



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108383804 A

(43)申请公布日 2018.08.10

(21)申请号	201810315680.4	C07C 309/04(2006.01)
(22)申请日	2010.11.12	C07C 309/30(2006.01)
(30)优先权数据		C07C 309/35(2006.01)
61/260,671	2009.11.12 US	C07C 309/05(2006.01)
61/294,279	2010.01.12 US	C07C 55/07(2006.01)
61/350,797	2010.06.02 US	C07C 59/105(2006.01)
(62)分案原申请数据		A61K 31/5375(2006.01)
201080060921.7	2010.11.12	A61P 25/28(2006.01)
(71)申请人	特罗菲克斯制药股份有限公司	A61P 25/14(2006.01)
地址	美国加利福尼亚	A61P 25/08(2006.01)
(72)发明人	R·穆尼盖惕 F·M·隆哥	A61P 25/16(2006.01)
(74)专利代理机构	中国国际贸易促进委员会专 利商标事务所 11038	A61P 9/10(2006.01)
代理人	李华英	A61P 25/00(2006.01)
(51)Int.Cl.		A61P 25/02(2006.01)
	C07D 295/13(2006.01)	A61P 17/14(2006.01)
		A61P 17/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书36页 附图72页

(54)发明名称

神经营养蛋白模拟化合物及其盐的晶型

(57)摘要

本发明包括2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型和2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的盐和/或溶剂化物的晶型。另外,本发明提供包含上述晶型的组合物和所述晶型的治疗用途。

1. 化合物或其盐和/或溶剂化物的晶型, 其中所述化合物是2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺。

2. 权利要求1的晶型, 其中所述化合物选自: (2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺; (2R, 3R)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺; (2R, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺; (2S, 3R)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺; 及其混合物。

3. 权利要求1的晶型, 其是2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型, 其展示出:

(a) 包括位于约 8.716 ± 0.3 ; 15.438 ± 0.3 ; 和 19.198 ± 0.3 度 2θ 的峰的X射线粉末衍射图谱;

(b) 包括位于约 2964 ± 10 ; 2873 ± 10 ; 和 $1451 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 的峰的拉曼光谱; 或

(c) 具有单一最大值为约 $53.09 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的示差扫描量热法 (DSC) 热分析图。

或者

其是2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的晶型其展示出:

(a) 包括位于约 25.306 ± 0.3 和 27.027 ± 0.3 度 2θ 的峰的X射线粉末衍射图谱;

(b) 包括位于约 2964 ± 10 ; 2880 ± 10 ; 和 $972 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 的峰的拉曼光谱; 或

(c) 具有单一最大值为约 176.49 ± 2.0 的示差扫描量热法 (DSC) 热分析图。

或者

其是2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的晶型, 其展示出:

(a) 包括位于约 8.499 ± 0.3 , 21.162 ± 0.3 , 和 22.292 ± 0.3 度 2θ 的峰的X射线粉末衍射图谱;

(b) 包括位于约 2935 ± 10 ; 1040 ± 10 ; 和 $778 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 的峰的拉曼光谱; 或

(c) 具有单一最大值为约 180.77 ± 2.0 的示差扫描量热法 (DSC) 热分析图。

或者

其是2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的晶型, 其展示出:

(a) 包括位于约 6.021 ± 0.3 和 18.078 ± 0.3 度 2θ 的峰的X射线粉末衍射图谱;

(b) 包括位于约 2980 ± 10 ; 1123 ± 10 ; 和 $800 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 的峰的拉曼光谱; 或

(c) 具有单一最大值为约 191.85 ± 2.0 的示差扫描量热法 (DSC) 热分析图。

或者

其是2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的晶型, 其展示出

(a) 包括位于约 5.943 ± 0.3 , 15.872 ± 0.3 , 和 18.515 ± 0.3 度 2θ 的峰的X射线粉末衍射图谱;

(b) 包括位于约 3053 ± 10 ; 1380 ± 10 ; 和 $766 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 的峰的拉曼光谱; 或

(c) 具有单一最大值为约 185.56 ± 2.0 的示差扫描量热法 (DSC) 热分析图。

或者

其是2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型单乙二磺酸盐, 其展示出:

(a) 包括位于约 7.447 ± 0.3 和 20.406 ± 0.3 度 2θ 的峰的X射线粉末衍射图谱;

(b) 包括位于约 2954 ± 10 ; 1058 ± 10 ; 和 $825 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 的峰的拉曼光谱; 或

(c) 具有单一最大值为约 317.25 ± 2.0 的示差扫描量热法 (DSC) 热分析图。

4. 权利要求1的晶型, 其是2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺-草酸盐的晶型, 其展示出:

- (a) 包括位于约 7.260 ± 0.3 和 19.671 ± 0.3 度 2θ 的峰的X射线粉末衍射图谱;
- (b) 包括位于约 2897 ± 10 ; 1692 ± 10 ; 和 $491 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 的峰的拉曼光谱; 或
- (c) 具有单一最大值为约 233.07 ± 2.0 的示差扫描量热法 (DSC) 热分析图。

5. 权利要求1的晶型, 其是2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的晶型, 其展示出:

(a) 包括位于约 19.447 ± 0.3 ; 24.377 ± 0.3 ; 和 22.637 ± 0.3 度 2θ 的峰的X射线粉末衍射图谱;

- (b) 包括位于约 2957 ± 10 ; 2928 ± 10 ; 和 $910 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 的峰的拉曼光谱; 或
- (c) 具有单一最大值为约 182.33 ± 2.0 的示差扫描量热法 (DSC) 热分析图。

6. 权利要求3至5中任一项的晶型, 其中所述化合物是(2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺。

7. 包含权利要求1至6中任一项的晶型的组合物。

8. 权利要求1至6中任一项的晶型在制备用于治疗涉及表达p75的细胞的退化或功能障碍的障碍的药物组合物中的用途。

9. 权利要求8的用途, 其中所述障碍是神经变性疾病。

10. 权利要求9的用途, 其中所述障碍选自阿尔茨海默病, 亨廷顿病, 匹克病, 肌萎缩性侧索硬化, 癫痫, 帕金森病, 脊髓损伤, 卒中, 缺氧, 缺血, 脑损伤, 糖尿病性神经病, 外周性神经病, 神经移植, 多发性硬化, 外周性神经损伤, 和脱发。

神经营养蛋白模拟化合物及其盐的晶型

[0001] 本申请是申请日为2010年11月12日、申请号为201510017717.1(原始母案201080060921.7,PCT/US2010/056537)、发明名称为“神经营养蛋白模拟化合物及其盐的晶型”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 对有关申请的交叉引用:本申请要求下述申请的权益:于2009年11月12日提交的U.S.临时申请号61/260,671,且题为“THERAPEUTIC COMPOUNDS USEFUL FOR TREATING P75RELATED CONDITIONS INCLUDING NEURODEGENERATIVEDISORDERS”;于2010年1月12日提交的U.S.临时申请号61/294,279,且题为“CRYSTALLINE FORMS OF NEUROTROPHIN MIMETIC COMPOUNDS AND THEIR SALTS”;以及于2010年6月2日提交的U.S.临时申请号61/350,797,且题为“CRYSTALLINE FORMS OF NEUROTROPHIN MIMETIC COMPOUNDS AND THEIR SALTS”;针对全部目的通过援引将其全部完整内容并入文本。

技术领域

[0003] 本发明涉及神经营养蛋白模拟化合物的晶型和神经营养蛋白模拟化合物的盐和/或溶剂化物的晶型,制备该晶型的过程,和使用它们的方法。

背景技术

[0004] 神经营养蛋白是在包括神经元、少突胶质细胞、神经膜细胞、毛囊细胞和其它细胞的某些细胞的发展、发挥功能和/或存活中起重要作用的多肽。神经元和其它细胞类型的死亡或功能障碍已直接涉及于许多神经变性疾病中。已表明的是,神经营养蛋白局域化、神经营养蛋白的表达水平和/或结合神经营养蛋白的受体的表达水平的改变因此与神经元退化有关。退化发生于神经变性疾病中,尤其是阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和ALS。少突胶质细胞的退化可以发生在中枢神经系统伤害、多发性硬化和其它病理学状况中。

[0005] 各种神经营养蛋白已得以鉴定,它们包括神经生长因子(NGF),神经营养蛋白-3(NT-3),神经营养蛋白-4/5(NT-4/5),神经营养蛋白6(NT-6)和脑衍生的神经营养因子(BDNF)。神经营养蛋白以前体形式(称为前神经营养蛋白)以及成熟形式存在。成熟形式是约120个氨基酸长度的蛋白,其在生理学状态下作为稳定、非共价大约25kDa的同型二聚体存在。各神经营养蛋白单体包括三种溶剂-暴露 β -发夹环,称为环1、2和4,它们在神经营养蛋白家族中展示相对高度的氨基酸保留。

[0006] 成熟的神经营养蛋白优先地结合至受体Trk和p75^{NTR}(p75神经营养蛋白受体,也称为低亲和力神经生长因子受体或LNGFR),而前神经营养蛋白(其含有成熟形式中蛋白水解去除的N-末端区域)将主要与p75^{NTR}相互作用且通过其N-末端区域与分选受体选蛋白(sortilin)相互作用(Fahnestock,M.,等人(2001)Mol Cell Neurosci 18,210-220;Harrington,A.W.等人(2004)Proc Natl Acad Sci USA 101,6226-6230;Nykiaer.A.等人,(2004)Nature 427,843-848)。p75^{NTR}与Trks相互作用且调节Trk信号转导,但是也独立地偶联至数个信号转导系统,包括前存活信号,IRAK/TRAF6/NF. κ B,PI3/AKT,和前细胞凋亡信号,NRAGE/JNK(Mamidipudi,V.,等人(2002)J Biol Chem 277,28010-28018;Roux,

P.P., 等人 (2001) *J Biol Chem* 276, 23097-23104; Salehi, A.H., 等人 (2000) *Neuron* 27, 279-288)。

[0007] 在给予用于治疗用途的情况下, 神经营养蛋白展示亚最优的药理学特性, 包括劣稳定性和低血清半衰期, 可能的劣口服生物利用度, 和受限的中枢神经系统穿透 (Podulso, J.F., Curran, G.L. (1996) *Brain Res Mol Brain Res* 36, 280-286; Saltzman, W.M., 等人 (1999) *Pharm Res* 16, 232-240; Partridge, W.M. (2002) *Adv Exp Med Bio* 513, 397-430)。额外地, 通过双重受体信号转导网络作用实现的神经营养蛋白的高度多效性效果增加不良作用的机会。

[0008] 已表明的是, $p75^{NTR}$ 的不带配体的形式是预凋亡的, 而神经营养蛋白结合诱导的同型二聚体化消除该效果 (Wang, J.J., 等人 (2000) *J Neurosci Res* 60, 587-593), 这与研究相符, 所述研究显示对单体 $p75^{NTR}$ 配体包括一价 Fabs (Maliartchouk, S., 等人 (2000) *J Biol Chem* 275, 9946-9956) 和单体环状肽 (Longo, F.M., . (1997) *J Neurosci Res* 48, 1-17) 的存活没有效果, 而在各研究中有关的二价形式促进细胞存活。然而, 这些单体配体可以以不同于天然配体的方式结合受体。尽管活性的 NGF 是含有 2 个潜在 $p75^{NTR}$ 结合位点的同型二聚体, 最近的结构证据表明它仅结合一个 $p75^{NTR}$ 分子, 不允许结合又一分子 (He, X.L., (2004) *Science* 304, 870-875)。

[0009] 不幸地, 技术和道德顾虑大大阻碍了基于神经营养蛋白的治疗剂的开发。例如, 在技术上用重组 DNA 技术难以产生充足量的纯神经营养蛋白。另外, 尽管可能用人类胎细胞来产生神经营养蛋白, 但是使用这种细胞 (一般地得自流产胎儿) 带来的道德分歧几乎防止利用这种途径。相应地, 本领域对开发基于神经营养蛋白的具有有利药物类特征的小分子试剂即神经营养蛋白模拟物的需要并未得到满足, 所述小分子试剂能够靶向特定的神经营养蛋白受体, 用于治疗障碍或疾病。U.S. 专利申请公开号 2006/024072 和 2007/0060526 描述某些神经营养蛋白模拟物, 通过援引将这两个公开的内容针对全部目的全部完整并入本文。

[0010] 药物领域的技术人员将理解活性药物成分的结晶提供控制重要生理化学品质比如稳定性、溶解度、生物利用度、颗粒尺寸、堆密度、流动特性、多晶形含量和其它特性的最佳方法。从而, 需要神经营养蛋白模拟物的晶型和产生所述形式的方法。这些晶型应适于药物用途。

发明内容

[0011] 在一种实施方式中, 本发明提供化合物或其盐和/或溶剂化物的晶型, 其中所述化合物是 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺。在一种实施方式中, 本发明提供 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型。在又一实施方式中, 本发明提供 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的晶型。在又一实施方式中, 本发明提供 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的晶型。在又一实施方式中, 本发明提供 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的晶型。在又一实施方式中, 本发明提供 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的晶型。在又一实施方式中, 本发明提供 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的晶型。在又一实施方式中, 本发明提供 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的晶型。在又一实施方式中, 本发明提供 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的晶型。在又一

实施方式中,本发明提供2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺-草酸盐的晶型。

[0012] 在一种实施方式中,本发明提供包含本发明晶型的组合物。

[0013] 在一种实施方式中,本发明提供治疗涉及表达p75的细胞的退化或功能障碍的障碍的方法,其包括向需要治疗的患者给药包含本发明晶型的组合物。

附图说明

[0014] 图1是这样的图:无定形的(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二-HCl盐的X射线粉末衍射(XRD)图谱。

[0015] 图2是无定形的(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二-HCl盐的重叠的DSC和TGA热分析图。

[0016] 图3A和3B是无定形的(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二-HCl盐的DVS图。

[0017] 图4是无定形的(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二-HCl盐的H-NMR谱即质子NMR谱。

[0018] 图5是这样的图:(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺(游离碱)的X射线粉末衍射(XRD)图谱。

[0019] 图6是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺(游离碱)的重叠的DSC和TGA热分析图。

[0020] 图7是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺(游离碱)的H-NMR谱。

[0021] 图8A和8B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺(游离碱)的拉曼光谱。

[0022] 图9A和9B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺(游离碱)的DVS图。

[0023] 图10是这样的图:(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的X射线粉末衍射(XRD)图谱。

[0024] 图11是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的DSC热分析图。

[0025] 图12A和12B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的拉曼光谱。

[0026] 图13是这样的图:(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的X射线粉末衍射(XRD)图谱。

[0027] 图14是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的DSC热分析图。

[0028] 图15是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的TGA热分析图。

[0029] 图16A和16B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的DVS图。

[0030] 图17是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的H-NMR谱。

[0031] 图18A和18B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的拉

曼光谱。

[0032] 图19是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的X射线粉末衍射(XRD)图谱。

[0033] 图20是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的DSC热分析图。

[0034] 图21是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的TGA热分析图。

[0035] 图22A和22B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的DVS图。

[0036] 图23是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的¹H-NMR谱。

[0037] 图24A和24B (2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的拉曼光谱。

[0038] 图25是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的X射线粉末衍射(XRD)图谱。

[0039] 图26A是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的DSC热分析图。图26B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的TGA热分析图。

[0040] 图27A和27B (2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的DVS图。

[0041] 图28是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的¹H-NMR谱。

[0042] 图29是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的拉曼光谱。

[0043] 图30是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的X射线粉末衍射(XRD)图谱。

[0044] 图31A是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的DSC热分析图。图31B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的TGA热分析图。

[0045] 图32A和32B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的DVS图。

[0046] 图33是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的¹H-NMR谱。

[0047] 图34是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的拉曼光谱。

[0048] 图35是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的X射线粉末衍射(XRD)图谱。

[0049] 图36A是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的DSC热分析图。图36B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的TGA热

分析图。

[0050] 图37A和37B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的DVS图。

[0051] 图38是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的H-NMR谱。

[0052] 图39是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的拉曼光谱。

[0053] 图40是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的X射线粉末衍射(XRD)图谱。

[0054] 图41A是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的DSC热分析图。图41B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的TGA热分析图。

[0055] 图42A和42B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的DVS图。

[0056] 图43是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的H-NMR谱。

[0057] 图44是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的拉曼光谱。

[0058] 图45是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的X射线粉末衍射(XRD)图谱。

[0059] 图46A是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的DSC热分析图。图46B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的TGA热分析图。

[0060] 图47A和47B是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的DVS图。

[0061] 图48是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的H-NMR谱。

[0062] 图49是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的拉曼光谱。

[0063] 图50是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺游离碱稳定性研究的H-NMR谱。

[0064] 图51是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐稳定性研究的H-NMR谱。

[0065] 图52是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐稳定性研究的H-NMR谱。

[0066] 图53是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐稳定性研究的H-NMR谱。

[0067] 图54是这样的图：(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐稳定性研究的H-NMR谱。

[0068] 发明详述

[0069] 在患有涉及表达p75的细胞的退化或功能障碍的障碍比如神经变性疾病的患者中,可以发生神经营养蛋白局域化、神经营养蛋白表达水平、结合神经营养蛋白的受体的表达水平,和/或受体信号转导和功能结果的改变。相应地,通过向罹患所述障碍的患者提供调节p75^{NTR}功能或促(pro)NGF/NGF结合的相应神经营养因子或其模拟物以预防细胞退化或功能障碍,所述神经退化能够得以减轻或预防。

[0070] 本发明涉及神经营养蛋白模拟化合物的晶型以及神经营养蛋白模拟化合物的盐和/或溶剂化物的晶型。这些结晶的物质能配制成药物组合物且用于治疗涉及表达p75的细胞的退化或功能障碍的障碍。

[0071] 定义

[0072] 应理解本文使用的术语仅用于描述特别实施方式,并非意在限制。

[0073] 除非另有定义,本文所用的全部技术和科学的术语具有与本申请所述领域普通技术人员的一般理解相同的含义。尽管与本文描述的那些相似或等同的任何方法和物质都能够用于本申请的实践或测试,代表性方法和物质是本文所描述的。

[0074] 根据长期以来的专利法常规,在本申请中(包括权利要求)使用的情况下,术语“一”、“一个”,和“所述”是指“一种或多种”。从而,例如,“载体”包括一种或多种载体的混合物,两个或更多个载体,等等。

[0075] 除非另有指定,说明书和权利要求中所用的表达成分数量、反应条件等的全部数字都应理解为全部通过术语“约”修饰。相应地,除非另有指定,本申请说明书和所附权利要求中描述的数字参数是近似值,其能够取决于本申请致力于获得的所希望特性而变化。一般地,术语“约”,如本文所用,在提及可测量值比如重量、时间、剂量等的量的情况下,意在涵盖自指定量的在一个实例中 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ 的变化,在又一实例中 $\pm 5\%$ 的变化,在又一实例中 $\pm 1\%$ 的变化,和在又一实例中 $\pm 0.1\%$ 的变化,这些变化适于施行公开的方法。

[0076] 术语“本发明化合物”,“本申请化合物”,或“2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺”是指申请通篇描述的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型,包括2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的任意单个对映体的晶型,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的任意两种对映体的混合物,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的任意三种对映体的混合物,和2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的任意四种对映体的混合物。

[0077] 多晶型现象能够表达为化合物结晶形成不同晶型但是保持相同的化学式的能力。某种药物物质的结晶的多晶型在化学上等同于该药物物质的任意其它结晶的多晶型:含有彼此以相同方式键合的相同原子,但是其晶型不同,这能够影响一种或多种物理特性比如稳定性、溶解度、熔点、堆密度、流动特性、生物利用度等。

[0078] 术语“组合物”表示一种或多种物质,其呈比如固体、液体、气体或其混合物的物理形式。组合物的一个实例是药物组合物,也即医学治疗涉及的组合物,制备用于医学治疗的组合物或者医学治疗中使用的组合物。

[0079] 术语“羧酸”是指由一个或多个羧基基团表征的有机酸,比如乙酸和草酸。“磺酸”是指通式 $R-(S(O)_2-OH)_n$ 的有机酸,其中R是有机部分而n是大于0的整数比如1、2和3。术语“多羟基酸”是指含有两个或更多个羟基基团的羧酸。多羟基酸的实例包括,但不限于,乳糖酸,葡萄糖酸,和半乳糖。

[0080] “神经营养蛋白模拟化合物”表示生物学功能或活性类似神经营养蛋白的有机化合物。

[0081] 如本文所用,“药学上可接受的”意指适于用来与人类和动物组织接触且无过度毒性、刺激、变态反应等,与合理的利益/风险比相称,并且在合理的医药判断范围内对其期望的用途有效。

[0082] “盐”包括活性剂的衍生物,其中所述活性剂通过制备其酸或碱加成盐进行修饰。优选,所述盐是药学上可接受的盐。所述盐包括,但不限于,药学上可接受的酸加成盐,药学上可接受的碱加成盐,药学上可接受的金属盐,铵盐和烷基化铵盐。酸加成盐包括无机酸以及有机酸的盐。适宜的无机酸的代表性实例包括盐酸,氢溴酸,氢碘酸,磷酸,硫酸,硝酸等。适宜的有机酸的代表性实例包括甲酸,乙酸,三氯乙酸,三氟乙酸,丙酸,苯甲酸,肉桂酸,柠檬酸,富马酸,羟基乙酸,乳酸,马来酸,苹果酸,丙二酸,苦杏仁酸,草酸,苦味酸,丙酮酸,水杨酸,琥珀酸,甲磺酸,乙磺酸,酒石酸,抗坏血酸,双羟萘酸,二亚甲基水杨酸,乙烷二磺酸,葡萄糖酸,柠康酸,天冬氨酸,硬脂酸,棕榈酸,EDTA,羟基乙酸,对-氨基苯甲酸,谷氨酸,苯磺酸,对-甲苯磺酸,硫酸盐,硝酸盐,磷酸盐,高氯酸盐,硼酸盐,乙酸盐,苯甲酸盐,羟基萘甲酸盐,甘油磷酸盐,酮戊二酸盐等。碱加成盐包括但不限于,乙二胺,N-甲基-葡萄糖胺,赖氨酸,精氨酸,鸟氨酸,胆碱,N,N'-二苄基乙二胺,氯普鲁卡因,二乙醇胺,普鲁卡因,N-苄基苯乙胺,二乙胺,哌嗪,三-(羟基甲基)-氨基甲烷,氢氧化四甲基铵,三乙胺,二苄胺,二苯羟甲胺,脱氢松香胺,N-乙基哌啶,苄胺,四甲基铵,四乙基铵,甲胺,二甲胺,三甲胺,乙胺,碱性氨基酸,例如,赖氨酸和精氨酸二环己胺等。金属盐的实例包括锂,钠,钾,镁盐等。铵盐和烷基化铵盐的实例包括铵,甲基铵,二甲基铵,三甲基铵,乙基铵,羟基乙基铵,二乙基铵,丁基铵,四甲基铵盐等。有机碱的实例包括赖氨酸,精氨酸,胍,二乙醇胺,胆碱等。用于制备药学上可接受的盐及其配制剂的标准方法是本领域熟知的,且公开于各种参考文献,包括例如,“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,A.Gennaro,ed.,20th edition,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,PA。

[0083] 如本文所用,“溶剂化物”意指溶剂化形成的复合物(溶剂分子与本发明活性剂的分子或离子的组合),或由溶质离子或分子(本发明活性剂)与一种或多种溶剂分子组成的聚集体。在本发明中,优选的溶剂化物是水合物。水合物的实例包括,但不限于,半水合物,一水合物,二水合物,三水合物,六水合物,等。本领域普通技术人员应理解,本发明化合物的药学上可接受的盐还可以以溶剂化物形式存在。溶剂化物一般经由水化形成,所述水化是本发明化合物制备的一部分或者通过无水的本发明化合物对水分的自然吸收。包括水合物的溶剂化物可以以化学计量比率存在,例如二、三、四个盐分子每个溶剂化物或每个水合物分子。又一可能是,例如,两个盐分子化学计量地对应三、五、七个溶剂或水合物分子。用于结晶的溶剂,比如醇,特别是甲醇和乙醇;醛;酮,特别是丙酮;酯,例如乙酸乙酯;可以包埋在晶格(crystal grating)之中。优选的是药学上可接受的溶剂。

[0084] 如本文所用的术语“基本上相似”意指分析光谱比如XRD图谱、拉曼光谱等的峰位置和强度很大程度地类似于所指的光谱。

[0085] 术语“赋形剂”、“载体”和“媒介物”在整个申请中相互交换地使用,且表示本发明化合物与其一起给予的物质。

[0086] “治疗有效量”意指晶型的量,其在给予至患者用于治疗疾病或其它不希望的医学

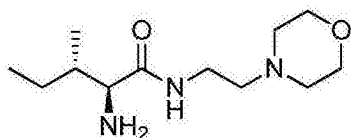
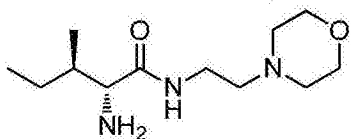
病症的情况下,足以带来对所述疾病或病症的有益效果。治疗有效量取决于晶型、疾病或病症及其严重性,和待治疗患者的年龄、体重等而变化。确定某种晶型的治疗有效量是在本领域常规技术范围内且仅需要常规实验。

[0087] 如本文所用,短语“涉及表达p75的细胞的退化或功能障碍的障碍”包括,但不限于,涉及p75上调的障碍。所述障碍包括神经变性疾病,以及涉及p75^{NTR}-表达细胞退化的病症比如脱发。在神经系统内,p75受体通过各种细胞类型包括神经元、少突胶质细胞、星形细胞得以表达。靶向神经元表达的p75受体的化合物能够用来预防许多神经系统障碍中的神经元功能损失、退化和/或死亡,所述障碍包括(但不限于)阿尔茨海默氏病,帕金森病,亨廷顿病,卒中,外伤性脑损伤,脊髓损伤,癫痫,多发性硬化,肌萎缩性侧索硬化,神经病,肌病和各种形式的视网膜变性。在各自这些障碍中,表达p75的神经元受到影响。

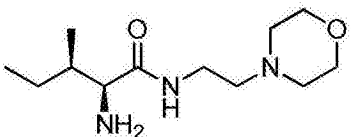
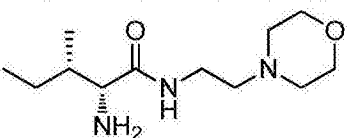
[0088] 结晶物质

[0089] 在一种实施方式中,本发明提供2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺(游离碱)的晶型。在又一实施方式中,本发明提供2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的盐和/或溶剂化物的晶型。在一种实施方式,所述盐是硫酸加成盐。在一种实施方式中,所述盐是磺酸加成盐。在一种实施方式中,所述盐是羧酸加成盐。在一种实施方式中,所述盐是多羟基酸加成盐。结晶盐的实例包括,但不限于,一硫酸盐,二硫酸盐,二葡萄糖酸盐,二甲磺酸盐,二甲苯磺酸盐,二萘磺酸盐,单乙二磺酸盐,和一草酸盐。与2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺形成二萘磺酸盐的萘磺酸可以是1-萘磺酸,2-萘磺酸,或3-萘磺酸。在一种实施方式中,所述萘磺酸是2-萘磺酸。2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的化合物选自:(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺;(2R,3R)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺;(2R,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺;(2S,3R)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺;及其混合物。方案A显示本发明化合物的化学结构。

[0090] 方案A:

(2*S*,3*S*)-2-氨基-3-甲基-*N*-(2-吗啉代乙基)戊酰胺(2*R*,3*R*)-2-氨基-3-甲基-*N*-(2-吗啉代乙基)戊酰胺

[0091]

(2*S*,3*R*)-2-氨基-3-甲基-*N*-(2-吗啉代乙基)戊酰胺(2*R*,3*S*)-2-氨基-3-甲基-*N*-(2-吗啉代乙基)戊酰胺

[0092] 在一种实施方式中,晶型通过X射线粉末衍射图谱(XRDP)测定的晶格间(interlattice)面间距表征.XRDP光谱一般这样表示:将峰强度对峰位置(也即衍射角 2θ (2θ)度数)作图.强度常常提供于括号中,缩写如下:很强=vst;强=st;中等=m;弱=w;和很弱=vw.某一XRDP的特征峰能够根据峰位置及其相对强度进行选择以方便地将该结晶结构与其它进行区分。

[0093] 本领域技术人员认识到对相同化合物某一晶型的XRDP峰位置和/或强度的测量在误差界限内变化。 2θ 度值允许适当的误差界限。一般地,误差界限通过“ $\pm$ ”表示。例如,约“ 8.716 ± 0.3 ”的 2θ 度表示约 $8.716 + 0.3$ 即约9.016至约 $8.716 - 0.3$ 即约8.416。取决于样品制备技术、应用于设备的校准技术,人为操作改变等,本领域技术人员认识到XRDP的适当误差界限能够是 ± 0.5 ; ± 0.4 ; ± 0.3 ; ± 0.2 ; ± 0.1 ; ± 0.05 ;或更小。

[0094] 用于XRDP分析的方法和设备的额外细节描述于实施例部分。

[0095] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-*N*-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型展示包括位于约8.716;15.438;和19.198度 2θ 的峰的XRDP,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,晶型的XRDP还包括位于约20.912和20.599度 2θ 的峰,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,2-氨基-3-甲基-*N*-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型展示包括下表所示峰的XRDP:

[0096] 表1. 2-氨基-3-甲基-*N*-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的XRDP表。

角	d 值	强度
2- Θ°	埃	%
8.716	10.13693	53.2 (vst)
15.438	5.73486	100.0 (vst)
16.554	5.35074	7.0 (w)
17.514	5.05977	15.3 (m)
18.358	4.82894	8.6 (w)
19.198	4.61948	30.4 (vst)
19.773	4.48646	17.8 (m)
20.126	4.40854	9.0 (w)
[0097] 20.599	4.30831	20.8 (st)
20.912	4.24452	27.7 (st)
22.391	3.96741	5.6 (w)
23.200	3.83088	11.5 (m)
23.867	3.72529	7.4 (w)
24.390	3.64661	11.4 (m)
25.709	3.46243	14.3 (m)
26.387	3.37497	13.0 (m)
29.629	3.01264	4.9 (vw)
30.822	2.89872	4.8 (vw)
31.270	2.85819	4.9 (vw)

[0098] 在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型展示基本上类似图5的XRD。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺。

[0099] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的晶型展示XRD,其包括位于约25.306和约27.027度 2θ 的峰,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,晶型的XRD还包括位于约

17.449度 2θ 的峰,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的晶型展示包括示于下表的峰的XRD:

[0100] 表2. 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的XRD表。

	角	d 值	强度
	2- θ°	埃	%
[0101]	17.449	5.07811	43.3 (vst)
	25.306	3.51657	100.0 (vst)
	27.027	3.29634	72.7 (vst)

[0102] 在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的晶型展示基本上类似图10的XRD。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐。

[0103] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的晶型展示包括位于约21.784;22.468;和19.277度 2θ 的峰的XRD,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,晶型的XRD还包括位于约24.618和15.499度 2θ 的峰,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的晶型展示包括示于下表的峰的XRD:

[0104] 表3. 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的XRD表。

	角	d 值	强度
	2- Θ°	埃	%
[0105]	8.572	10.30642	7.9 (w)
	10.390	8.50740	5.5 (w)
	15.499	5.71227	16.6 (m)
	18.550	4.77929	9.7 (w)
	19.277	4.60050	32.6 (vst)
	20.208	4.39062	19.9 (m)
	21.784	4.07644	100.0 (vst)
	22.468	3.95387	44.7 (vst)
	24.618	3.61327	23.5 (st)
	26.472	3.36417	12.1 (m)
	27.178	3.27837	12.3 (m)
	28.107	3.17216	9.6 (w)

[0106] 在一种特定实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的晶型展示基本上类似图13的XRD。在又一特定实施方式中, 在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐是(2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐。

[0107] 在一种实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的晶型展示包括位于约19.447; 24.377; 和22.637度 2θ 的峰的XRD, 误差界限为约 ± 0.5 ; 约 ± 0.4 ; 约 ± 0.3 ; 约 ± 0.2 ; 约 ± 0.1 ; 约 ± 0.05 ; 或更小。在又一实施方式中, 晶型的XRD还包括位于约15.730和7.768度 2θ 的峰, 误差界限为约 ± 0.5 ; 约 ± 0.4 ; 约 ± 0.3 ; 约 ± 0.2 ; 约 ± 0.1 ; 约 ± 0.05 ; 或更小。在又一实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的晶型展示包括示于下表的峰的XRD:

[0108] 表4. 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的XRD表。

	角	d 值	强度
	2- Θ°	埃	%
[0109]	7.768	11.37097	60.9 (vst)
	9.071	9.74106	23.1 (st)
	15.730	5.62923	88.8 (vst)
	19.447	4.56067	100.0 (vst)
	21.198	4.18776	57.3 (vst)
	22.637	3.92466	93.3 (vst)
	24.377	3.64838	99.1 (vst)
	25.981	3.42667	59.4 (vst)
	28.856	3.09148	25.8 (st)
	31.182	2.86600	45.3 (vst)

[0110] 在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的晶型展示基本上类似图19的XRD。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐。

[0111] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的晶型展示包括位于约8.499,21.162,和22.292度 2θ 的峰的XRD,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,晶型的XRD还包括位于约9.421,16.543,和18.912度 2θ 的峰,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的晶型展示包括示于下表的峰的XRD:

[0112] 表5. 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的XRD表。

	角	d 值	强度	强度
	2- Θ	埃	计数	%
[0113]	8.499	10.395	37.3	100
	9.421	9.37978	27.3	87.7
	12.837	6.89036	12.3	39.5
	13.412	6.59644	8.87	28.5
	15.812	5.60013	15.3	49.1
	16.543	5.35436	21.4	68.8
	17.093	5.18306	14	45
	18.912	4.68856	19.8	63.6
	21.162	4.19476	29.3	93.9
	22.292	3.98469	31.2	100
	24.884	3.5752	11.5	36.9
	25.767	3.45468	14.2	45.5
	29.585	3.01697	7.6	24.4

[0114] 在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的晶型展示基本上类似图25的XRD。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐。

[0115] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的晶型展示包括位于约6.021和18.078度 2θ 的峰的XRD,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,晶型的XRD还包括位于约17.557,20.475,和11.029度 2θ 的峰,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的晶型展示包括示于下表的峰的XRD:

[0116] 表6. 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的XRD表。

	角 2- Θ °	d 值 埃	强度 计数	强度 %
[0117]	6.021	14.66728	96.1	100
	11.029	8.01566	23.2	24.2
	12.76	6.9319	11.9	12.4
	14.281	6.1967	10.4	10.9
	15.738	5.62628	12.3	12.8
	17.557	5.04708	32.3	33.6
	18.078	4.90303	40.9	42.6
	20.475	4.33393	34.2	35.6
	24.332	3.65501	13.7	14.2
	25.504	3.48965	13.8	14.4

[0118] 在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的晶型展示基本上类似图30的XRD。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐。

[0119] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的晶型展示包括位于约5.943,15.872,和18.515度 2θ 的峰的XRD,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,晶型的XRD还包括位于约22.046度 2θ 的峰,误差界限为约 ± 0.5 ;约 ± 0.4 ;约 ± 0.3 ;约 ± 0.2 ;约 ± 0.1 ;约 ± 0.05 ;或更小。在又一实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的晶型展示包括示于下表的峰的XRD:

[0120] 表7. 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的XRD表。

	角 2- Θ °	d 值 埃	强度 计数	强度 %
[0121]	5.943	14.85943	56.2	100
	8.018	11.0176	5.25	9.3
	11.005	8.03299	12.2	21.8
	14.985	5.90739	8.89	15.8
	15.872	5.57894	29.5	52.5
	18.515	4.78809	28.9	51.5
	19.454	4.5592	12.1	21.5
	22.046	4.02857	18.8	33.5
	24.35	3.65239	14	24.9
	27.8	3.20642	8.75	15.6
	29.279	3.04776	9.91	17.6

[0122] 在一种特定实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的晶型展示基本上类似图35的XRD。在又一特定实施方式中, 在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐是 (2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐。

[0123] 在一种实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的晶型展示包括位于约7.447和20.406度 2θ 的峰的XRD, 误差界限为约 ± 0.5 ; 约 ± 0.4 ; 约 ± 0.3 ; 约 ± 0.2 ; 约 ± 0.1 ; 约 ± 0.05 ; 或更小。在又一实施方式中, 晶型的XRD还包括位于约23.443和22.244度 2θ 的峰, 误差界限为约 ± 0.5 ; 约 ± 0.4 ; 约 ± 0.3 ; 约 ± 0.2 ; 约 ± 0.1 ; 约 ± 0.05 ; 或更小。在又一实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的晶型展示包括示于下表的峰的XRD:

[0124] 表8. 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的XRD表。

	角 2- Θ°	d 值 埃	强度 计数	强度 %
	7.447	11.86098	42.9	100
	12.023	7.3552	7.88	18.4
	13.971	6.33368	5.58	13
[0125]	14.812	5.9759	14.7	34.3
	15.933	5.55777	10.5	24.5
	17.624	5.02816	10.3	24
	19.273	4.60157	11	25.5
	20.406	4.34846	40.5	94.5
	22.244	3.99321	23.5	54.8
	23.443	3.79165	28.8	67.2
	24.161	3.68047	14.4	33.6
	27.481	3.2429	8.72	20.3
[0126]	29.684	3.0071	6.98	16.3

[0127] 在一种特定实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的晶型展示基本上类似图40的XRD。在又一特定实施方式中, 在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐是 (2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐。

[0128] 在一种实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的晶型展示包括位于约7.260和19.671度 2θ 的峰的XRD, 误差界限为约 ± 0.5 ; 约 ± 0.4 ; 约 ± 0.3 ; 约 ± 0.2 ; 约 ± 0.1 ; 约 ± 0.05 ; 或更小。在又一实施方式中, 晶型的XRD还包括位于约18.917和16.024度 2θ 的峰, 误差界限为约 ± 0.5 ; 约 ± 0.4 ; 约 ± 0.3 ; 约 ± 0.2 ; 约 ± 0.1 ; 约 ± 0.05 ; 或更小。在又一实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的晶型展示包括示于下表的峰的XRD:

[0129] 表9. 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的XRD表。

	角 2- Θ (θ)°	d 值 埃	强度 计数	强度 %
[0130]	7.26	12.16562	33.4	100
	10.872	8.13099	14.5	43.3
	12.594	7.0227	8.34	24.9
	13.844	6.39151	12.9	38.5
	14.436	6.13074	10.5	31.3
	16.024	5.52652	21.4	64.1
	18.116	4.89273	15.3	45.6
	18.917	4.6874	26.5	79.2
[0131]	19.671	4.50923	30.3	90.6
	20.782	4.27066	15.9	47.7
	22.52	3.94483	16.7	50
	25.221	3.52813	8.81	26.3

[0132] 在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的晶型展示基本上类似图45的XRD。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐。

[0133] 在一种实施方式中,晶型通过拉曼光谱表征。拉曼光谱一般表示为将峰拉曼强度对峰拉曼位移作图。拉曼光谱的“峰”也称为“吸收带”。强度常常在括号中表示,缩写如下:强=st;中等=m;和弱=w。某一拉曼光谱的特征峰能够根据峰位置及其相对强度选择以方便地将该结晶结构与其它区分。

[0134] 本领域技术人员认识到对于相同化合物某一晶型来说对拉曼峰位移和/或强度的测量将在误差界限内变化。峰位移的值以倒数的波数(cm^{-1})表达,允许适当的误差界限。一般地,误差界限由“ $\pm$ ”表示。例如,约“ 1310 ± 10 ”的拉曼位移表示约 $1310+10$ 即约1320至约 $1310-10$ 即约1300。取决于样品制备技术、应用于设备的校准技术、人为操作变化等,本领域技术人员认识到拉曼位移的适当误差界限可以是 ± 12 ; ± 10 ; ± 8 ; ± 5 ; ± 3 ; ± 1 ;或更小。

[0135] 用于拉曼光谱分析的方法和设备的额外细节描述于实施例部分。

[0136] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型展示包括位于约2964(s);约2873(s);和约1451(s) cm^{-1} 的峰的拉曼光谱,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在又一实施方式中,拉曼光谱还包括位于约1310(m)和

约805 (m) cm^{-1} 的峰,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型展示基本上类似图8A和8B的拉曼光谱。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺。

[0137] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的晶型展示包括位于约2964 (s);约2880 (s);和约972 (s) cm^{-1} 的峰的拉曼光谱,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在又一实施方式中,拉曼光谱还包括位于约1448 (m)和约1310 (m) cm^{-1} 的峰,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的晶型展示基本上类似图12A和12B的拉曼光谱。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐。

[0138] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的晶型展示包括位于约2980 (s);约2943 (s);约2889 (s);和约1033 (s) cm^{-1} 的峰的拉曼光谱,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在又一实施方式中,拉曼光谱还包括位于约975 (m)和约851 (m) cm^{-1} 的峰,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的晶型展示基本上类似图18A和18B的拉曼光谱。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐。

[0139] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的晶型展示包括位于约2957 (s);约2928 (s);和约910 (s) cm^{-1} 的峰的拉曼光谱,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在又一实施方式中,拉曼光谱还包括位于约1450 (m);约1139 (m);和约883 (m) cm^{-1} 的峰,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的晶型展示基本上类似图24A和24B的拉曼光谱。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐。

[0140] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的晶型展示包括位于约2935 (s);约1040 (s);和约778 (s) cm^{-1} 的峰的拉曼光谱,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在又一实施方式中,拉曼光谱还包括位于约1444 (m)和约557 (m) cm^{-1} 的峰,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的晶型展示基本上类似图29的拉曼光谱。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐。

[0141] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的晶型展示包括位于约2980 (s);约1123 (s);和约800 (s) cm^{-1} 的峰的拉曼光谱,误差界限为约 ± 12 ;约 ± 10 ;约 ± 8 ;约 ± 5 ;约 ± 3 ;约 ± 1 ;或更小。在又一实施方式中,拉曼光谱还包括位

于约2922 (m), 约1599 (m), 和约637 (m) cm^{-1} 的峰, 误差界限为约 ± 12 ; 约 ± 10 ; 约 ± 8 ; 约 ± 5 ; 约 ± 3 ; 约 ± 1 ; 或更小。在一种特定实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的晶型展示基本上类似图34的拉曼光谱。在又一特定实施方式中, 在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐是 (2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐。

[0142] 在一种实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的晶型展示包括位于约3053 (w); 约1380 (s); 和约766 (s) cm^{-1} 的峰的拉曼光谱, 误差界限为约 ± 12 ; 约 ± 10 ; 约 ± 8 ; 约 ± 5 ; 约 ± 3 ; 约 ± 1 ; 或更小。在又一实施方式中, 拉曼光谱还包括位于约2974 (w) 和约514 (m) cm^{-1} 的峰, 误差界限为约 ± 12 ; 约 ± 10 ; 约 ± 8 ; 约 ± 5 ; 约 ± 3 ; 约 ± 1 ; 或更小。在一种特定实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的晶型展示基本上类似图39的拉曼光谱。在又一特定实施方式中, 在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐是 (2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐。

[0143] 在一种实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的晶型展示包括位于约2954 (s); 约1058 (s); 和约825 (s) cm^{-1} 的峰的拉曼光谱, 误差界限为约 ± 12 ; 约 ± 10 ; 约 ± 8 ; 约 ± 5 ; 约 ± 3 ; 约 ± 1 ; 或更小。在又一实施方式中, 拉曼光谱还包括位于约3003 (s) 和约521 (s) cm^{-1} 的峰, 误差界限为约 ± 12 ; 约 ± 10 ; 约 ± 8 ; 约 ± 5 ; 约 ± 3 ; 约 ± 1 ; 或更小。在一种特定实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的晶型展示基本上类似图44的拉曼光谱。在又一特定实施方式中, 在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐是 (2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐。

[0144] 在一种实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的晶型展示包括位于约2897 (s); 约1692 (s); 和约491 (m) cm^{-1} 的峰的拉曼光谱, 误差界限为约 ± 12 ; 约 ± 10 ; 约 ± 8 ; 约 ± 5 ; 约 ± 3 ; 约 ± 1 ; 或更小。在又一实施方式中, 拉曼光谱还包括位于约2955 (s), 约1443 (s), 和约1252 (s) cm^{-1} 的峰, 误差界限为约 ± 12 ; 约 ± 10 ; 约 ± 8 ; 约 ± 5 ; 约 ± 3 ; 约 ± 1 ; 或更小。在一种特定实施方式中, 2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的晶型展示基本上类似图49的拉曼光谱。在又一特定实施方式中, 在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐是 (2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐。

[0145] 在一种实施方式中, 晶型通过示差扫描量热法 (DSC) 表征。DSC热分析图一般通过将按瓦/克 ("W/g") 单位计的标准化热流量对按摄氏度的测量的样品温度作图来表示。通常评价DSC热分析图的外推起始温度和终点 (outset) 温度、峰温度和融合的热。DSV热分析图的单一最大值常常用作该结晶结构区别其它的特征峰。

[0146] 本领域技术人员认识到对于相同化合物某一晶型的DSC热分析图的测量将在误差界限内变化。按摄氏度表达的单一最大值允许适当的误差界限。一般地, 误差界限由" $\pm$ "表示。例如, 约" 53.09 ± 2.0 "的单一最大值表示约 $53.09 + 2$ 即约55.09至约 $53.09 - 2$ 即约51.09。取决于样品制备技术、应用于设备的校准技术、人为操作变化等, 本领域技术人员认识到单一最大值的适当误差界限能够是 ± 2.5 ; ± 2 ; ± 1.5 ; ± 1 ; ± 0.5 ; 或更小。

[0147] 用于DSC热分析图分析的方法和设备的额外细节描述于实施例部分。

[0148] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型展示包括单一最大值为约 $53.09 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的DSC热分析图,误差界限为约 ± 2.5 ;约 ± 2 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1 ;约 ± 0.5 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的晶型展示基本上类似图6的DSC热分析图。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺。

[0149] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的晶型展示包括单一最大值为约 $176.49 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的DSC热分析图,误差界限为约 ± 2.5 ;约 ± 2 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1 ;约 ± 0.5 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐的晶型展示基本上类似图11的DSC热分析图。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐。

[0150] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的晶型展示包括单一最大值为约 $228.03 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的DSC热分析图,误差界限为约 ± 2.5 ;约 ± 2 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1 ;约 ± 0.5 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐的晶型展示基本上类似图14的DSC热分析图。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐。

[0151] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的晶型展示包括单一最大值为约 $182.33 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的DSC热分析图,误差界限为约 ± 2.5 ;约 ± 2 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1 ;约 ± 0.5 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐的晶型展示基本上类似图20的DSC热分析图。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐。

[0152] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的晶型展示包括单一最大值为约 $180.77 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的DSC热分析图,误差界限为约 ± 2.5 ;约 ± 2 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1 ;约 ± 0.5 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐的晶型展示基本上类似图26A的DSC热分析图。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐。

[0153] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的晶型展示包括单一最大值为约 $191.85 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的DSC热分析图,误差界限为约 ± 2.5 ;约 ± 2 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1 ;约 ± 0.5 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐的晶型展示基本上类似图31A的DSC热分析图。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐。

[0154] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐的晶型展示包括单一最大值为约 $185.56 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的DSC热分析图,误差界限为约 ± 2.5 ;约 ± 2 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1 ;约 ± 0.5 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙

基)-戊酰胺二萘磺酸盐的晶型展示基本上类似图36A的DSC热分析图。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐。

[0155] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的晶型展示包括单一最大值为约 $317.25 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的DSC热分析图,误差界限为约 ± 2.5 ;约 ± 2 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1 ;约 ± 0.5 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐的晶型展示基本上类似图41A的DSC热分析图。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐。

[0156] 在一种实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的晶型展示包括单一最大值为约 $234.32 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的DSC热分析图,误差界限为约 ± 2.5 ;约 ± 2 ;约 ± 1.5 ;约 ± 1 ;约 ± 0.5 ;或更小。在一种特定实施方式中,2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐的晶型展示基本上类似图46A的DSC热分析图。在又一特定实施方式中,在上述实施方式中描述的化合物2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐是(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐。

[0157] 表征本发明晶型的额外方法描述于本申请的实施例部分。

[0158] 药物配制剂

[0159] 在又一实施方式中,本发明提供药物组合物,其包含治疗有效量的本发明晶型作为活性成分,其与药学上可接受的赋形剂或载体相组合。出于各种意图,将赋形剂加入配制剂中。

[0160] 稀释剂可以加入本发明配制剂。稀释剂增加固体药物组合物的体积,且可以使得含有所述组合物的药物剂型较容易为患者和照顾者所处理。固体组合物的稀释剂包括,例如微晶纤维素(例如,AVICEL),超细纤维素,乳糖,淀粉,预胶化淀粉,碳酸钙,硫酸钙,糖,葡萄糖结合剂(dextrates),糊精,葡萄糖,磷酸氢钙二水合物,磷酸钙,白陶土,碳酸镁,氧化镁,麦芽糊精,甘露醇,聚甲基丙烯酸酯(例如,EUDRAGIT),氯化钾,粉化纤维素,氯化钠,山梨醇,和滑石。

[0161] 压实为剂型比如片剂的固体药物组合物可以包括赋形剂,其功能包括在压缩之后促进活性成分与其它赋形剂一起结合。固体药物组合物的粘合剂包括阿拉伯胶,藻酸,卡波姆(例如,卡波普),羧甲基纤维素钠,糊精,乙基纤维素,明胶,瓜耳胶,氢化植物油,羟乙基纤维素,羟丙基纤维素(例如,KLUCEL),羟丙基甲基纤维素(例如,METHOCEL(甲基纤维素)),液体葡萄糖,硅酸镁铝,麦芽糊精,甲基纤维素,聚甲基丙烯酸酯,聚维酮(例如,KOLLIDON,PLASDONE),预胶化淀粉,藻酸钠,和淀粉。

[0162] 压实的固体药物组合物进入患者胃的溶解速率可以通过向组合物加入崩解剂得以增加。崩解剂包括藻酸,羧甲基纤维素钙,羧甲基纤维素钠(例如,AC-DI-SOL和PRIMELLOSE),胶体二氧化硅,交联羧甲基纤维素钠,交聚维酮(例如,KOLLIDON和POLYPLASDONE),瓜耳胶,硅酸镁铝,甲基纤维素,微晶纤维素,波拉克林钾,粉化纤维素,预胶化淀粉,藻酸钠,淀粉羟乙酸钠(例如,EXPLOTAB),和淀粉。

[0163] 能够加入助流剂以改善非压实的固体组合物的流动性且改善给药的精确度。可以充当助流剂的赋形剂包括胶体二氧化硅,三硅酸镁,粉化纤维素,淀粉,滑石,和磷酸钙。

[0164] 在剂型比如片剂通过压实粉化组合物制备的情况下,组合物通过冲压机和模具(dye)受压。某些赋形剂和活性成分具有附着至冲压机和模具表面的倾向,这能够导致产品具有凹痕和其它表面不规则。能够向组合物加入润滑剂以减少粘着且便于产品自模具释放。润滑剂包括硬脂酸镁,硬脂酸钙,甘油单硬脂酸酯,甘油棕榈硬脂酸酯,氢化蓖麻油,氢化植物油,矿物油,聚乙二醇,苯甲酸钠,月桂基硫酸钠,硬脂富马酸钠,硬脂酸,滑石,和硬脂酸锌。

[0165] 矫味剂和增香剂使得剂型对患者更适口。可以包括在本发明组合物中的用于药物产品的一般矫味剂和增香剂包括麦芽酚,香草醛,乙基香草醛,薄荷脑,柠檬酸,富马酸,乙基麦芽酚,和酒石酸。

[0166] 固体和液态组合物还可以用任意药学上可接受的着色剂染色,以改善其外观和/或使得患者便于鉴定产品和单元剂量水平。

[0167] 本发明不期望涵盖阿托西汀盐酸盐的真溶液,其中本发明的晶型的晶体结构和表征阿托西汀盐酸盐晶型的特性均已失去。然而,使用新的形式来制备所述溶液(例如,以便递送液体药物配制剂中的阿托西汀盐酸盐)考虑属于本发明的预期以内。

[0168] 在用本发明晶型制备的液体药物组合物中,将阿托西汀盐酸盐和任意其它固体赋形剂溶解或悬浮在液体载体比如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油中。

[0169] 液体药物组合物可以含有乳化剂以将不溶于液体载体的活性成分或其它赋形剂均匀地分散于整个组合物中。可以用于本发明液态组合物的乳化剂包括,例如,明胶,卵黄,酪蛋白,胆固醇,阿拉伯胶,黄蓍胶,角叉菜,果胶,甲基纤维素,卡波姆,鲸蜡硬脂醇,和鲸蜡醇。

[0170] 液体药物组合物还可以含有粘度增强剂以改善产品口感和/或覆盖胃肠道内表面。所述试剂包括阿拉伯胶,藻酸膨润土,卡波姆,羧甲基纤维素钙或羧甲基纤维素钠,鲸蜡硬脂醇,甲基纤维素,乙基纤维素,明胶瓜耳胶,羟乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,麦芽糊精,聚乙烯醇,聚维酮,碳酸亚丙酯,藻酸丙二酯,藻酸钠,淀粉羟乙酸钠,淀粉黄蓍胶,和黄原胶。

[0171] 可以加入甜味剂试剂比如山梨醇,糖精,糖精钠,蔗糖,阿司帕坦,果糖,甘露醇,和转化糖以改善味道。

[0172] 可以以摄食安全的水平加入防腐剂和螯合剂比如醇,苯甲酸钠,丁基化的羟基甲苯,丁羟茴醚,和乙二胺四乙酸以改善贮藏稳定性。

[0173] 液态组合物还可以含有缓冲剂比如葡萄糖酸,乳酸,柠檬酸或乙酸,葡萄糖酸钠,乳酸钠,枸橼酸钠,或乙酸钠。对赋形剂和所用量的选择可以由配制剂科学家基于经验并考虑本领域的标准程序和参考书而容易地确定。

[0174] 本发明的固体组合物包括粉末、颗粒、聚集体和压实的组合物。剂量包括适于口服、颊、直肠、肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内)、吸入和眼给药的剂量。尽管在任意给定情况下最适宜的给药方式将取决于待治疗病症的性质和严重性,本发明的最优选途径是口服。各剂量可以方便地以单元剂型存在且通过药物领域熟知的任意方法制备。

[0175] 剂型包括固体剂型比如片剂、粉末、胶囊、栓剂、小药囊、含锭和糖锭,以及液体糖浆剂,混悬剂和酏剂。

[0176] 可以将STRATTERA的剂量用作指导。本发明的口服剂型优选为口服胶囊或片剂形

式,其具有的剂量为在包括活性成分和其它赋形剂的总重中的约5mg至约160mg,更优选约20mg至约80mg,最优选10、18、20、25、40、60和80mg的胶囊或片剂。日剂量可以包括1、2或更多个胶囊每天。

[0177] 本发明的剂型可以是含有本发明组合物,优选粉化或粒化固体组合物的在硬壳或软壳中的胶囊。上述壳可以制备自明胶且任选地含有增塑剂比如甘油和山梨醇,和遮光剂或着色剂。

[0178] 用于压片或胶囊填充的组合物可以通过湿法造粒制备。在湿法造粒中,将活性成分中的某些或全部和粉末形式赋形剂共混,然后在液体(一般是水)存在下进一步混合,导致粉末结块成为颗粒。将颗粒筛选和/或研磨、干燥然后筛选和/或研磨为所希望的颗粒尺寸。然后,可以将颗粒制成片剂,或者在压片之前可以加入其它赋形剂比如助流剂和/或润滑剂。

[0179] 压片组合物可以通过干燥共混常规地制备。例如,活性物和赋形剂的共混组合物可以压实为压缩块或片料,然后粉碎形成压实的颗粒。压实的颗粒可以随后压缩为片剂。

[0180] 作为干燥造粒的替代,共混的组合物可以用直接压缩技术直接压缩为压实剂型。直接压缩产生更均匀的不含颗粒的片剂。特别适用于直接压缩压片的赋形剂包括微晶纤维素,喷雾干燥的乳糖,磷酸氢钙二水合物和胶体二氧化硅。这些和其它赋形剂在直接压缩压片中的合适用途是本领域技术人员已知的,尤其是对直接压缩压片配制挑战有经验和技术的本领域技术人员。

[0181] 本发明的胶囊填充可以包含涉及压片时描述的任意前述的共混物和颗粒剂,然而,它们不经历最终的压片步骤。

[0182] 活性成分和赋形剂可以根据本领域已知方法配制成组合物和剂型。

[0183] 本发明配制剂并非必需仅含有阿托西汀盐酸盐的一种晶型。本发明晶型可以在药物配制剂或组合物中用作单一组分或者与阿托西汀盐酸盐的其它晶型一起或与无定形阿托西汀盐酸盐一起的混合物。然而,优选的是本发明的药物配制剂或组合物含有25-100%重量,特别是50-100%重量,的至少一种新晶型,按配制剂或组合物中的阿托西汀盐酸盐总量计。优选,阿托西汀盐酸盐新晶型的所述量是75-100%重量,特别是90-100%重量。高度优选的是95-100%重量的量。

[0184] 治疗用途

[0185] 本发明也提供对涉及表达p75的细胞的退化或功能障碍的障碍的治疗。

[0186] 在一个方面,提供活化p75受体的方法,包括将含有p75受体的细胞与本发明晶型接触。额外公开的是用于治疗神经系统障碍包括(但不限于)阿尔茨海默氏病、帕金森病、亨廷顿病、卒中、外伤性脑损伤、脊髓损伤、癫痫、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、神经病、肌病和各种形式的视网膜变性的方法,其基于本发明晶型靶向神经元表达的p75受体的能力。

[0187] 额外公开的是用于治疗神经系统障碍包括(但不限于)多发性硬化、脊髓损伤和产期缺氧的方法,基于本发明晶型靶向少突胶质细胞表达的p75受体的能力。

[0188] 还公开的是用于治疗并非神经系统的疾病的方法,特别是预防毛囊细胞的损失和由此预防脱发;预防肝硬化和促进肝再生;在糖尿病性创伤或其它缺血情况下调节血管生成和促进新血管形成;在缺血或在心肌梗死之后的情况下通过预防心肌细胞损失或刺激新心肌细胞生长预防心肌病;以及抑制肿瘤细胞生长。此外p75通过干细胞表达且已知调节干

细胞生长;因此,p75配体能够用来促进干细胞生长,其是促进组织和器官再生的策略的一部分。

[0189] 本发明也提供在受试者中治疗神经变性和其它障碍或病症的方法。更特别地,本发明方法涉及在受试者中给予晶型以治疗神经变性疾病或其它障碍或病症。晶型能够以有效诱导已确定与神经变性和其它障碍有关的存活信号传导和/或抑制前NGF (proNGF)-诱导细胞死亡的量给予。术语“受试者”和“患者”在申请通篇可互换地使用。

[0190] 待治疗的病症可以是至少由神经营养蛋白与p75^{NTR}结合所部分介导的任意病症。上述病症包括,但不限于,阿尔茨海默病,亨廷顿病,匹克病,肌萎缩性侧索硬化,癫痫,帕金森病,脊髓损伤,卒中,缺氧,缺血,脑损伤,糖尿病性神经病,外周性神经病,神经移植,多发性硬化,外周性神经损伤,和脱发。

[0191] 本发明晶型能够用来治疗神经退化,包括预防神经变性例如由化学疗法引起的神经变性和/或神经变性疾病,以及其它病症比如诱导例如化学疗法导致的毛囊细胞存活。

[0192] 本发明还提供促进细胞存活的新方法。代表性的细胞包括,但不限于,隔细胞,海马趾细胞,皮质细胞,感觉细胞,交感细胞,运动神经元细胞,毛囊细胞,先祖细胞,和干细胞。一般地,上述细胞包括神经元细胞,少突胶质细胞和毛囊细胞。特别,所述方法包含用本发明晶型处理细胞,其中化合物诱导存活信号传导和抑制前NGF-诱导的细胞死亡。

[0193] 本发明也公开给予本发明晶型以改善受试者中由p75^{NTR}结合介导的病症的方法。上述方法能够包括向受试者给予有效量本发明晶型的步骤。

[0194] 如本文所用,给药能够用本领域技术人员已知的各种方法中任一来实现或进行。晶型能够这样给予:例如,经皮下,经静脉内,经肠胃外,经腹膜内,皮内地,经肌肉内,局部,肠(例如经口),直肠,鼻部,颊部,舌下,阴道,通过吸入喷雾,通过药物泵或经由含有常规非毒性、生理学上可接受的载体或媒介物的剂量配制剂中的植入储库。

[0195] 此外,目前公开的晶型能够给予需要治疗的局部区域。这能够这样实现:例如,但并非限制,在手术期间局部输注,局部施用,透皮贴剂,经由注射,导管,栓剂,或植入物(植入物能够任选地是多孔、非多孔的或凝胶状物质),包括膜比如硅橡胶(silastic)膜或纤维。

[0196] 晶型所给予的形式(例如,糖浆,酏剂,胶囊,片剂,泡沫,乳剂,凝胶等)部分取决于其给予途径。例如,对于粘膜(例如,口腔粘膜、直肠粘膜、肠粘膜、支气管粘膜)给药,可以使用鼻滴剂、气雾剂、吸入剂、雾化器、滴眼剂或栓剂。晶型还能够用来包覆可生物植入的物质以增强轴突生长、神经存活或细胞与植入物表面的相互作用。本文公开的晶型和试剂能够与其它生物学上活性剂比如镇痛药、抗炎剂、麻醉药和能够控制p75^{NTR}-介导的病症的一种或多种症状或起因的其它试剂一起给予。

[0197] 额外地,给药能够包含在适宜时间段内向受试者给予多个剂量。上述给药方案能够参照本公开后根据惯例方法确定。

[0198] 本发明晶型能够用作药物中的唯一活性剂或能够与其它活性成分组合使用(例如时间上相互邻近地给予或甚至在相同配制剂中给予),所述其它活性成分是例如神经营养蛋白,或能够促进神经变性疾病中的神经存活或轴突生长的其它因子或药物,包括但不限于淀粉样蛋白-β抑制剂,乙酰胆碱酯酶抑制剂,丁酰胆碱酯酶抑制剂,和N-甲基-D-天冬氨酸盐亚型的谷氨酸盐受体拮抗剂。

[0199] 本发明晶型一般地以约0.01mg/kg/剂至约100mg/kg/剂的剂量给予。另选地,剂量可以是约0.1mg/kg/剂至约10mg/kg/剂;或约1mg/kg/剂至10mg/kg/剂。在某些剂量中,本文公开的晶型以约5mg/kg/剂给予。可以使用时间释放制剂或剂量可以以许多分开的剂量酌情给予。在使用其它方法(例如静脉内给药)的情况下,将晶型给予至受影响的组织,其速率为约0.05至约10mg/kg/小时,另选约0.1至约1mg/kg/小时。在这些晶型如本文所讨论经静脉内给予的情况下,上述速率易于保持。一般地,局部给予的配制剂以约0.5mg/kg/剂至约10mg/kg/剂范围的剂量给予。另选地,局部配制剂以约1mg/kg/剂至约7.5mg/kg/剂或甚至约1mg/kg/剂至约5mg/kg/剂的剂量给予。

[0200] 对于单次给药适当的是约0.1至约100mg/kg。适当的是约0.05至约10mg/kg的连续给药。局部给药适用于病症比如脱发或伤口血管再生。

[0201] 药物剂量还能够以毫克/平方米体表面积而不是体重来提供,原因是该方法实现与某些代谢和分泌功能的良好相关性。此外,体表面积能够用作成人和儿童以及不同动物种类的药物剂量的共同标准(Freireich等人,(1966) Cancer Chemother Rep. 50, 219-244)。简言之,为了将任意给定种类的mg/kg剂量表达为等价的mg/sq m剂量,则将剂量乘以适当的km因子。在成人中,100mg/kg相当于 $100\text{mg/kg} \times 37\text{kg/sq m} = 3700\text{mg/m}^2$ 。

[0202] 在本文公开的晶型能够呈其模拟物或片段形式的范围内,应认识到效能和因此有效量的剂量可以变化。然而,本领域技术人员能够容易地评价本申请目前预想的类型的晶型的效能。

[0203] 在逐渐发展的神经系统障碍的情况下,本发明晶型一般地按进行程度给予。在某些情况中,本文公开的晶型的给药能够开始在疾病症状发展之前作为延缓或预防所述疾病的策略的一部分开始。在其它情况中,本文公开的晶型在疾病症状发作之后给予,作为减缓或逆转疾病过程的策略的一部分和/或改善细胞功能和减轻症状的策略的一部分。晶型已经开发得以跨越血脑屏障,于是可以提供口服给药或通过其它外周途径递送。不跨越血脑屏障的晶型用于中枢神经系统以外的靶标。对于神经系统以外的靶标和组织,晶型在急性或慢性情况下通过其它口服给药或直接靶向给药比如局部施用进行施用。

[0204] 本领域技术人员应认识到剂量范围将取决于具体晶型及其效能。剂量范围应理解为足够大以产生所希望的效果,其中神经变性或与其相关的其它障碍和症状得以改善和/或细胞存活得以实现,但是并不过大以致导致不可控的不利副作用。然而,应理解对于任意特别患者的特定剂量水平将取决于各种因素,包括所用特定晶型的活性;所治疗的个人的年龄、体重、一般健康、性别和膳食;给药的时间和途径;排泄率;预先已给予的其它药物;和正在治疗的特别疾病的严重性,这是本领域技术人员可充分理解的。个体医师还能够任意并发症的情况下进行调节所述剂量。在本文公开的晶型按照本申请使用的情况下,不期望无法接受的毒理学效果。

[0205] 本文公开的晶型的有效量包含足以产生可测量的生物学反应的量。在本申请治疗晶型中的活性成分的真实剂量水平能够变化以便给予有效实现对特别的受试者和/或施用所希望的治疗反应的活性晶型的量。优选,给予最低剂量,而在不存在剂量限制毒性的情况下逐步升高剂量至最低有效量。治疗有效剂量的确定和调整,以及何时且如何进行对该调整的评价,是本领域普通技术人员已知的。

[0206] 与本申请方法进一步有关地,优选受试者是脊椎动物受试者。优选的脊椎动物是

温血的；优选的温血脊椎动物是哺乳动物。通过目前公开方法治疗的受试者期望地是人类，尽管应理解本申请原理指出对于术语“受试者”包括的全部脊椎动物种类都有效。在该上下文中，脊椎动物应理解是希望治疗神经变性疾病的任意脊椎动物种类。如本文所用，术语“受试者”包括人类和动物受试者。从而，按照本申请提供兽医学治疗用途。

[0207] 如此，本申请提供治疗哺乳动物比如人类，以及那些由于濒危而重要的哺乳动物，比如西伯利亚虎；有经济学意义的，比如农场养殖的用于人类食用的动物；和/或对人类有社会学意义的动物，比如作为宠物饲养或在动物园或农场饲养的动物。所述动物的实例包括但不限于：食肉动物比如猫和狗；猪类，包括猪、肉猪和野猪；反刍动物和/或有蹄动物比如牛、公牛、羊、长颈鹿、鹿、山羊、野牛和骆驼；以及马。还提供对鸟类的治疗，所述鸟类包括治疗濒危和/或动物园饲养的那些鸟类，以及禽类，特别是驯养的禽类即家禽比如火鸡、鸡、鸭、鹅、珍珠鸡等，因为它们对人类有经济学意义。从而，还提供对牲畜的治疗，所述牲畜包括但不限于，驯养的猪，反刍动物，有蹄动物，马（包括赛马），家禽，等。

[0208] 下述实施例进一步说明本发明但是不应解释为以任意方式限制其范围。

实施例

[0209] 分析方法-将描述如下的各种分析方法应用于本发明晶型及其前体以表征其生理化学特性。

[0210] 显微技术：

[0211] 用配置有偏振可见光源和偏振分析仪的Zeiss Universal显微镜来评价样品的旋光特性。将样本一般地装载于显微镜载玻片上，其具有一滴浸没油和盖玻片。放大率一般地是100X。记录对颗粒/晶体尺寸和形状的观察。也注意到双折射的存在。

[0212] 分子光谱- ^1H -NMR：

[0213] 制备样品：将1-10mg溶于二甲亚砜(DMSO)- d_6 ，含0.05% (v/v) 四甲基硅烷(TMS)。在环境温度于Bruker Avance III 400MHz FT-NMR光谱仪和Bruker Topspin软件(版本2.1)上收集谱图。在各样品分析之前，通过自动匀场程序优化围绕样品的磁场。

[0214] 示差扫描量热法(DSC)：

[0215] DSC数据在TA Instruments DSC上收集。通常，将质量范围1至10mg的样品卷入铝样品盘中，并且自25至约250℃或300℃以10℃/分扫描，用50mL/min氮冲洗。

[0216] 热重分析(TGA)：

[0217] TGA数据在TA Instruments 2950TGA上收集。通常，将质量范围2至10mg的样品置于敞开的、预先归零的铂样品盘中，并且自25至约150℃以10℃/分扫描，用100mL/min的氮冲洗。

[0218] 温台显微技术(HOT STAGE MICROSCOPY) (HSM)：

[0219] 使用配置有偏振的可见光源和Linkam温台配件的Zeiss Universal显微镜。将样本装载于具有盖玻片的显微镜载玻片上。放大率一般地是6.3X。自25℃至约250℃以10或2℃/分加热样品。Linksys 32温度控制和数据捕获软件系统(Linkam Scientific Instruments Ltd, Waterfield, Tadworth, Surrey KT20 5LR, UK)。记录对相变、重结晶、气泡产生等的观察。

[0220] 拉曼光谱：

[0221] 用Thermo DXR色散拉曼光谱仪,用激光于780nm激发,获得拉曼谱图。用400线/mm宽范围色散光栅获得3300至300 cm^{-1} (拉曼位移)的谱图,而用830线/mm高分辨率色散光栅获得1850至300 cm^{-1} (拉曼位移)的谱图。各扫描为5秒,对于各次分析收集64次扫描结果。分析作为堆积粉末且来自96-孔板实验的样品。

[0222] X射线粉末衍射(XRD):

[0223] X射线粉末衍射图谱用Bruker D8Discovery衍射仪获得,其配有XYZ台,定位的激光视频显微镜,和二维HiStar区域检测器。标称地(nominally),收集次数为60秒。用工作于40kV和40mA的Cu K α 辐射1.5406埃的来源来辐射样品。X射线光学装置由耦合0.5mm针孔准直器的Gobel镜组成。用大约15cm的样品-检测器距离进行 θ - θ 连续扫描,其提供4-40 $^{\circ}\text{C}$ 的有效 2θ 范围。将样品装载于低背景石英盘中。

[0224] 溶解度:

[0225] 将毫克数量级的各样品置于小瓶中。加水,搅拌小瓶数分钟,随后视觉观察剩余固体。增量地加入溶剂直至固体溶解,或者加入最大体积的溶剂并终止实验。结果发现,测试的全部盐都是高度水可溶的。

[0226] 吸潮性-动力学蒸气吸着(DVS):

[0227] 样品用自动化的动力学蒸气吸着(吸附)分析仪进行分析。在设备中0%RH下干燥样品(约1-10mg)6小时。使样品在25 $^{\circ}\text{C}$ 经受0至95%RH再回到5%RH,步长为5%RH。

[0228] 稳定性:

[0229] 经放大的盐和游离碱通过在热(固体于25和60 $^{\circ}\text{C}$ 储存1周),氧化(固体在氧顶部空间(headspace)在25 $^{\circ}\text{C}$ 储存1周),光照(固体暴露于 $\geq 1 \times \text{ICH UV}$ 证实条件),和于25和40 $^{\circ}\text{C}$ 的溶液(HPLC稀释剂)条件下被处理1周。通过HPLC分析这些样品与不受上述加强条件的对照,以表征它们的稳定性。

[0230] HPLC分析:

[0231] 本发明晶型(也即盐和游离碱)通过总面积标准化(TAN)进行分析。将样品溶于1:1乙腈(ACN):水(H_2O),浓度为0.5mg/mL。

[0232] HPLC条件:

[0233] HPLC柱:XBridge Shield RP18,3.5 μm ,4.6x 100mm

[0234] 柱温:30 $^{\circ}\text{C}$

[0235] 自动采样器冲洗:水:CAN(1:1)

[0236] 流速:1mL/min

[0237] 注射体积:15 μL

[0238] UV检测:205nm w/光谱采集

[0239] 流动相:A- H_2O pH 10和 NH_4OH

[0240] B-ACN

[0241] 梯度泵程序:

	步骤时间 (分)	% A (pH 10 aq)	% B (ACN)	曲线
	0.5	90.0	10.0	0.0
[0242]	5.0	90.0	10.0	0.0
	10.0	10.0	90.0	1.0
	3.0	10.0	90.0	0.0
	6.0	90.0	10.0	0.0

[0243] 实施例1.表征无定形的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二盐酸盐:

[0244] 通过本领域技术人员已知的合成方法能够自异亮氨酸制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的游离碱化合物。标准程序和化学转化和有关方法是本领域技术人员熟知的,且所述方法和程序已描述于例如标准参考文献比如Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, NY, 2002; Organic Reactions, vols.1-83, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; March J. and Smith M., Advanced Organic Chemistry, 6th ed., John Wiley and Sons, New York, NY; and Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, New York, 1999。将本文引用的全部文本和参考文献通过援引全部并入。其它有关的合成方法可参见U.S. 专利申请公开Nos. 2006/024072和2007/0060526, 通过援引针对全部目的将其全部完整内容并入本文。无定形的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二盐酸盐(二-HCl)盐能够这样制备:将2摩尔当量HCl与1摩尔当量2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺在适当溶剂中混合,然后将二-HCl盐自溶剂混合物分离。

[0245] 无定形的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二-HCl盐经由上述方法分析。XRD分析指出,其是无定形/低有序的,如图1所示。DSC热分析图展示宽吸热线,其起始温度为37℃而峰温度为74℃且焓值为 $\Delta H=80\text{J/g}$ 。TGA热分析图指出二-HCl盐是无水的且在约200℃之后开始分解。DSC和TGA热分析图的重叠图示于图2。二-HCl盐(图3A和3B)的水分吸着(吸附)-解吸等温线用动力学蒸气吸着(DVS)分析进行收集。所述物质在0%至20%RH不吸附大量水分,然后其于95%RH显示多至140重量%水分的稳定吸着(可能潮解)。该样品在95%至70%RH显示快速解吸,然后以相对较慢的速率继续解吸至于0%RH大于最初值约5重量%的质量。该样品显示在吸着与解吸阶段之间的小滞后。总的来说,该物质是非常吸湿的。二-HCl盐在水中的粗溶解度是 $>30\text{mg/mL}$ 。无定形二-HCl盐的质子NMR光谱示于图4。

[0246] 实施例2.制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺(游离碱):

[0247] 将5克的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二-HCl盐溶于150mL的乙醇。将溶于100mL HPLC水的碳酸氢钠(5.3g)加入该溶液中。超声混合溶液~10分钟。该溶液用旋蒸仪浓缩,将残余物溶于300mL的二氯甲烷。将该溶液通过结合碳酸盐的硅胶的短塞。该

溶液用旋蒸仪浓缩,将残余物冻干至无水,得到3.6g的游离碱,是白色固体。质子NMR,C-13NMR和LC/MS确认该物质结构是2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺的游离碱。

[0248] 在将二-HCl盐转化为游离碱的过程中,将样品冻干以避免形成油状物。对冻干的游离碱的XRD分析令人惊讶地揭示其是结晶的,如图5所示。DSC热分析图展示吸热线,其外推起始温度为51℃,峰温度为53℃而焓值为 $\Delta H_f = 104 \text{ J/g}$ 。TGA热分析图显示在105℃损失小于0.6重量%,表示其不含溶剂。DSC和TGA热分析图重叠图可参见图6。游离碱在水中的粗溶解度是 $>30 \text{ mg/mL}$ 。质子NMR与游离碱相符。NMR和拉曼谱图分别示于图7和8A和8B。水分吸着-解吸等温线(图9A和9B)用动力学蒸气吸着(DVS)分析收集。在实验条件下,样品自0%至45%RH不吸附大量水分含量(含水量)。在45%RH以上,样品自45%至50%RH显得吸附 ~ 10 重量%的水分,随后于95%RH快速吸着多至96重量%水分。在解吸阶段,游离碱显示自95%至80%RH的快速解吸,然后样品于0%RH以相对缓慢的速率解吸至最初重量。样品在45%RH附近可以形成水合物。假定的水合物显得潮解,引起扫描终止时的无定形玻璃。

[0249] 实施例3.制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一硫酸盐:

[0250] 将实施例2制备的游离碱溶于甲醇,将该溶液的一部分转移,提供2mg当量游离碱。将硫酸溶于THF或甲醇。混合相等摩尔份数的游离碱和酸溶液,所得混合物溶液在氮气冲洗下于环境温度干燥,提供所希望的一硫酸盐,是无水固体。产品在2-丙醇中制浆以增加结晶度。

[0251] XRD指出固体是结晶的(图10)且展示与游离碱不同的图谱。DSC(图11)显示小的宽吸热线,峰温度76℃,然后是宽放热线,峰温度176℃。温台显微技术数据表明物质在165℃附近分解。该样品的拉曼光谱提供于图12A和12B中。

[0252] 实施例4.制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐:

[0253] 将实施例2制备的游离碱溶于甲醇,将该溶液的一部分转移,提供25mg当量游离碱。将硫酸溶解或悬浮在水、甲醇或乙腈中。将游离碱和硫酸溶液/悬浮液(提供1:2摩尔比的游离碱和硫酸)混合。将所得混合物溶液/悬浮液在2-丙醇中于环境温度制浆,获得透明溶液。在氮下于 $\sim 1.5 \text{ psi}$ 蒸发透明溶液,提供悬浮液,随后将其过滤以提供二硫酸盐,其是固体。

[0254] XRD指出二硫酸盐物质如图13所示是结晶的,且不同于游离碱。DSC(图14)显示宽吸热线,其外推起始温度为210℃,峰温度为228℃(显得伴随分解)。TGA(图15)显示二硫酸盐物质在105℃具有小于0.7重量%的损失,表明经分离的样品是无水的。温台显微技术数据揭示物质在220℃附近完全熔化,随后立即变色且形成气泡,这确认物质在熔化时分解。水分吸着-解吸等温线(图16A和16B)用动力学蒸气吸着(DVS)分析收集。在实验条件下二硫酸盐自0%至60%RH不吸着大量水,然后其于95%RH显示快速吸着多至140重量%水。在解吸阶段,二硫酸盐物质自95%至80%RH显示快速解吸,然后样品于0%RH以相对缓慢速率解吸为大于最初值约4重量%的质量。该样品的行为类似全部其它样品。在高湿度明显潮解,随后在蒸发后形成玻璃。水合物还可以在60%RH附近形成。在潮解之前于多种增湿程度(humidifies)停止的某些额外扫描可以带来对假定水合物的行为的某些额外见解。该样品的质子NMR和拉曼谱图分别提供于图17和18A和18B。发现二硫酸盐在环境温度具有高水溶解度($>3 \text{ M/mL}$)。

[0255] 实施例5.制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二葡萄糖酸盐:

[0256] 用与实施例3描述的相同程序制备二葡萄糖酸盐,但用葡萄糖酸替换硫酸且游离碱与葡萄糖酸的摩尔比是1:2。

[0257] 另选地,将实施例2制备的游离碱溶于甲醇,并将该溶液的一部分转移,提供2mg当量游离碱。将葡萄糖酸溶解或悬浮在EtOH/庚烷或THF/庚烷中。将游离碱和葡萄糖酸溶液/悬浮液(提供1:2摩尔比的游离碱和葡萄糖酸)混合,将所得混合物溶液在氮气冲洗下于环境温度干燥,提供所希望的二葡萄糖酸盐,是无水粉状固体。

[0258] XRD指出该物质是结晶的且展示与游离碱不同的图谱,如图19所示。DSC(图20)显示小但是陡峭的吸热线,其外推起始温度为50℃,随后是陡峭熔化吸热线,其外推起始温度为180℃,随后分解。TGA(图21)显示在约105℃的0.5重量%损失,表示盐样本是相对干燥的。温台显微技术数据表明在约50℃的可能相转化。物质经观察于约178℃熔化。应考虑进行额外研究以确认50℃吸热线是固体转化而不是残余游离碱的简单熔化。水分吸着-解吸等温线(图22A和22B)用动力学蒸气吸着(DVS)分析收集。二葡萄糖酸盐在实验条件下自0%至45%RH不吸附大量水分,然后其于95%RH显示多至110重量%水分的快速吸着行为。在解吸阶段,二葡萄糖酸盐显示两个明显的阶段:自95%至65%RH的快速解吸,然后样品于0%RH以相对缓慢的速率解吸为大于最初值约4重量%的质量。该物质显得已潮解,然后在解吸阶段期间蒸发成为玻璃态物质。二葡萄糖酸盐样品的质子NMR和拉曼谱图分别示于图23和24A和24B。发现二葡萄糖酸盐具有高水溶解度(>30mg/mL),这类似于在目前研究期间检查的全部样本。

[0259] 实施例6.制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲磺酸盐:

[0260] 通过用与实施例3的描述相同的程序制备二甲磺酸盐,但是将硫酸用甲磺酸替换且游离碱与甲磺酸的摩尔比是1:2。

[0261] 另选地,将实施例2制备的游离碱溶于甲醇,将该溶液的一部分转移,以提供2mg当量游离碱。将甲磺酸溶解或悬浮在EtOH/庚烷或THF/庚烷中。将游离碱和甲磺酸溶液/悬浮液(提供1:2摩尔比的游离碱和甲磺酸)混合,所得混合物溶液在氮气冲洗下于环境温度干燥,提供所希望的二甲磺酸盐,是无水粉状固体。

[0262] XRD指出该物质是很好的结晶,且展示与游离碱不同的图谱,如图25所示。DSC(图26A)显示陡峭的熔化吸热线,其中外推起始温度为180℃,随后在大约250℃分解。TGA(图26B)显示在约105℃的0.5重量%损失,表示该盐样本相对干燥。温台显微技术数据表明物质经观察在约178℃熔化。水分吸着-解吸等温线(图27A和27B)用动力学蒸气吸着分析收集。二甲磺酸盐在实验条件下自0%至55%RH不吸附大量水分,然后其于95%RH显示多至110重量%水分的快速吸着行为。在解吸阶段,二甲磺酸盐显示两个明显的阶段:自95%至65%RH快速解吸,然后样品于0%RH以相对缓慢的速率解吸至大于最初值约3重量%的质量。二甲磺酸盐样品的质子NMR和拉曼谱图分别示于图28和29。发现二甲磺酸盐具有高水溶解度($\geq 28\text{mg/mL}$)。

[0263] 实施例7.制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐:

[0264] 用与实施例3相同的程序制备二甲苯磺酸盐,但将硫酸用对-甲苯磺酸替换且游离碱与对-甲苯磺酸的摩尔比是1:2。

[0265] 另选地,将实施例2制备的游离碱溶于甲醇,将该溶液的一部分转移,以提供2mg当量游离碱。将甲苯磺酸溶解或悬浮于EtOH/庚烷或THF/庚烷中。将游离碱和对-甲苯磺酸溶

液/悬浮液(提供1:2摩尔比的游离碱和对-甲苯磺酸)混合,所得混合物溶液在氮气冲洗下于环境温度干燥,提供所希望的二甲苯磺酸盐,是无水粉状固体。

[0266] XRD指出物质是很好的结晶且展示与游离碱不同的图谱,如图30所示。DSC(图31A)显示陡峭的熔化吸热线,其外推起始温度为191°C,具有稳定的基线。TGA(图31B)显示于约105°C的大约0.2重量%损失,表示该盐样本相对干燥。温台显微技术数据揭示该物质在约189°C熔化。水分吸着-解吸等温线(图32A和32B)用动力学蒸气吸着(DVS)分析收集。其在实验条件下自0%至80%RH不吸附大量水分,随后于90%RH显示多至30重量%水分的快速吸着行为。在解吸阶段,该盐开始快速地失水,然后在70至20%RH范围减慢。该样品在高湿度可以形成水合物。应完成额外研究以检查该盐形式的性质。二甲苯磺酸盐样品的质子NMR和拉曼谱图分别示于图33和34。发现二甲苯磺酸盐具有相对游离碱的低水溶解度(0.5–0.7mg/mL)。

[0267] 实施例8.制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐:

[0268] 用与实施例3的描述相同的程序制备二萘磺酸盐,但是将硫酸用2-萘磺酸替换且游离碱与2-萘磺酸的摩尔比是1:2。

[0269] 另选地,将实施例2制备的游离碱溶于甲醇,将该溶液的一部分转移,以提供2mg当量游离碱。将2-萘磺酸溶解或悬浮于EtOH/庚烷或THF/庚烷中。将游离碱和2-萘磺酸溶液/悬浮液(提供1:2摩尔比的游离碱和2-萘磺酸)混合,所得混合物溶液在氮气冲洗下于环境温度干燥,提供所希望的二萘磺酸盐,是无水粉状固体。

[0270] XRD指出物质是很好的结晶且展示与游离碱不同的图谱,如图35所示。DSC(图36A)显示小吸热线,其外推起始温度为180°C,随后在大约225°C分解。TGA(图36B)显示在约105°C的0.5重量%损失,表示该盐样本相对干燥。DVS等温线示于图37A和37B。该盐形式在高湿度仅吸收约3至4重量%水。样品吸着表面水,直至约80%RH开始快速吸收。样品在最高湿度并未达到平衡。观察到在实验的吸着与解吸部分之间的滞后。该样品并不显得潮解,但是在高水活性水平可以形成稳定的水合物。需要完成额外工作以理解该盐形式的水化特征。质子NMR光谱(图38)确认该物质是二萘磺酸盐。二萘磺酸盐样品的拉曼光谱示于图39。发现二萘磺酸盐具有相对游离碱的低水溶解度(0.2–0.4mg/mL)。

[0271] 实施例9.制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐:

[0272] 用与实施例3描述的相同的程序制备单乙二磺酸盐,但是将硫酸用1,2-乙烷二磺酸替换且游离碱与1,2-乙烷二磺酸的摩尔比是1:1。

[0273] 另选地,将实施例2制备的游离碱溶于甲醇,将该溶液的一部分转移,以提供2mg当量游离碱。1,2-乙烷二磺酸溶解或悬浮于EtOH/庚烷或THF/庚烷中。将游离碱和1,2-乙烷二磺酸溶液/悬浮液(提供1:1摩尔比的游离碱和1,2-乙烷二磺酸)混合,所得混合物溶液在氮气冲洗下于环境温度干燥,提供所希望的单乙二磺酸盐,是无水粉状固体。

[0274] XRD指出该物质是很好的结晶且展示与游离碱不同的图谱,如图40所示。DSC(图41A)显示熔化吸热线,其外推起始温度为317°C,其在熔化时分解。TGA(图41B)显示在约105°C的0.5重量%损失,表示该盐样本相对干燥。温台显微技术数据表明物质经观察在约315°C熔化和分解。水分吸着-解吸等温线(图42A和42B)用动力学蒸气吸着分析收集。单乙二磺酸盐在实验条件下多至80%RH不显示多少水吸收,然后其于90%RH显示多至85重量%水分的快速吸着行为。在解吸阶段,单乙二磺酸盐在约70%RH快速干燥,此时其沿吸着曲线返回

0%RH。该等温线指出该物质可以在高湿度形成水合物并潮解。水合物可以仅在高湿度稳定,观察到在解吸阶段该物质在70%RH容易地干燥。质子NMR光谱(图43)确认该物质是单乙二磺酸盐。单乙二磺酸盐样品的拉曼光谱示于图44。发现单乙二磺酸盐具有适中的水溶解度($\leq 14\text{mg/mL}$)。

[0275] 实施例10. 制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺一草酸盐:

[0276] 用与实施例3的描述相同的程序制备一草酸盐,但是将硫酸用葡糖酸替换且游离碱与草酸的摩尔比是1:2。

[0277] 另选地,将实施例2制备的游离碱溶于甲醇,将该溶液的一部分转移,以提供2mg当量游离碱。将草酸溶解或悬浮于EtOH/庚烷或THF/庚烷中。将游离碱和葡糖酸溶液/悬浮液(提供1:2摩尔比的游离碱和葡糖酸)混合,所得混合物溶液在氮气冲洗下于环境温度干燥,提供所希望的一草酸盐,是无水粉状固体。

[0278] XRD指出物质是结晶且展示与游离碱不同的图谱,如图45所示。DSC(图46A)显示小但是陡峭的吸热线,其中起始温度为 207°C ,随后是陡峭的熔化吸热线,其外推起始温度为 233°C 。TGA(图46B)显示在约 105°C 的1.5重量%损失,表示该盐样本是干燥的。水分吸着-解吸等温线(图47A和47B)用动力学蒸气吸着分析收集。一草酸盐样品在扫描大部分阶段中不吸收多少水。样品在高于50%RH开始更快速地吸收水,但是即使在95%RH样品仅获得1.5重量%的水。在解吸阶段,该盐几乎不显示滞后,解吸曲线很类似吸着(吸附)曲线。总之,吸着特征指出该盐形式不吸收多少水。一草酸盐样品的质子NMR和拉曼谱图分别示于图48和49。

[0279] 实施例11. 大规模制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺(游离碱):

[0280] 向5L烧瓶加入LM11A31二HCl盐(148g, 0.468mol)和DCM(3L, 20vol)。将氢氧化钠(35.6g, 0.889mol, 1.9当量)的去离子水(148mL, 1vol)溶液缓慢加入至上述异质混合物,最终形成透明溶液。将混合物转移至分液漏斗,排干下有机层。上水层用DCM(3x 100mL)萃取,合并有机层,在硫酸钠上干燥。将溶液浓缩为油状物,其经放置结晶为蜡质白色固体。固体在高真空下干燥,提供105g(95%收率)的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺游离碱。 ^1H NMR、LC-MS确认其身份,而XRD图谱与小规模筛选样品图谱相符。

[0281] 实施例12. 大规模制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐:

[0282] 向在冰水浴中冷却的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺游离碱(25g, 0.103mol)溶于绝对无水乙醇(250mL, 10vol)的溶液逐滴缓慢加入浓硫酸(4mL, 75mmol)。沉淀立即发生,导致搅拌停止。除去冰水浴,需要加入乙醇(200mL)和异丙醇(225mL),以重新开始搅拌。将剩余的浓硫酸(7mL, 131mmol)缓慢加入乙醇:异丙醇溶液(2:1, 75mL)中。观察到放热(20.8°C - 24.0°C)。让白色浆料在正氮气压力下搅拌过夜。然后过滤混合物,用异丙醇(150mL)洗涤,在高真空下干燥(35°C - 40°C),提供33.6g(75%收率)的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二硫酸盐,是白色固体。 ^1H NMR、LC-MS确认其身份,而XRD图谱与小规模筛选样品图谱相符。

[0283] 实施例13. 大规模制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐:

[0284] 向2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺游离碱(15g, 0.062mol)溶于无水四氢呋喃(300mL, 20vol)的溶液一批加入对-甲苯磺酸一水合物(23.4g, 0.123mol, 2当量)。最初透明的混合物变得混浊且产生轻微放热。在约15分钟之后,晶体开始自溶液沉淀,继续搅拌混合物1.5小时。真空过滤收集固体,润湿的滤饼在 40°C 真空炉中干燥,提供32.5g(90%

收率)的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二甲苯磺酸盐,是白色固体。¹H NMR确认其身份,而XRD图谱与小规模筛选样品图谱相符。

[0285] 实施例14.大规模制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐:

[0286] 向2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺游离碱(15g,0.062mol)溶于无水四氢呋喃(300mL,20vol)的溶液一批加入2-萘磺酸水合物(25.7g,0.123mol,2当量)。固体快速自最初混浊的混合物沉淀。在环境温度搅拌混合物约30分钟,然后真空过滤收集固体。润湿的滤饼在40℃真空炉中干燥,提供33.9g(83%收率)的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺二萘磺酸盐,为白色固体。¹H NMR确认其身份,而XRD图谱与小规模筛选样品图谱相符。

[0287] 实施例15.大规模制备2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺单乙二磺酸盐:

[0288] 向2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺游离碱(20g,0.082mol)溶于甲醇(400mL,20vol)的溶液一批加入1,2-乙烷二磺酸二水合物(18.6g,0.082mol,1当量)。均质混合物快速地变得混浊,在约5分钟之后固体沉淀。搅动变得困难,加入额外的200mL甲醇以使其便于搅拌。在环境温度搅拌混合物约30分钟,然后真空过滤收集固体。润湿的滤饼在40℃真空炉中干燥,提供33.4g(93%收率)的2-氨基-3-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-戊酰胺乙二磺酸盐,是白色固体。¹H NMR确认其身份,而XRD图谱与小规模筛选样品图谱相符。

[0289] 实施例16.代表性盐的稳定性研究:

[0290] 四种代表性盐,即单乙二磺酸盐、二甲苯磺酸盐、二萘磺酸盐和二硫酸盐,均以30+克的规模制备,对其用下述条件进行考察:用热(固体于25和60℃储存1周),氧化(固体在氧顶部空间中于25℃储存1周),光照(UV源,在ICH证实条件>200Whr/m²下),和溶液(HPLC稀释剂中)于25和40℃保持1周。用HPLC分析经受上述条件的样品以确定其杂质特征。

[0291] 表10.代表性盐的HPLC稳定性数据总结。

[0292]

盐的测试条件	HPLC 总面积标准化-面积%纯度				
	游离碱	二硫酸盐	二甲苯磺酸盐	二萘磺酸盐	单乙二磺酸盐
固态-环境温度	100	99.98	99.82	99.90	99.79
固态- 60C	N/a	99.98	99.94	99.87	99.95
溶液* -环境温度	N/a	99.90	99.89	99.87	99.81
溶液* - 40C	99.89	99.75	99.91	99.96	99.90
氧化环境温度	99.97	99.97	99.92	99.81	99.95
光稳定性-黑暗对照	99.97	99.97	99.94	99.85	99.97
光稳定性-暴露	99.98	99.94	99.93	99.82	99.86

[0293] *水和乙腈(1:1)的溶液。

[0294] **N/a=数据未提供。

[0295] 示于表10的稳定性结果是重复样品制剂的两次注射的平均值。HPLC稳定性数据显示各盐在所用条件下几乎不或者不展示降解。

[0296] 为了确认HPLC稳定性研究中观察到的几乎不或不降解的现象,通过质子NMR(也即,¹H NMR)进一步分析四种盐和游离碱的某些样品(储存在60℃且氧化的固体)。分析是定性的。

[0297] 图50至54显示在研究稳定性部分期间分析的样品的质子NMR重叠谱图。NMR稳定性

数据显示各盐展示高稳定性,在经受所述条件时几乎不或不降解。NMR稳定性数据也显示各盐比游离碱稍为稳定。特别,在热条件之后在NMR谱图中能够观察到游离碱的轻度降解。

[0298] 实施例17.代表性盐的药代动力学研究:

[0299] 该研究的目的是提供初步药代动力学信息,其涉及在口服灌胃法给药的情况下将LM11A-31的不同盐形式暴露于大鼠血浆和脑中。由9只雄性大鼠组成的组接受通过口服灌胃法单次给药25mg/kg游离碱。在给药(0.5、1、2、3、4、和8小时)之后血浆样品得自3只大鼠每时间点,而于1、3和8小时终点(3只大鼠每时间点)收集脑样品。

[0300] 通过LC-MS/MS分析样品以确定试验品的血浆和脑浓度。血浆浓度数据的药代动力学分析用WinNonlin版本4.1非房室模型分析(noncompartmental analysis)进行。血浆药代动力学参数概括于下表11和表12中:

[0301] 表11.

[0302]

盐 (给药的)	Rs _q	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{all} (h*ng/mL)	AUC _{INF} (h*ng/mL)	AUC%Extrap (%)
游离碱	0.987	1.05	0.5	371	321	316	4.81
二甲苯磺酸盐	0.944	0.63	0.5	296	295	290	1.45
二硫酸盐	1.000	1.10	0.5	413	416	410	5.26
二萘磺酸盐	0.890	1.90	0.5	335	270	280	3.44
乙二磺酸盐	0.973	0.708	0.5	284	247	243	1.52

[0303] 表12.

盐(给药的)	脑:血浆比	最大脑水平(ng/g 组织)
游离碱	2.0 - 3.5	105
二甲苯磺酸盐	1.0 - 5.7	120
二硫酸盐	0.6 - 1.8	77
二萘磺酸盐	3.5 - 4.4	123
乙二磺酸盐	1.4 - 3.3	98

[0305] 通常,二硫酸盐引起比游离碱和二萘磺酸盐更高的暴露(AUC和C_{max}),其具有比游离碱更长的终点血浆半衰期和更高的脑:血浆比。总之,全部二硫酸盐和二萘磺酸盐展示比

游离碱更佳的PK特性。

[0306] 本文所列的专利和公开描述本领域常规技术且针对所有目的通过援引将其全部并入本文,其程度等同于各自特别且单独被指出通过援引并入。在引用的参考文献与本说明书之间有任何矛盾的情况下,以说明书为准。在描述本申请实施方式时,为了清楚起见使用特定术语。然而,本发明不期望局限于所选的特定术语。本说明书中任何内容都不应考虑是对本发明范围的限制。本文中全部实施例是代表性和非限制性的。上述实施方式可以得以修饰或变化而不背离本发明,正如本领域技术人员基于上述教导可认识到的。因此,应理解在权利要求及其等价物的范围内,本发明可以不按特别的描述进行实施。

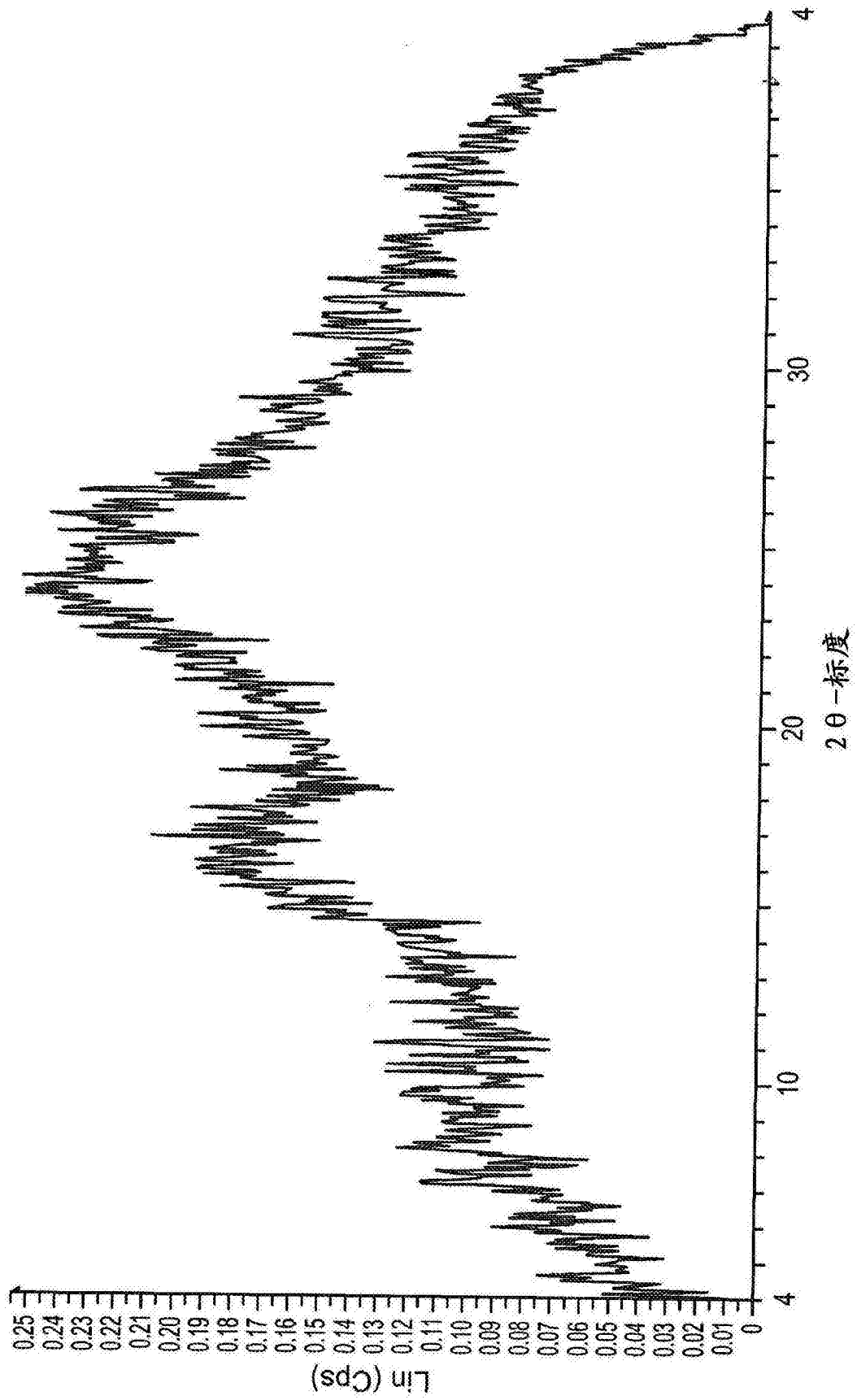


图1

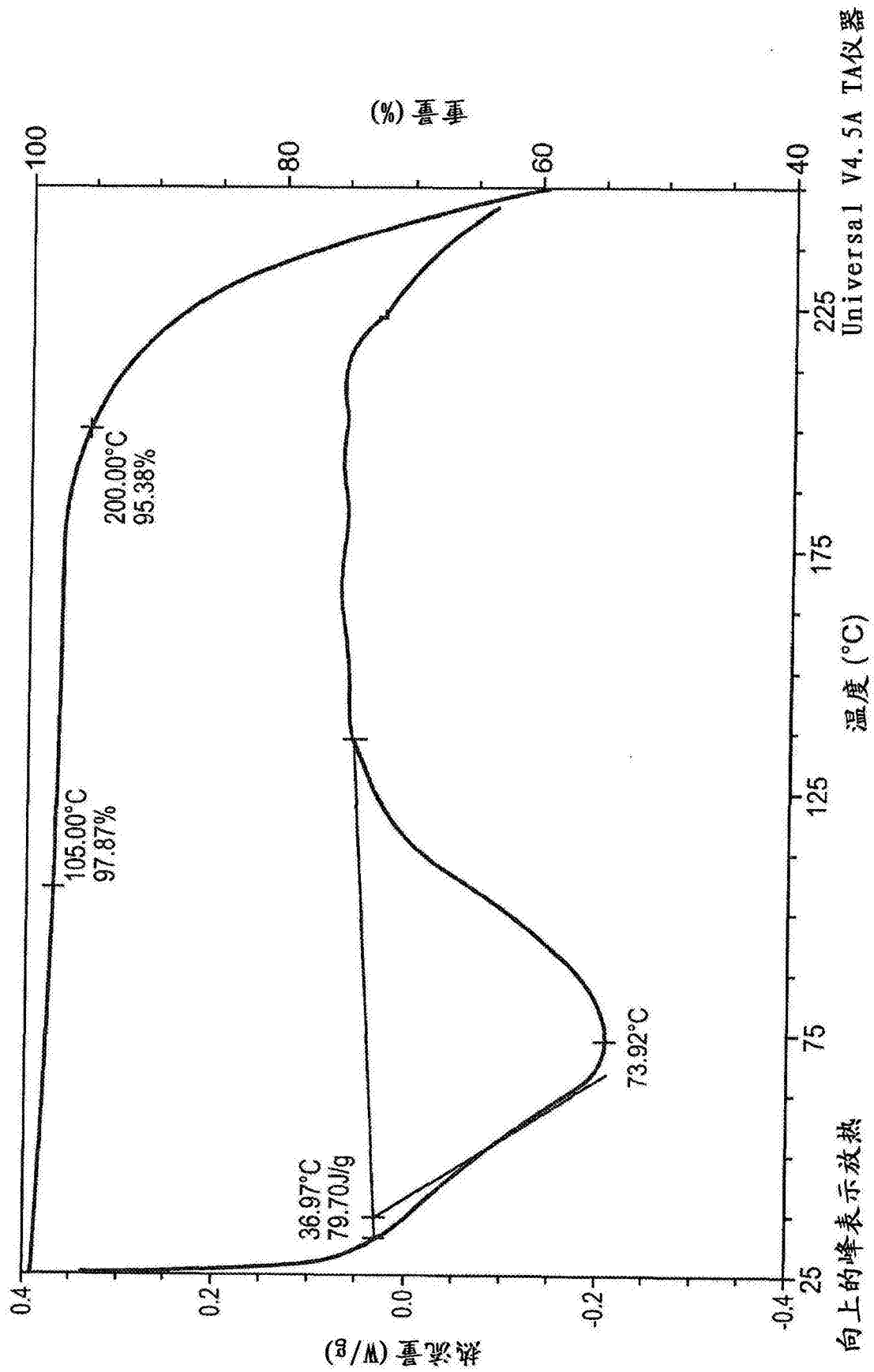


图2

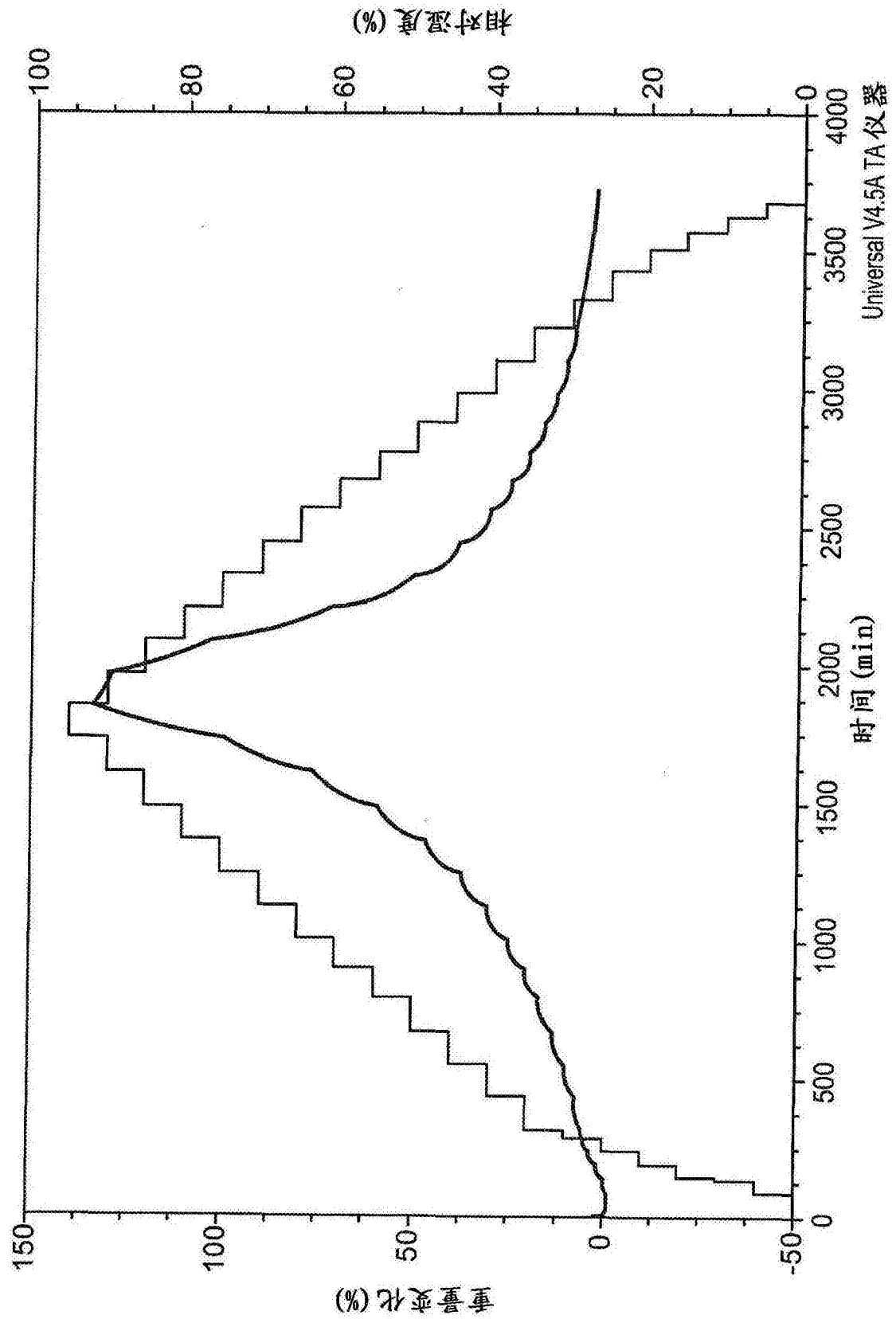


图3A

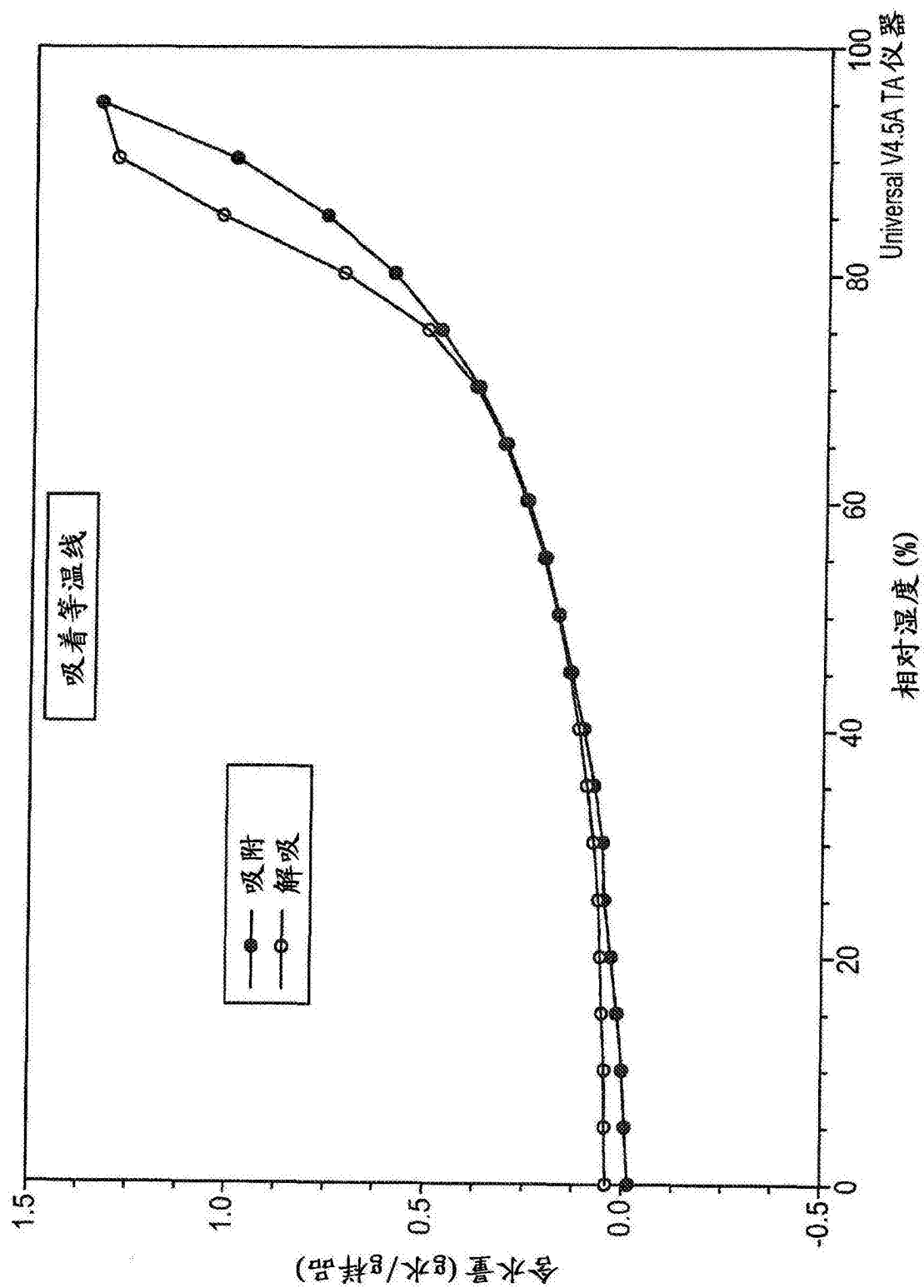


图3B

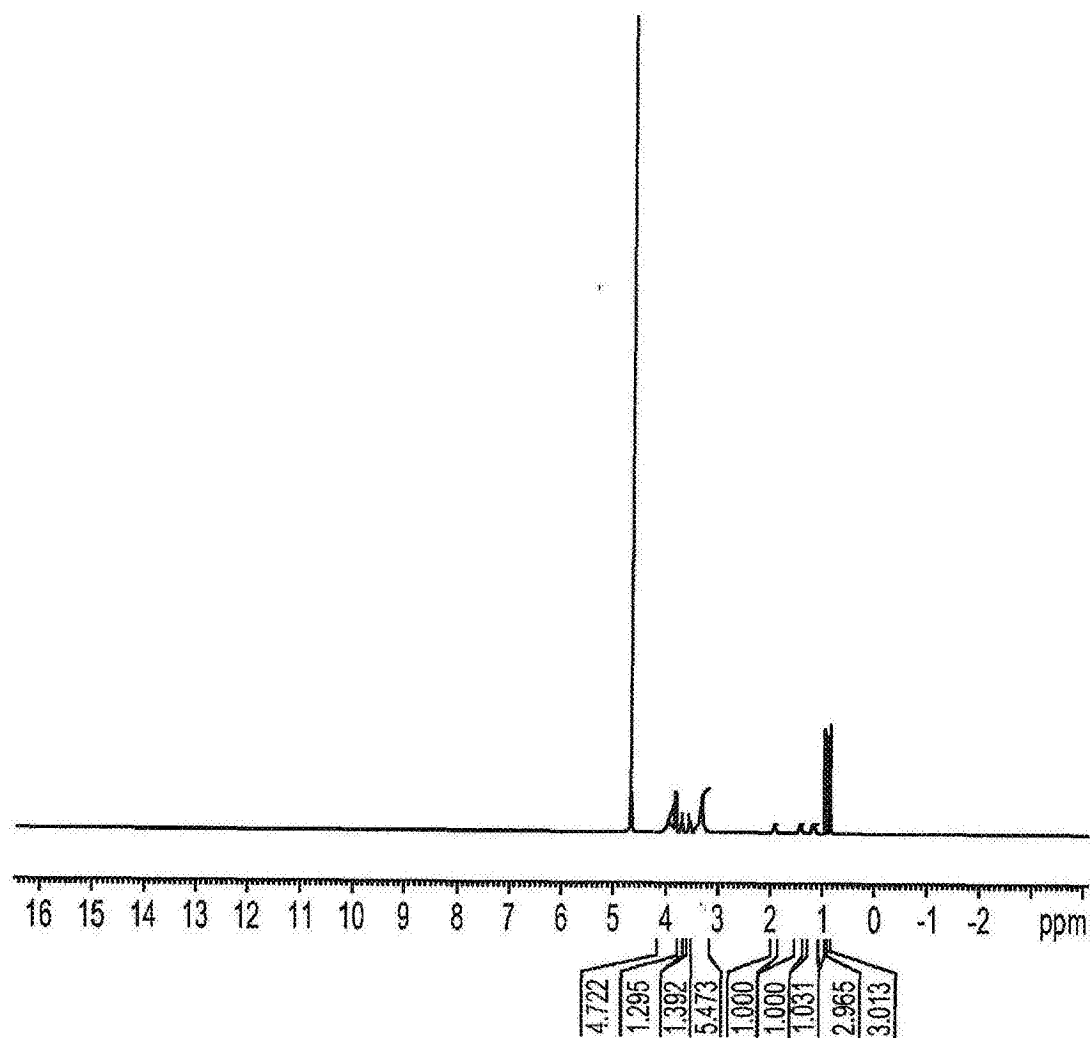


图4

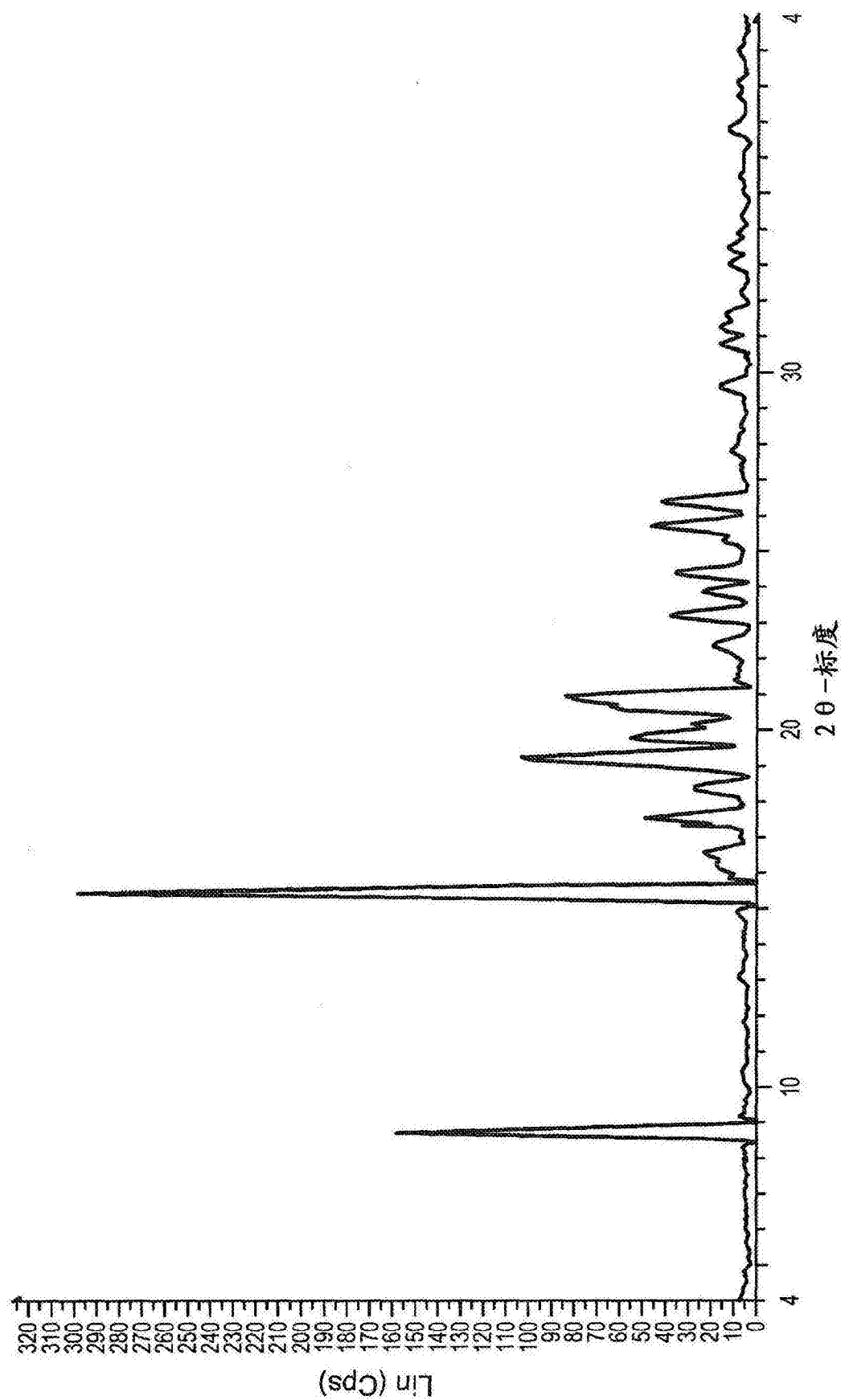


图5

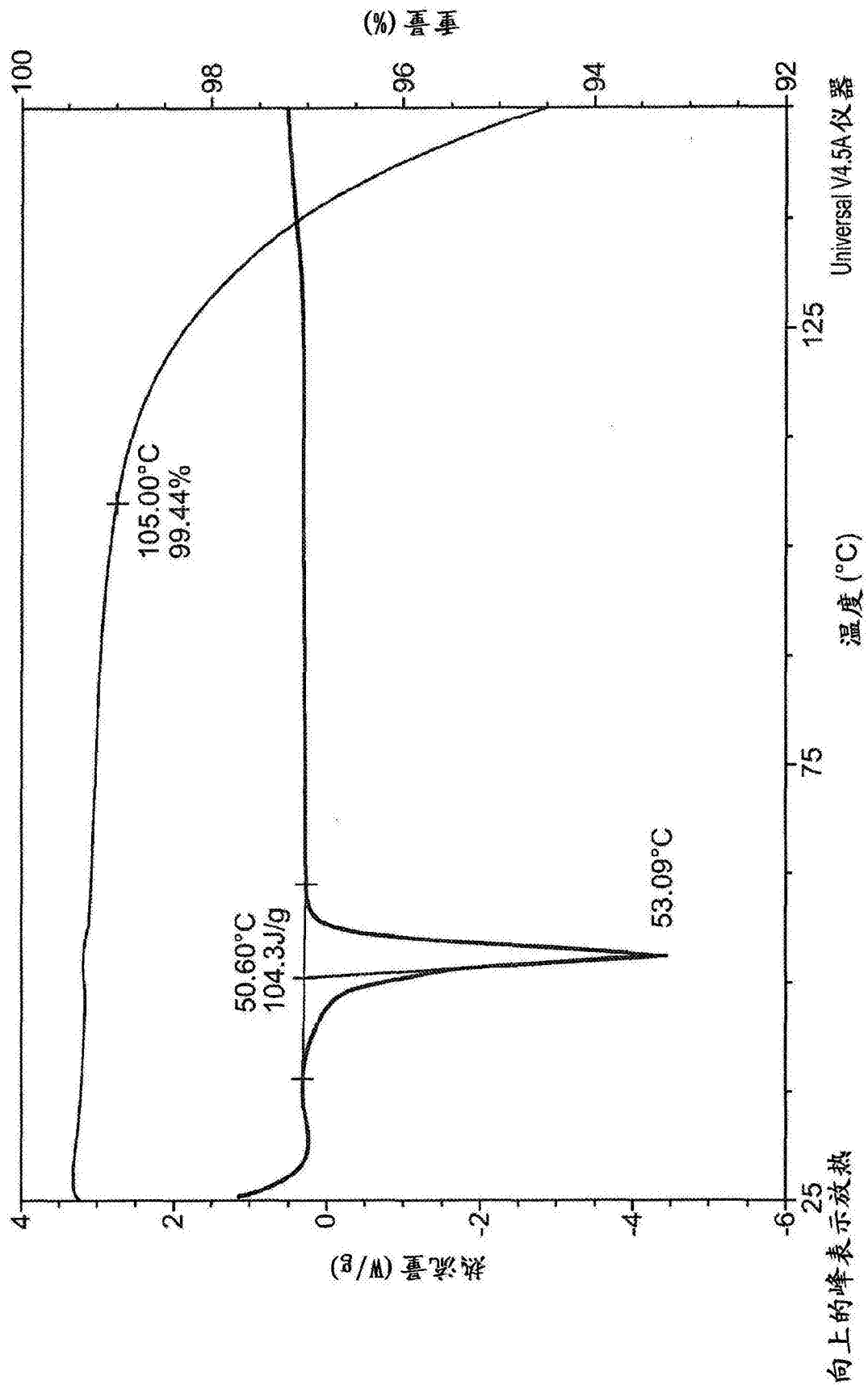


图6

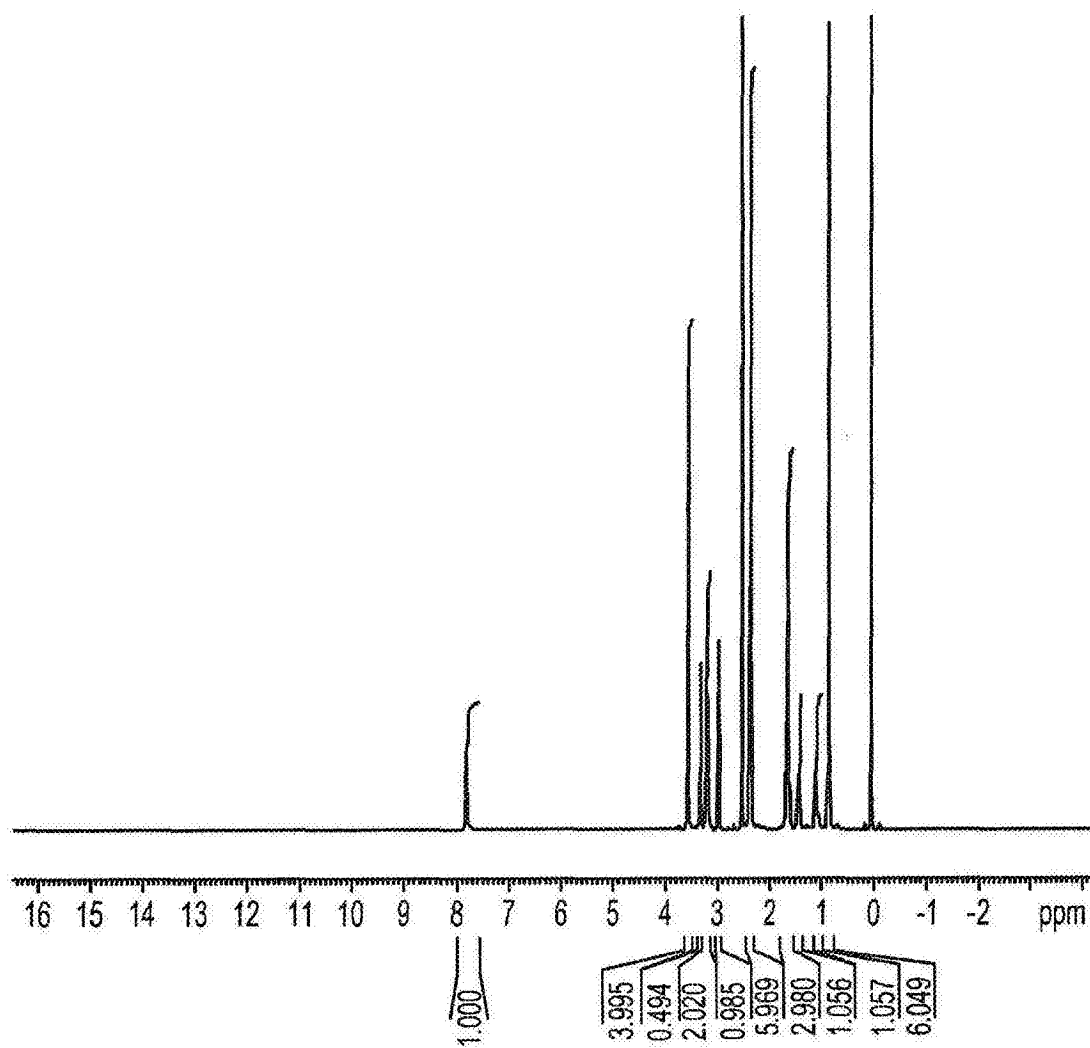


图7

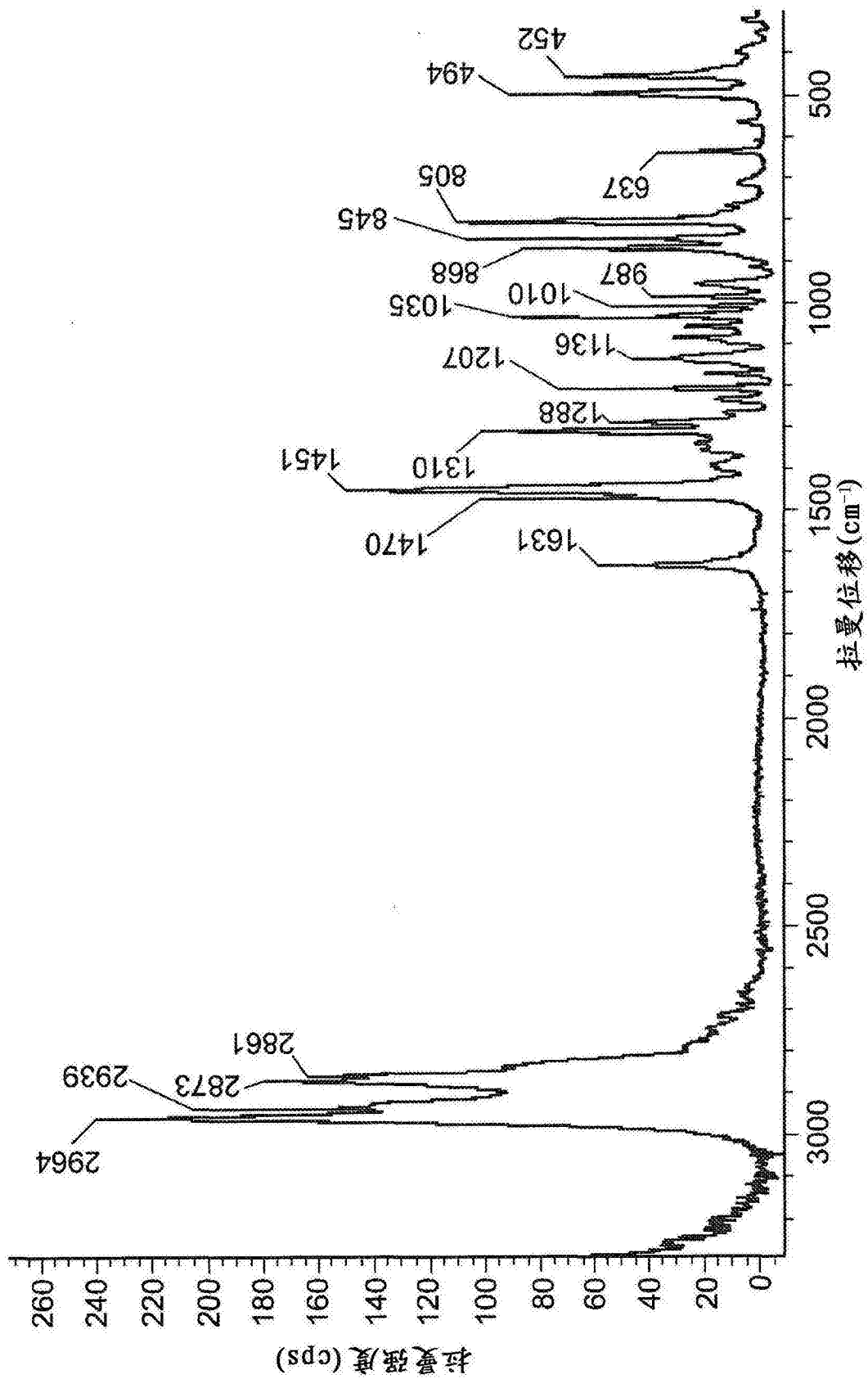


图8A

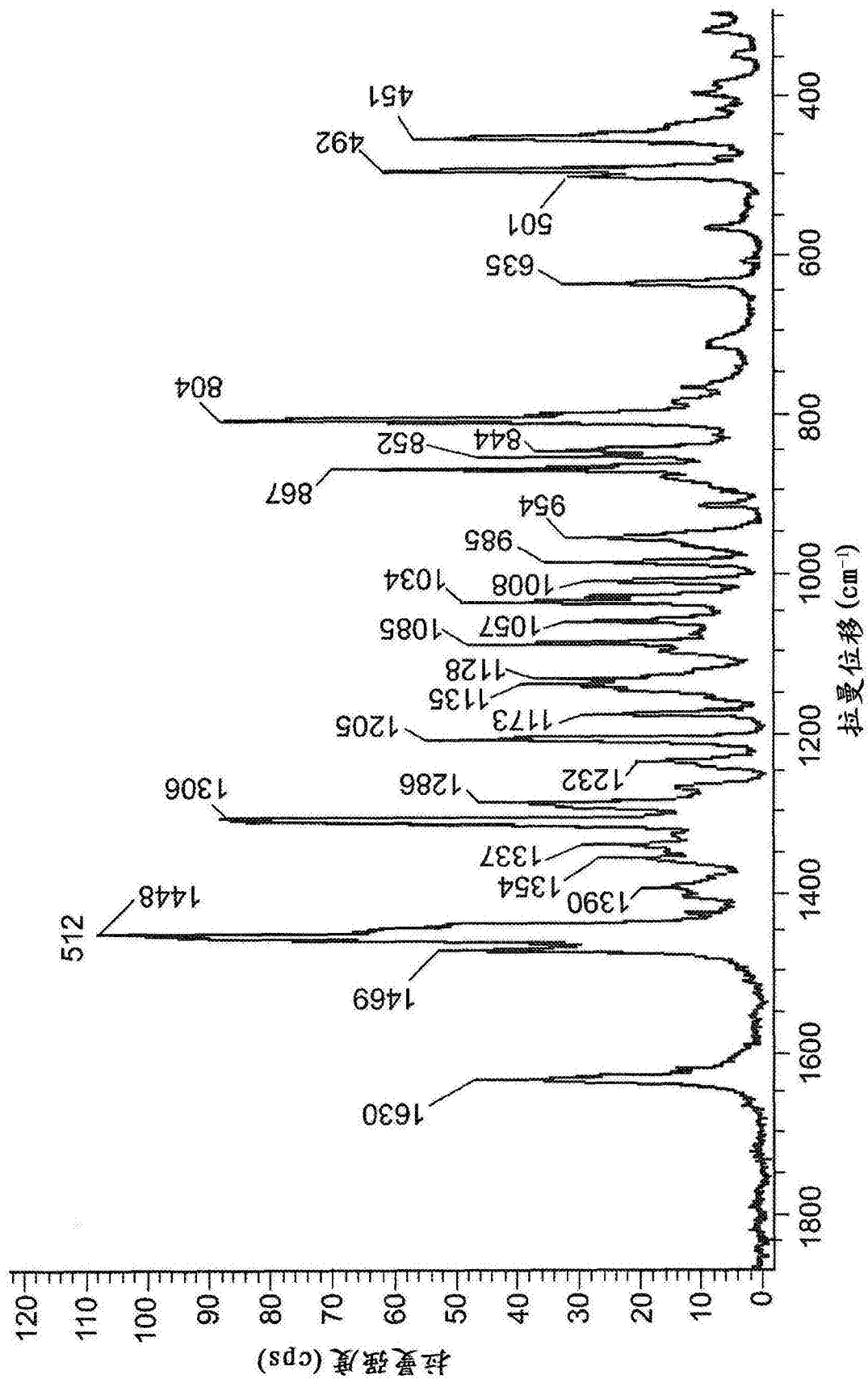


图8B

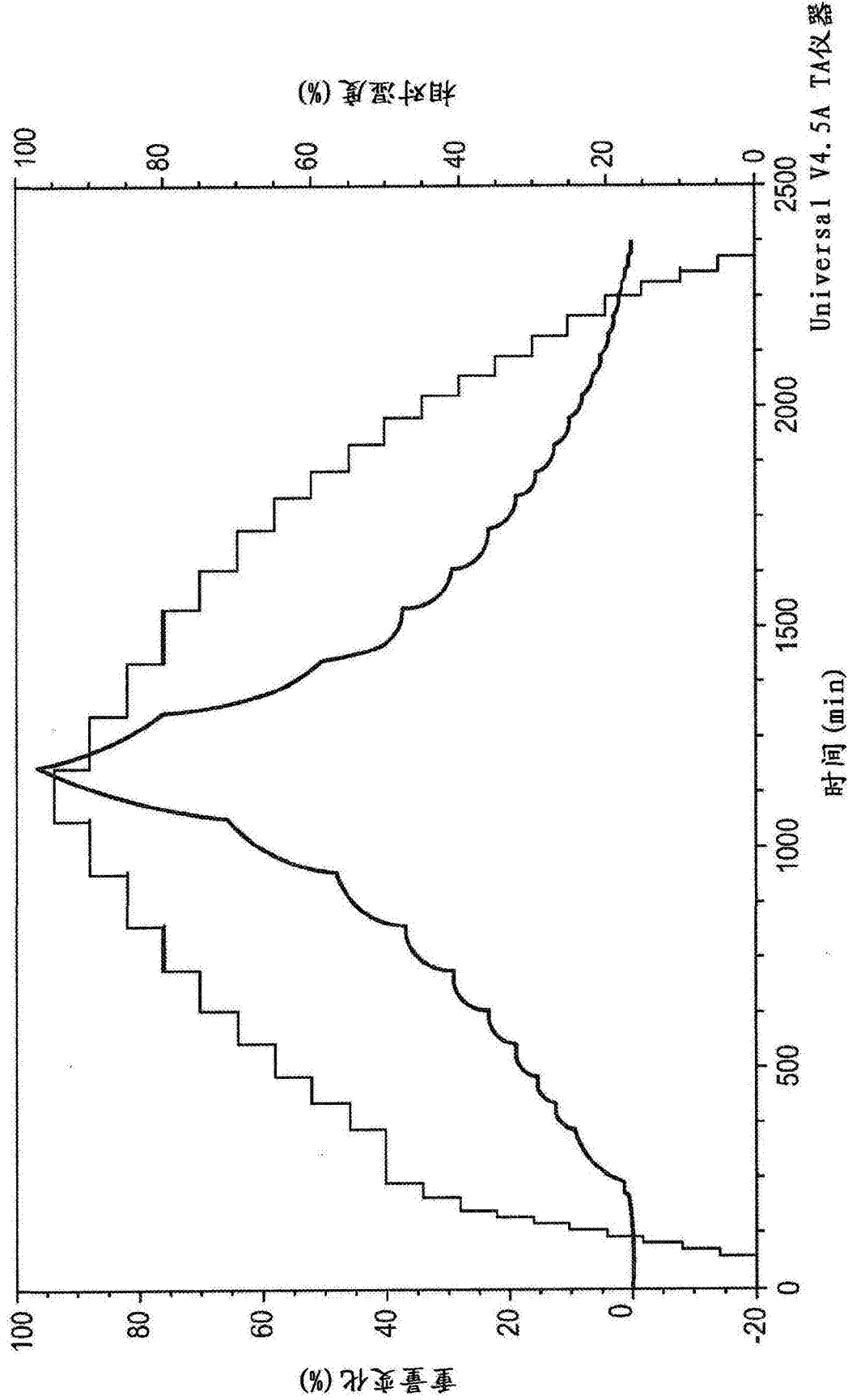


图9A

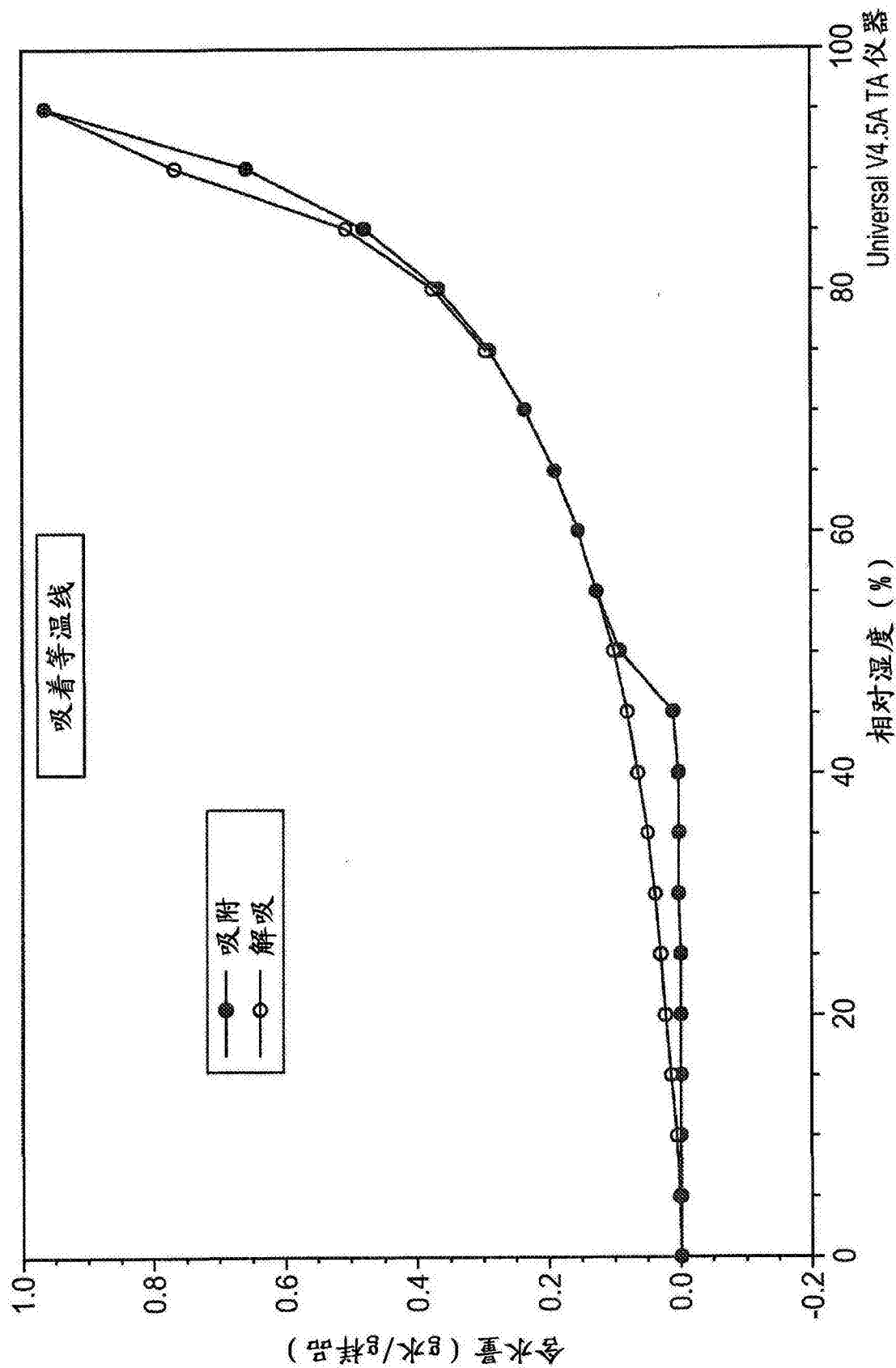


图9B

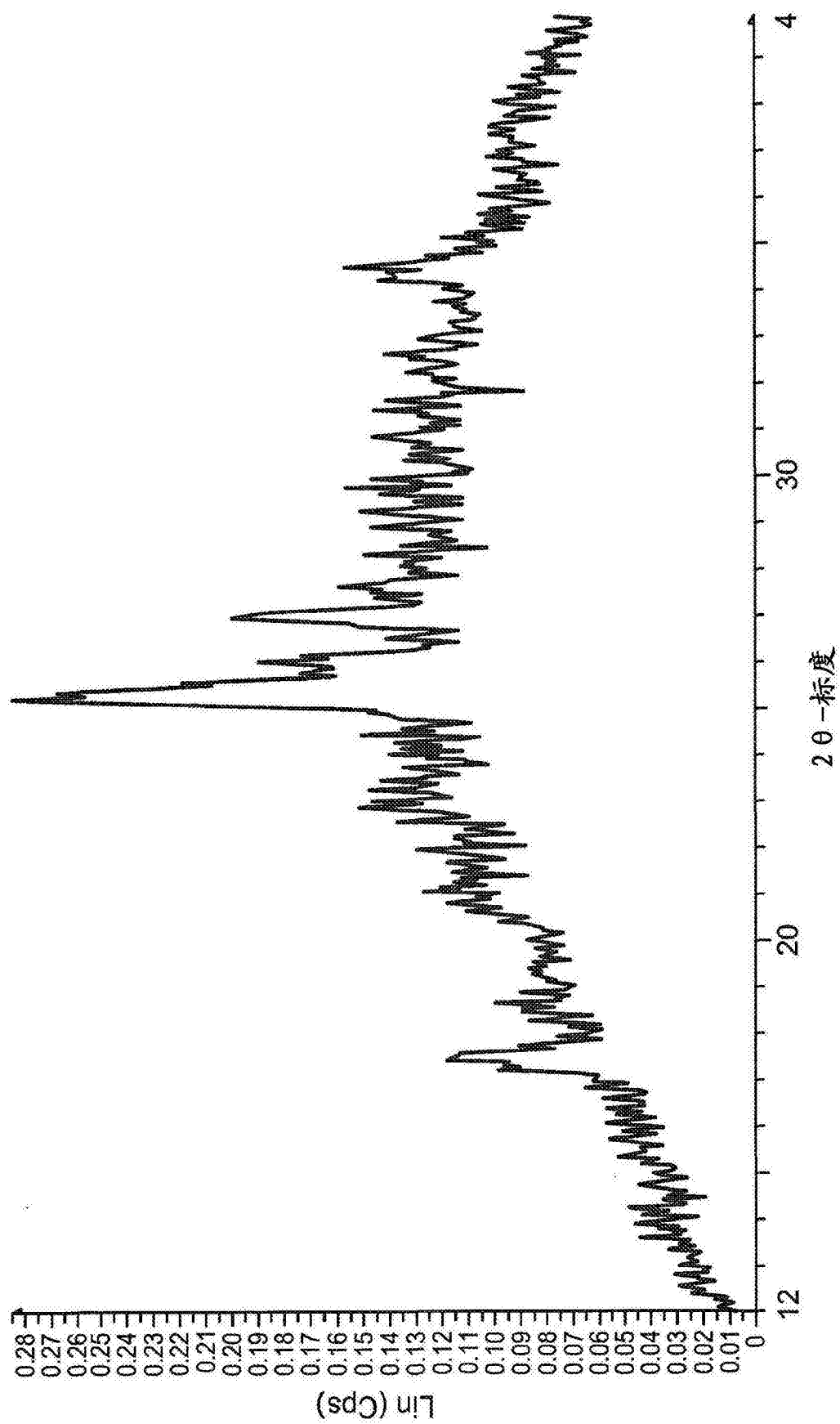


图10

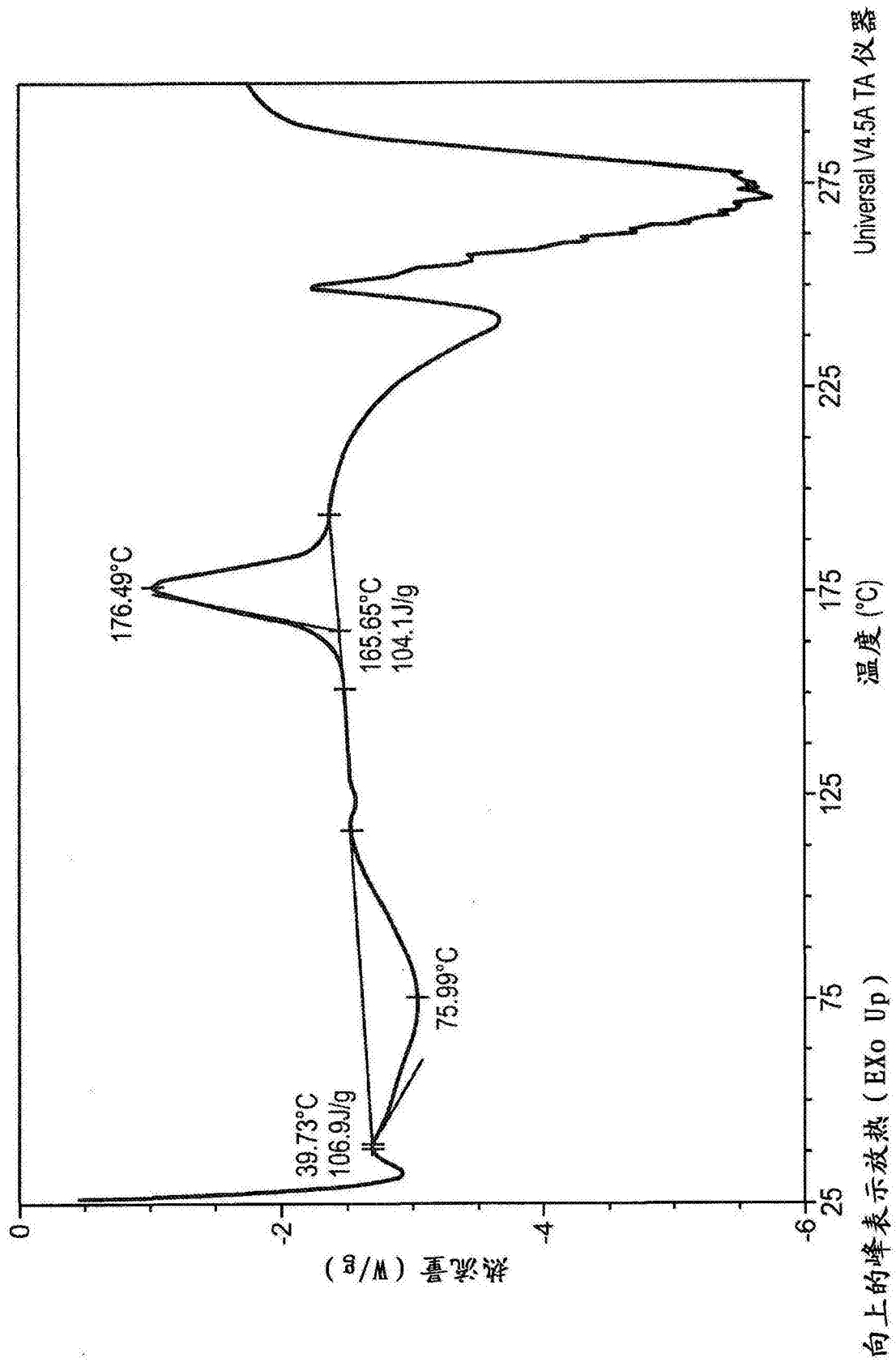


图11

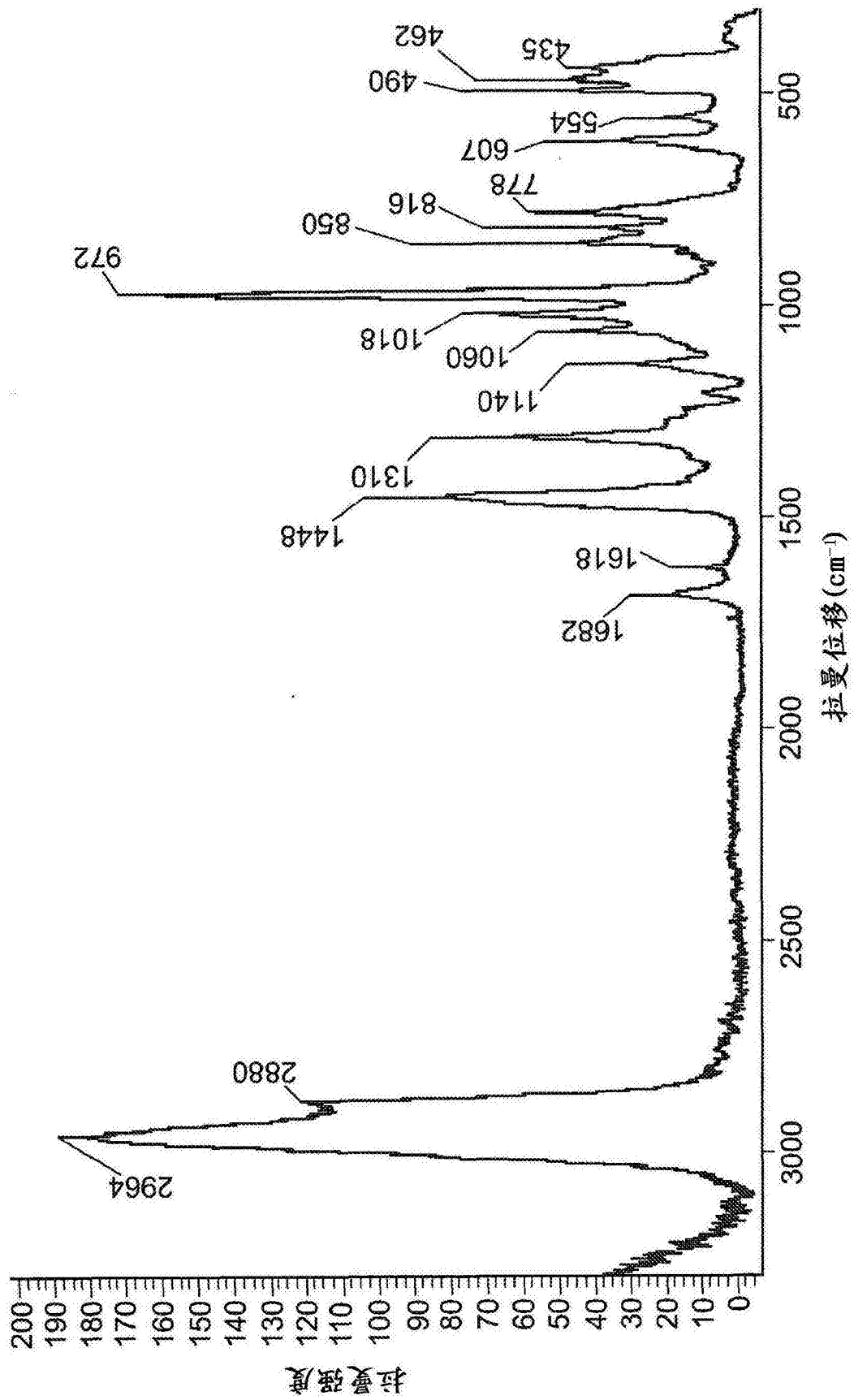


图12A

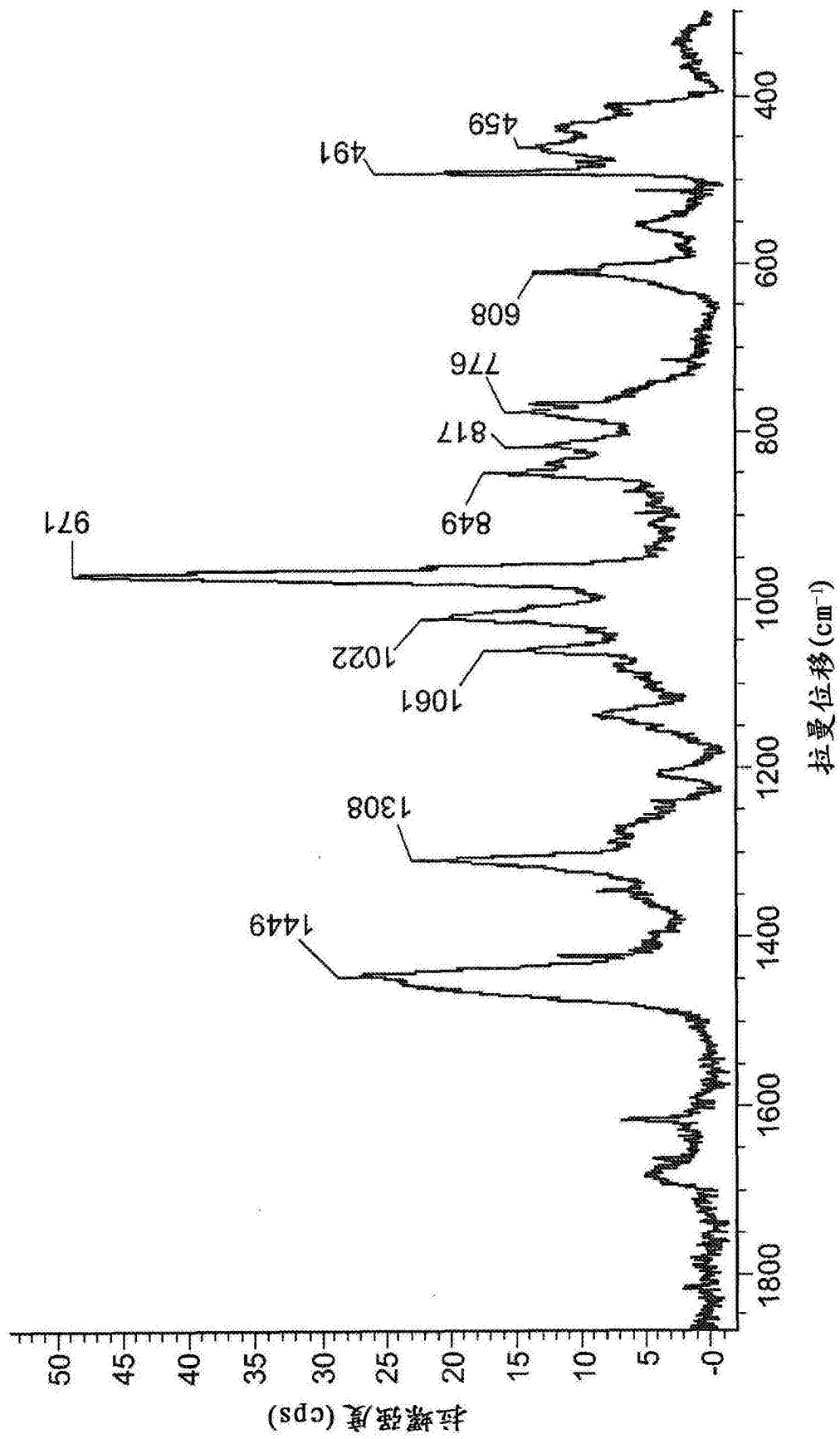


图12B

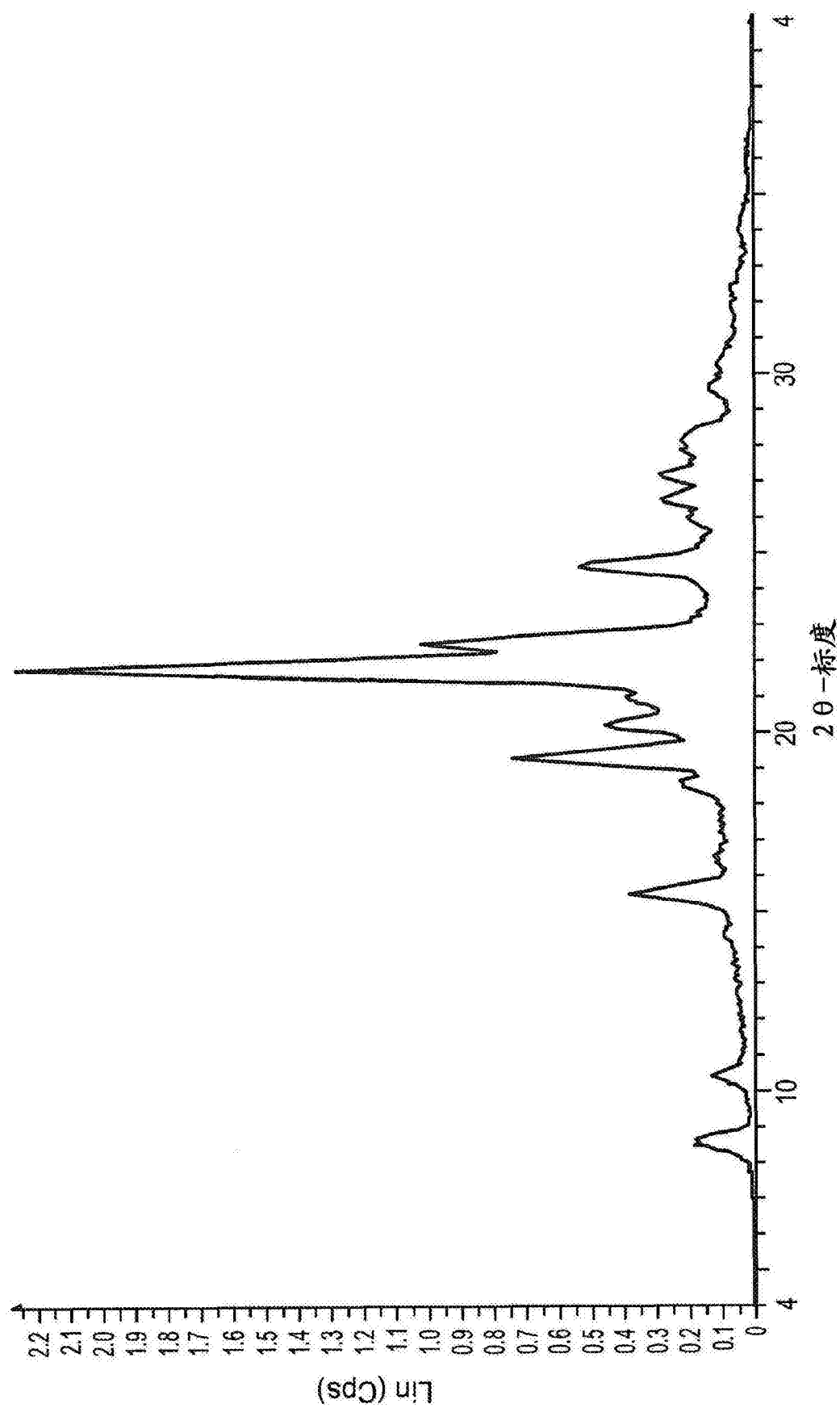


图13

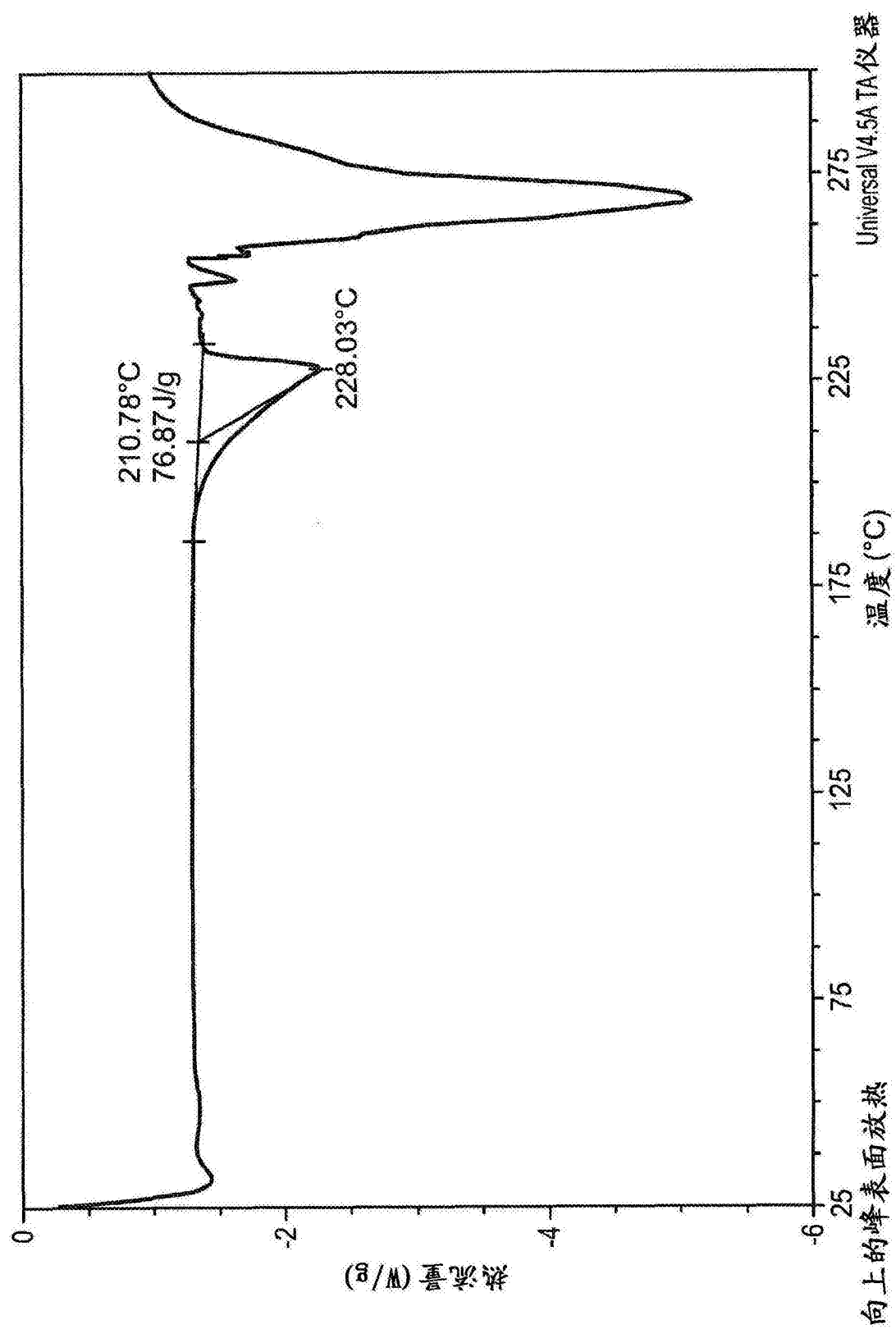


图14

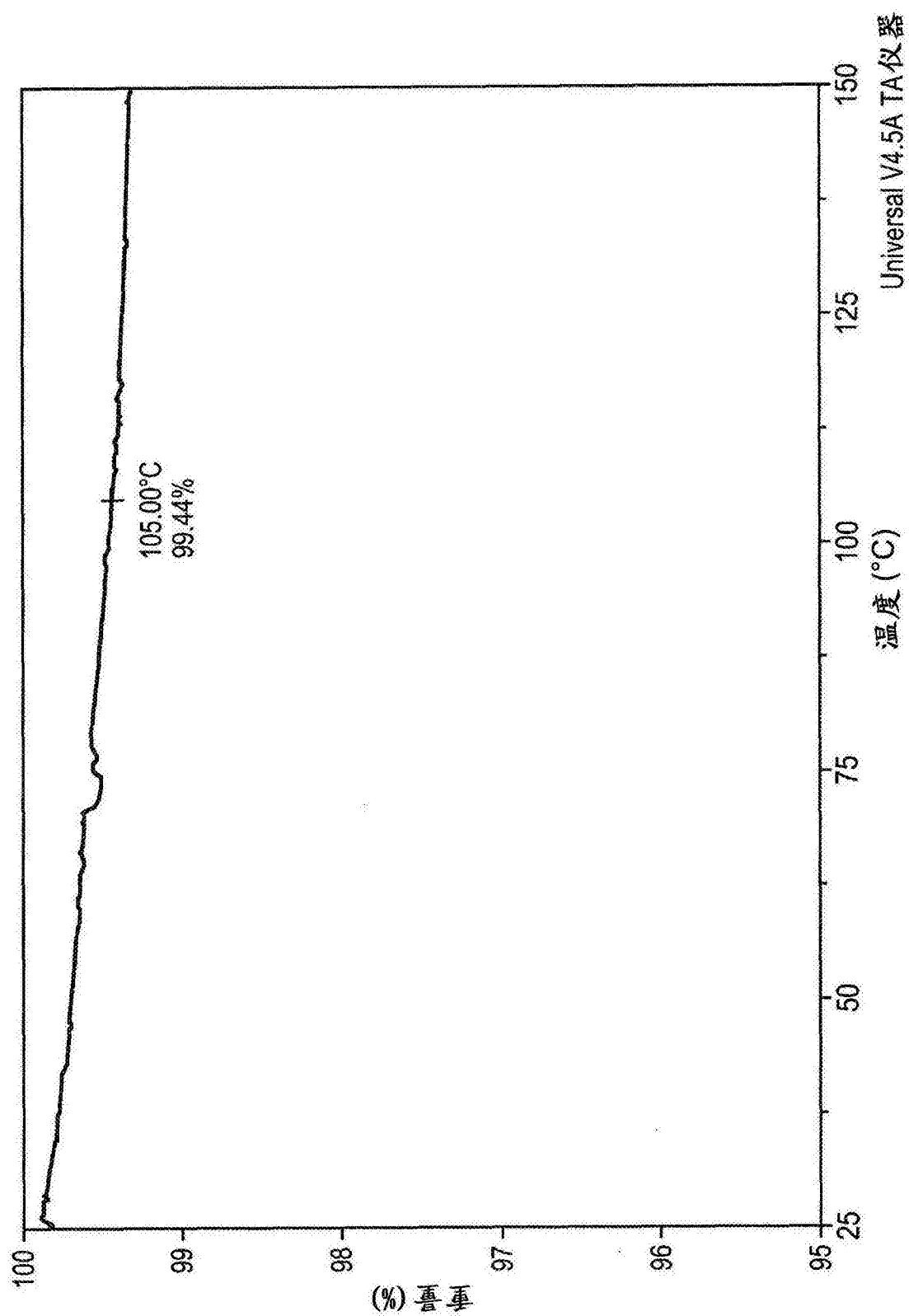


图15

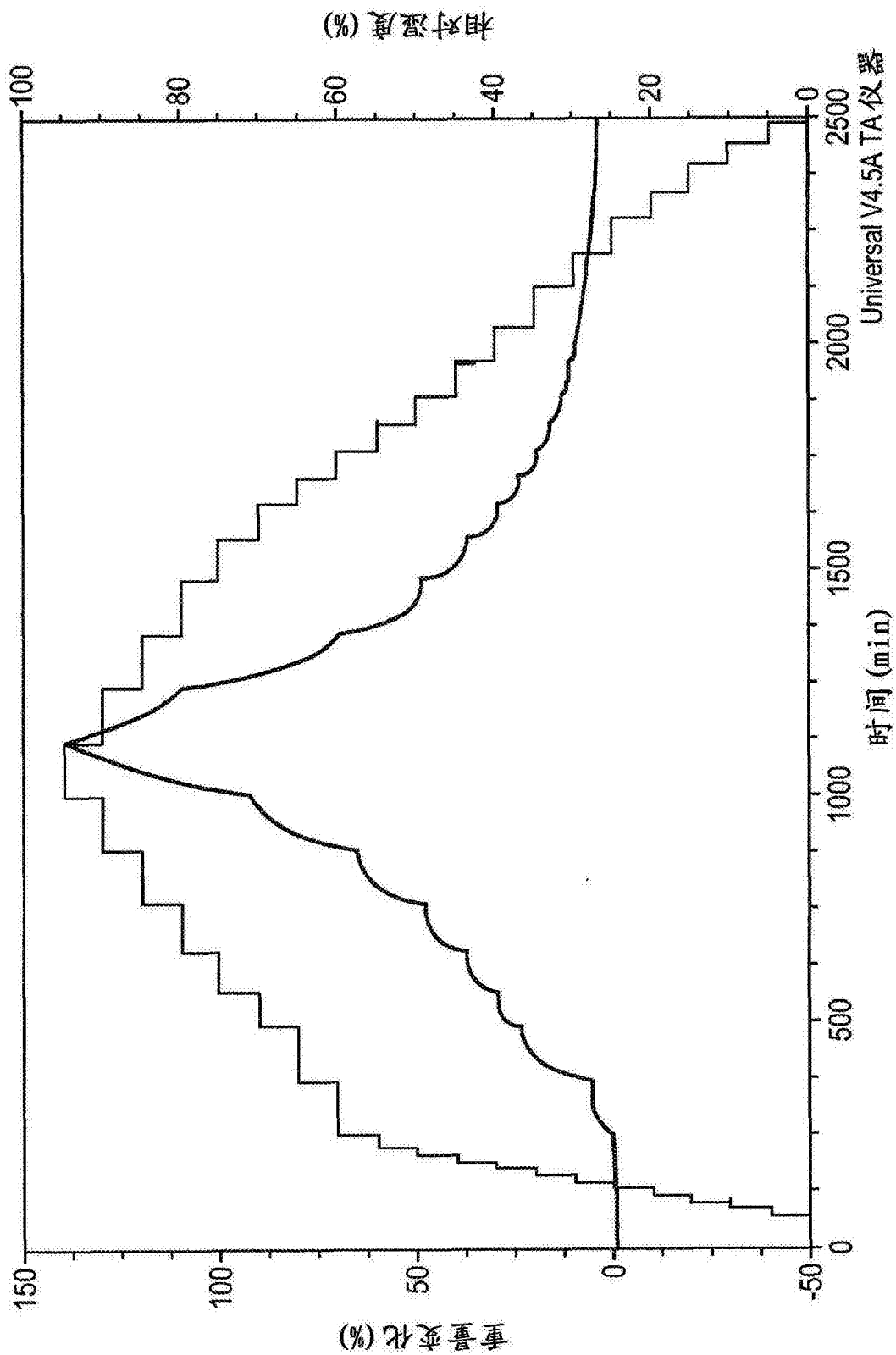


图16A

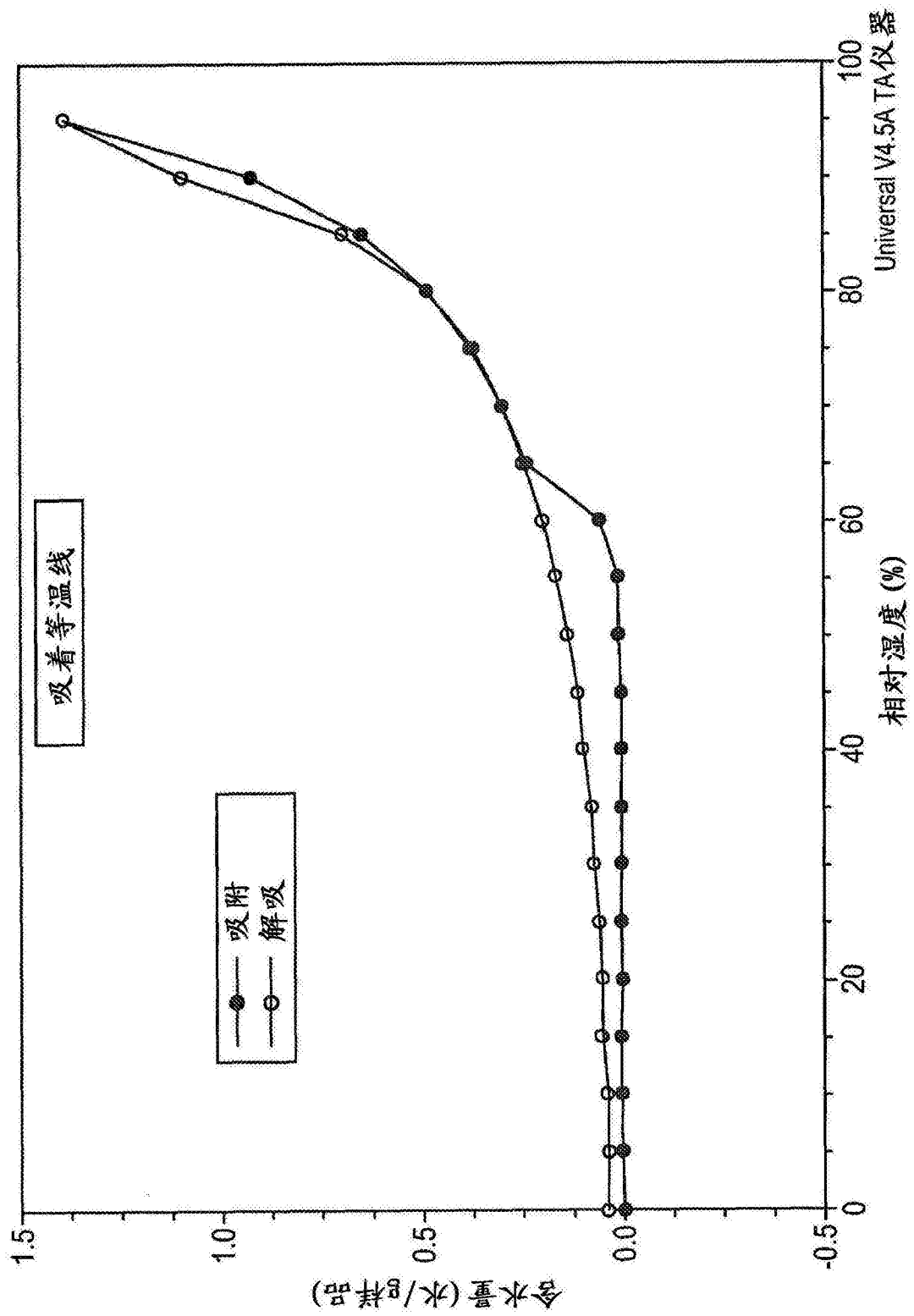


图16B

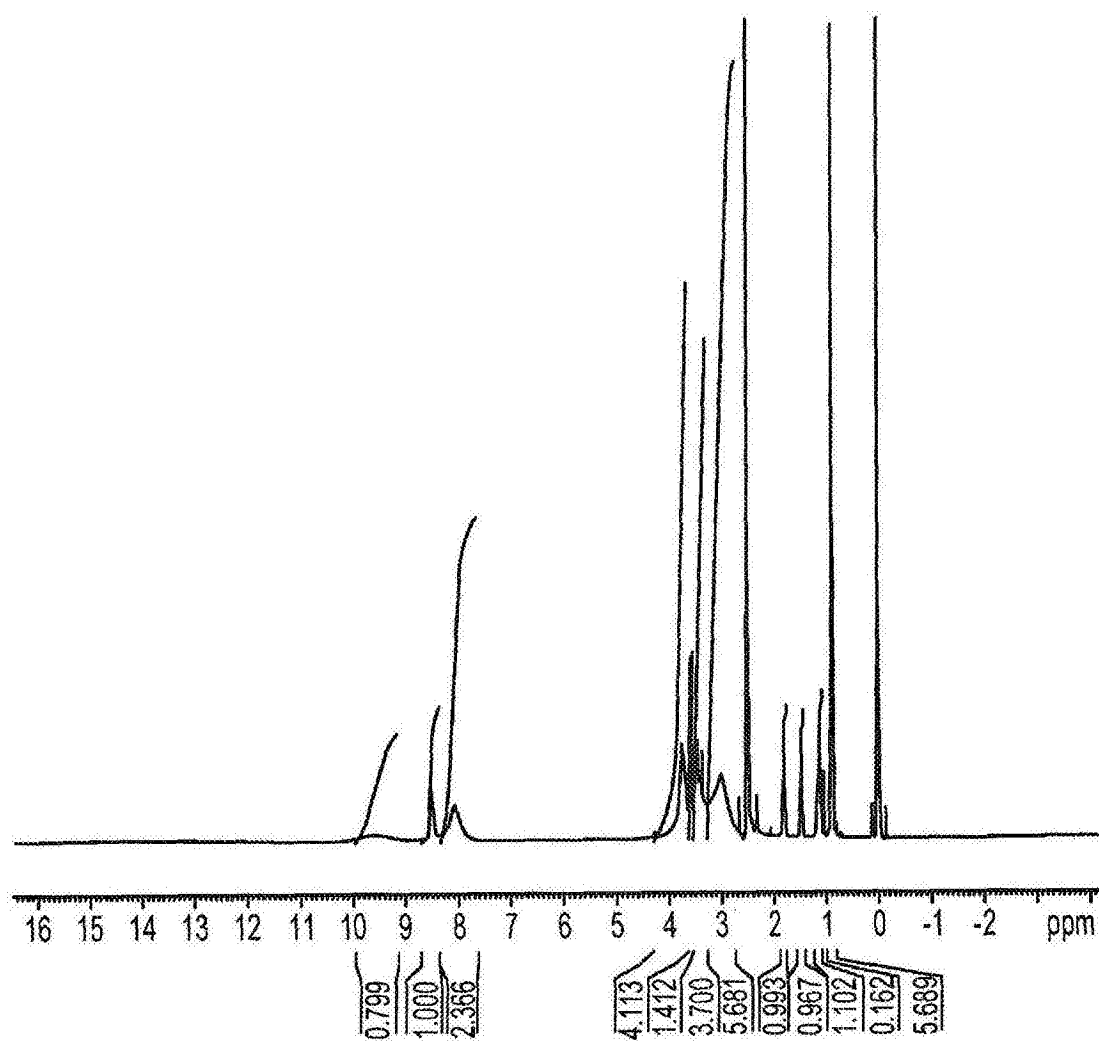


图17

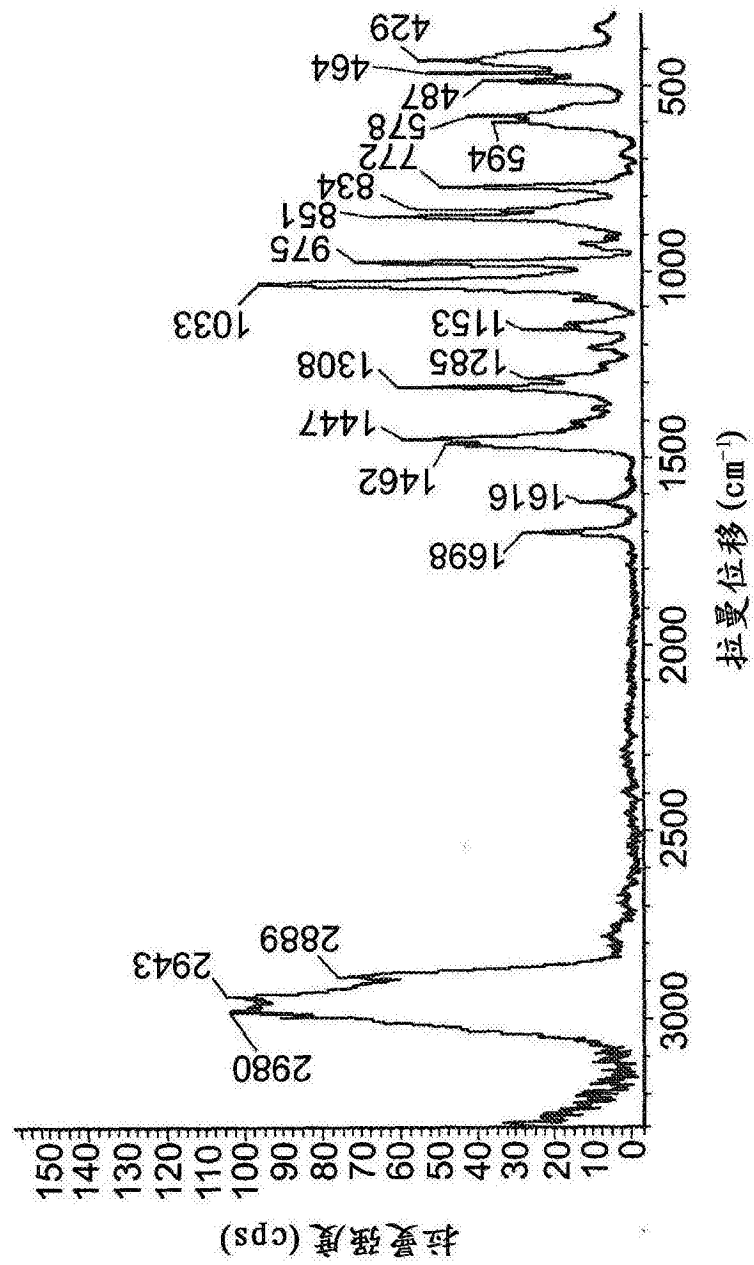


图18A

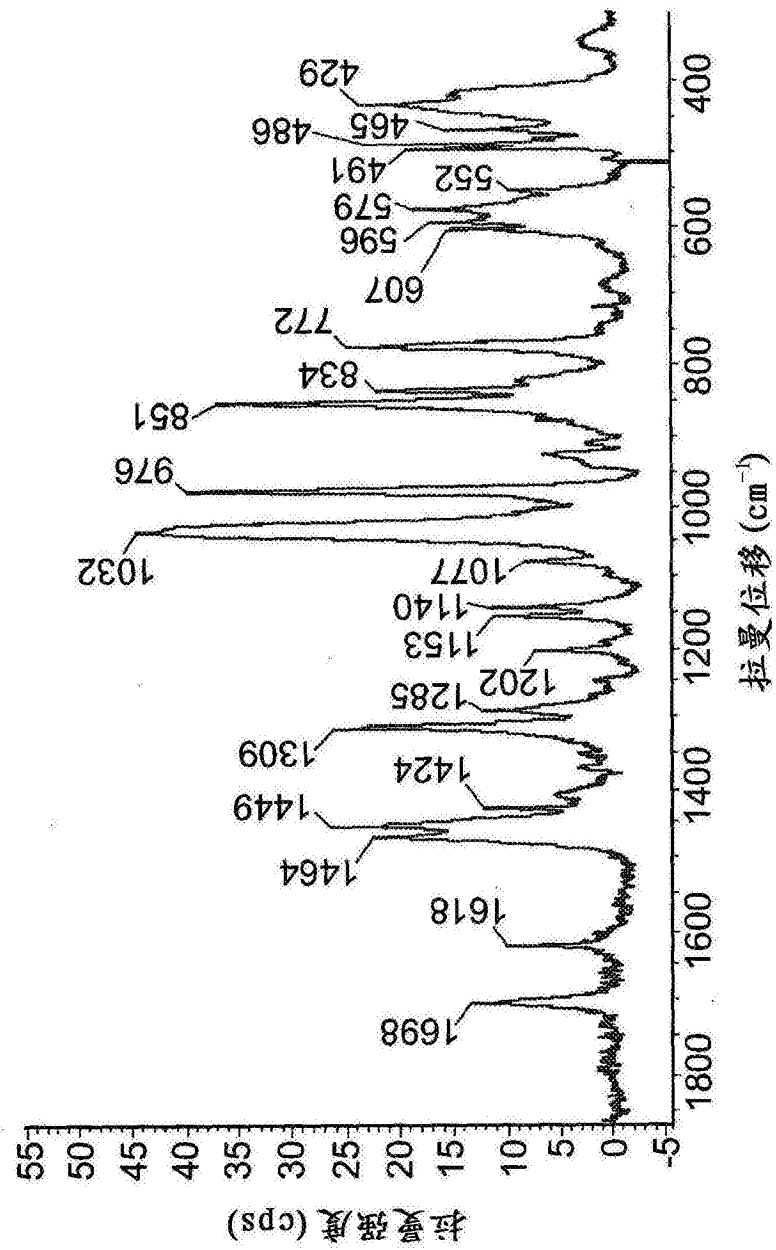


图18B

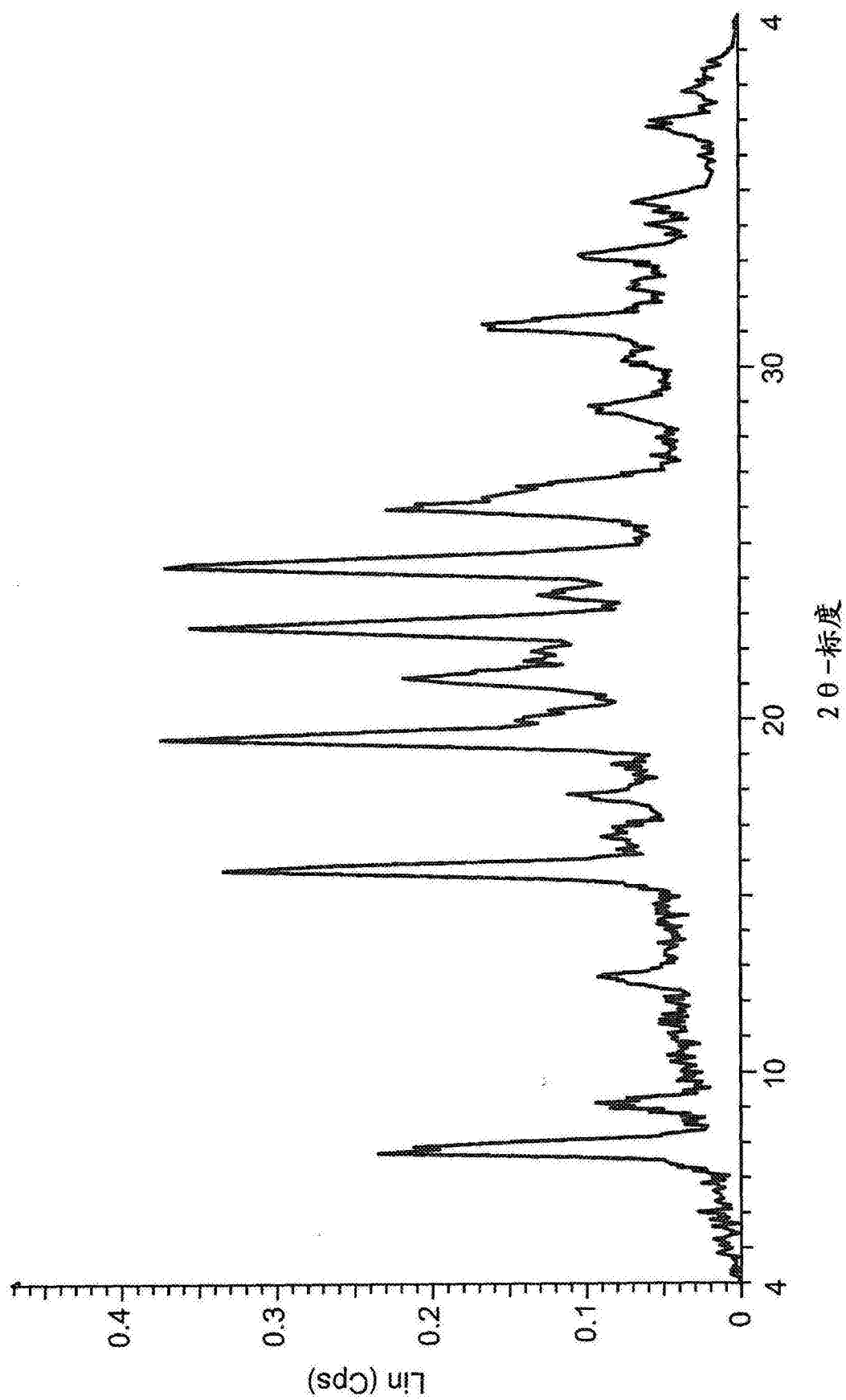


图19

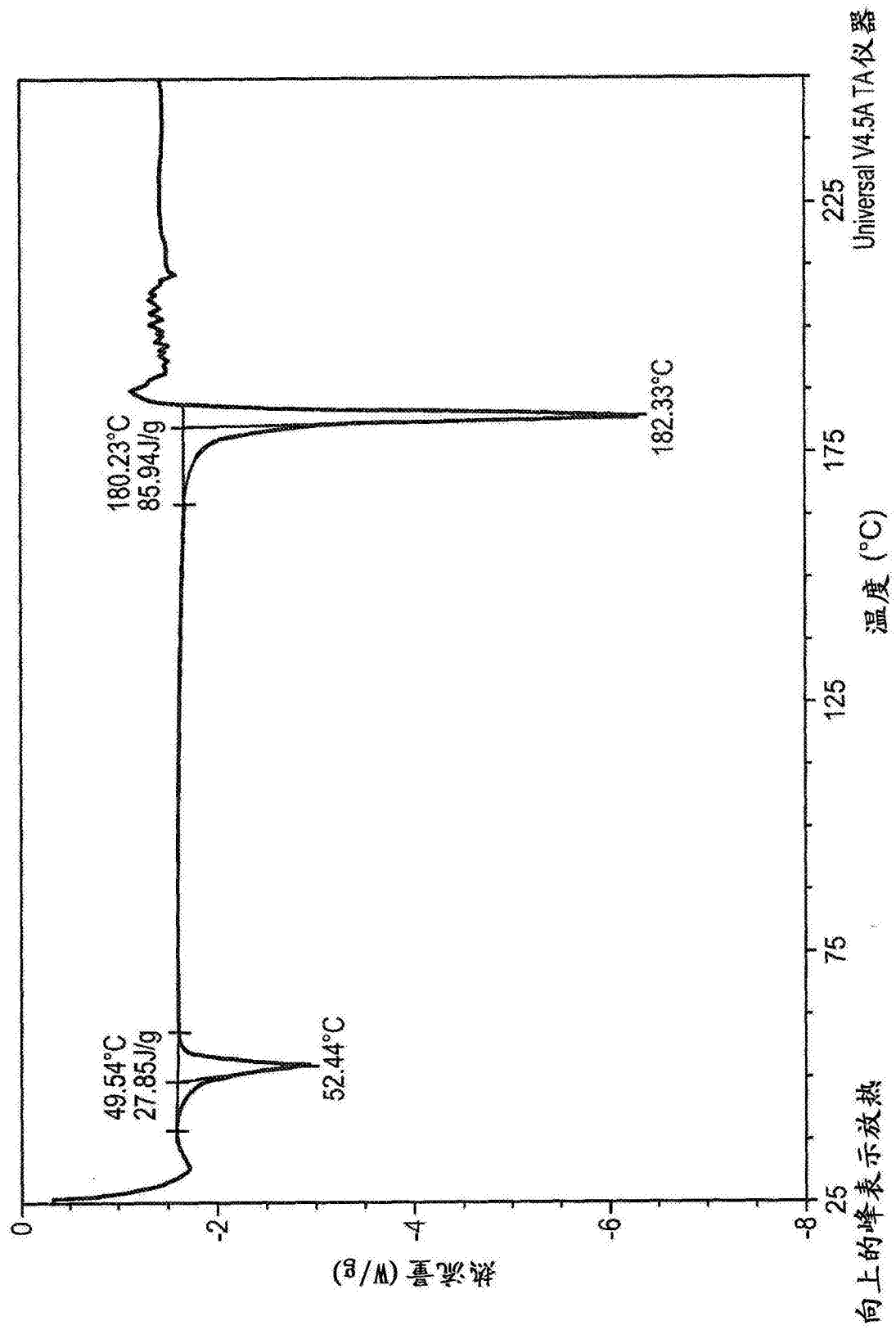


图20

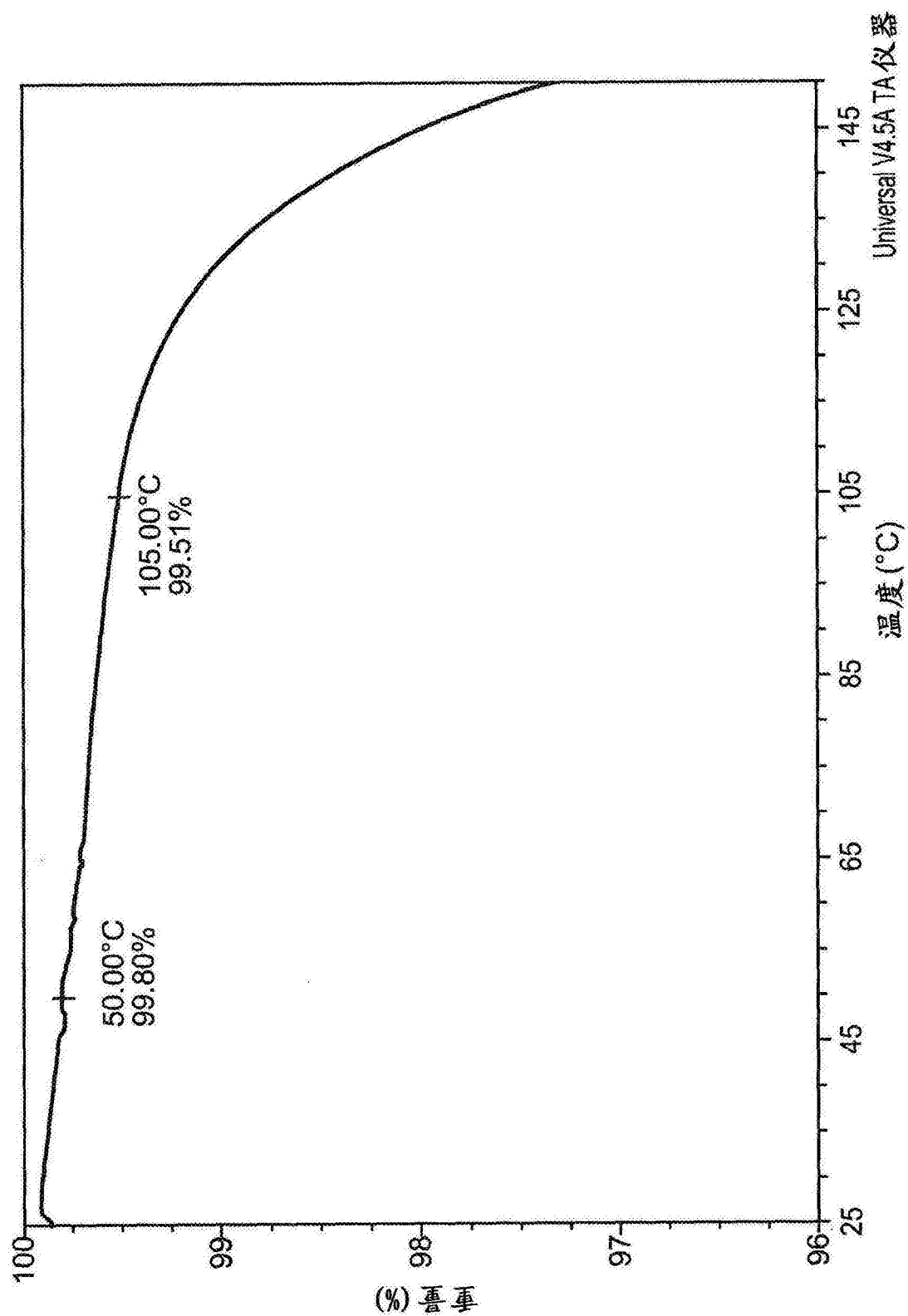


图21

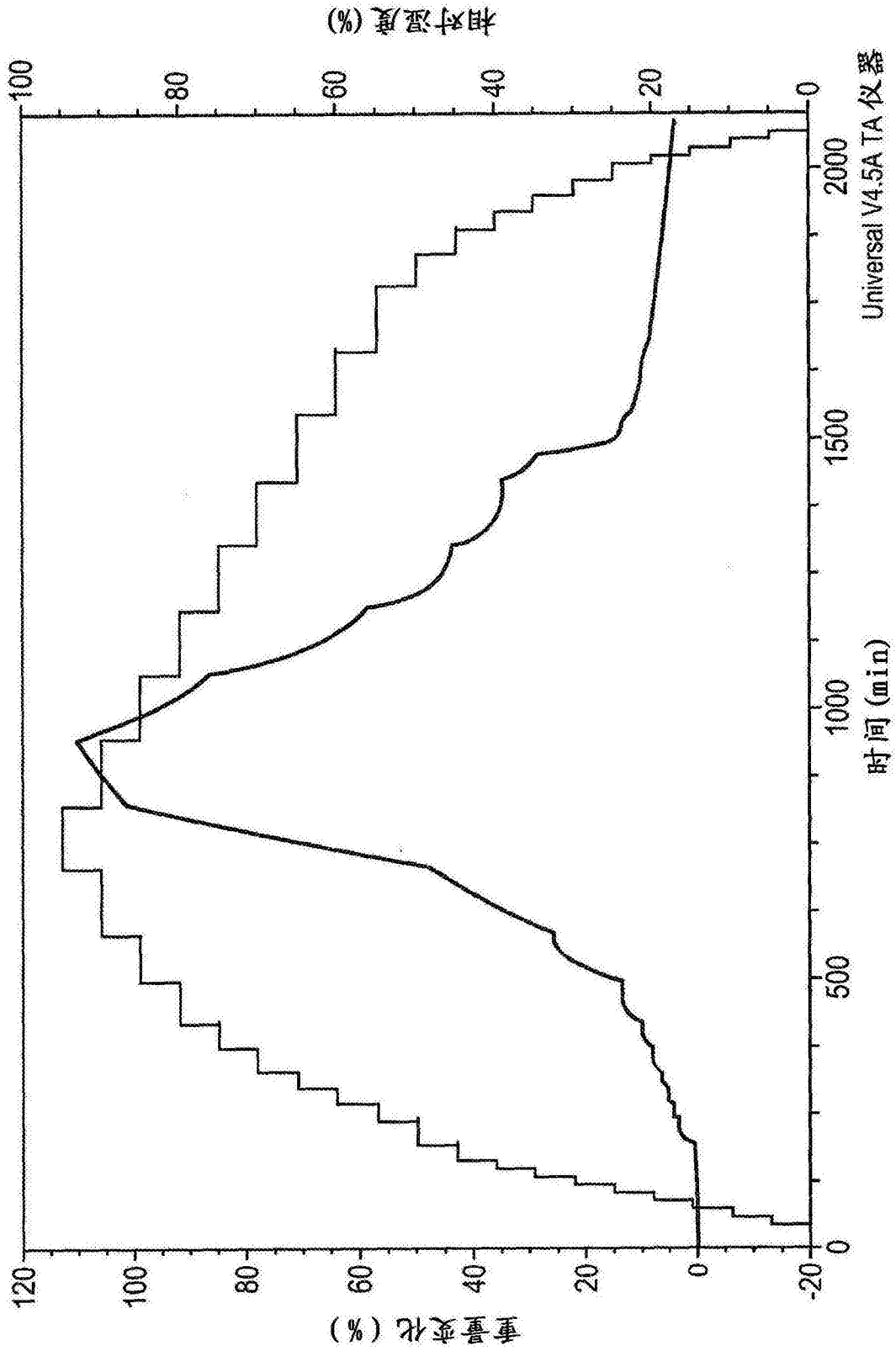


图22A

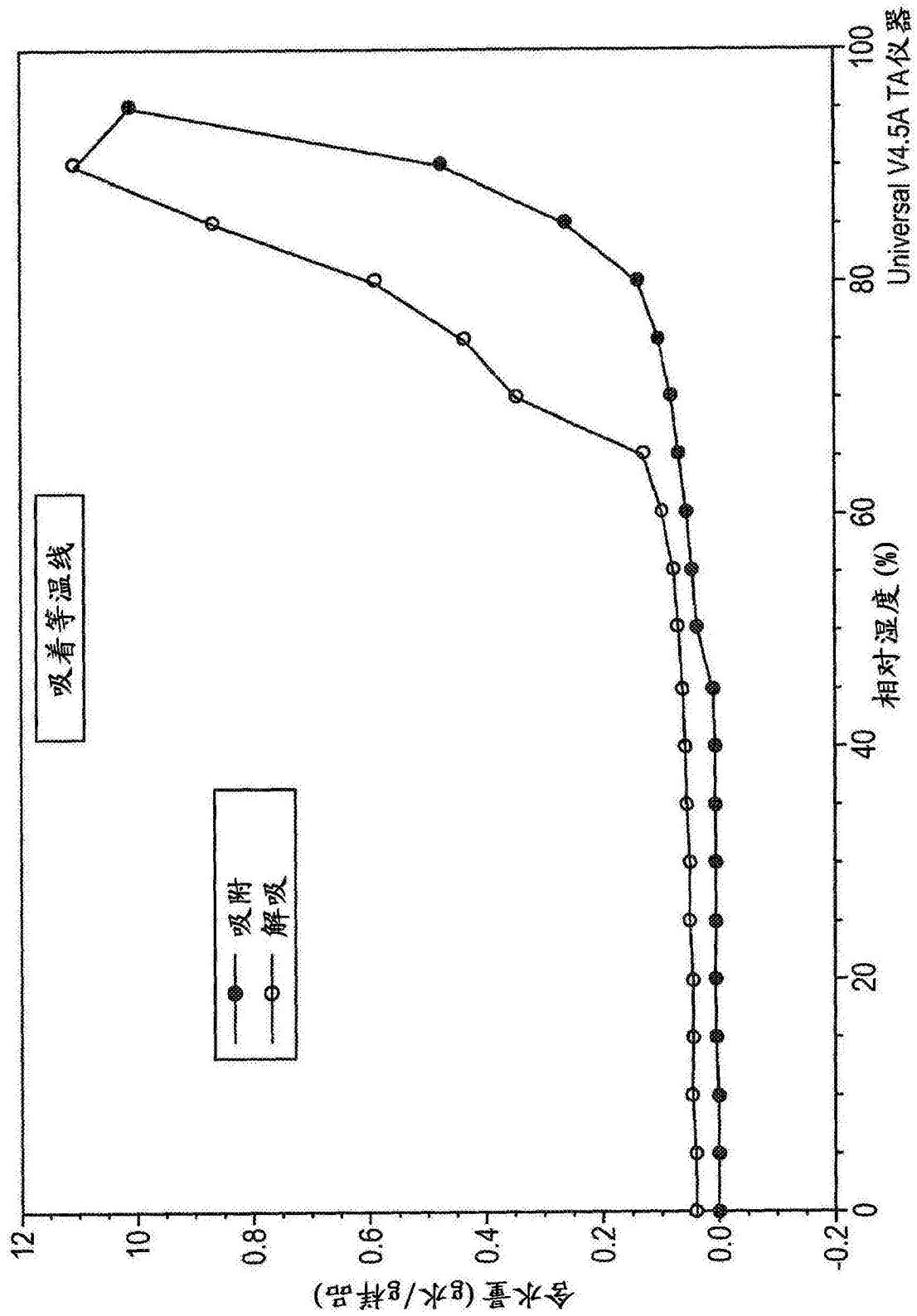


图22B

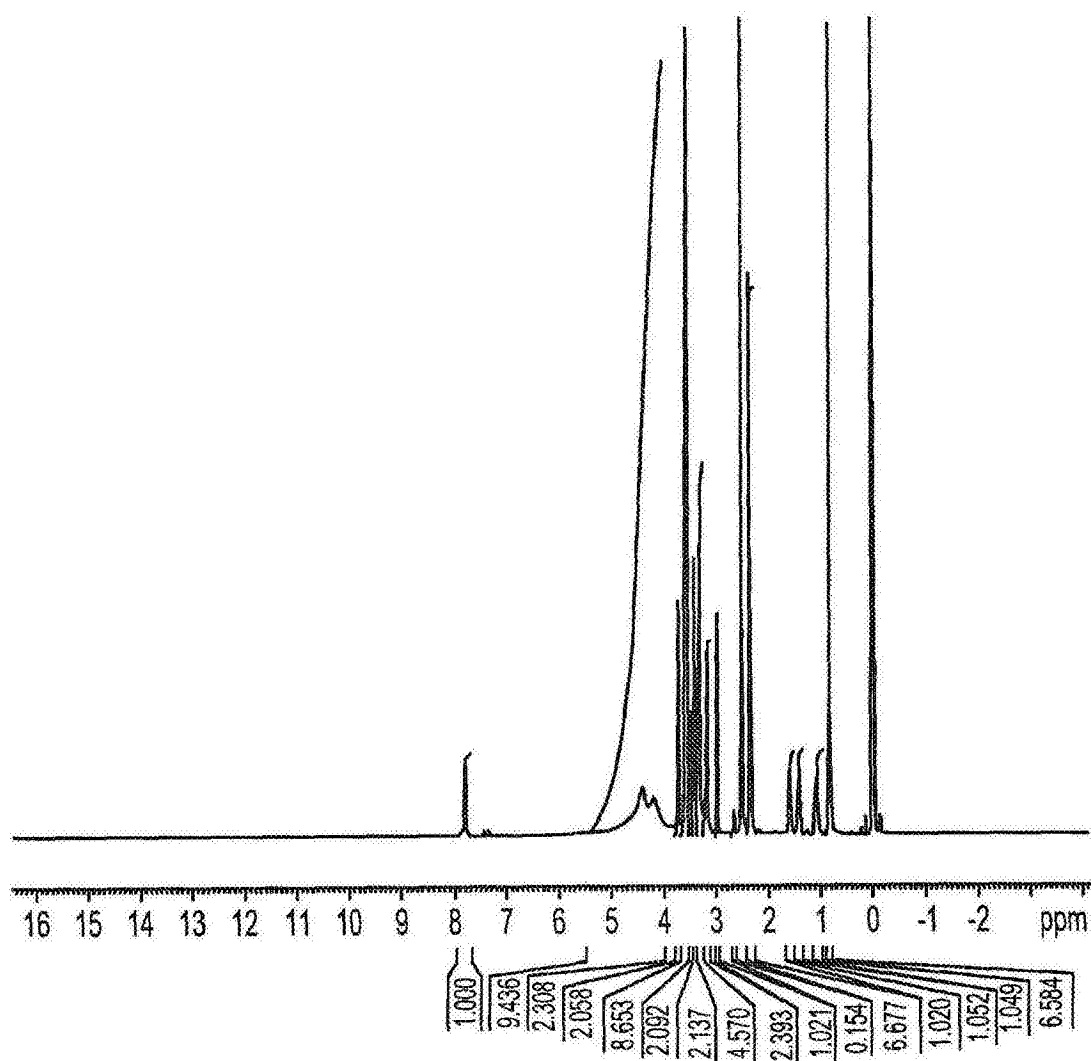


图23

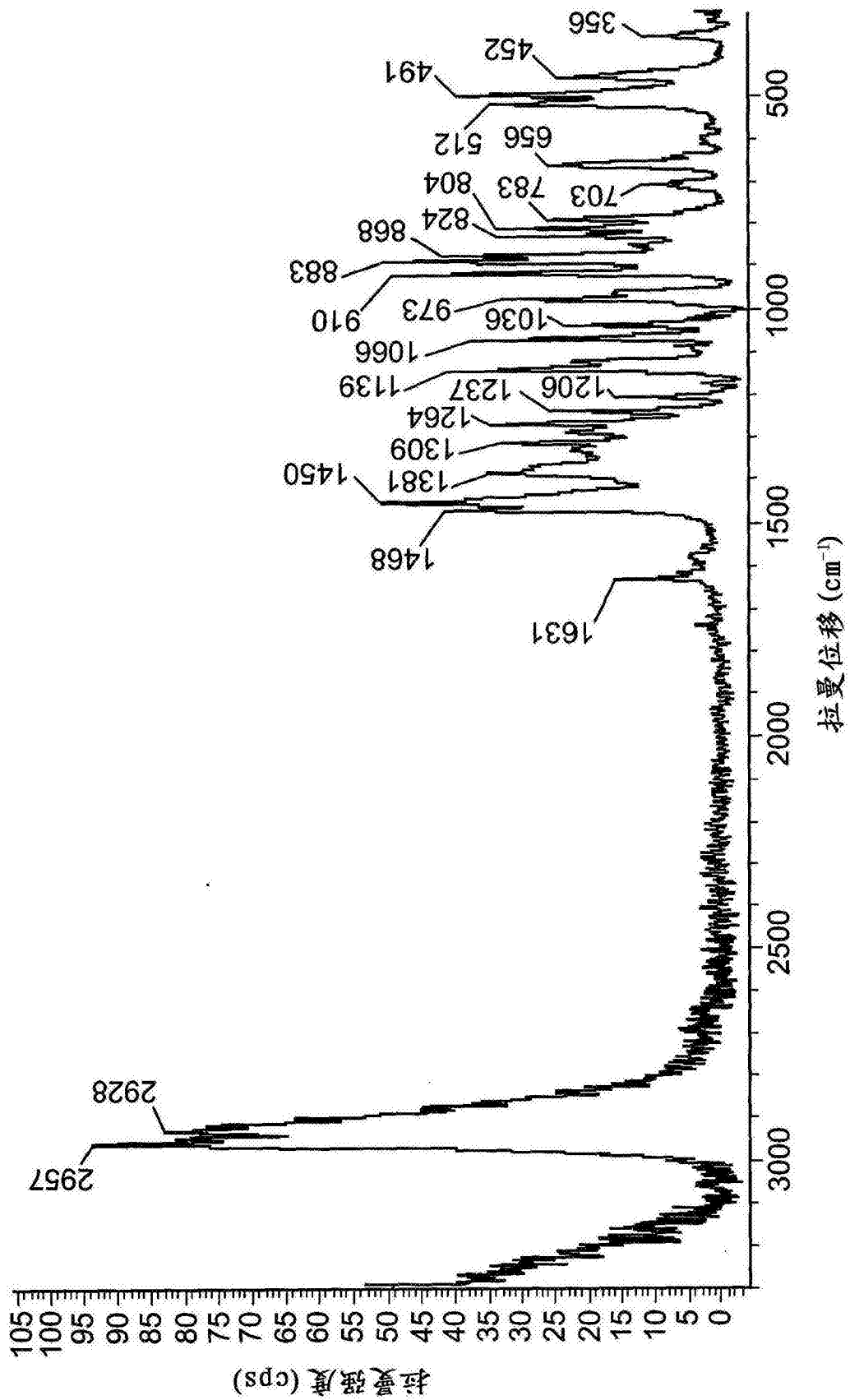


图24A

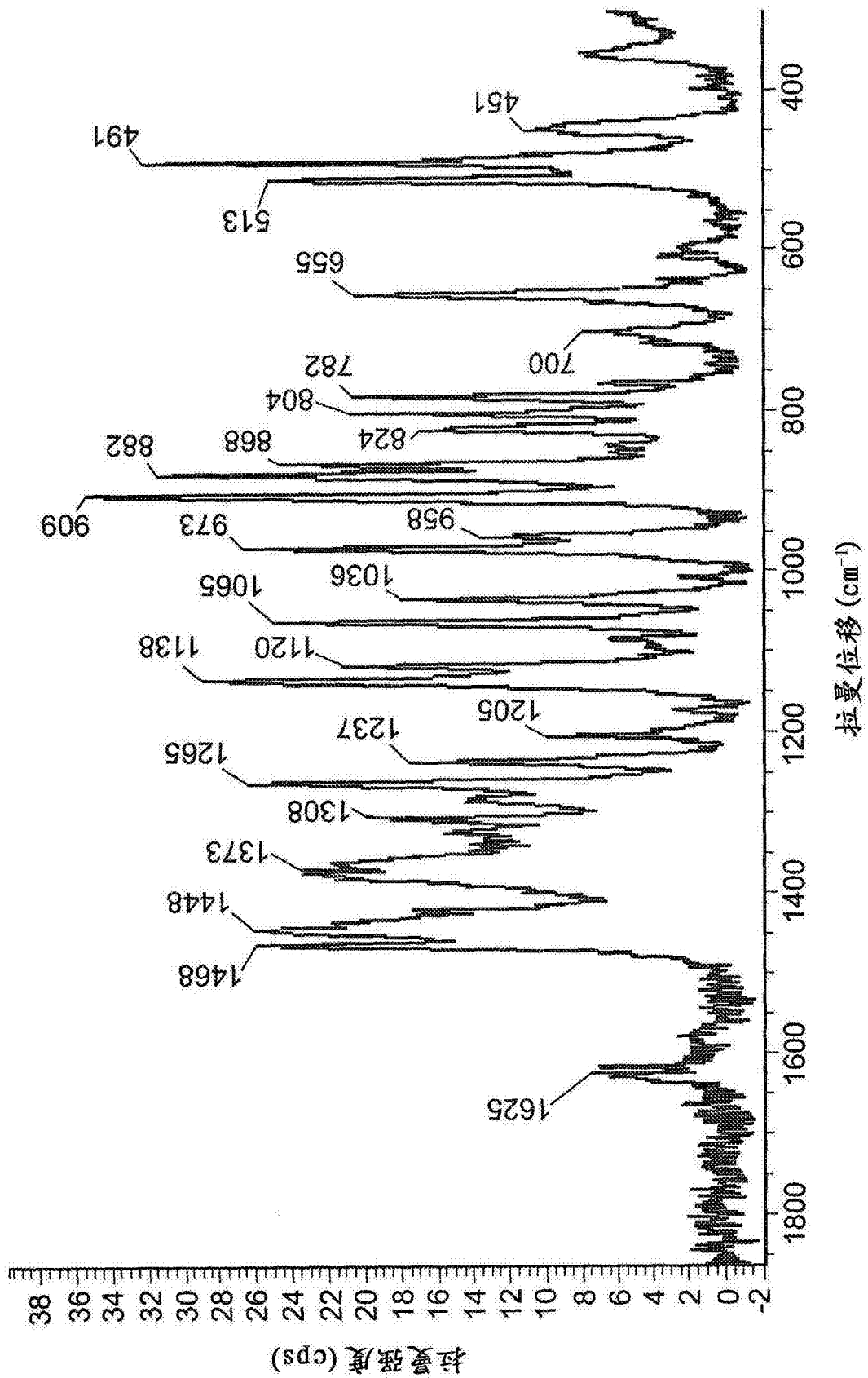


图24B

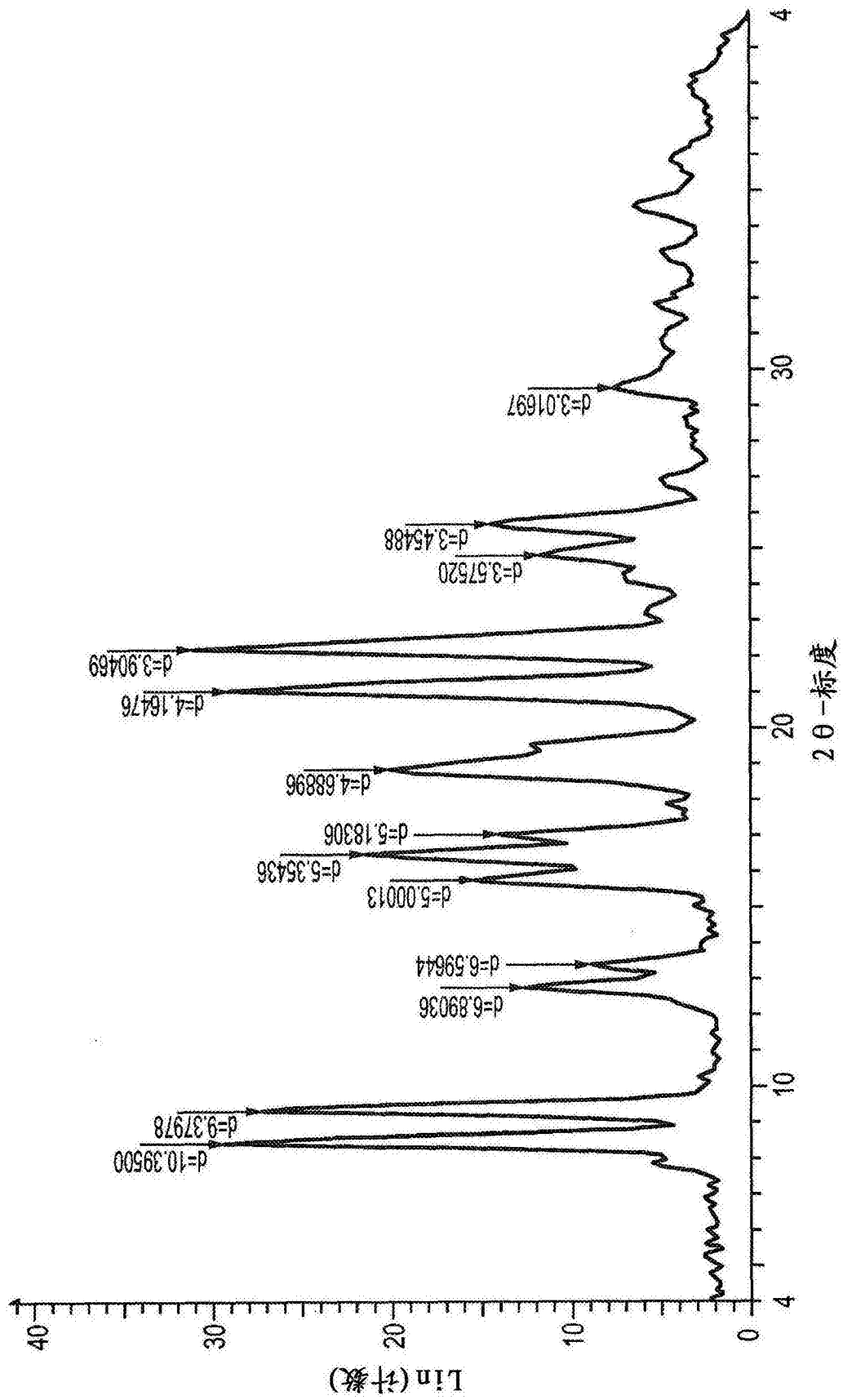


图 25

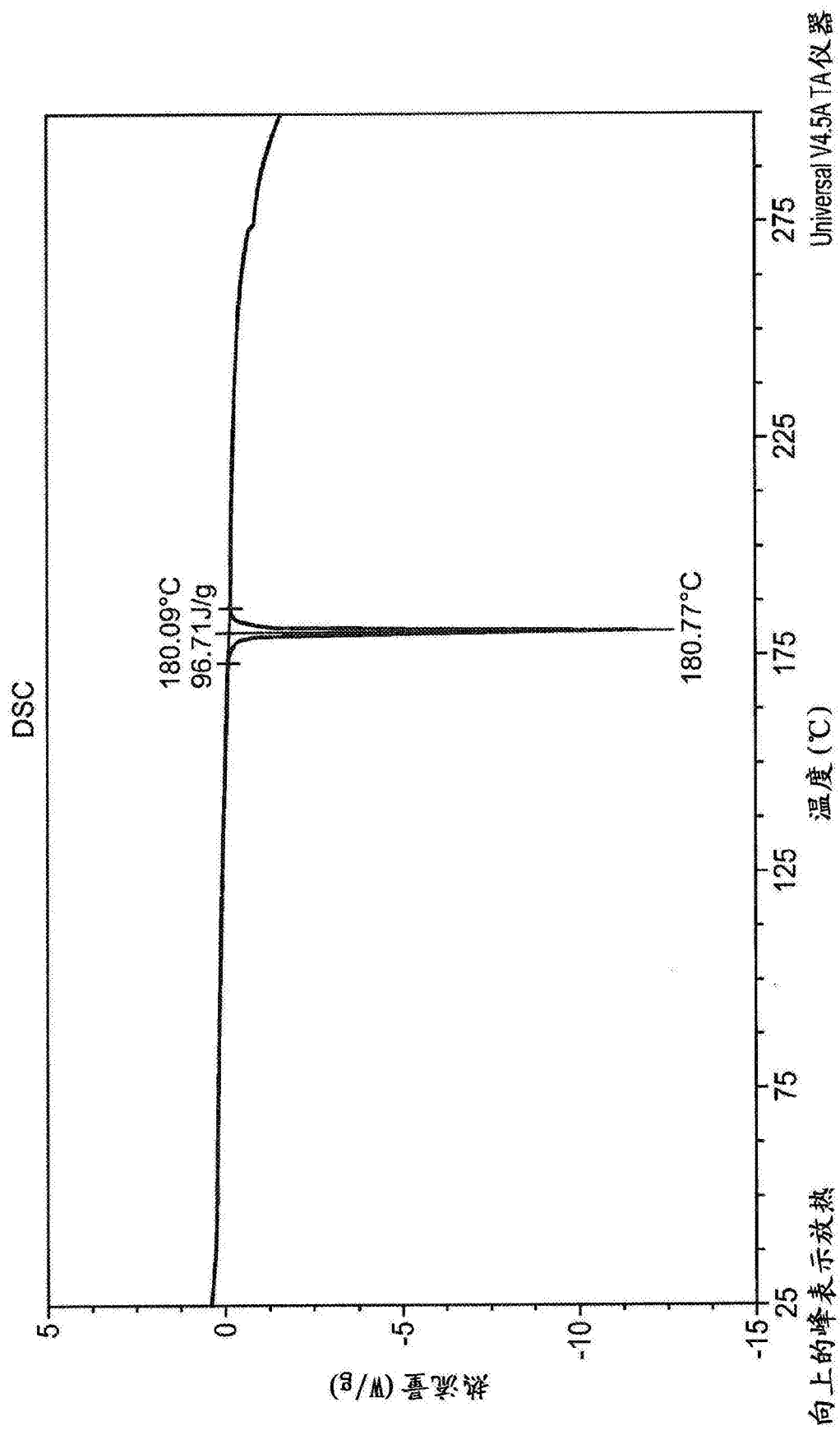


图26A

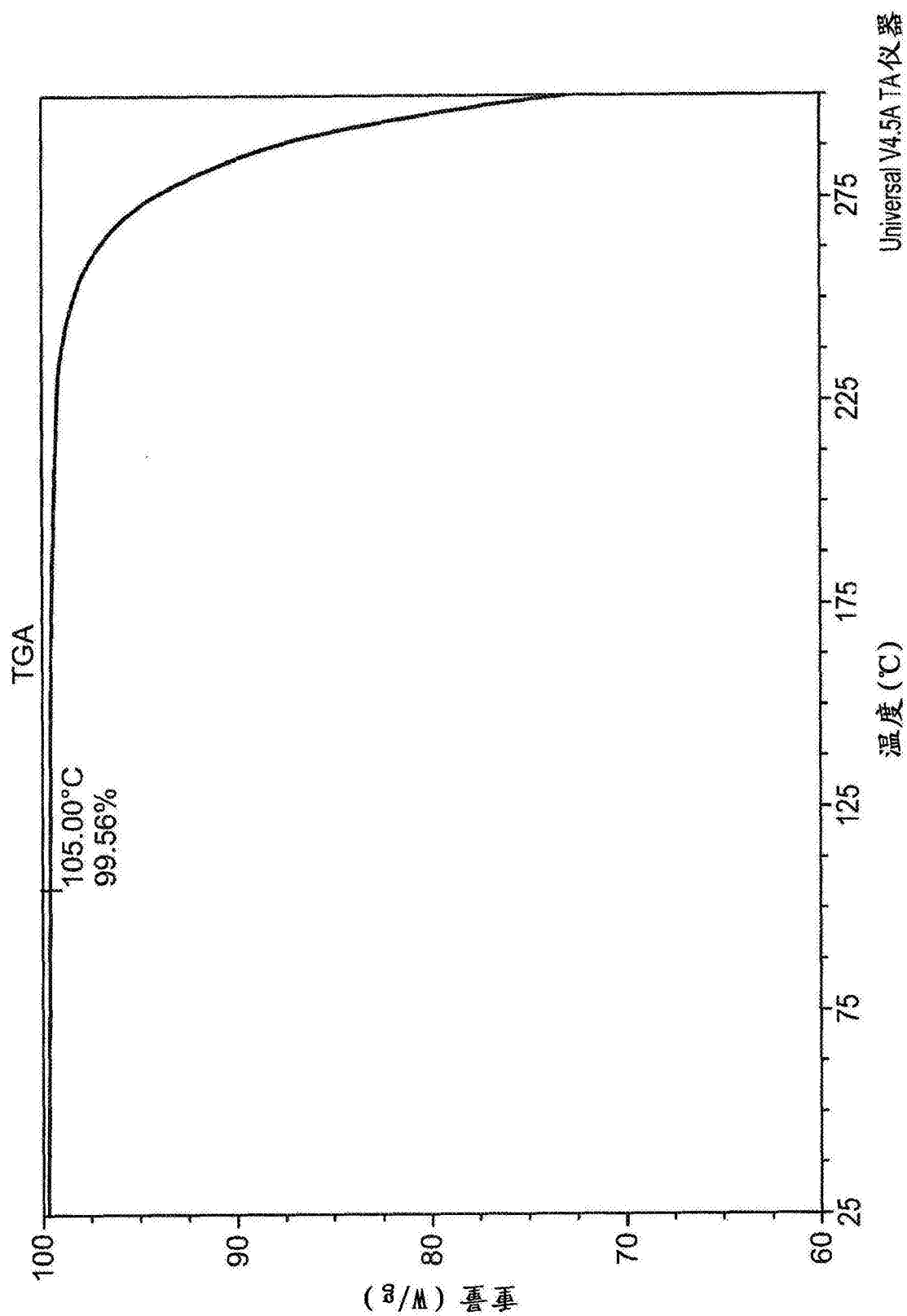


图26B

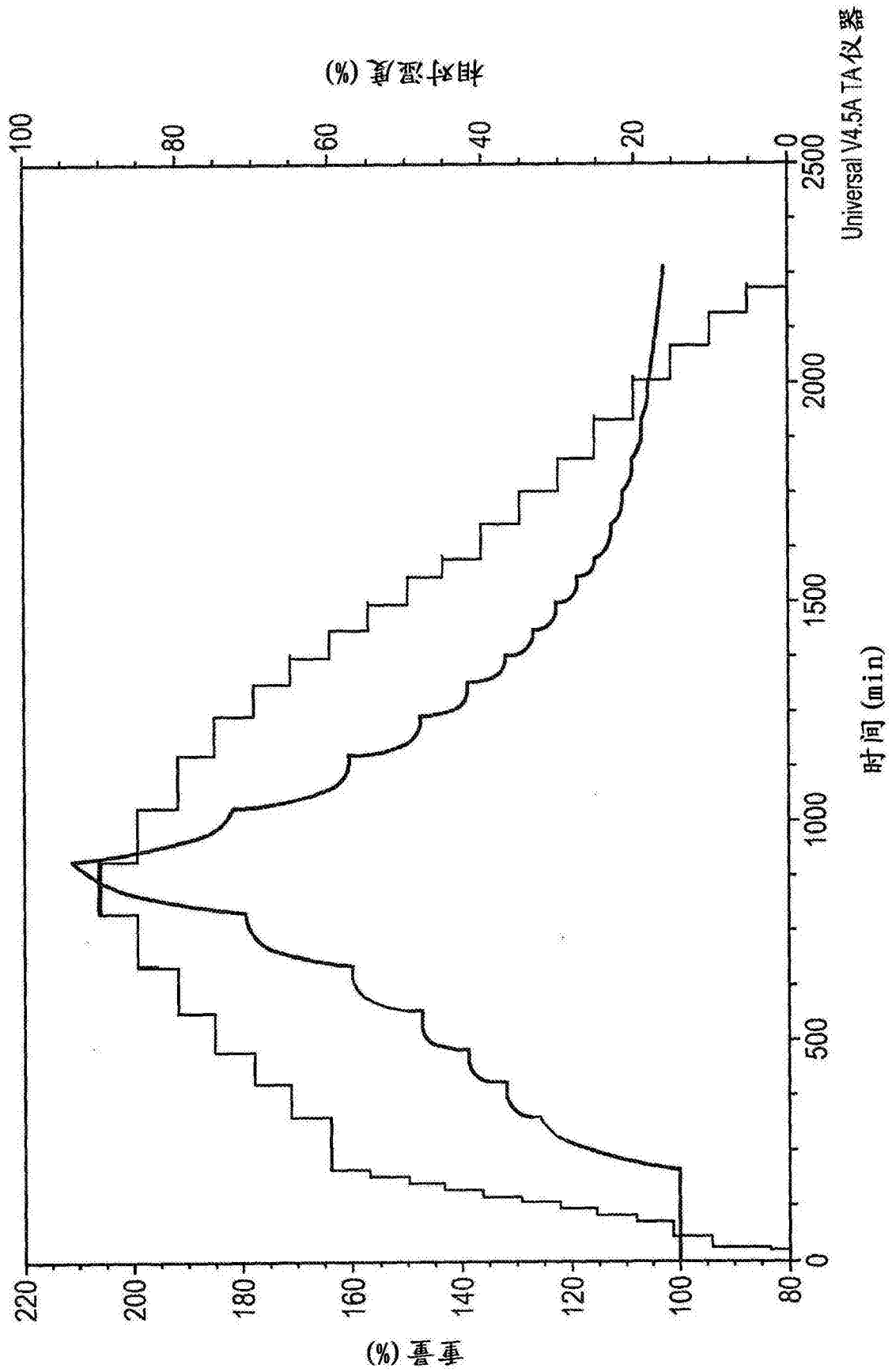


图27A

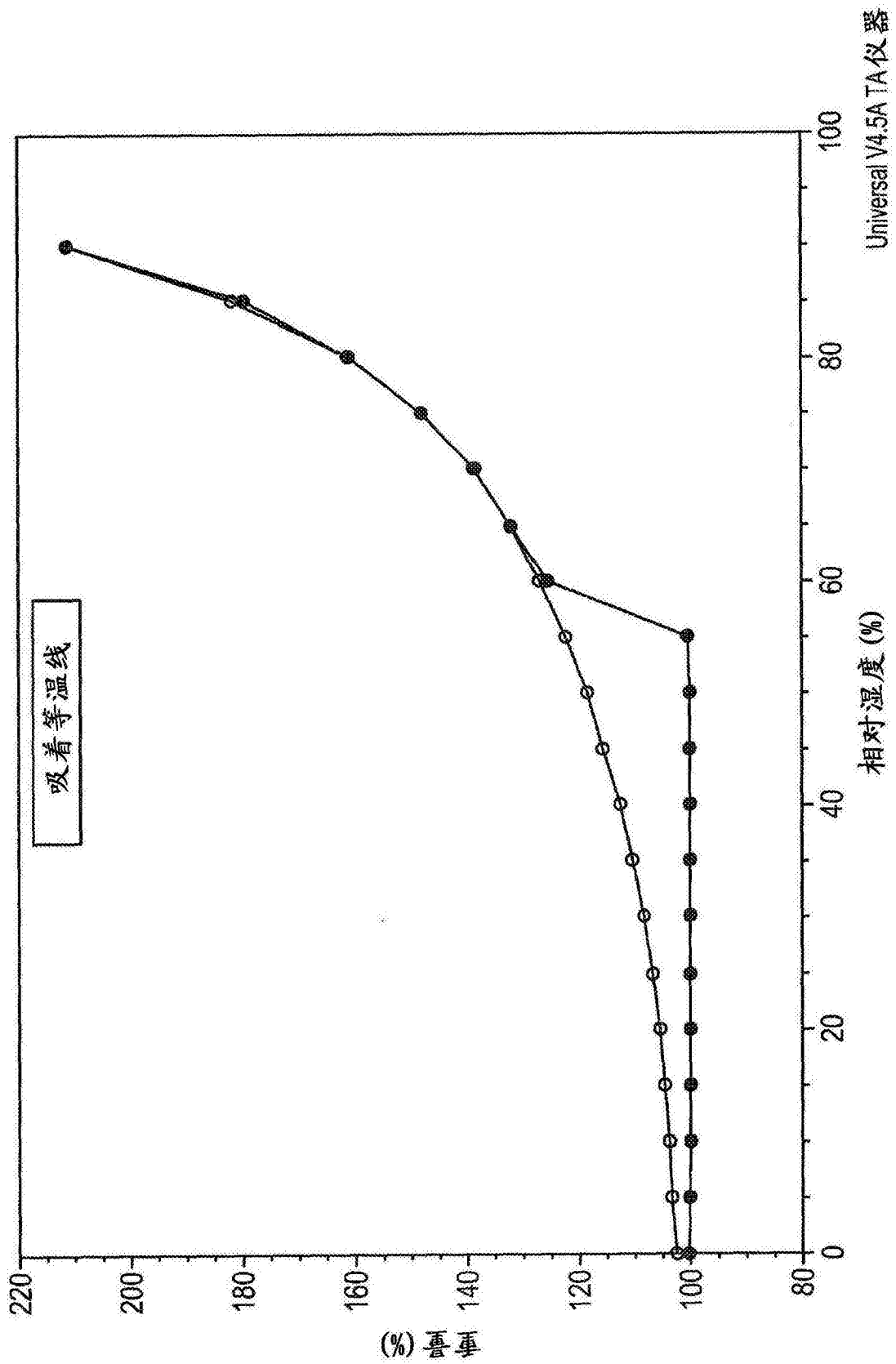


图27B

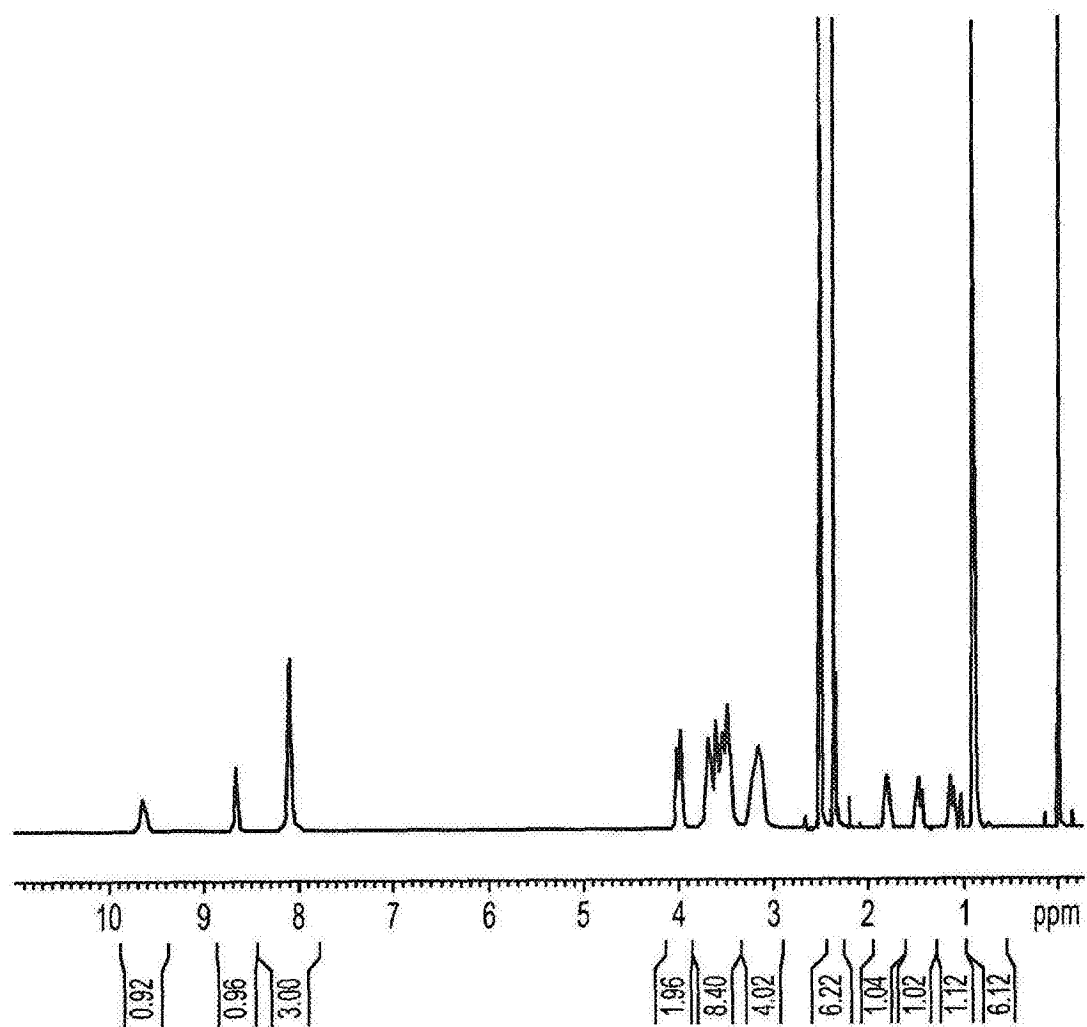


图28

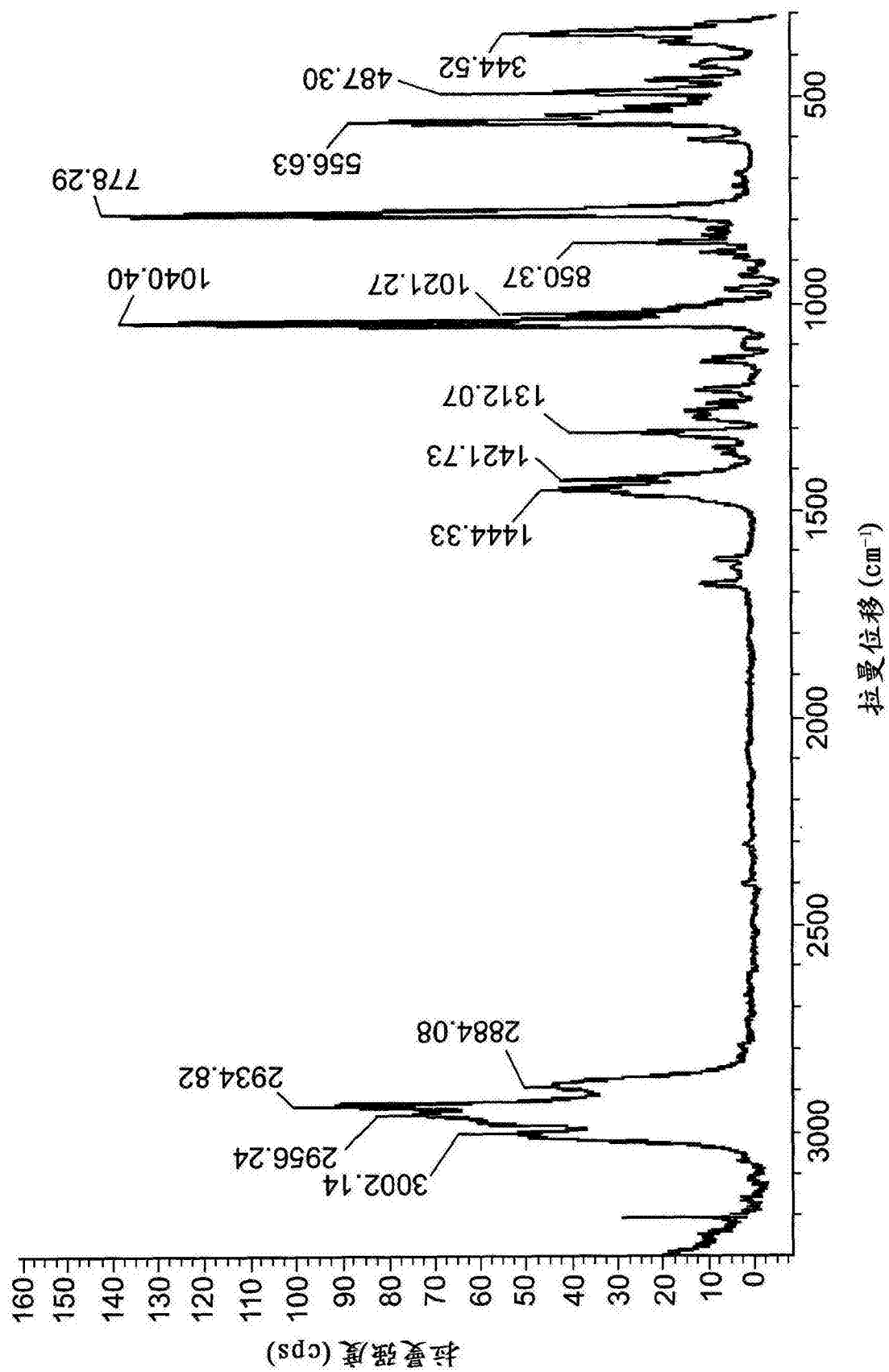


图 62

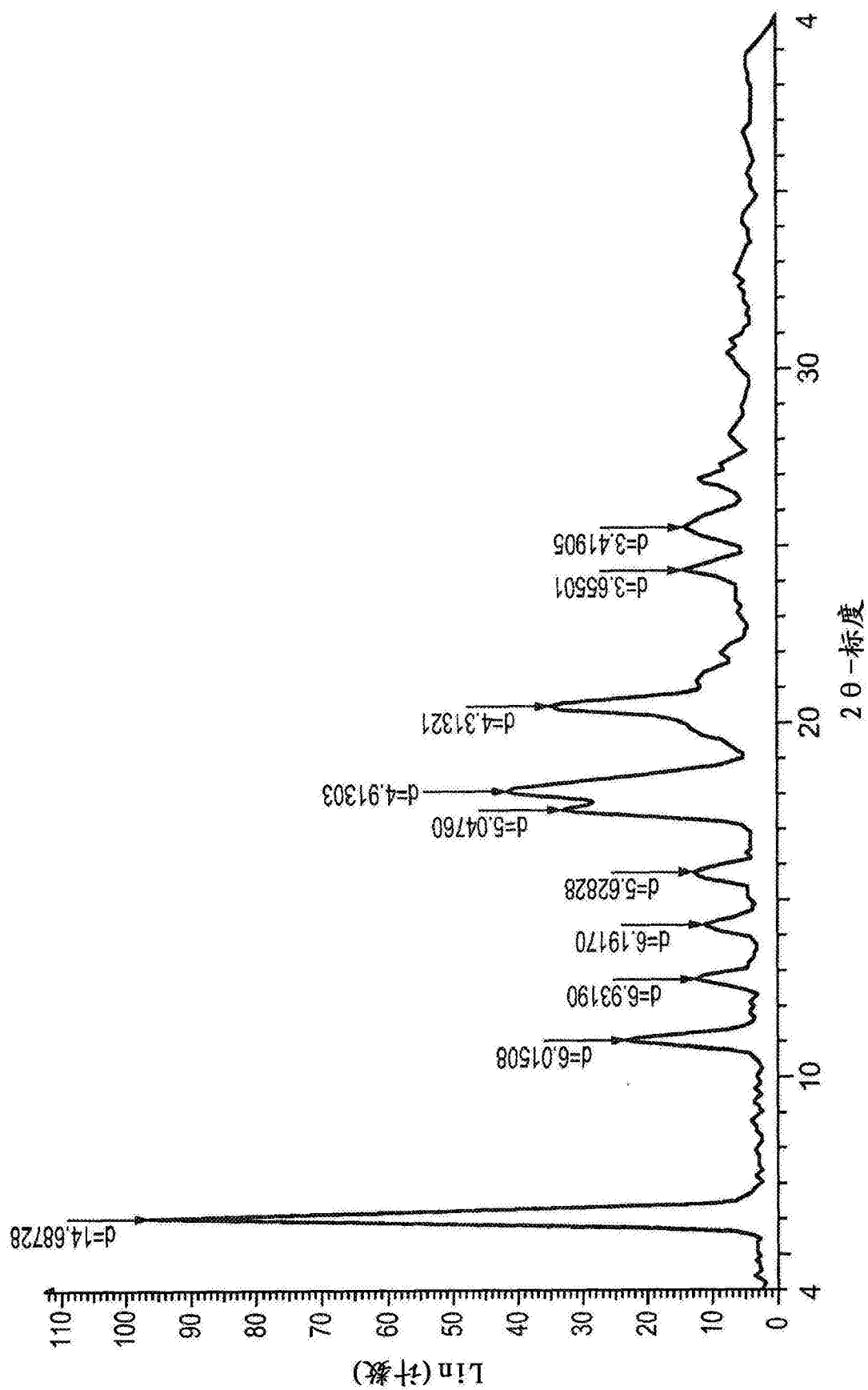


图30

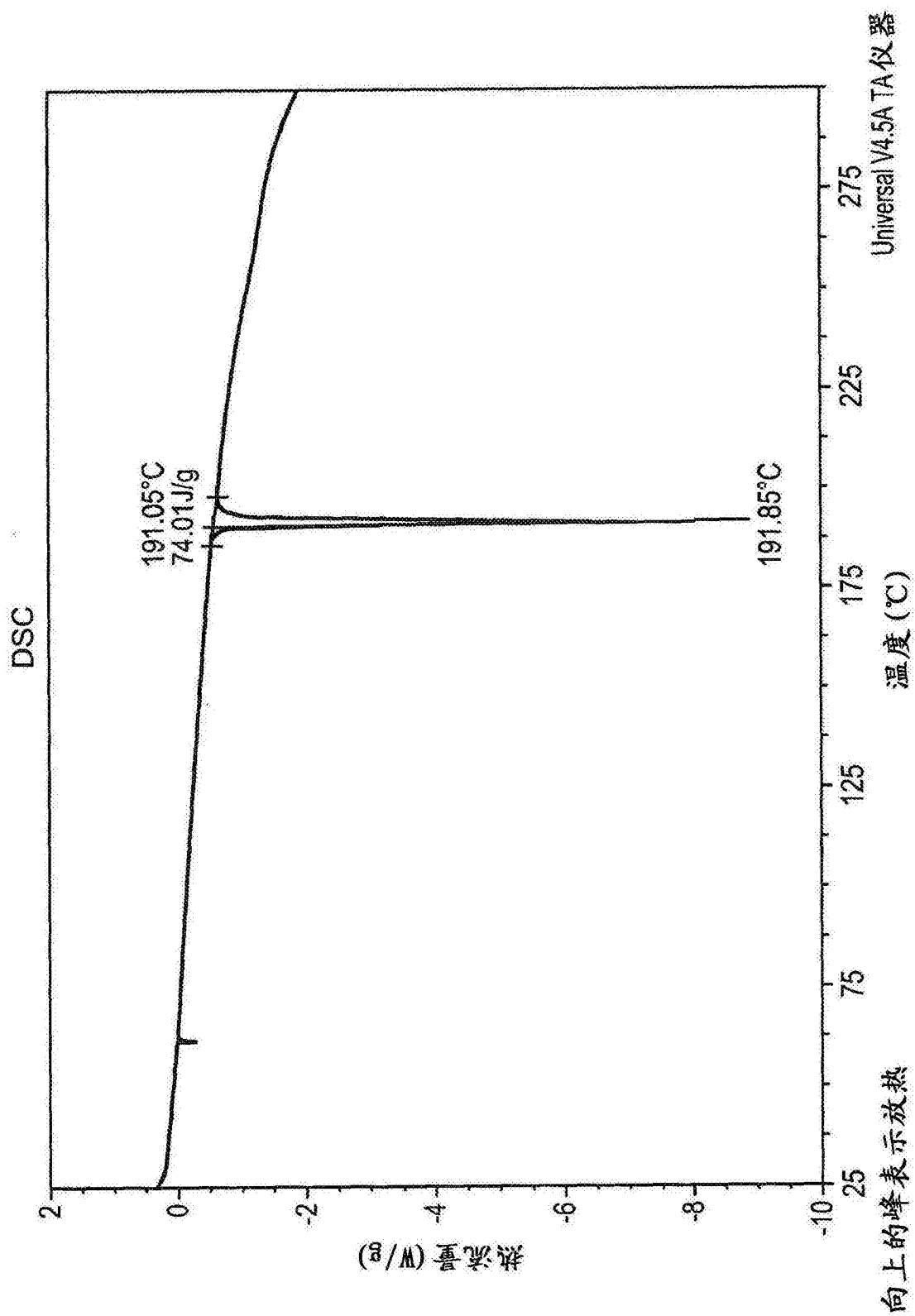


图31A

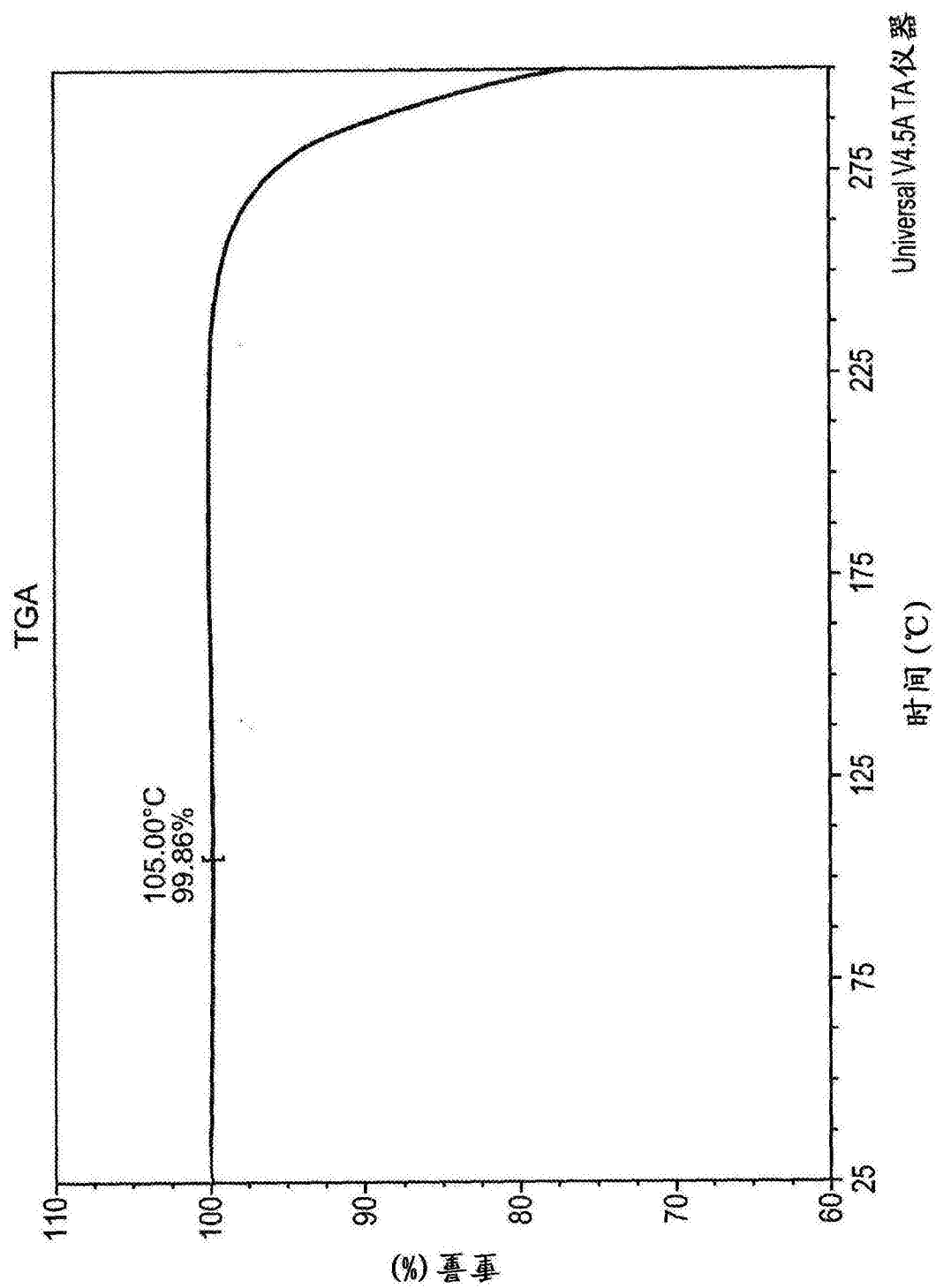


图31B

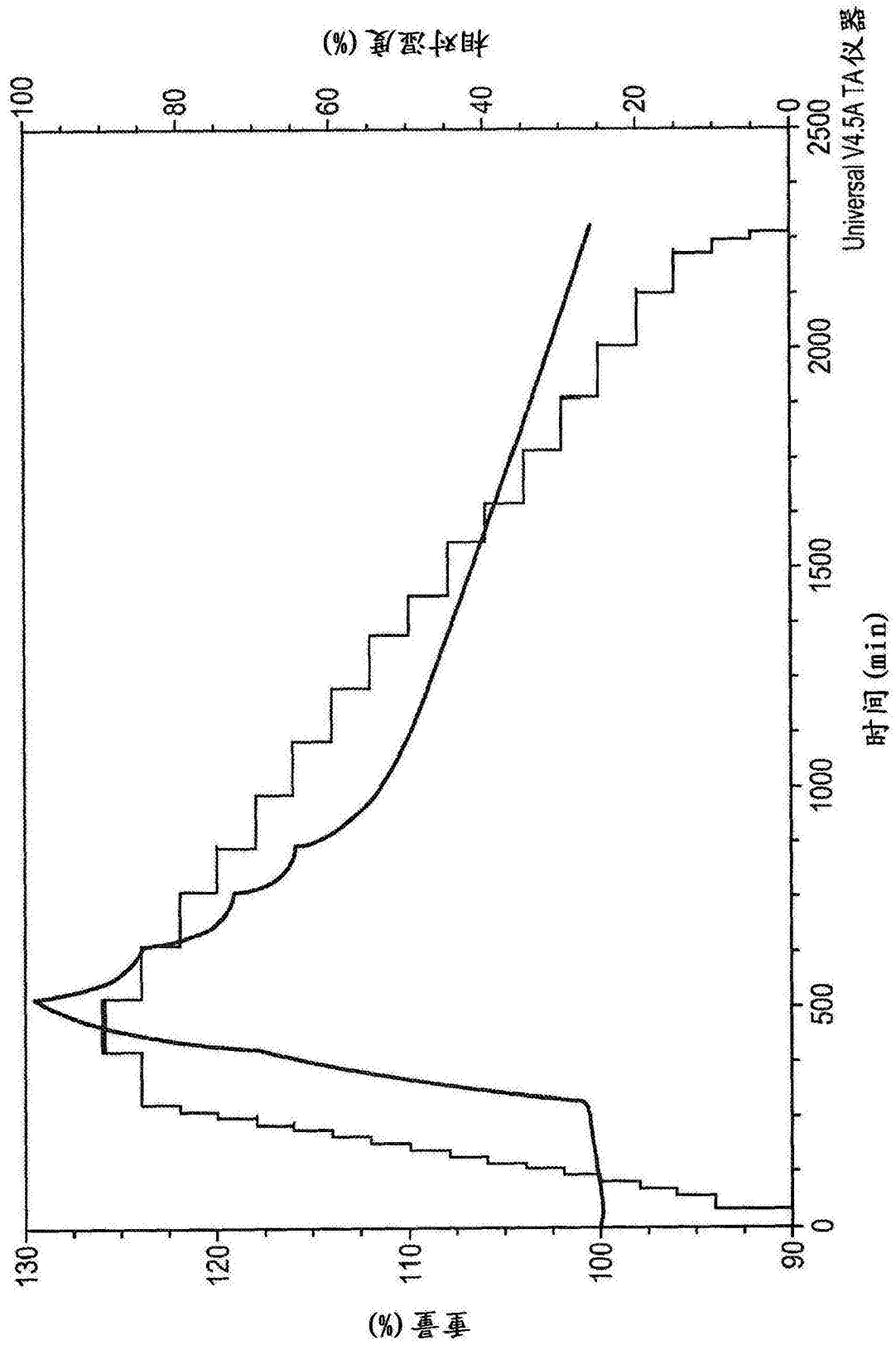


图32A

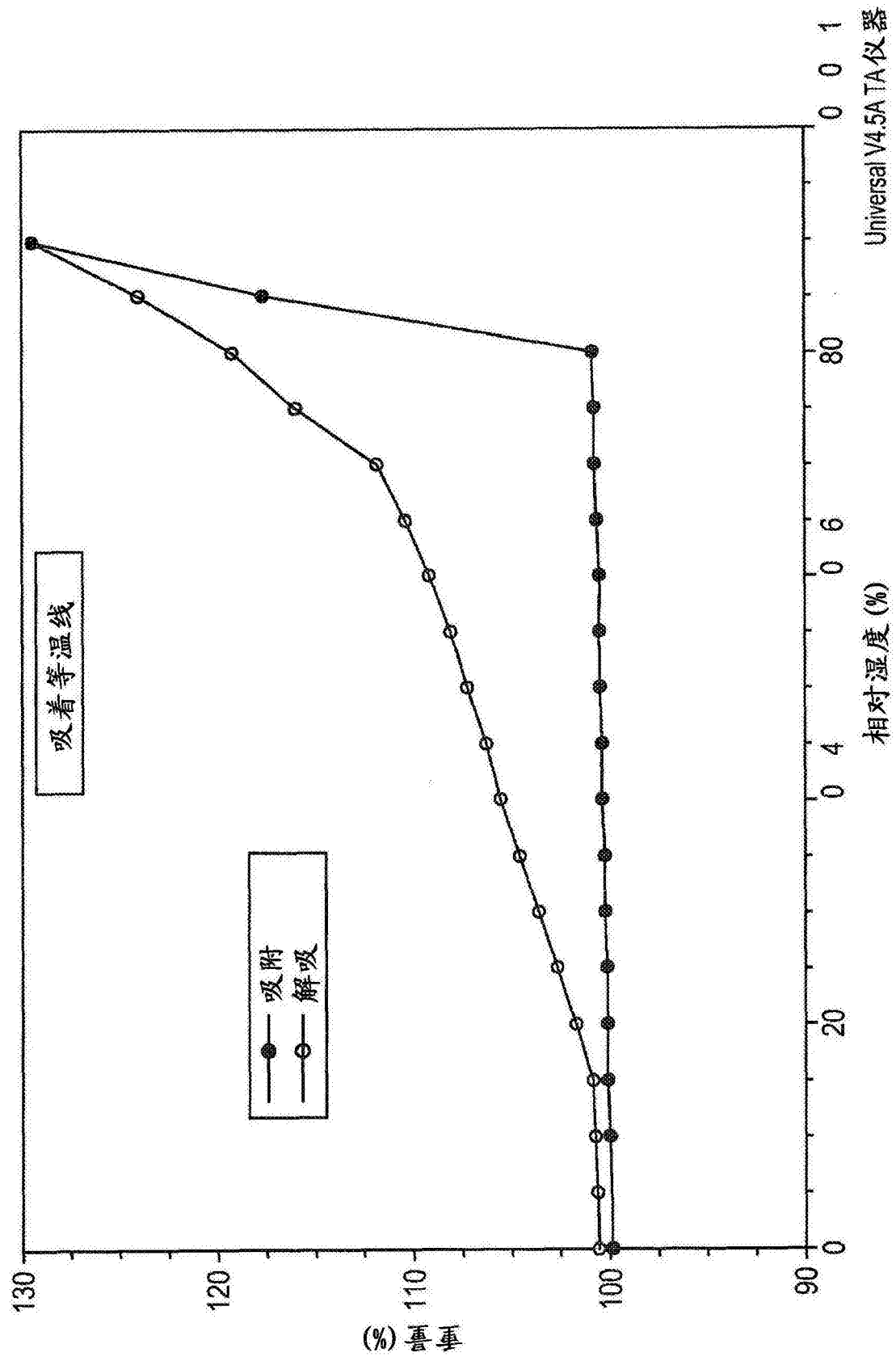


图32B

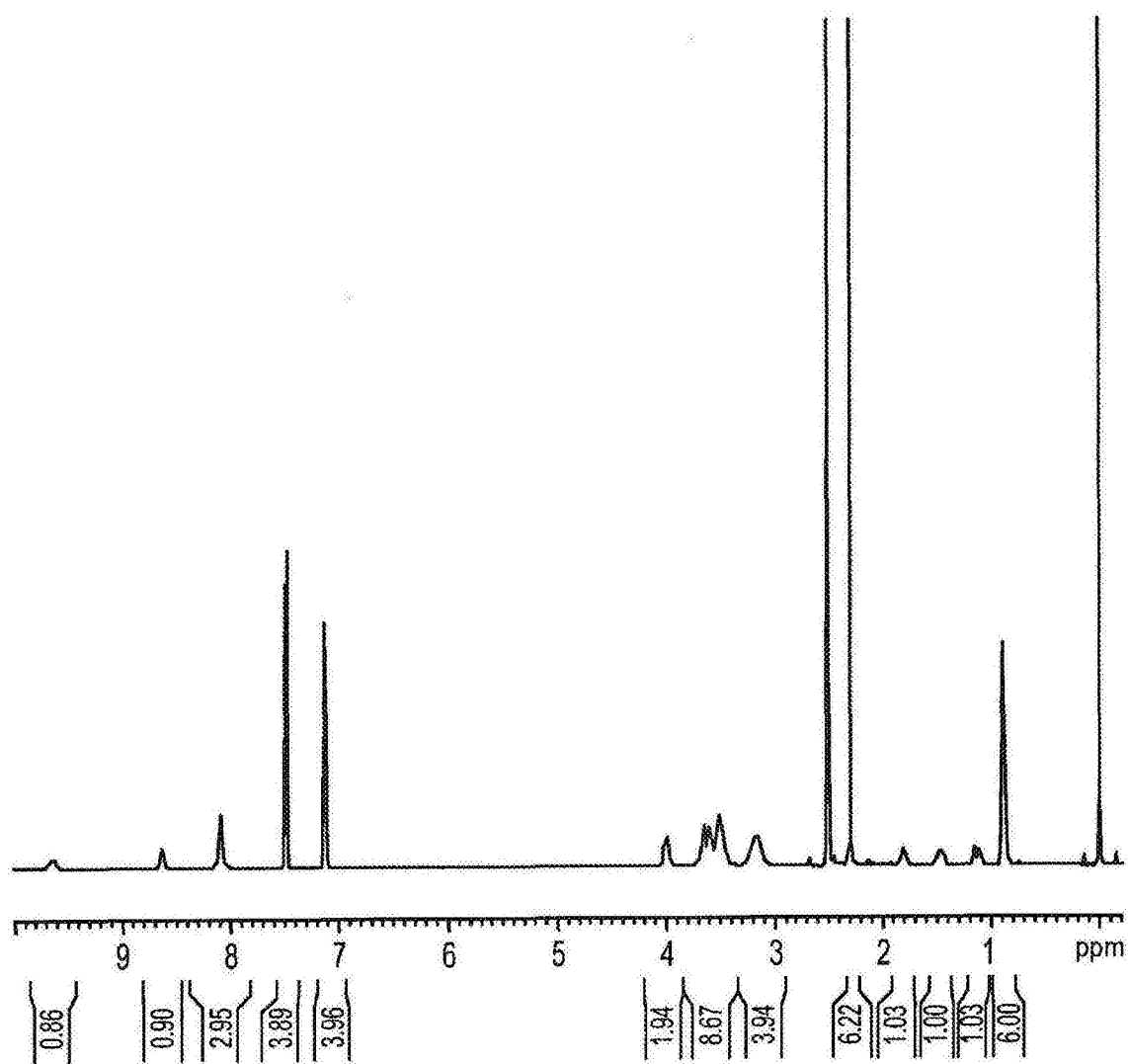


图33

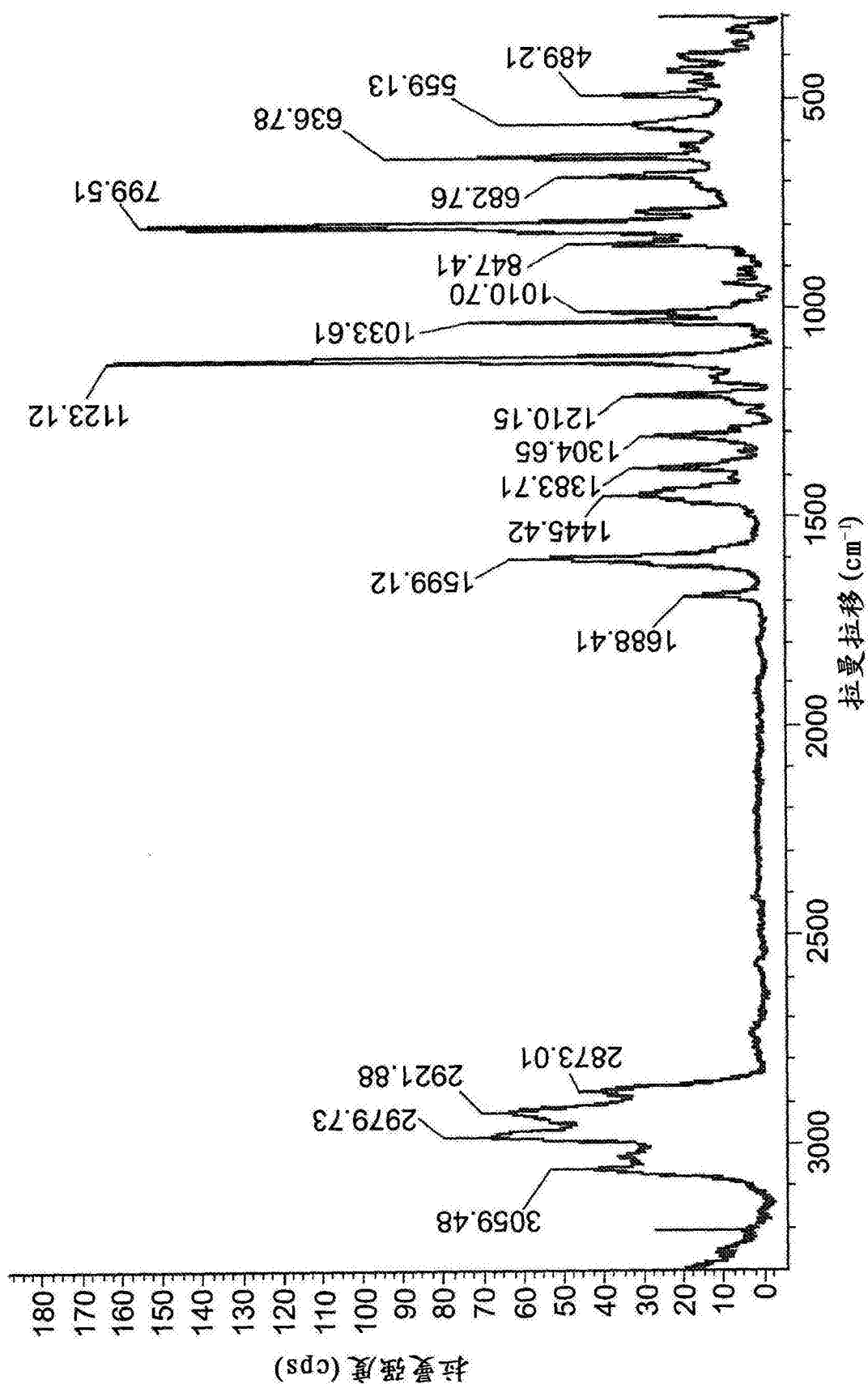


图34

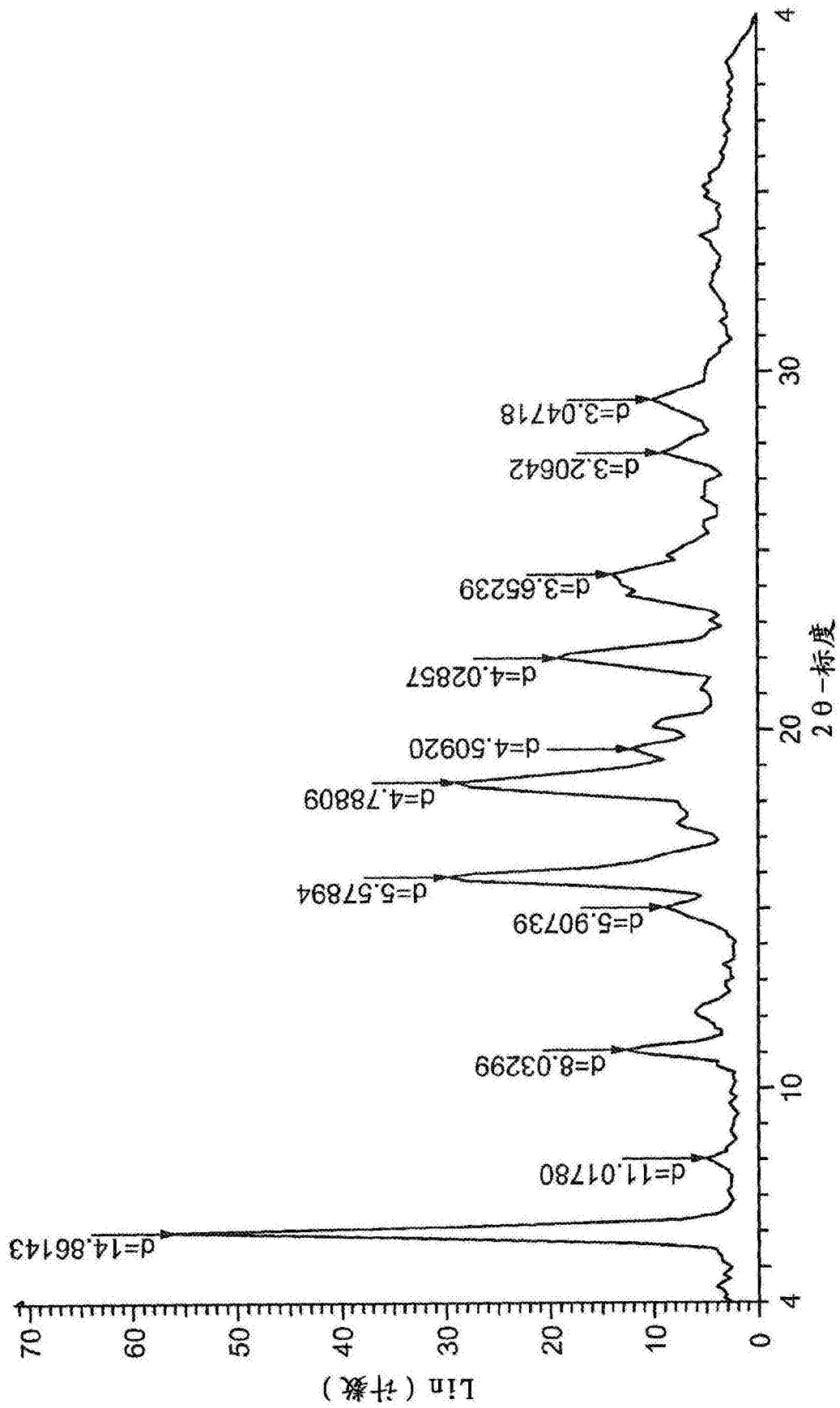


图35

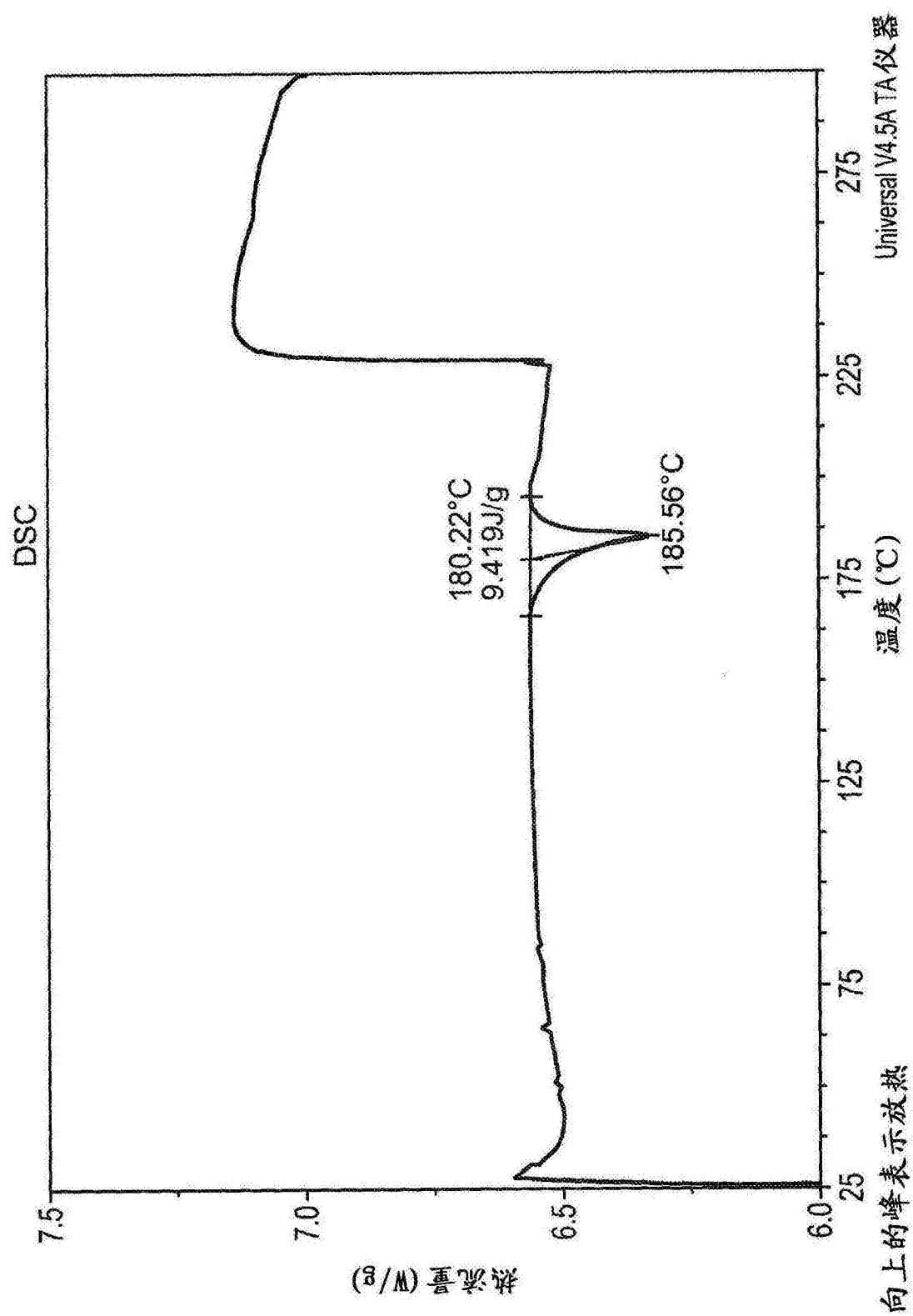


图36A

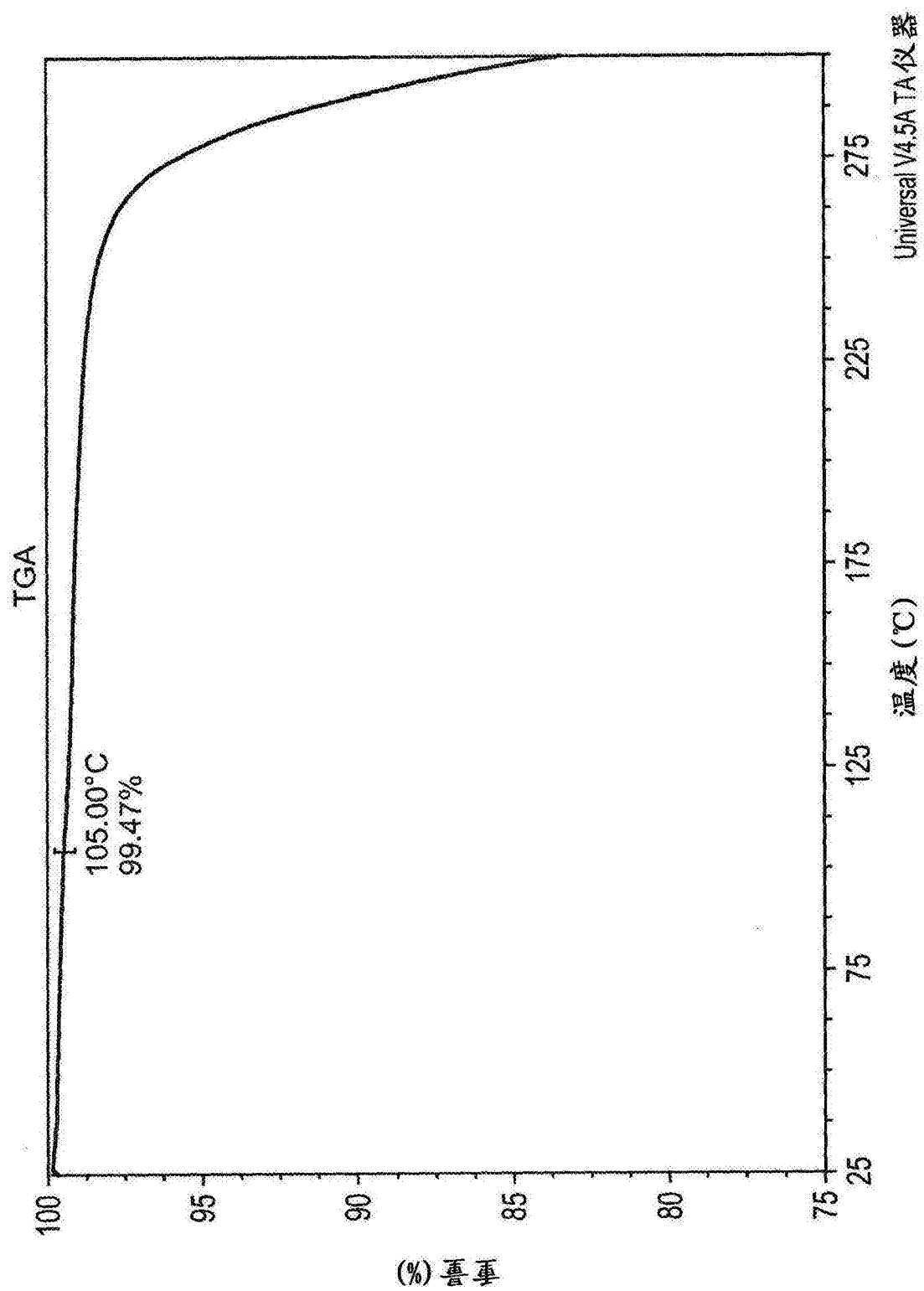


图36B

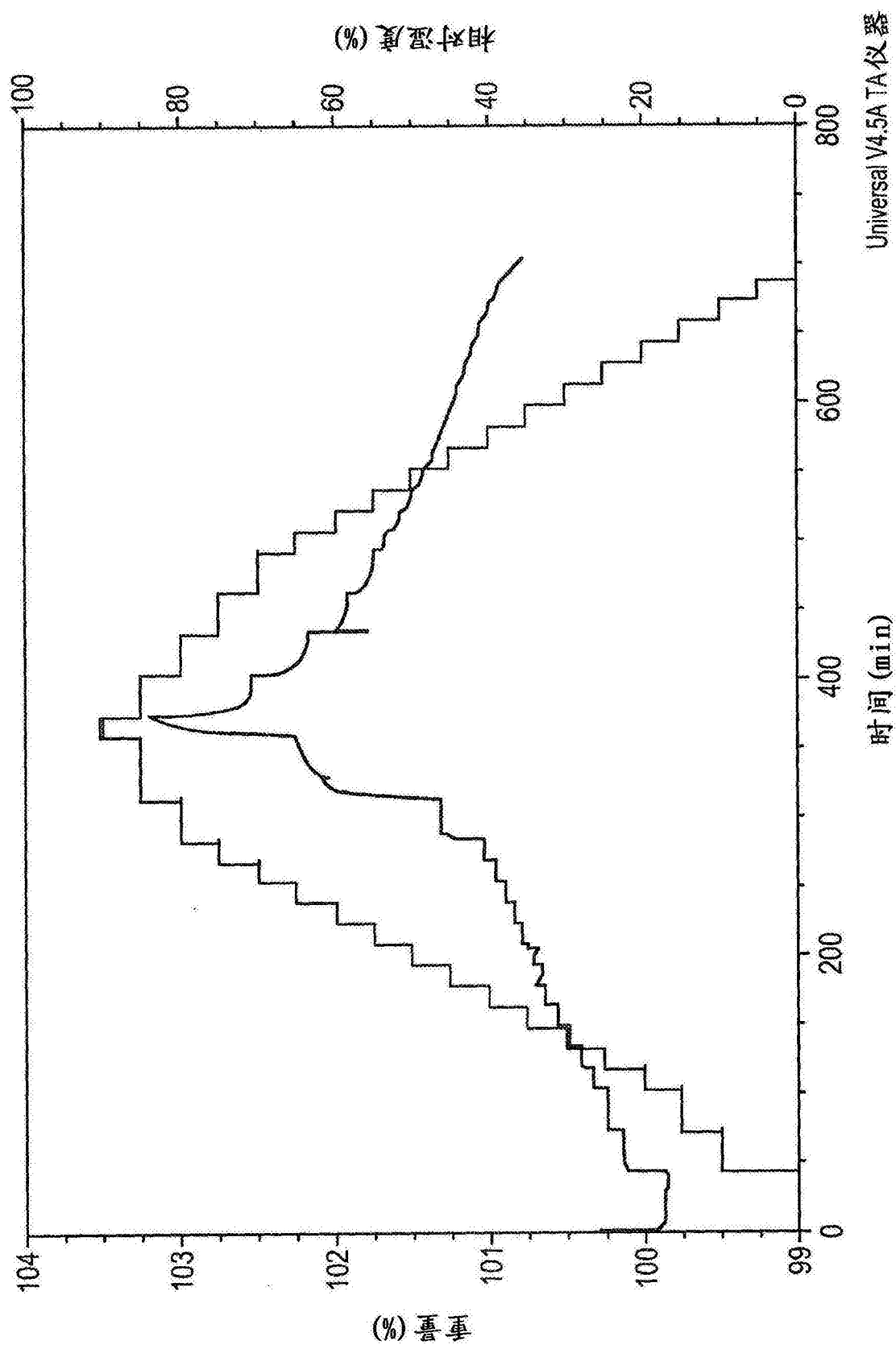


图37A

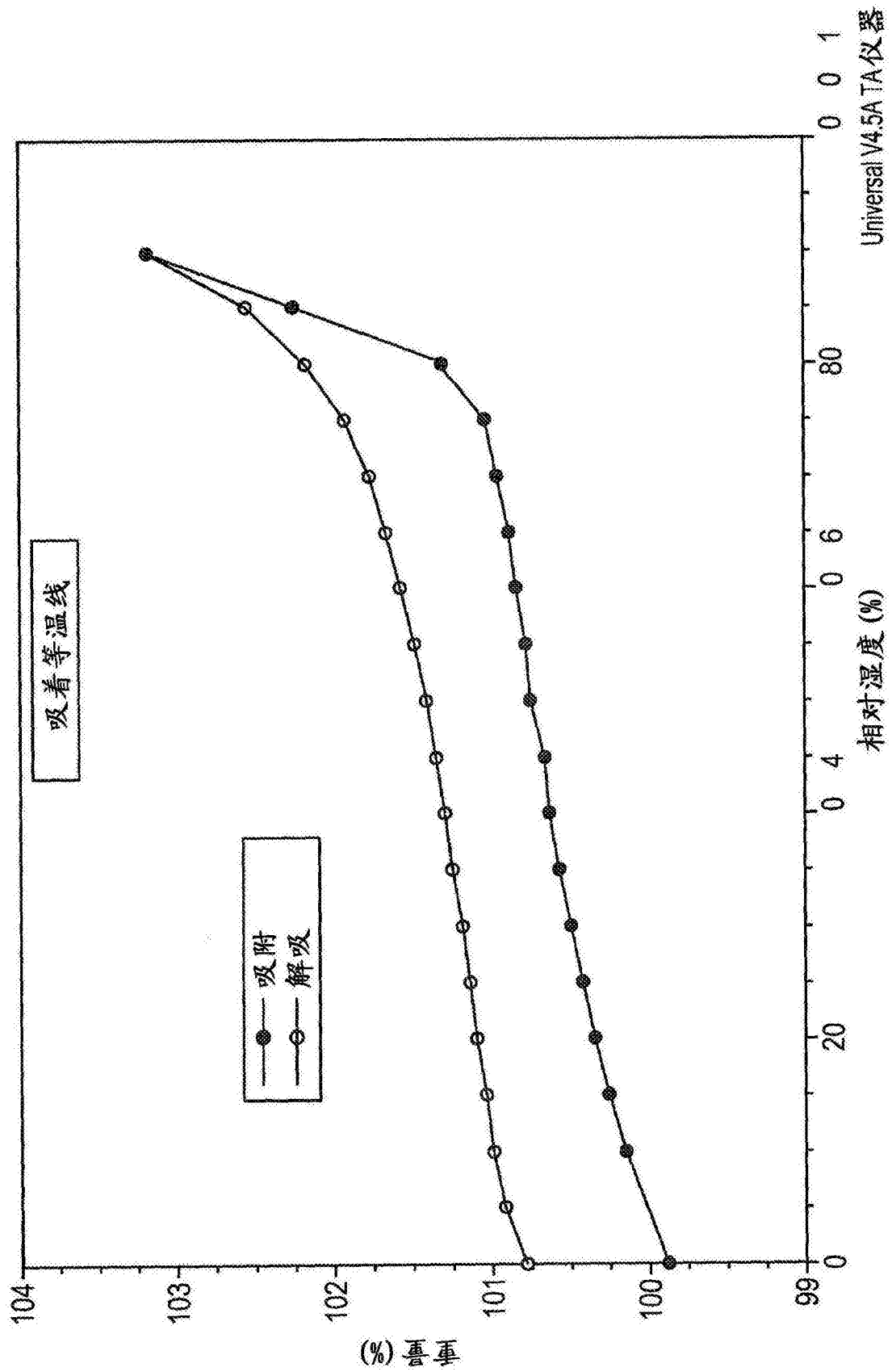


图37B

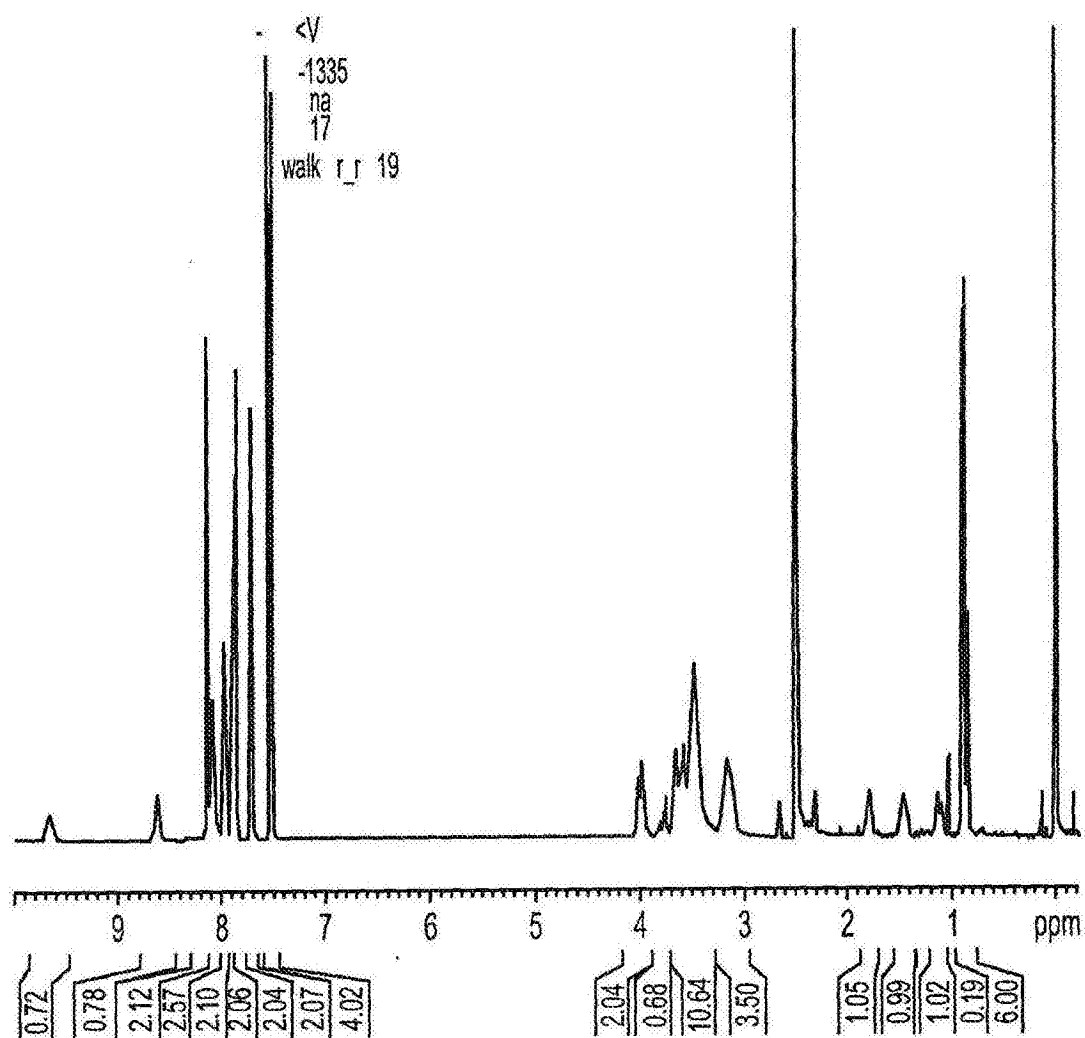


图38

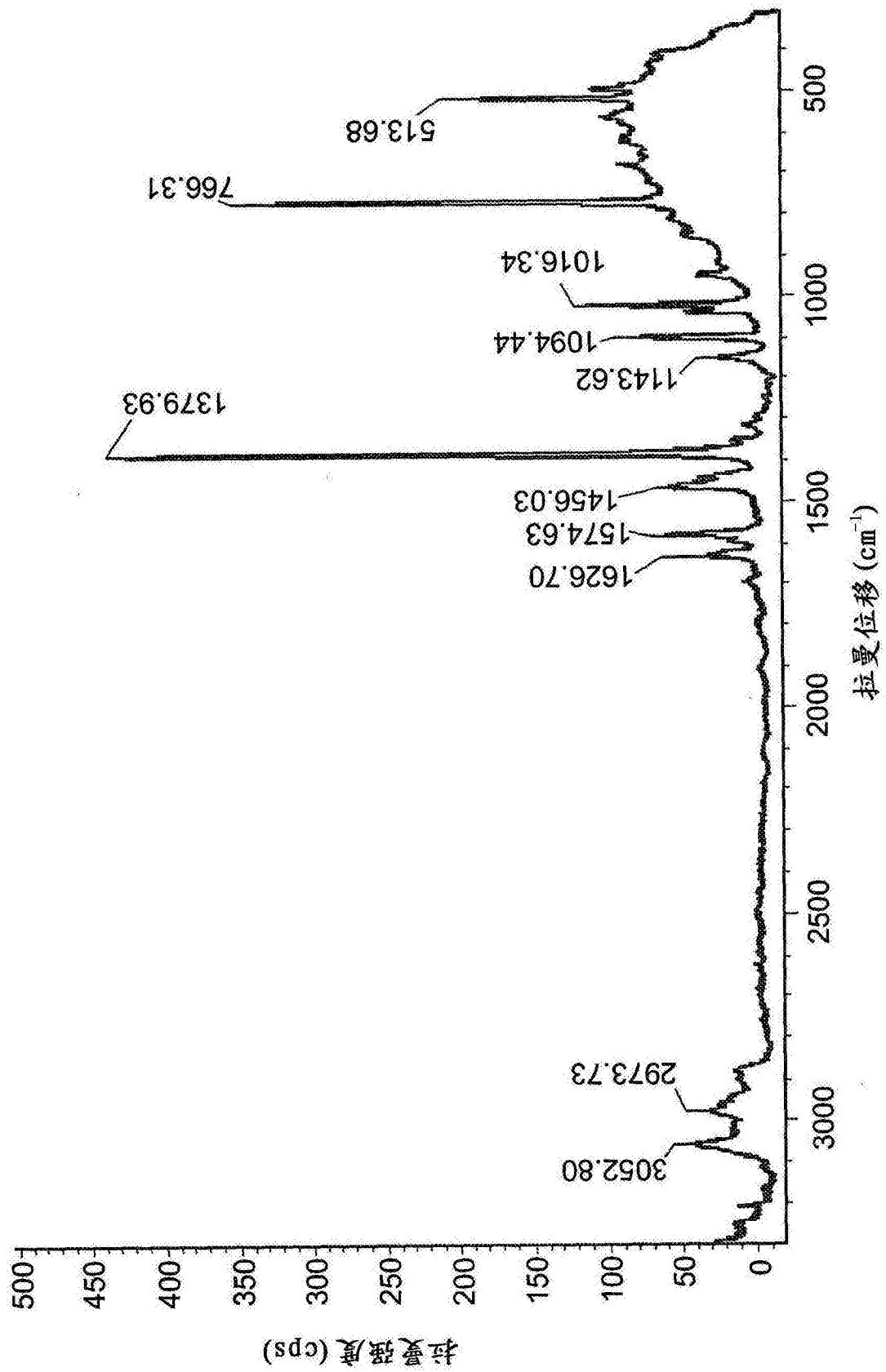


图39

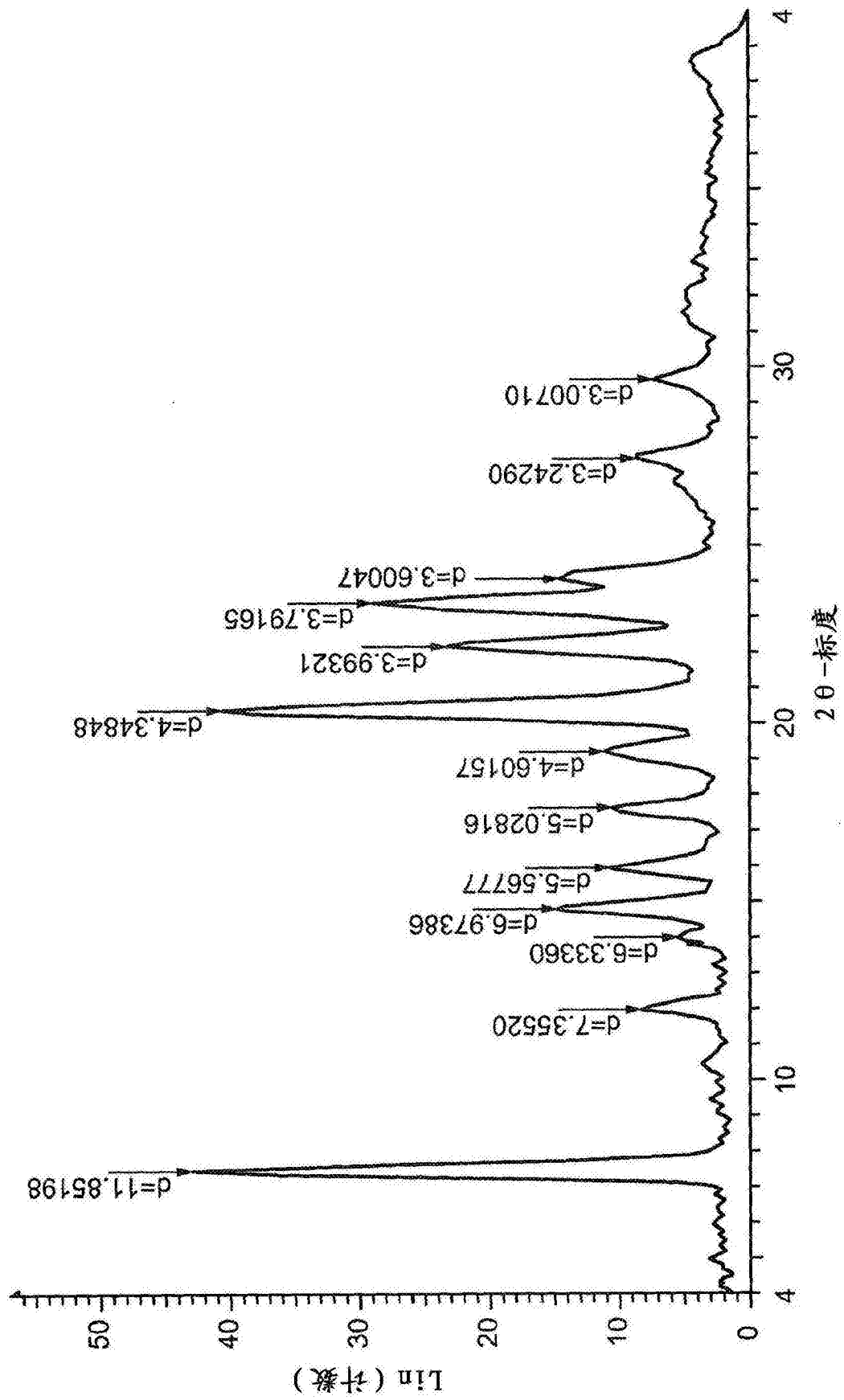


图40

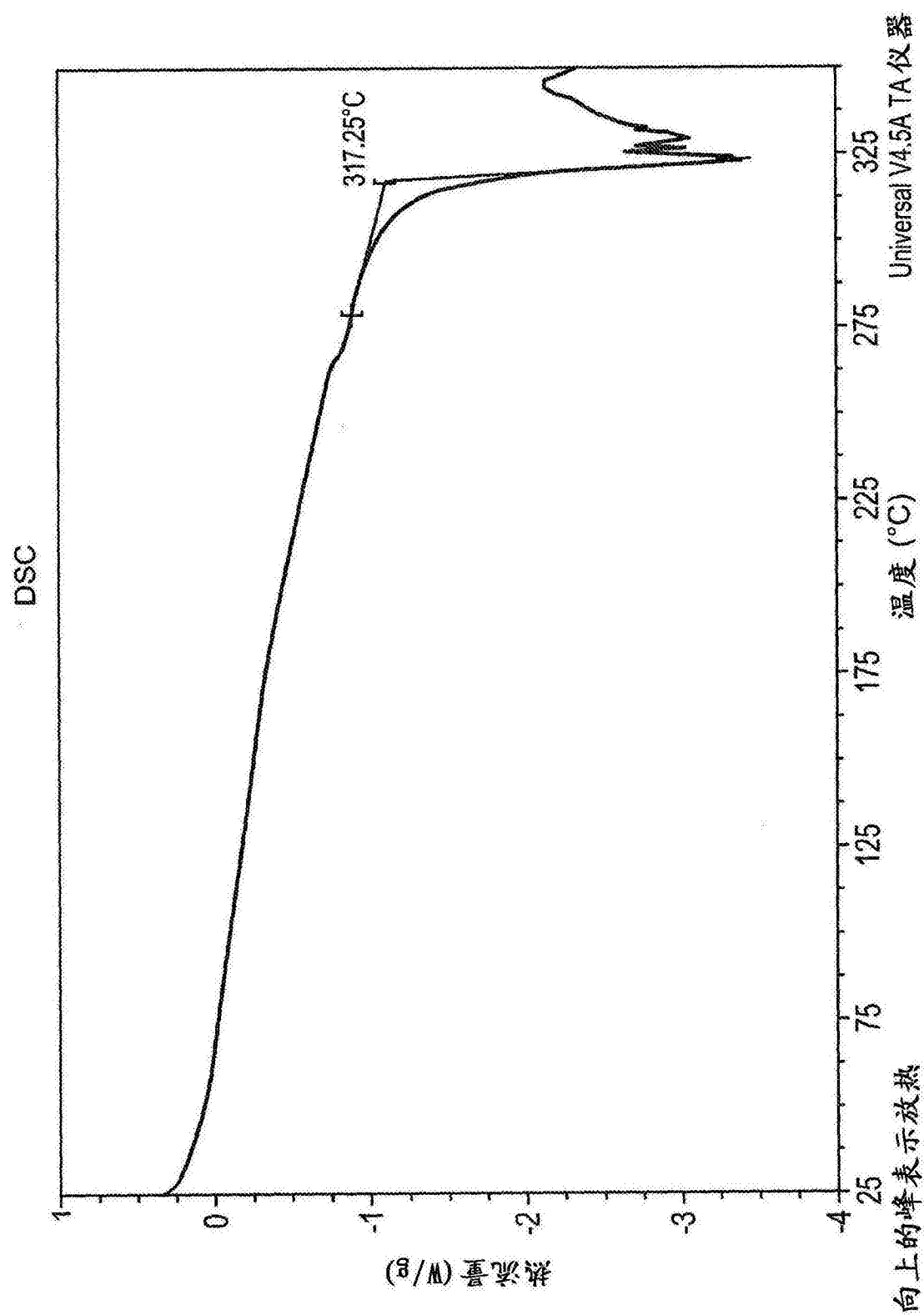


图41A

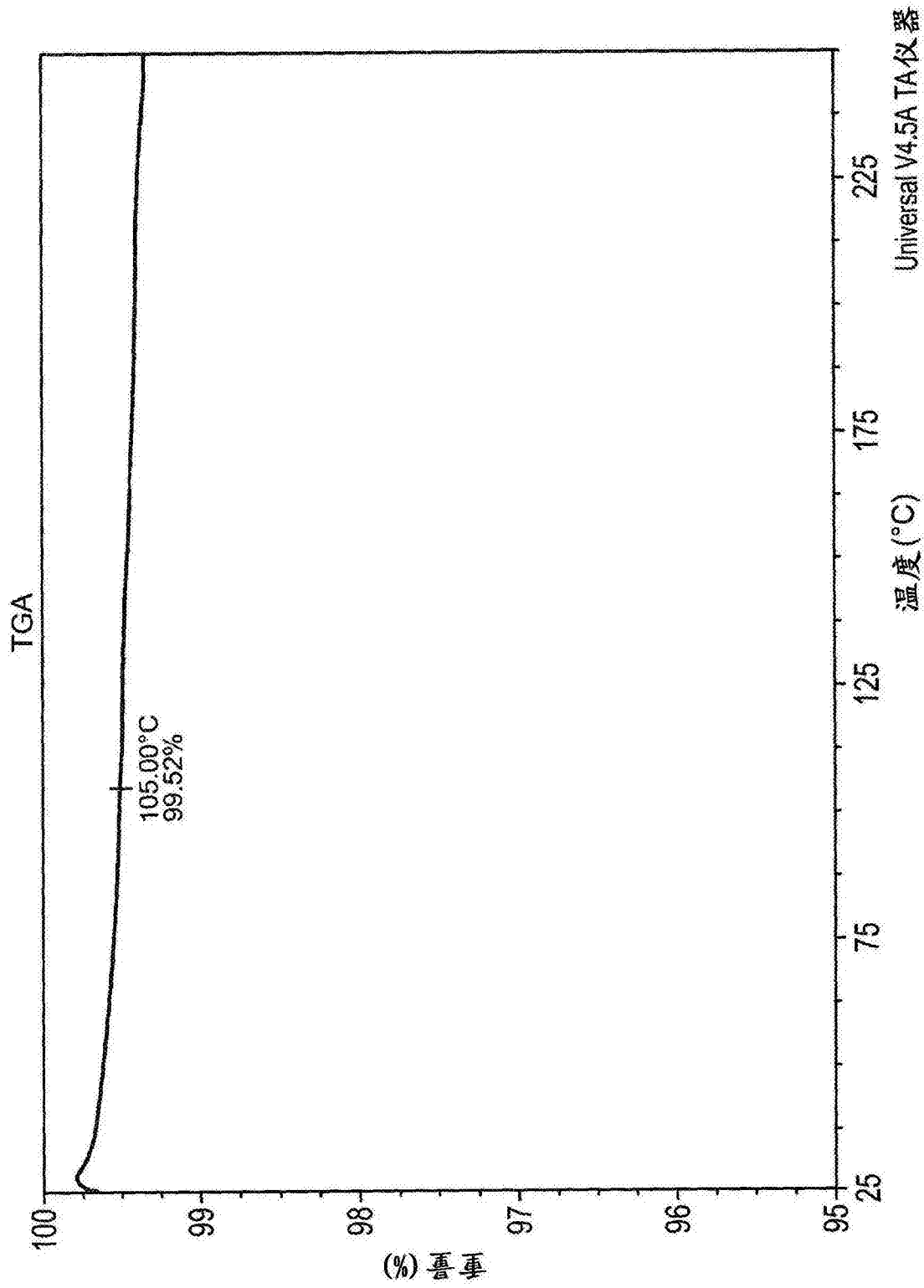


图41B

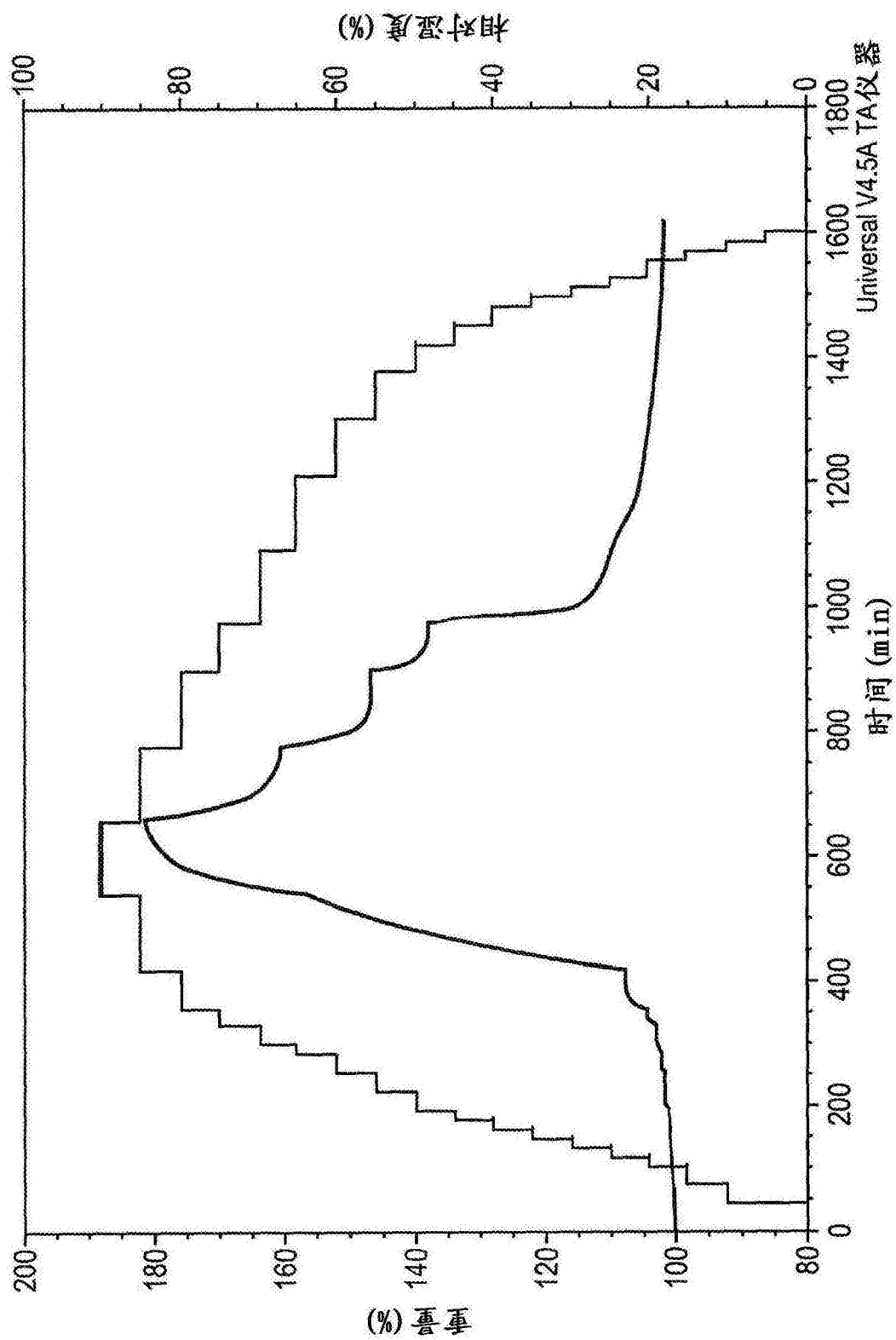


图42A

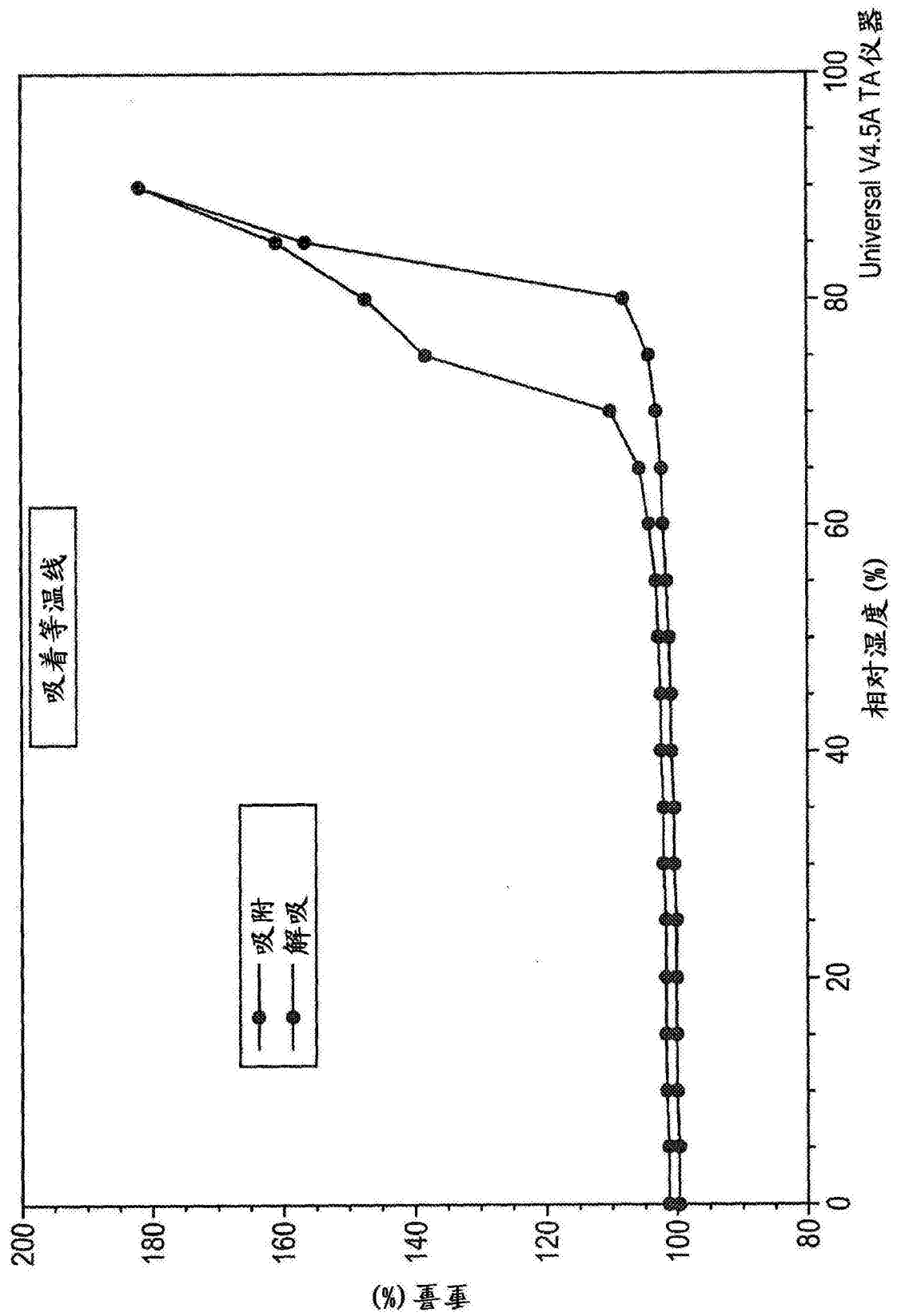


图42B

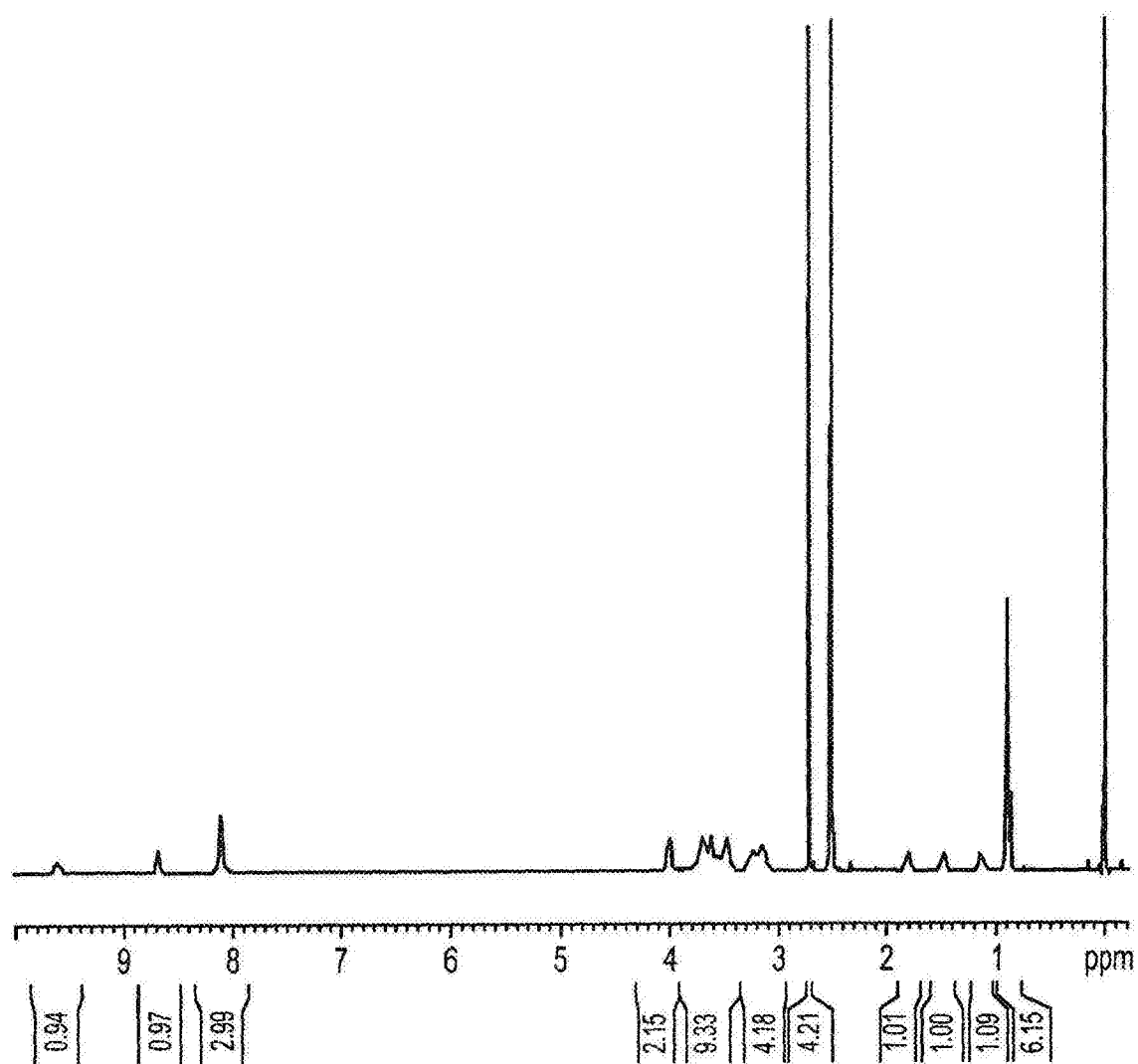


图43

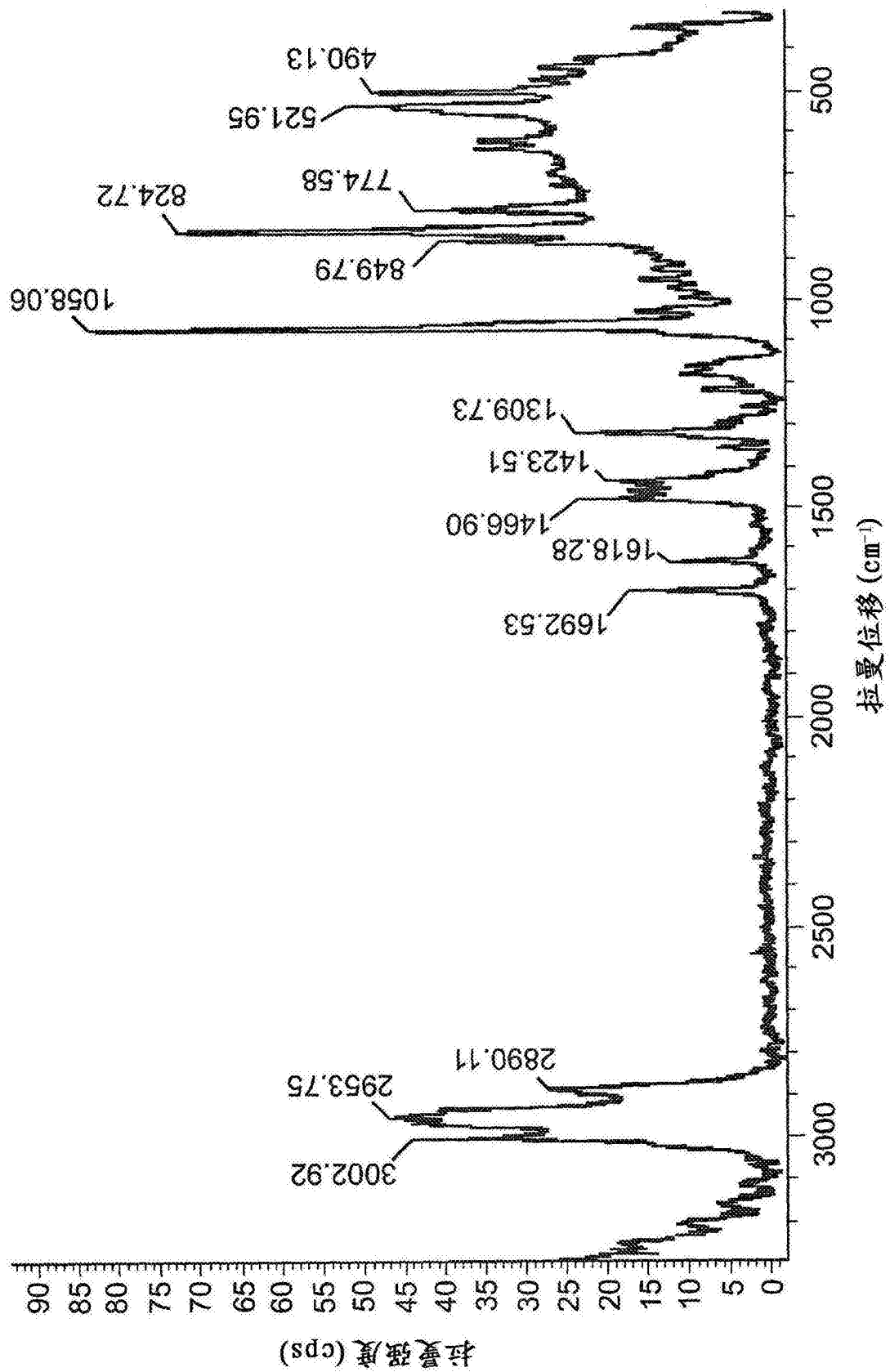


图44

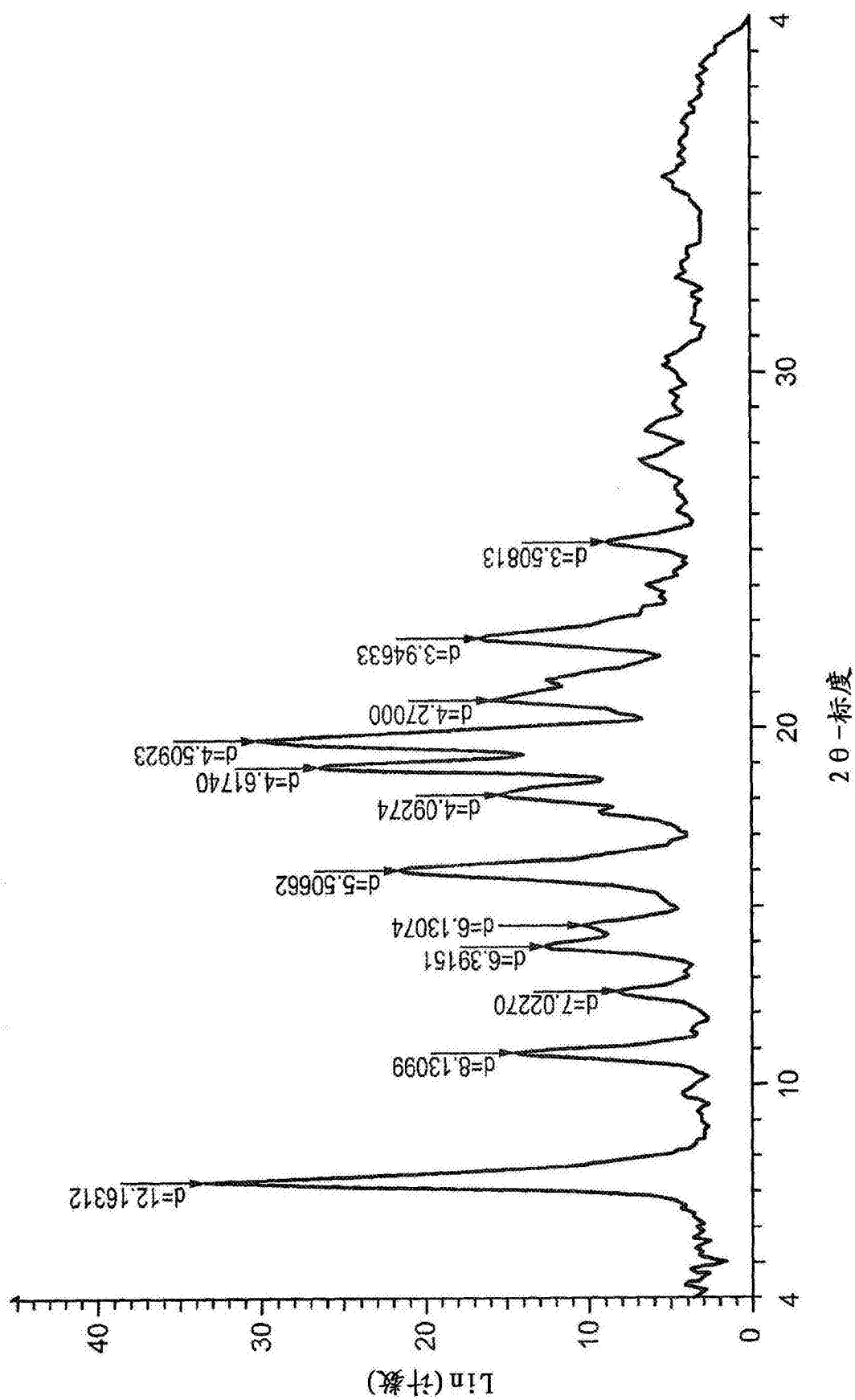


图45

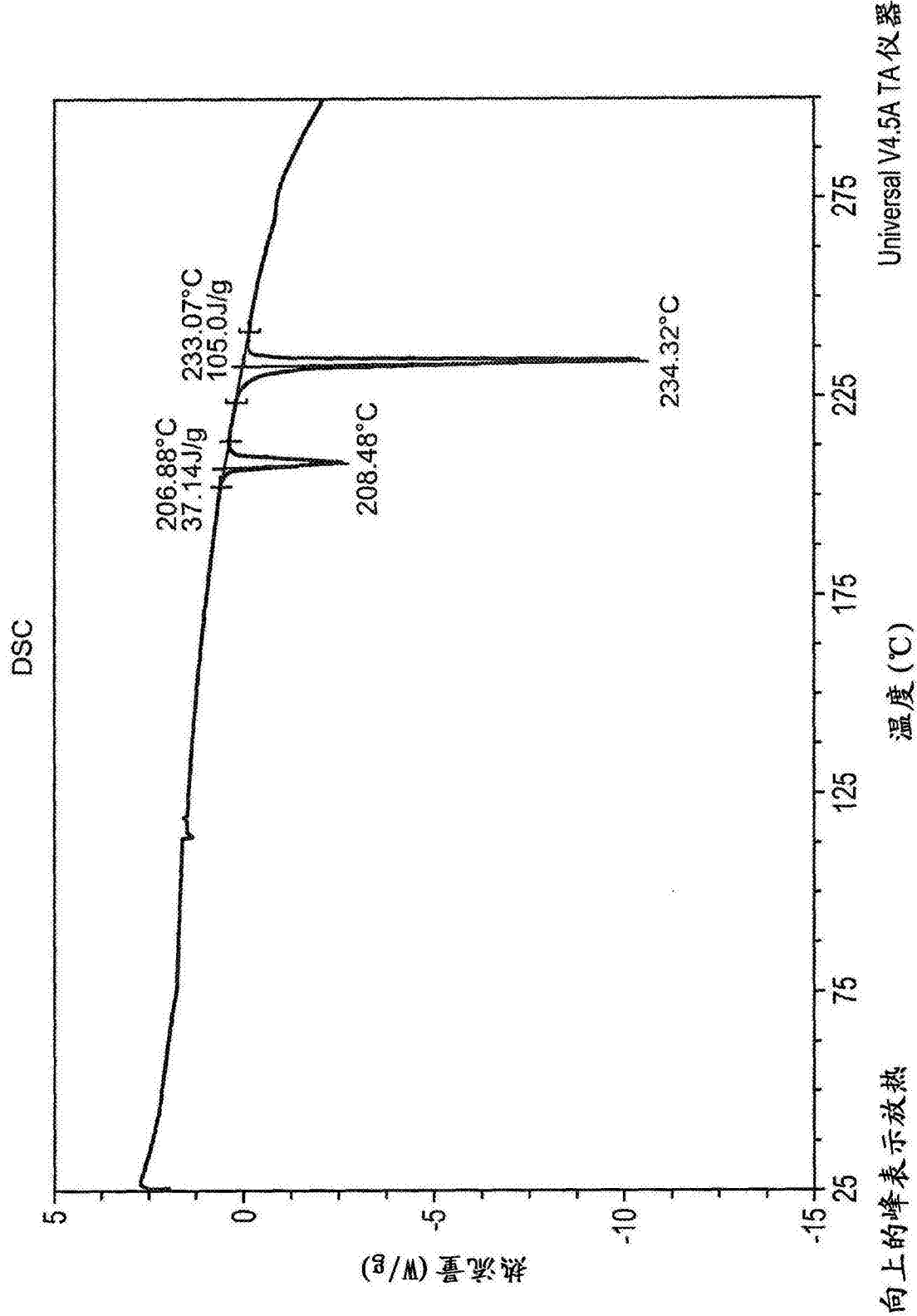


图46A

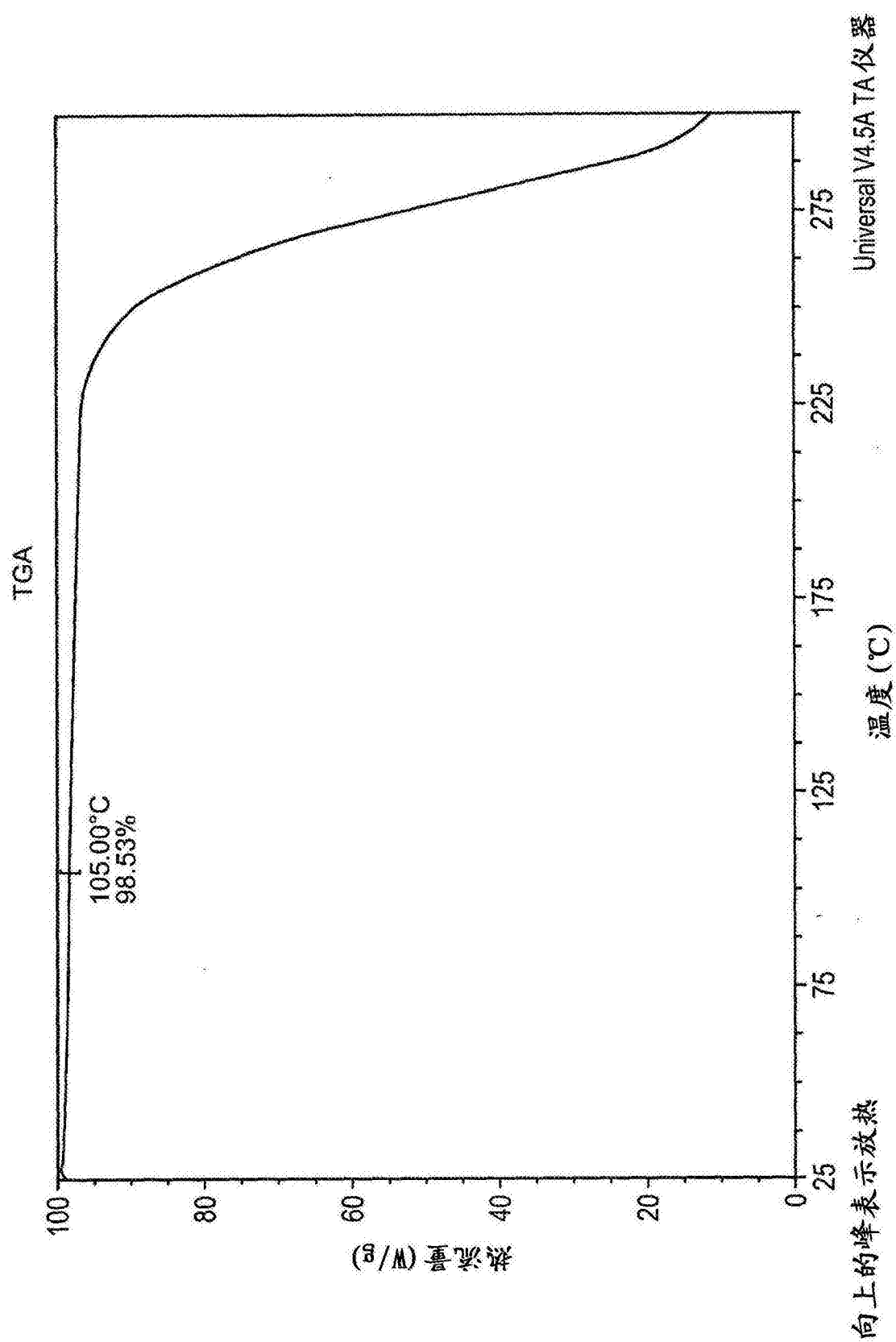


图46B

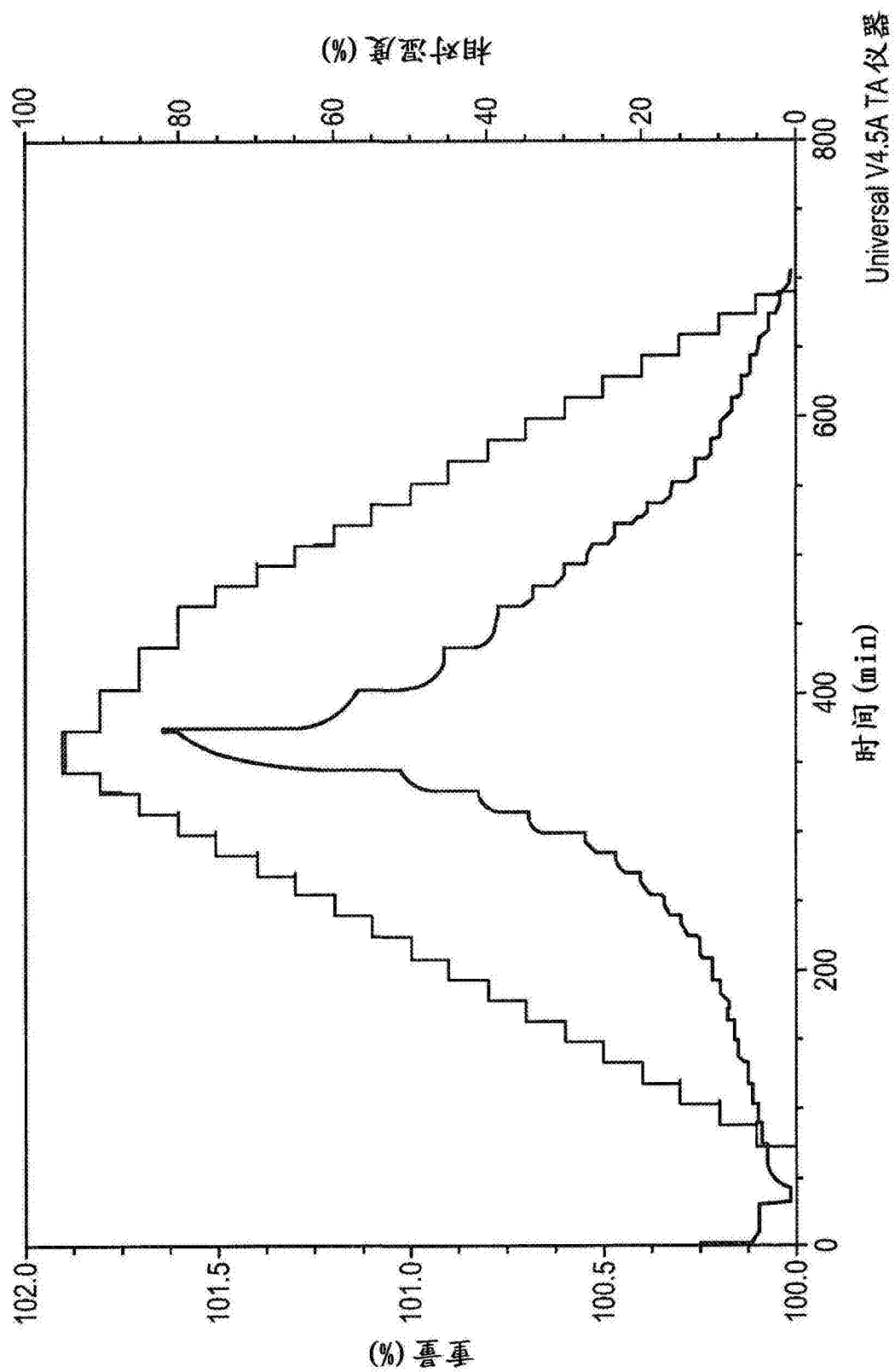


图47A

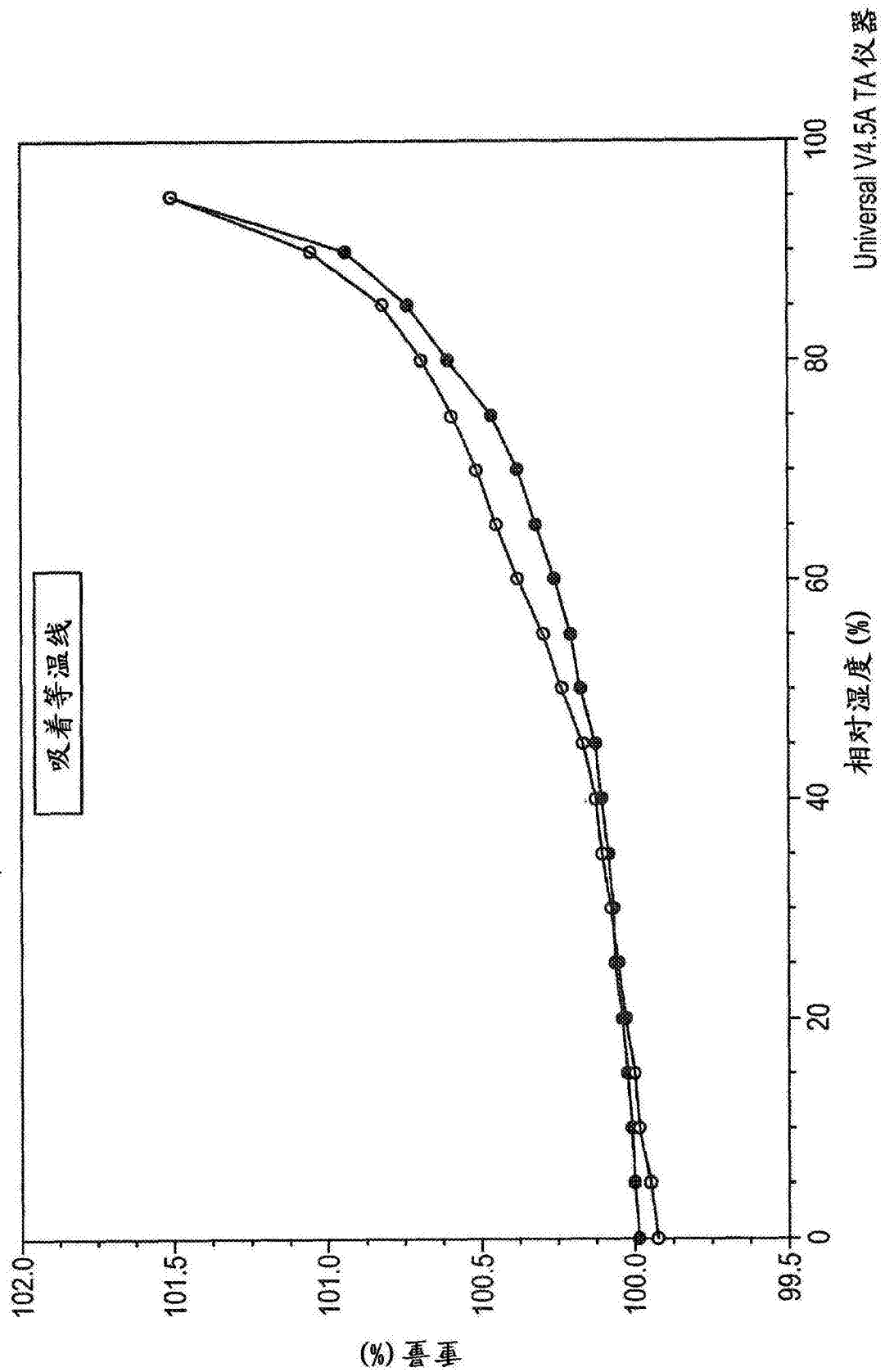


图47B

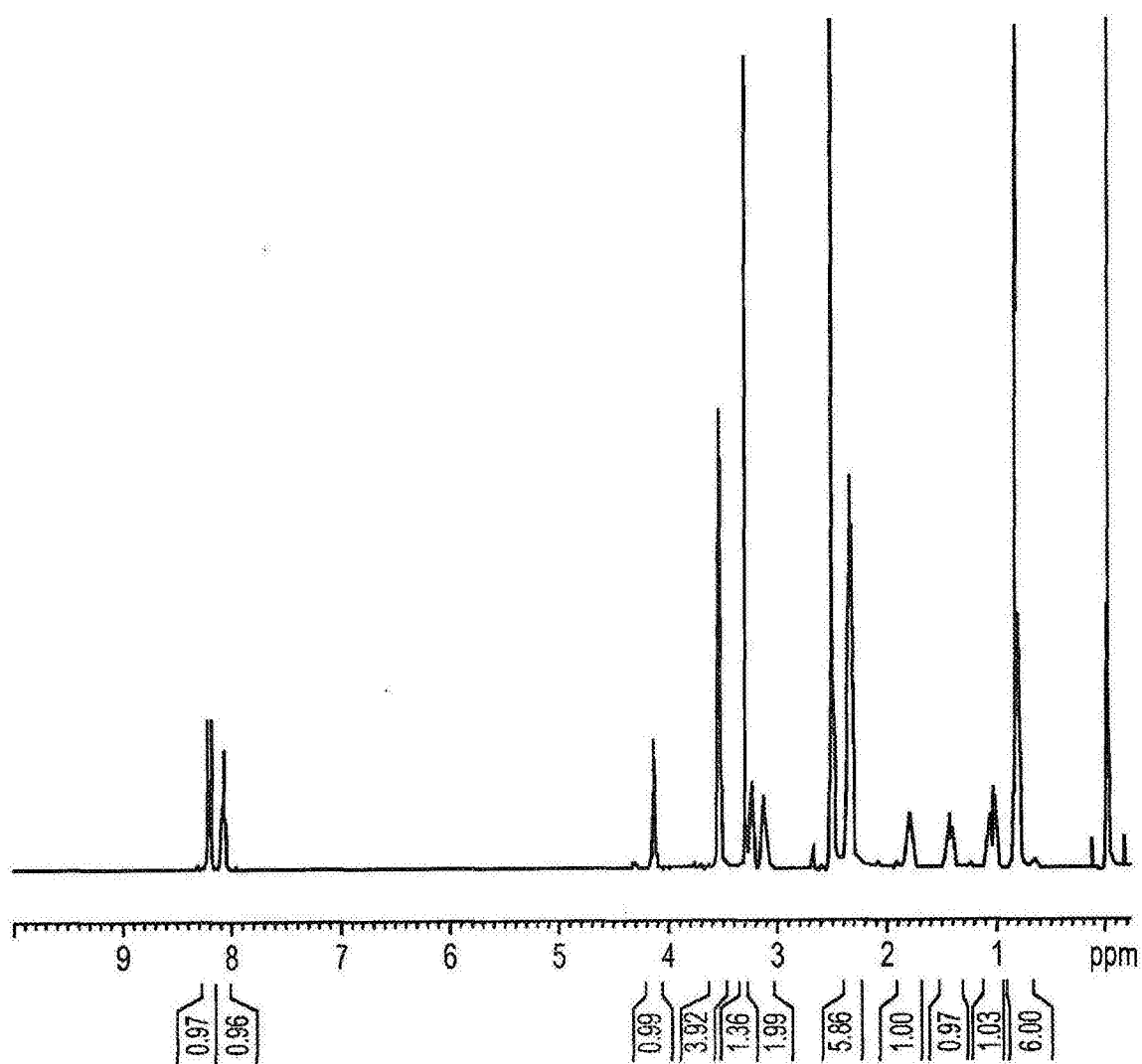


图48

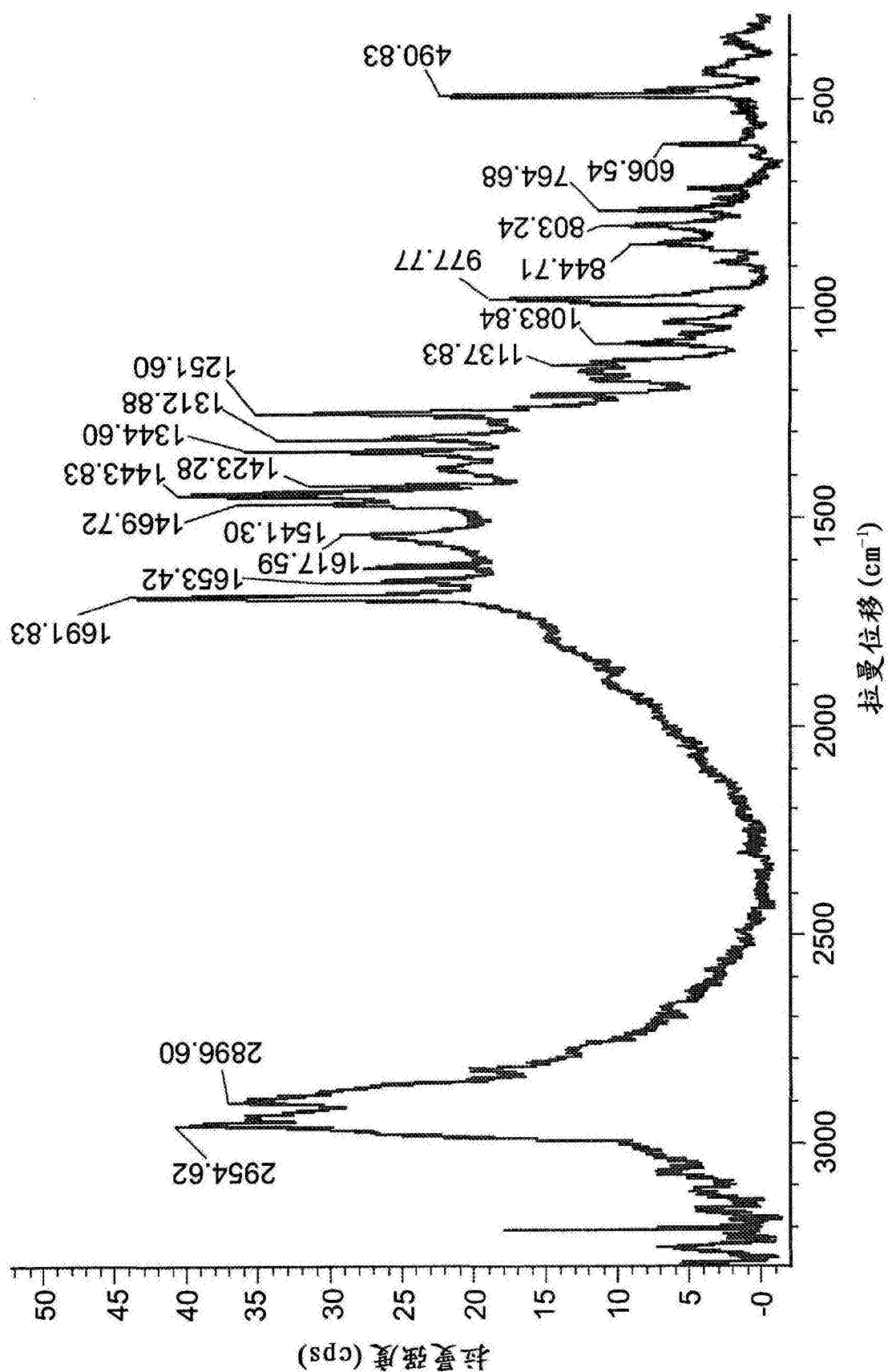


图49

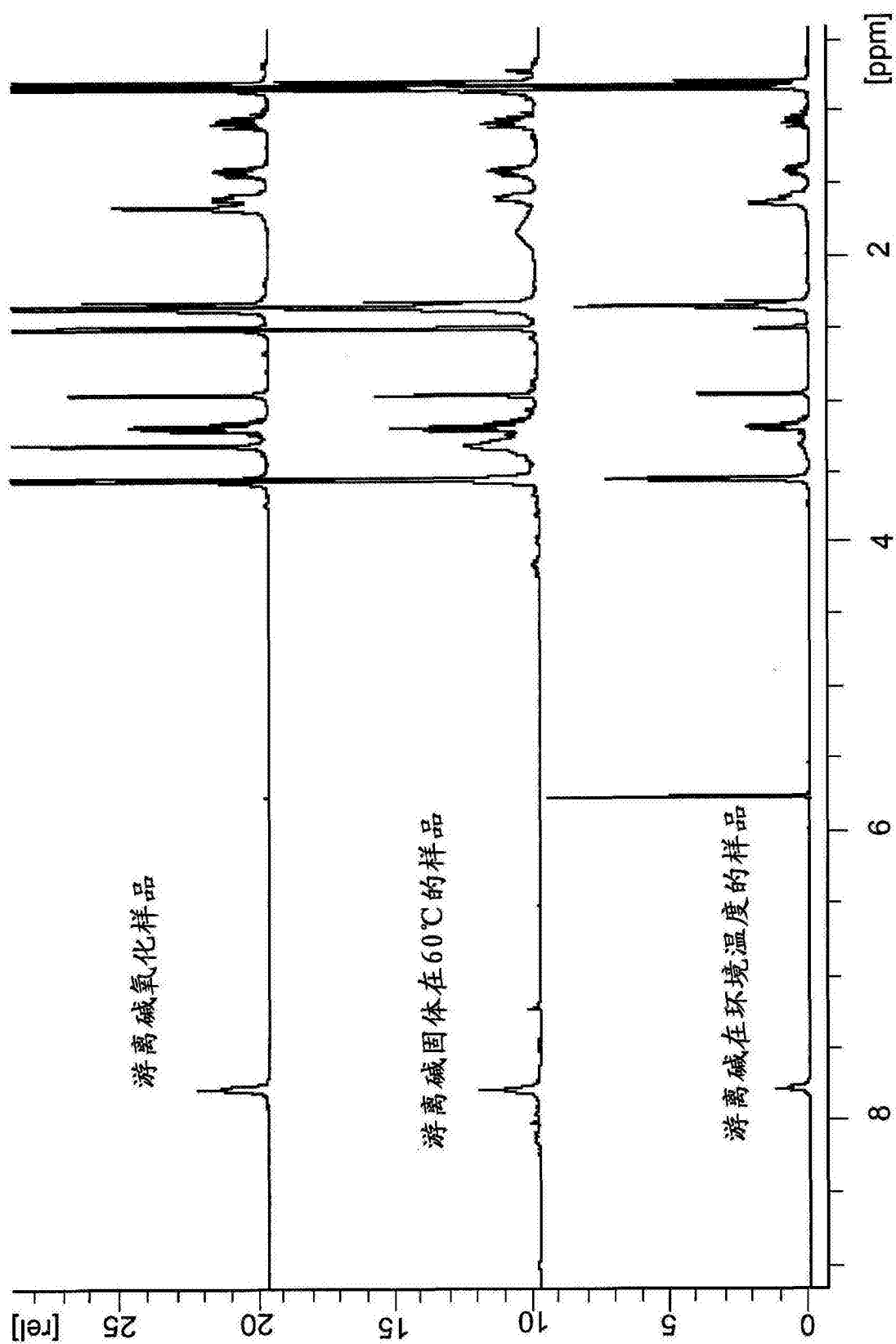


图50

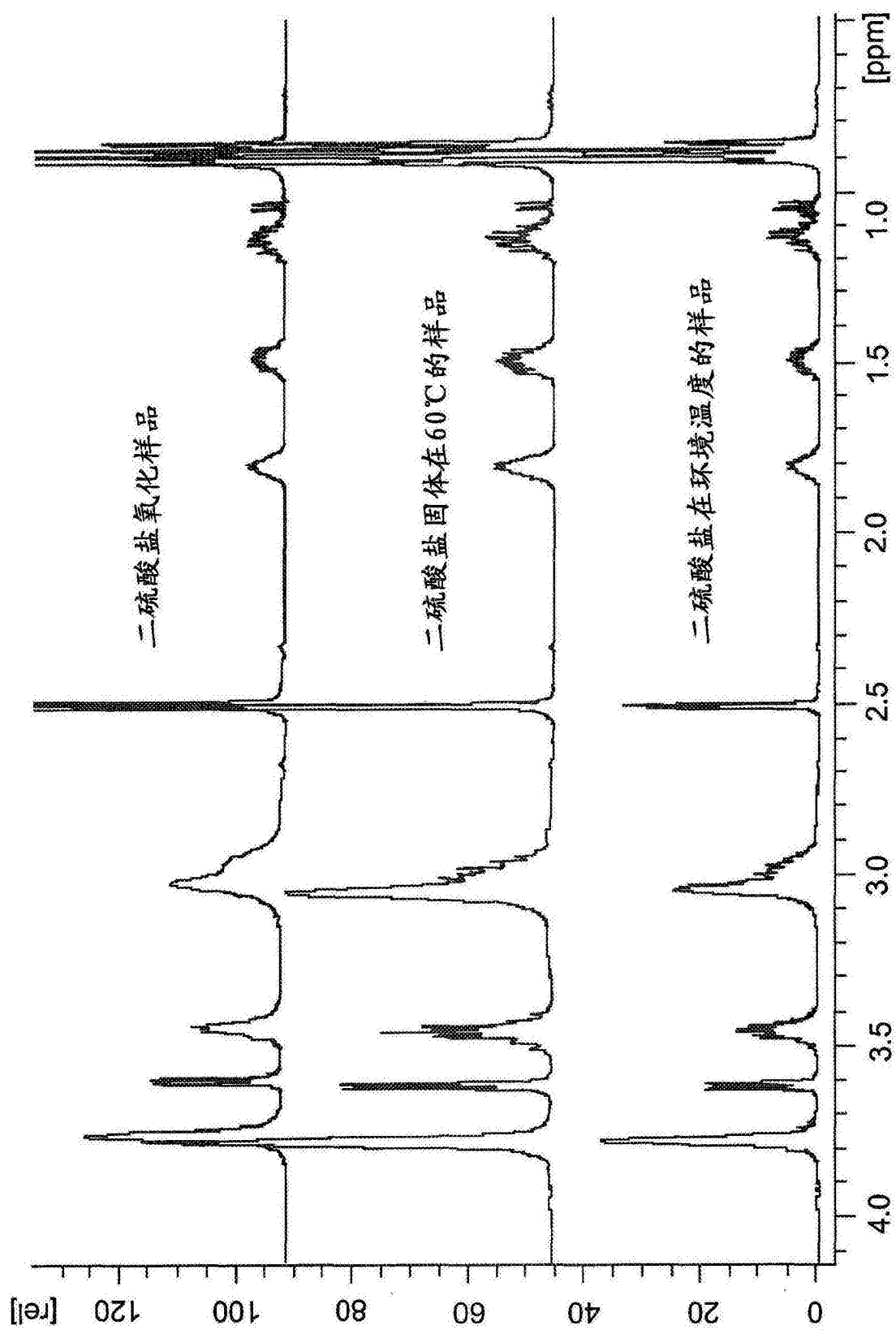


图51

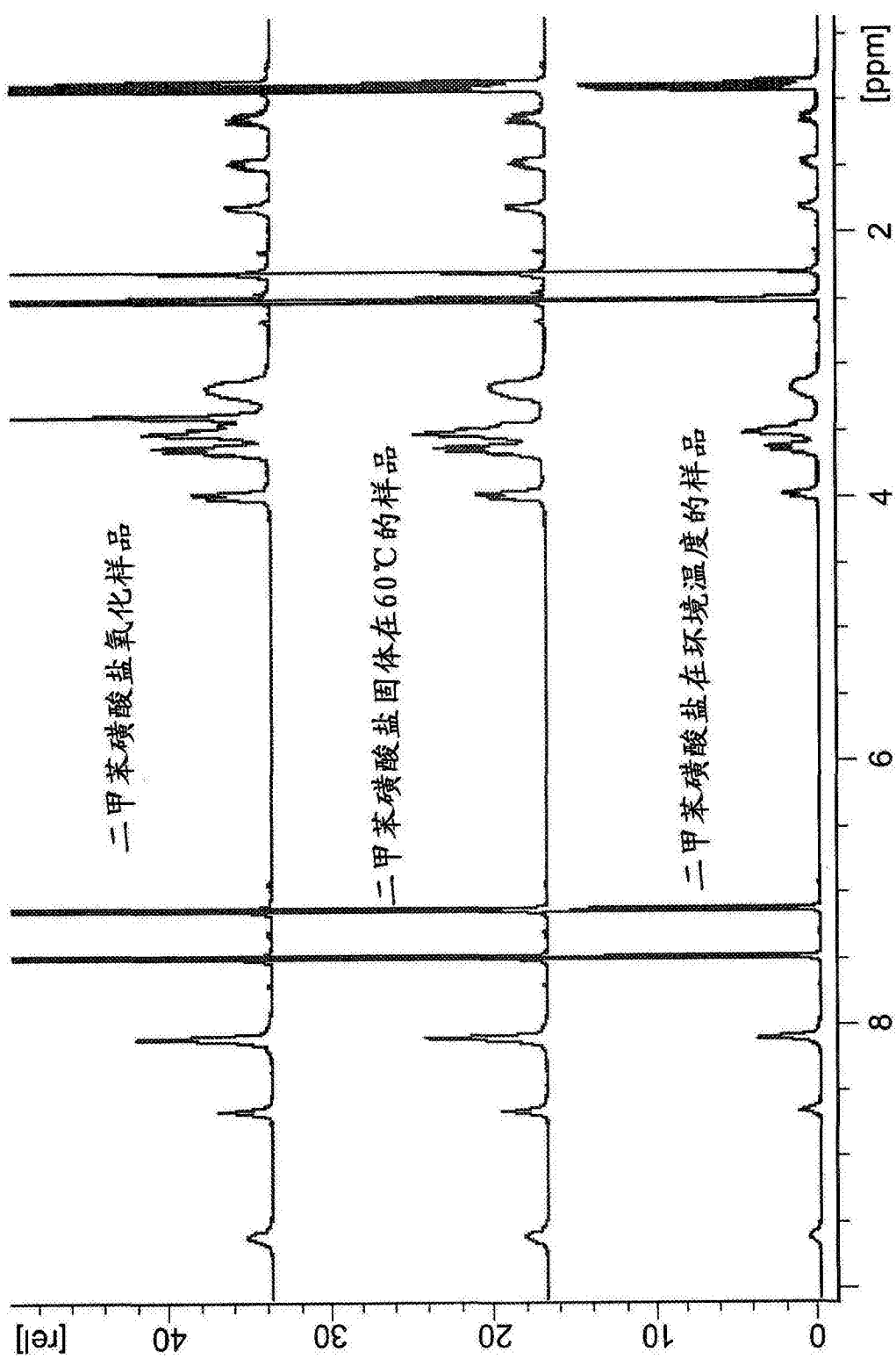


图52

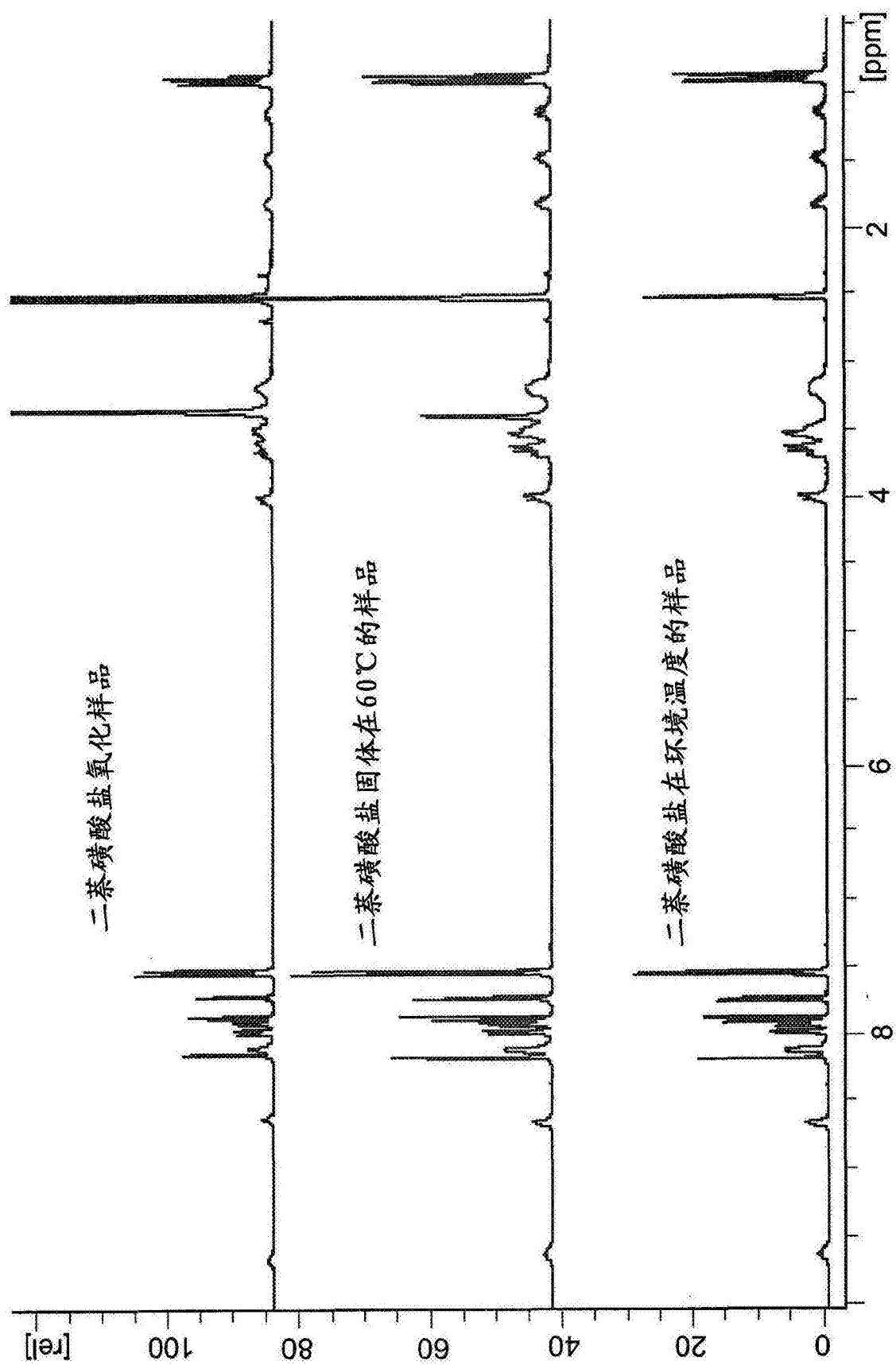


图53

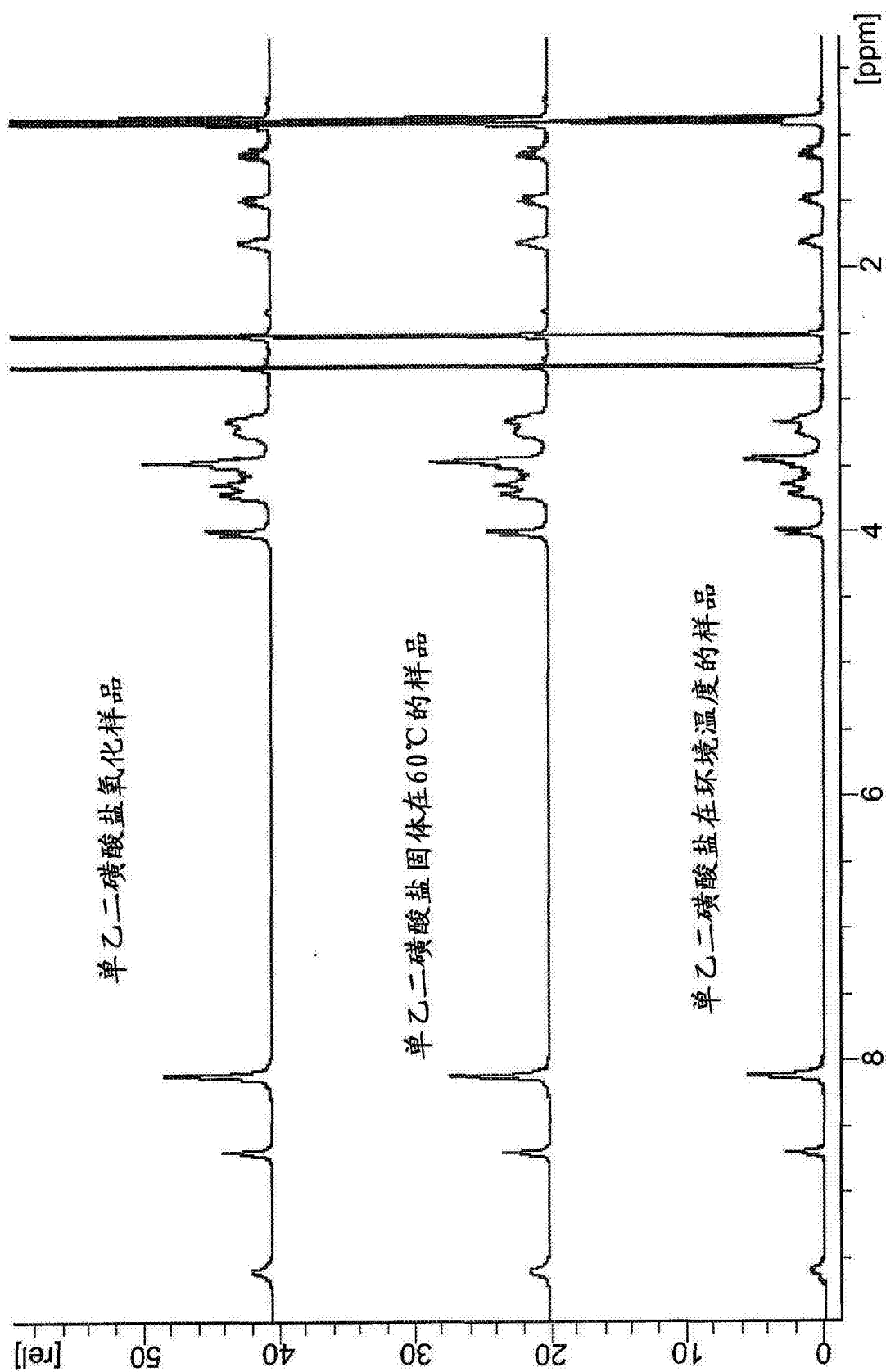


图54