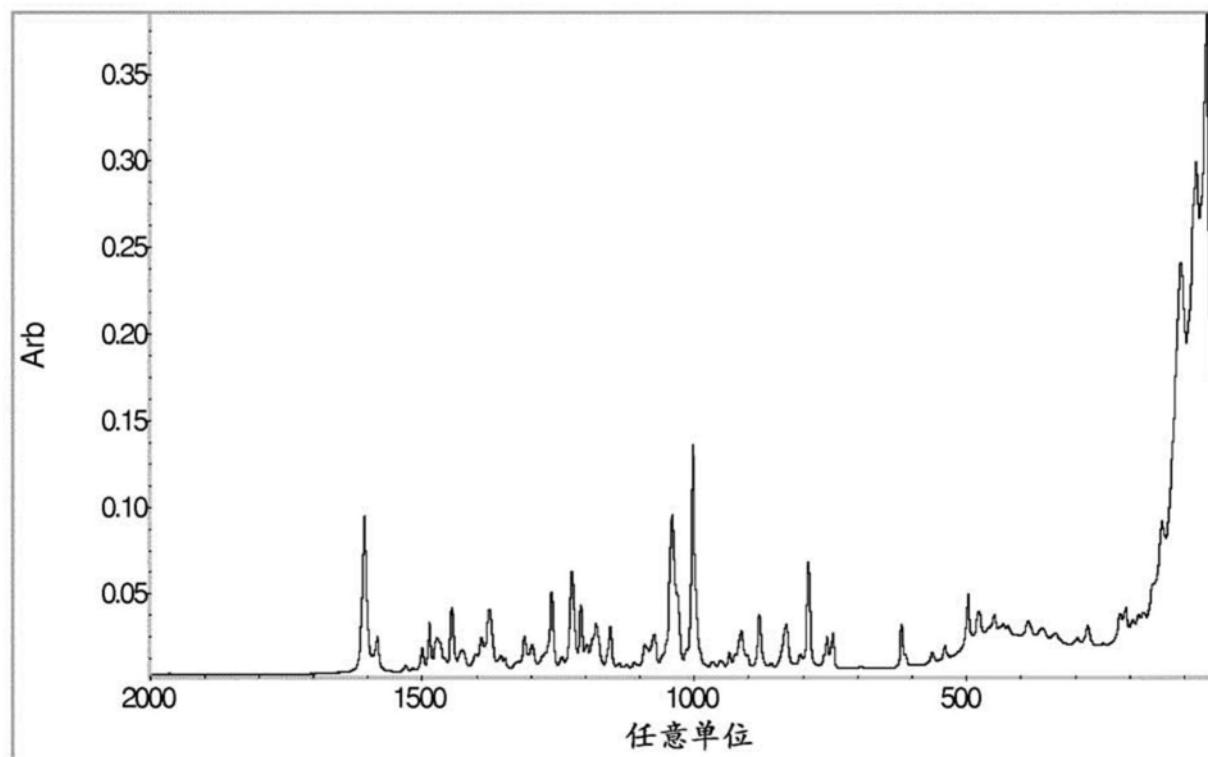


图10

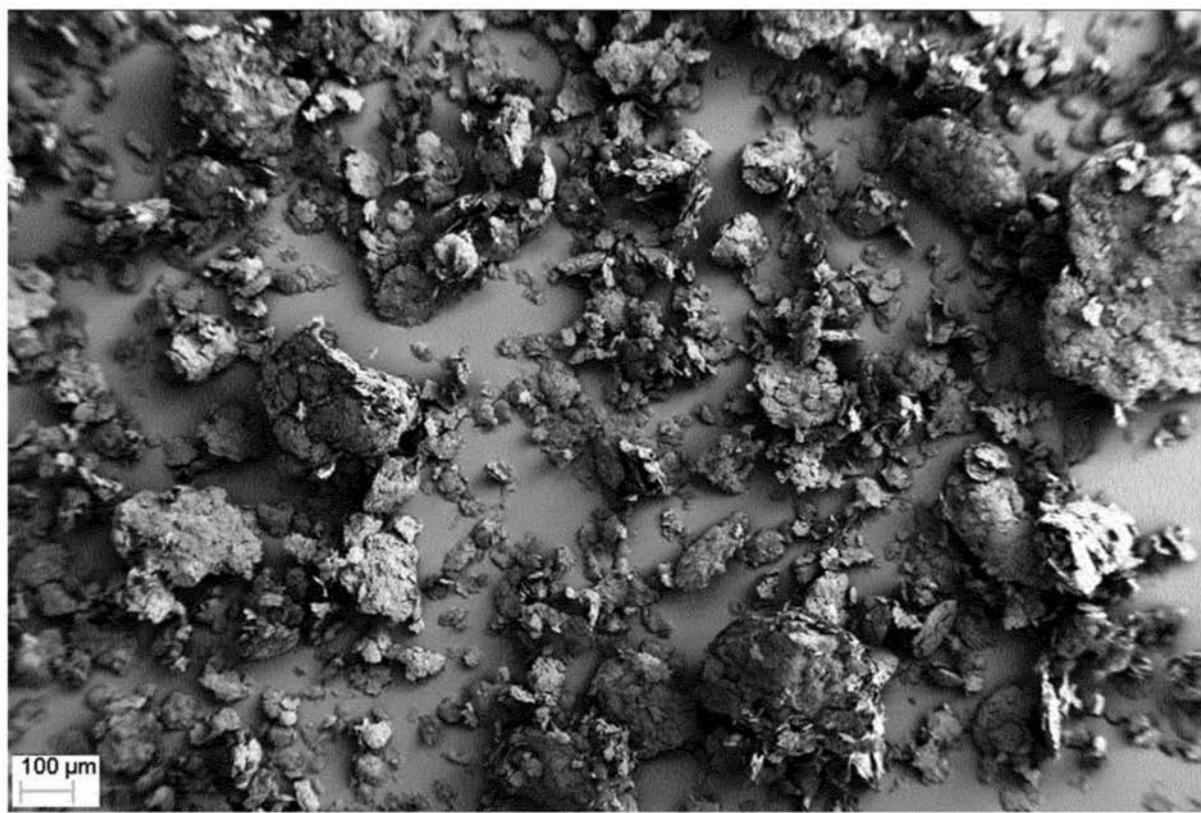


图11

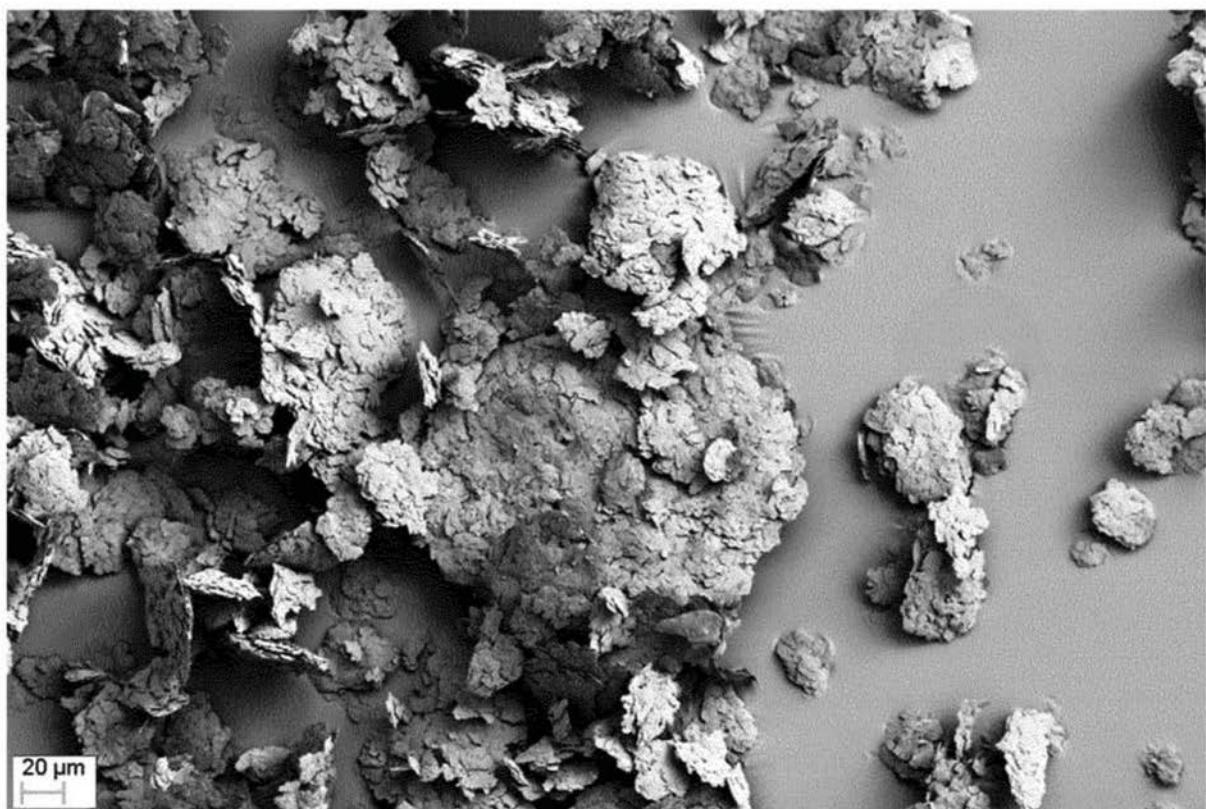


图12

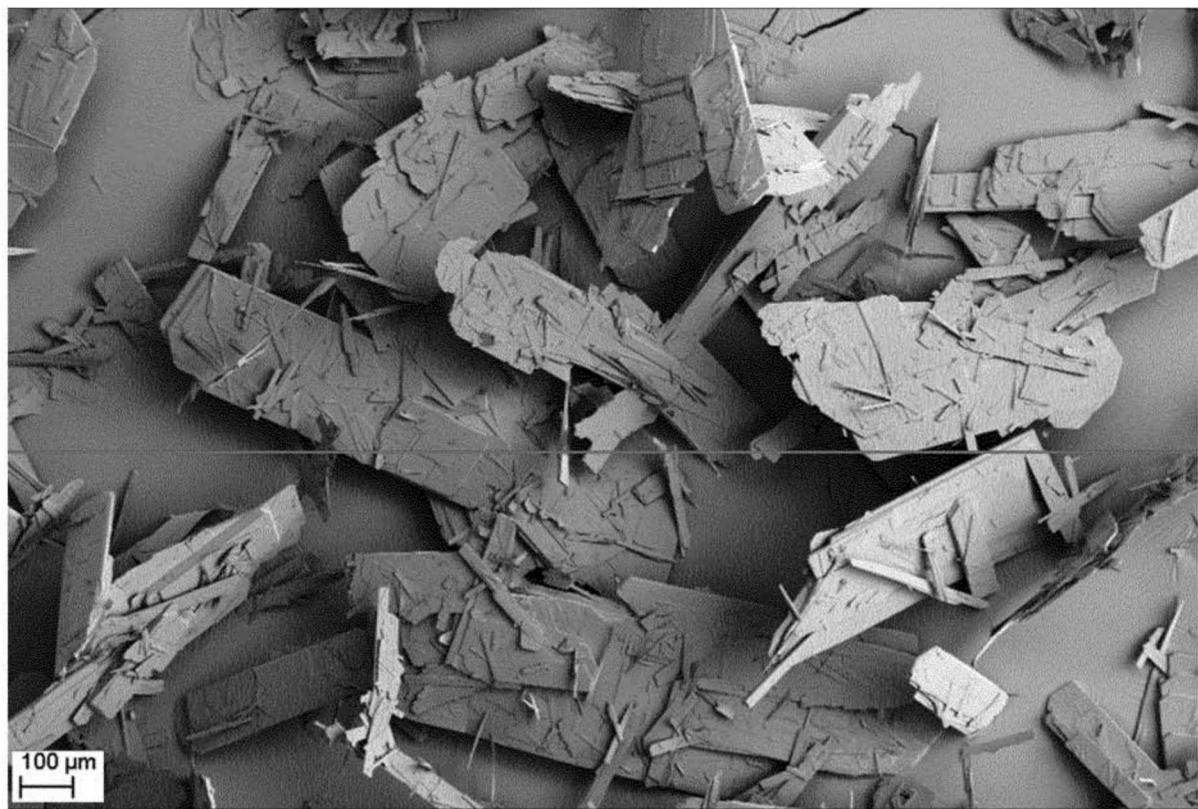


图13

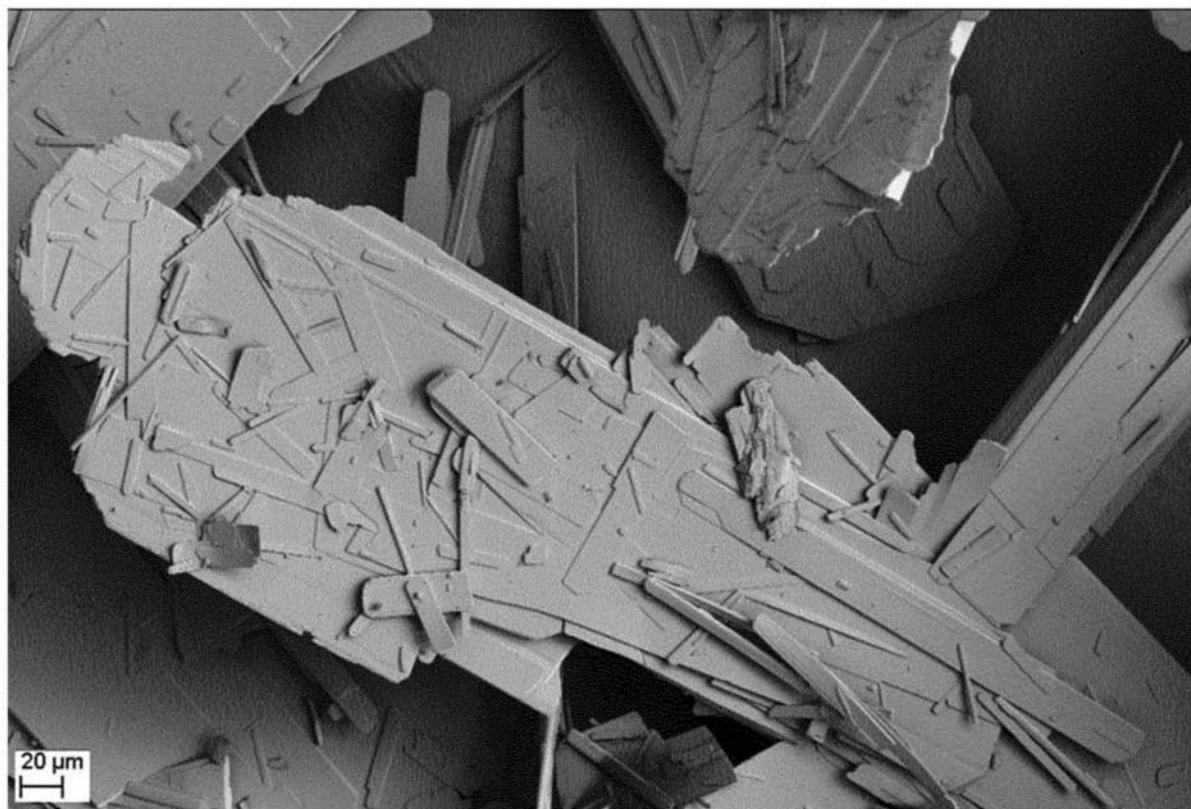


图14

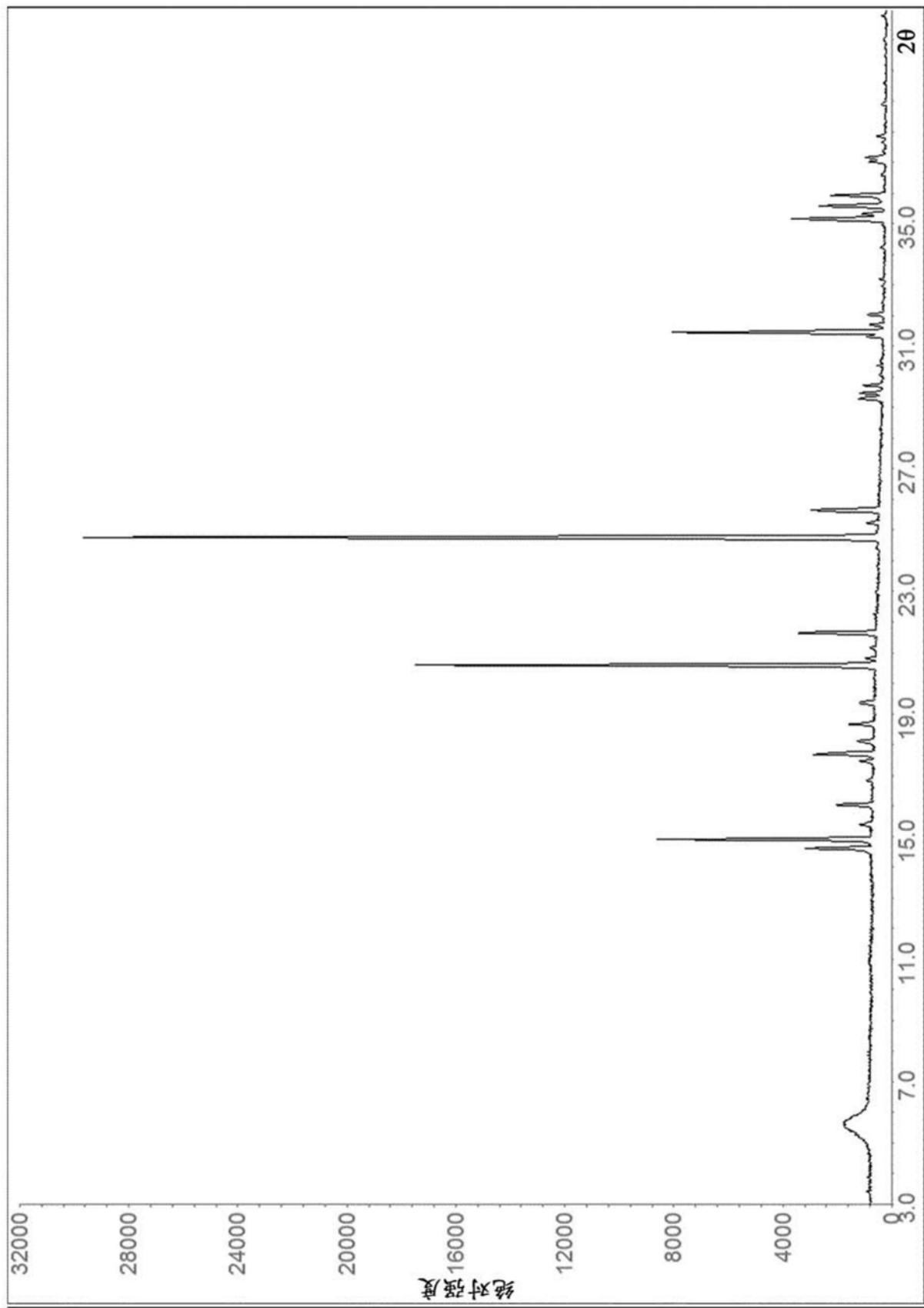


图15

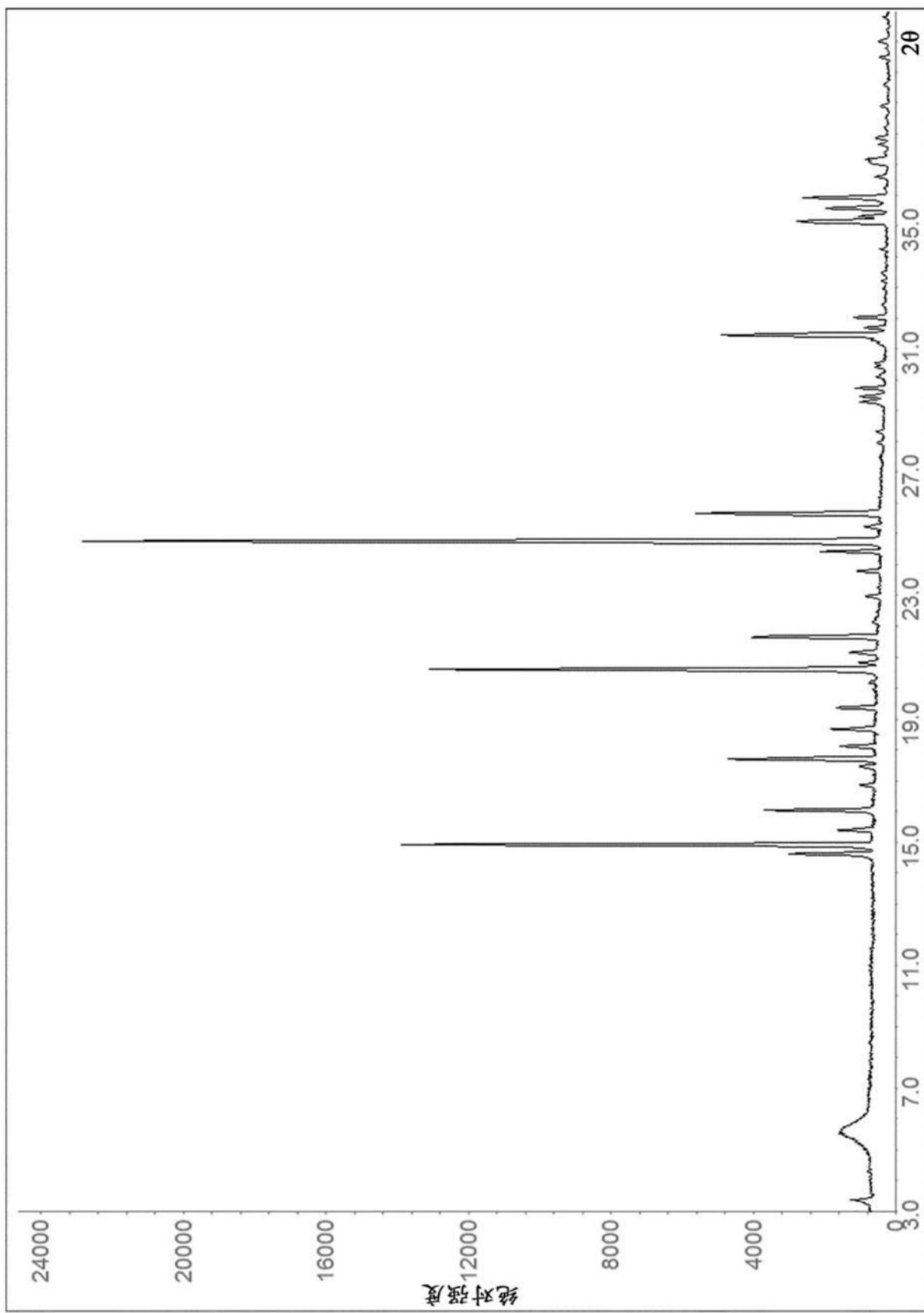


图16