



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114072406 B

(45) 授权公告日 2025. 03. 18

(21) 申请号 202080030057.X

(22) 申请日 2020.02.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114072406 A

(43) 申请公布日 2022.02.18

(30) 优先权数据
62/808609 2019.02.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/019305 2020.02.21

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/172584 EN 2020.08.27

(73) 专利权人 卡萨瓦科学公司
地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 M·扎姆卢特 L·B·巴碧尔
S·A·库切拉

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李进 彭昶

(51) Int.Cl.
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2015148318 A1, 2015.05.28
US 2016266149 A1, 2016.09.15

审查员 柴莹莹

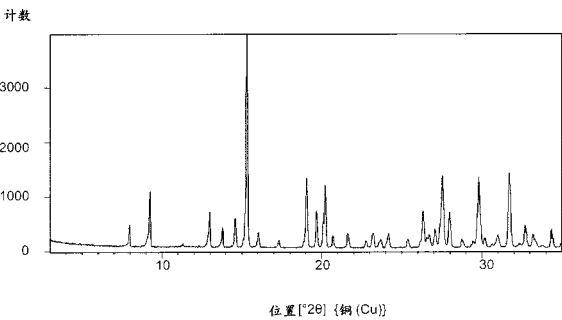
权利要求书3页 说明书41页 附图12页

(54) 发明名称

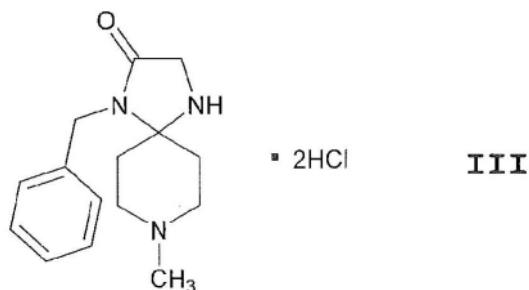
FLNA-结合化合物及其盐酸盐的固体多晶型物

(57) 摘要

本发明公开了1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮游离碱的结晶多晶型物和溶剂化物以及其单-和二盐酸盐和溶剂化物的制备和性质,以及二盐酸盐的无定形多晶型物。还公开了含有一种或多种多晶型物的药物组合物和使用该组合物的方法。



1. 式III化合物的固态形式,其选自



(a) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型1,其中所述晶型的特征在于

X射线粉末衍射图,其包含选自8.0、13.0、13.8、19.1和20.2 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的3个峰;或具有图1的X射线粉末衍射图;

(b) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型2,其中所述晶型的特征在于

X射线粉末衍射图,其包含选自9.9、11.9、13.2、14.2、15.8、20.0和20.4 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的3个峰;或

具有图2的X射线粉末衍射图;

(c) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐二甲基乙酰胺溶剂化物,晶型3,其中所述晶型的特征在于

具有图3的X射线粉末衍射图的X射线粉末衍射图;

(d) 无定形1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐,晶型4,其中所述晶型的特征在于

具有图4的X射线粉末衍射图的X射线粉末衍射图;以及

(e) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型5,其中所述晶型的特征在于

具有图5的X射线粉末衍射图的X射线粉末衍射图。

2. 权利要求1所述的固态形式,其中所述晶型为结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型1,并且其特征在于XRPD图,其包含在8.0、13.0、13.8、19.1和20.2 $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 的每个处的峰。

3. 权利要求1或权利要求2所述的固态形式,其中所述晶型为结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型1,并且XRPD图进一步包含选自9.2、15.4、16.1、19.7、21.7、

22.8、23.2和24.2 $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 的峰。

4. 权利要求1或权利要求2所述的固态形式,其中所述晶型为结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型1,并且XRPD图进一步包含选自9.2、15.4、16.1、19.7、21.7、

22.8、23.2和24.2 $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 的至少3个峰。

5. 权利要求1或权利要求2所述的固态形式,其中所述晶型为结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型1,并且XRPD图进一步包含选自9.2、

15.4、16.1、19.7、21.7、

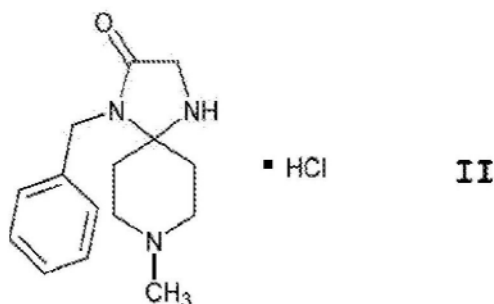
22.8、23.2和24.2 $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 的至少5个峰。

6. 权利要求1或权利要求2所述的固态形式,其中所述晶型为结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型1,并且XRPD图进一步包含在9.2、15.4、16.1、19.7、21.7、22.8、23.2和24.2 $2\theta (\pm 0.2^\circ 2\theta)$ 的每个处的峰。

7. 权利要求1或权利要求2所述的固态形式,其中所述晶型为结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型1,并且所述晶型的特征在于图1的XRPD图。

8. 权利要求1或权利要求2所述的固态形式,其中所述晶型的水含量通过Karl Fischer滴定测定。

9. 式II化合物的晶型,其选自



(a) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型1,其中所述晶型的特征在于

X射线粉末衍射图,其包含选自12.4、20.5、21.7和25.5 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 中的3个峰;或具有图6的X射线粉末衍射图;

(b) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型2,其中所述晶型的特征在于

X射线粉末衍射图,其包含在10.5、13.8和22.7 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰;或具有图7的X射线粉末衍射图;

(c) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型3,其中所述晶型的特征在于

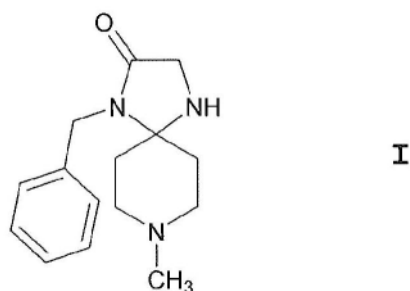
X射线粉末衍射图,其包含选自13.6、15.8、20.8、22.0和27.2 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 中的3个峰;或

具有图8的X射线粉末衍射图;以及

(d) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型4,其中所述晶型的特征在于

X射线粉末衍射图,其包含在11.2、18.0和20.0 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰;或具有图9的X射线粉末衍射图。

10. 式I化合物的晶型,其选自



(a) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮游离碱,晶型1,其中所述晶型的特征在于

X射线粉末衍射图,其包含在 24.1 、 26.3 和 $27.3\ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰;或

具有图10的X射线粉末衍射图;

(b) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮游离碱,晶型2,其中所述晶型的特征在于

具有图11的X射线粉末衍射图的X射线粉末衍射图;以及

(c) 结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮游离碱,晶型3,其中所述晶型的特征在于

X射线粉末衍射图,其包含在 10.1 、 14.1 和 $19.3\ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰;或

具有图12的X射线粉末衍射图。

11. 药物组合物,其包含根据权利要求1-8中任一项所述的固态形式,所述固态形式分散在药物组合物中,并且所述固态形式为有效用于在活的患者中治疗和/或测定阿尔茨海默病的量。

12. 根据权利要求11的药物组合物在制造药物中的用途,所述药物用于在活的患者中治疗和/或测定阿尔茨海默病。

13. 药物组合物,其包含根据权利要求9所述的晶型,所述晶型分散在药物组合物中,并且其为有效用于在活的患者中治疗和/或测定阿尔茨海默病的量。

14. 根据权利要求13的药物组合物在制造药物中的用途,所述药物用于在活的患者中治疗和/或测定阿尔茨海默病。

15. 药物组合物,其包含根据权利要求10所述的晶型,所述晶型分散在药物组合物中,并且其为有效用于在活的患者中治疗和/或测定阿尔茨海默病的量。

16. 根据权利要求15的药物组合物在制造药物中的用途,所述药物用于在活的患者中治疗和/或测定阿尔茨海默病。

FLNA-结合化合物及其盐酸盐的固体多晶型物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求在2019年2月21日提交的美国申请序号62/808,609的优先权,其公开内容通过引用并入本文。

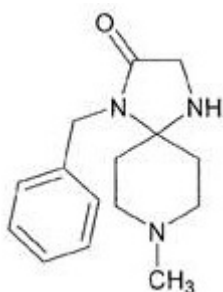
技术领域

[0003] 本发明涉及1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮的固体多晶型物,一种与蛋白质细丝蛋白-A (FLNA) 紧密结合的化合物,或该化合物的单或二盐酸盐的多晶型物。

背景技术

[0004] 1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]癸-2-酮,其结构式如下所示,

[0005]



[0006] 在本领域也被称为化合物C0105和C0105M,并且特异性地结合蛋白质细丝蛋白-A (FLNA)。按照Wang等人*PlosOne* 3(2):e1554 (2008) 讨论的程序,来自A7细胞或SK-N-MC细胞的膜制品中化合物C0105对氘标记的纳洛酮{ $[^3\text{H}]$ NLX}结合的抑制的竞争(位移)曲线显示对于鉴定的两个此类位点中较高亲和力的结合位点EC50值在约 10^{-12} 至 10^{-13} M范围内。使用存在于FLNA序列中的N-生物素化五肽(Bn-VAKGL; SEQ ID NO: 1)代替膜制品,提供了与膜制品获得的大小相似的EC50值,并且表明在该五聚体中存在单个亲和位点。

[0007] 在美国专利号8,653,068中公开、合成并要求保护化合物C0105。也公开了化合物C0105的药理学上可接受的盐的制备,尽管没有特别制备出这种盐,但化合物被分离出来,仅以橙/黄色胶状使用,根据所用的制剂,通过HPLC和 ^1H -NMR发现其纯度为约86-约97%。

[0008] 将合适的细胞与化合物C0105接触可以尤其减少炎症反应(美国专利号8,653,068)、抑制tau蛋白的磷酸化和含tau斑块的形成(美国专利号10,017,736)、和抑制某些癌细胞的生长,所述癌细胞含有相对于非癌细胞增加量的磷酸化的mTOR、Akt1、ERK2和丝氨酸2152-磷酸化的细丝蛋白A中的一种或多种,如美国专利号9,433,604中所公开的,和用于治疗阿尔茨海默病,如美国专利号10,222,368和Wang等人*J Prev Alz Dis*, 2020, 2020年2月7日在线出版所讨论的。化合物C0105可以用于活的患者中阿尔茨海默病(AD)的诊断、用于确定AD疗法的有效性、以及用于治疗AD的试验中,如分别在美国专利号9,354,223、9,500,640和10,222,368中所教导的。

[0009] 在活性药物成分(API、化合物或药物)的药物组合物的制剂中,重要的是药物物质是使其可以方便地处理和加工的形式。这不仅从获得商业上可行的制备方法的角度,而且

从随后制备包含活性化合物的药物制剂的角度来看都是重要的。胶不是这样方便处理和加工的形式。

[0010] 活性成分的化学稳定性、固态稳定性和保存期限也是重要的因素。药物物质和含有它的组合物应该能够在相当长的时间内有效储存,而活性组分的物理化学特性(例如,其化学组成、密度、吸湿性和溶解度)没有明显的变化。

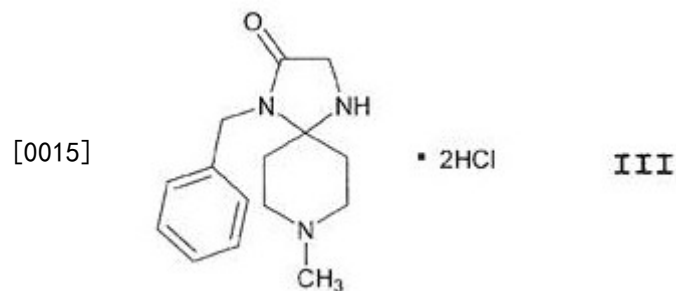
[0011] 此外,能够提供尽可能纯的形式的药物也是重要的。与结晶材料相比,无定形材料在这方面可能存在显著的问题。例如,这种材料通常比结晶材料更难处理和配制,提供不可靠的溶解度,并且经常发现是不稳定的和化学不纯的。技术人员理解,如果活性药物成分(API)可以容易地以稳定的晶型获得,则上述问题如果没有解决的话可以被极大地减轻。

[0012] 因此,在商业上可行且药学上可接受的药物组合物的制备中,只要可能,期望提供基本上结晶且稳定形式的API。然而,应当注意,这个目标不总是可实现的。实际上,通常不可能仅从分子结构预测化合物的结晶和结晶后行为是什么,并且这些行为通常只能凭经验确定。

发明内容

[0013] 本发明涉及1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮的固体多晶型物、其溶剂化物和该化合物的单-和二盐酸盐的多晶型物及其溶剂化物。

[0014] 在一个方面,式III化合物的固体形式和药学上可接受的溶剂化物



[0016] 其X射线粉末衍射图显示限定以下的特征峰

[0017] a) 结晶一水合物形式1,其特征在于:

[0018] X射线粉末衍射图,其具有选自8.0、13.0、13.8、19.1和20.2 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的至少1个峰;或

[0019] 基本上类似于图1的X射线粉末衍射图;

[0020] b) 结晶一水合物形式2,其特征在于:

[0021] X射线粉末衍射图,其具有选自9.9、11.9、13.2、14.2、15.8、20.0和20.4 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的至少1个峰;或

[0022] 基本上类似于图2的X射线粉末衍射图;

[0023] c) 结晶二甲基乙酰胺溶剂化物形式3,其特征在于:

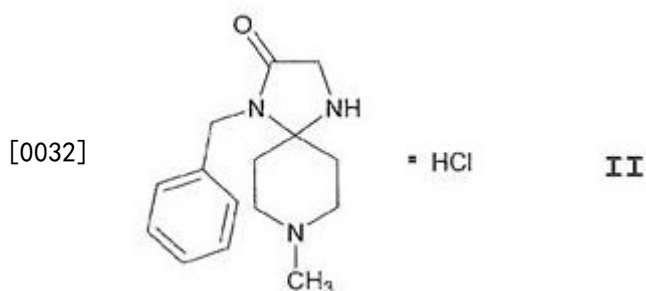
[0024] 在5.5 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 处具有峰的X射线粉末衍射图;或

[0025] 基本上类似于图3的X射线粉末衍射图;

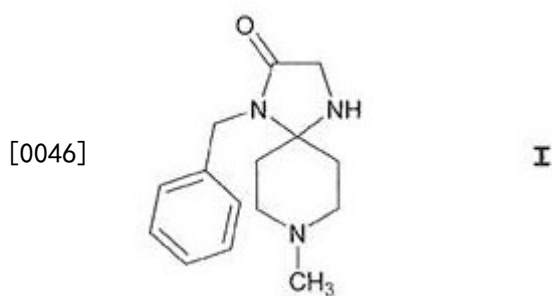
[0026] (d) 无定形形式4,其特征在于:

[0027] 基本上类似于图4的X射线粉末衍射图;以及

- [0028] (e) 结晶一水合物形式5,其特征在於:
 [0029] 在 $22.4\ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处具有峰的X射线粉末衍射图;或
 [0030] 基本上类似于图5的X射线粉末衍射图。
 [0031] 式II化合物的晶型,其选自



- [0033] (a) 晶型1,其特征在於:
 [0034] X射线粉末衍射图,其具有选自 12.4 、 20.5 、 21.7 和 $25.5\ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 中的至少一个峰;或
 [0035] 基本上类似于图6的X射线粉末衍射图;
 [0036] (b) 晶型2,其特征在於:
 [0037] X射线粉末衍射图,其具有选自 10.5 、 13.8 和 $22.7\ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 中的至少一个峰;或
 [0038] 基本上类似于图7的X射线粉末衍射图;或
 [0039] (c) 晶型3,其特征在於:
 [0040] X射线粉末衍射图,其具有选自 13.6 、 15.8 、 20.8 、 22.0 和 $27.2\ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 中的至少一个峰;或
 [0041] 基本上类似于图8的X射线粉末衍射图;以及
 [0042] (d) 晶型4,其特征在於:
 [0043] X射线粉末衍射图,其具有选自 11.2 、 18.0 和 $20.0\ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少一个峰;或
 [0044] 基本上类似于图9的X射线粉末衍射图。
 [0045] 式I化合物的晶型,其选自



- [0047] a) 晶型1,其特征在於:
 [0048] X射线粉末衍射图,其具有选自 24.1 、 26.3 和 $27.3\ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的至少一个峰;或
 [0049] 基本上类似于图10的X射线粉末衍射图;
 [0050] b) 晶型2,其特征在於:
 [0051] X射线粉末衍射图,其具有选自 13.1 和 $16.8\ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 中的至少一个峰;或
 [0052] 基本上类似于图11的X射线粉末衍射图;以及
 [0053] c) 晶型3,其特征在於:

- [0054] X射线粉末衍射图,其具有选自10.1、14.1和19.3 $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 中的至少一个峰;或
- [0055] 基本上类似于图12的X射线粉末衍射图。
- [0056] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,其包含上文所述的式I、II或III中的一种或多种化合物的结晶或无定形形式,其可以溶解或分散在生理学上可耐受的载体或稀释剂中,其为能有效降低或抑制tau蛋白磷酸化、抑制FLNA与 $\alpha 7$ nAChR和TLR4的相互作用、抑制 $A\beta_{42}$ 与 $\alpha 7$ nAChR的相互作用、抑制如上所述的癌细胞生长、减轻疼痛和炎症中的一种或两种、或治疗和/或测定活的患者中的阿尔茨海默病中的一种或多种的量。
- [0057] 在活的患者中降低或抑制tau蛋白磷酸化、抑制FLNA与 $\alpha 7$ nAChR和TLR4的相互作用、抑制 $A\beta_{42}$ 与 $\alpha 7$ nAChR的相互作用、抑制癌细胞生长、减轻疼痛和炎症中的一种或两种、或治疗和/或测定阿尔茨海默病的方法包括对该宿主哺乳动物给予上述药物组合物。

附图说明

- [0058] 在形成本公开的一部分的附图中,
- [0059] 图1是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型1的X射线粉末衍射图;
- [0060] 图2是X射线粉末衍射(XRPD)图,是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型2的X射线粉末衍射图;
- [0061] 图3是X射线粉末衍射(XRPD)图,是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐二甲基乙酰胺溶剂化物,晶型3的X射线粉末衍射图;
- [0062] 图4是无定形1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐,形式4的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0063] 图5是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型5的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0064] 图6是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型1的X射线粉末衍射图;
- [0065] 图7是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型2的X射线粉末衍射图;
- [0066] 图8是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型3的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0067] 图9是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型4的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0068] 图10是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮游离碱,晶型1的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0069] 图11是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮游离碱,晶型2的X射线粉末衍射(XRPD)图;以及
- [0070] 图12是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮游离碱,晶型3的X射线粉末衍射(XRPD)图。
- [0071] 本发明具有若干益处和优点。
- [0072] 一个益处是它提供了多种结晶且稳定形式的API。

[0073] 本发明的优点是1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐的那些结晶且稳定形式之一特别适用于制备固体口服组合物。

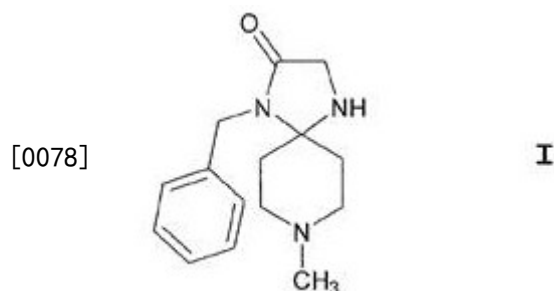
[0074] 本发明的另一优点是它提供了特别稳定的水合二盐酸盐。

[0075] 本发明的另一个优点是它提供了二盐酸盐的无定形多晶型物。

[0076] 从下面的描述和权利要求中,其它益处和优点对于本领域技术人员将是显而易见的。

具体实施方式

[0077] 本发明涉及化合物1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺[4.5]-癸-2-酮的多晶型物形式,其结构式I如下所示,以及



[0079] 其单-和二盐酸盐的多晶型物,及其药学上可接受的溶剂化物(药学上可接受的溶剂化形态)。结构式I的化合物在本领域中也称为化合物C0105 (也称为C0105M)。游离碱、单或二盐酸盐或其溶剂化物的那些多晶型物由它们的X射线粉末衍射(XRPD)光谱中的峰鉴定。

[0080] 分子的固体形式的多晶型物通常由以 2θ ($^{\circ}2\theta$)、 $\pm 0.2^{\circ}$ 的散射角位置值表示的一个或多个特征峰来定义。每种多晶型物形式的其它特征数据包括d-间距,其是涉及特定 $^{\circ}2\theta$ 峰的晶型的分子平面之间的距离的度量,和作为最大强度峰的百分比的每个鉴定峰的相对强度。

[0081] 鉴别特定结晶多晶型物的特征散射图(衍射图)可以仅含有该特定多晶型物特有的单个峰。认为更好的实践是使用3至5个峰,更优选地,使用超过5个峰来鉴定特定的多晶型物。因此,在其中仅1或2个标记峰对于特定多晶型物是独特的,并且一个或多个其他峰与由另一种多晶型物产生的峰共有(重叠)的情况下,使用具有重叠的1至5个峰的数据的独特峰数据可以提供特定多晶型物的确定的衍射图。

[0082] 优选将相对强度为最强峰强度的至少5%的散射峰报告为特征散射图的成员。然而,在很少和/或较低相对强度峰是针对特征散射图观察和报告的那些峰的情况下。

[0083] 下表中提供了化合物C0105的十二种预期多晶型物的特征 2θ 位置、d间距和强度百分比,其作为游离碱及作为其二- (双-) 和单盐酸盐及其溶剂化物。下表中的每个 $^{\circ}2\theta$ 测量值是 $\pm 0.2^{\circ}$,为了提高表中的清晰度,在表中没有示出。数据通常报告为高达大约约 20 至约 $30^{\circ}2\theta$ 的散射角。

[0084] 最少一个XRPD标记峰可用于鉴定已知为游离碱、单盐酸盐或二盐酸盐或其溶剂化物的化合物的特定晶型。优选地,使用至少3个XRPD标记峰,更优选地,当XRPD标记峰存在于衍射图中时,使用5个或更多个另外的XRPD标记峰。从本文的图中可以看出,在游离碱或盐

酸盐的各种晶型中,可分辨的峰的数目可以不同。

[0085] 一个或多个“标记峰”用于识别特定多晶型物特有的XRPD峰,并且可以用于识别该多晶型物。短语“总X射线粉末衍射图”用于计数和在衍射图中鉴定的峰,无论它们是否是标记峰。短语“与其他形式峰稍微重叠的峰”是具有一个或多个标记峰的那些峰,其可用于鉴定特定的多晶型物。

[0086] 短语“药学上可接受的溶剂化物”用于指形成预期多晶型物的结晶基质的一部分的溶剂分子。溶剂化物用后面跟着单词“溶剂化物”的溶剂的名称命名,除了当水是溶剂化物时,使用单词“水合物”。“药学上可接受的溶剂化物”包含可以存在于根据当地或国家药物法律和法规例如美国FDA的那些的药物产品中的溶剂。因此,示例性溶剂化物包括水合物、甲醇溶剂化物、乙醇溶剂化物、异丙醇溶剂化物、二甲基乙酰胺溶剂化物等。

[0087] 药物组合物可以通过将有效量的预期多晶型物或其溶剂化物溶解或分散在生理学上可耐受的载体或稀释剂中来制备。“生理学上可耐受的载体或稀释剂”是根据当地或国家药理学法律和法规,例如美国FDA的那些,可存在于药物产品中的稀释剂或载体。

[0088] 将多晶型物用词“形式”后接阿拉伯数字来表示。使用数字仅是为了方便将一种多晶型物与另一种区分开,而不是其它意图。

[0089] 晶型的表征

[0090] 图1是结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型1的X射线粉末衍射图(XRPD),其使用Philips Pananalytical X'Pert powder Materials Research衍射计(MRD)仪在 3° - $35^{\circ}2\theta$ 扫描范围内以 $0.013^{\circ}2\theta$ 增量获得。X射线由在40 kV和40 mA下操作的铜阳极产生。X射线的波长为 $1.5406 \text{ \AA}$ 。表1列出了在图1的实验XRPD图中鉴定的峰的位置, $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、d间距和相对强度。

[0091] 峰的整个列表或其独特子集足以表征该晶型,以及通过与图1基本上相似的XRPD图(即,本领域普通技术人员使用表征方法如该方法在实验变化范围内可鉴定)。表2列出了在图1的实验XRPD图中鉴定的峰,其不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠,并且其代表用来鉴定晶型的优选的峰。

[0092] 表1

[0093]

位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距 $\text{\AA}$	强度(以%计)
8.0	11.09	5.2
9.2	9.58	100.0
13.0	6.81	10.8
13.8	6.41	8.1
15.4	5.77	57.3
16.1	5.52	5.4
19.1	4.65	39.8
19.7	4.51	35.1
20.2	4.39	19.7
21.7	4.10	5.9
22.8	3.90	5.2
23.2	3.83	7.3

24.2	3.68	18.5
------	------	------

[0094] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 25^\circ$, 并且%强度大于5%。

[0095] 表2

位置 $[\circ 2\theta]$	d-间距 Å	强度(以%计)
8.0	11.09	5.2
13.0	6.81	10.8
13.8	6.41	8.1
19.1	4.65	39.8
20.2	4.39	19.7

[0097] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 25^\circ$, 并且%强度大于5%。

[0098] C0105双-HCl盐一水合物:形式2

[0099] 化学式:C₁₅H₂₃N₃O₃·H₂O

[0100] 图2是如图1所述获得的结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型2的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0101] 表3列出了在图2的实验XRPD图中鉴定的峰的位置、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、d-间距和相对强度。峰的整个列表或其独特子集可足以表征晶型,以及通过与图2基本上相似的XRPD图(即,可由普通技术人员使用表征方法如该表征方法在实验变化内鉴定)。

[0102] 表4列出了不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠的峰,其代表了用来鉴定晶型的优选的峰。

[0103] 表3

[0104]

位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距 Å	强度 (以%计)
8.3	10.622	32.3
9.2	9.62	10.8
9.9	8.89	91.3
10.1	8.77	18.1
13.2	6.71	100.0
14.2	6.24	7.5
14.6	6.08	18.1
15.4	5.75	22.2
15.8	5.61	18.4
17.6	5.04	29.9
18.0	4.94	9.5
20.0	4.45	23.0
20.4	4.35	12.0
20.9	4.24	9.9
22.3	3.99	20.7
23.5	3.79	11.1
24.0	3.71	17.4
24.2	3.68	24.0
24.6	3.62	7.5
24.8	3.59	29.5
25.2	3.54	19.7

[0105] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30$, 并且%强度大于5%。

[0106] 表4

[0107]

位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距Å	强度(以%计)
9.9	8.89	91.3
11.9	7.42	4.7*
13.2	6.71	100.00
14.2	6.24	7.5
15.8	5.61	18.4

20.0	4.45	23.0
20.4	4.35	12.0

[0108] 除了位置唯一的提供例外的*峰值之外,选择呈现的峰低于 $2\theta = 25^\circ$,并且%强度大于5%。

[0109] C0105双HCl盐DMA溶剂化物:形式3

[0110] 化学式: $C_{15}H_{23}Cl_2N_3O \cdot C_4H_9NO$

[0111] 图3是X射线粉末衍射(XRPD)图,是如图1所述获得的结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐二甲基乙酰胺溶剂化物,晶型3的X射线粉末衍射图,所不同的是所给出的峰是所有可以检测的峰。

[0112] 表5列出了在图3的实验XRPD图中鉴定的峰的位置、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、d-间距和相对强度。峰的整个列表或其子集可足以表征晶型,以及通过与图3基本上相似的XRPD图(即,可由普通技术人员使用表征方法如该表征方法在实验变化内鉴定)。

[0113] 表6列出了在图3的实验XRPD图中鉴定的峰,其不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠,并且其代表用来鉴定晶型的优选的峰。

[0114] 表5

位置[2θ]	d-间距Å	强度(以%计)
5.5	16.07	100.0
9.1	9.67	3.5
16.0	5.54	44.1
17.4	5.11	18.6
19.6	4.53	13.5

[0116] 所呈现的峰是可以被检测为样品呈现少数峰的所有峰。

[0117] 表6

位置[2θ]	d-间距Å	强度(以%计)
5.5	16.07	100.0

[0119] C0105双-HCl盐:晶型4-无定形

[0120] 化学式: $C_{15}H_{23}Cl_2N_3O$

[0121] 图4是使用Siemens D5000衍射仪在 3° - $30.0^\circ 2\theta$ 扫描范围内以 $0.02^\circ 2\theta$ 增量获得的无定形1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐,形式4的X射线粉末衍射(XRPD)图。X射线由在40 kV和40 mA下操作的铜阳极产生。没有观察到峰,表明是无定形固态形式。

[0122] C0105双-HCl盐一水合物:形式5

[0123] 化学式: $C_{15}H_{23}Cl_2N_3O \cdot H_2O$

[0124] 图5是如图4所述获得的结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二盐酸盐一水合物,晶型5的X射线粉末衍射(XRPD)图,所不同的是选择所呈现的峰,使得具有至少最强峰强度的5%并低于 $2\theta = 30^\circ$ 。

[0125] 表7列出了在图5的实验XRPD图中鉴定的峰的位置、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、d-间距和相对强度。峰的整个列表或其独特子集可足以表征晶型,以及通过与图5基本上相似的XRPD图(即,可由普通技术人员使用表征方法如该表征方法在实验变化内鉴定)。

[0126] 表8列出了在图5的实验XRPD图中鉴定的峰,其不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠,并且其代表用来鉴定晶型的优选的峰。表9列出了在图5的实验XRPD图中鉴定的特征峰,其可以与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰稍微重叠。

[0127] 表7

位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距 Å	强度 (以%计)
4.4	20.20	17.4
8.9	9.98	36.8
9.7	9.08	12.6
13.4	6.63	40.8
16.5	5.36	90.0
17.9	4.96	100.0
22.4	3.96	27.6
27.0	3.30	77.2
27.4	3.25	5.6

[0129] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30$,并且%强度大于5%。

[0130] 表8

位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距Å	强度 (以%计)
22.4	3.96	27.6

[0132] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30$,并且%强度大于5%。

[0133] 表9

位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距 Å	强度 (以%计)
8.9	9.98	36.8
9.7	9.08	12.6
17.9	4.96	100.0

[0135] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30$,并且%强度大于5%。

[0136] C0105单HCl盐:形式1

[0137] 化学式:C₁₅H₂₂C₁N₃O

[0138] 图6是如图4所述获得的结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型1的X射线粉末衍射(XRPD)图,所不同的是选择所呈现的峰,使得具有至少最强峰强度的5%和低于 $2\theta = 30^{\circ}$ 。

[0139] 表10列出了在图6的实验XRPD图中鉴定的峰的位置, $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,d-间距和相对强度。峰的整个列表或其子集可足以表征该晶型,以及通过与图6基本上相似的XRPD图(即,

可由普通技术人员使用表征方法如该表征方法在实验变化范围内鉴定)。

[0140] 表11列出了在图6的实验XRPD图中鉴定的峰,其不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠,并且其代表用来鉴定晶型的优选的峰。表12列出了在图6的实验XRPD图中鉴定的特征峰,其可以与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰稍微重叠。

[0141] 表10

[0142]

位置[°2 θ]	d-间距Å	强度(以%计)
7.0	12.64	43.8
11.5	7.68	27.0
12.4	7.17	25.7
14.1	6.29	89.5
14.6	6.08	23.4
16.3	5.45	53.3
16.5	5.37	100.0
17.6	5.04	5.3
18.7	4.76	31.5
18.8	4.71	59.4
19.6	4.53	17.7
19.9	4.47	62.2
20.2	4.39	9.0
20.5	4.33	29.8
21.5	4.14	54.9
21.7	4.10	77.6
22.7	3.91	48.8
23.2	3.84	65.4
24.8	3.59	7.6
25.5	3.49	19.7
26.4	3.38	33.9
26.7	3.34	16.0
28.4	3.14	37.9
28.7	3.11	59.9
28.9	3.09	20.0
29.4	3.04	9.8
29.7	3.01	14.8

[0143] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0144] 表11

[0145]

位置[°2 θ]	d-间距Å	强度(以%计)
12.4	7.17	25.7
20.5	4.33	29.8
21.7	4.10	77.6

25.5	3.49	19.7
------	------	------

[0146] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0147] 表12

位置 [2θ]	d-间距 Å	强度 (以%计)
28.7	3.11	59.9

[0149] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0150] C0105单HCl盐:形式2

[0151] 化学式:C₁₅H₂₂C₁N₃O

[0152] 图7是如图4所述获得的结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型2的X射线粉末衍射(XRPD)图,所不同的是选择所呈现的峰,使得具有至少最强峰强度的5%和低于 $2\theta = 30^\circ$ 。

[0153] 表13列出了在图7的实验XRPD图中鉴定的峰的位置, $2\theta \pm 0.2^\circ$,d-间距和相对强度。峰的整个列表或其子集可足以表征该晶型,以及通过与图7基本上相似的XRPD图(即可由普通技术人员使用表征方法如该方法在实验变化范围内鉴定)。

[0154] 表14列出了在图7的实验XRPD图中鉴定的峰,其不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠,并且代表用来鉴定晶型的优选的峰。

[0155] 表13

位置 [2θ]	d-间距 Å	强度(以%计)
7.0	12.67	5.9
10.5	8.43	100.0
13.8	6.42	7.5
14.1	6.30	16.4
16.2	5.47	8.7
16.5	5.38	6.7
18.7	4.75	24.0
21.5	4.14	11.2
22.7	3.92	21.6
23.2	3.83	11.0
28.4	3.14	5.4

[0157] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0158] 表14

位置 [2θ]	d-间距Å [Å]	强度(以%计)
10.5	8.43	100.0
13.8	6.42	7.5
22.7	3.92	21.5

[0160] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0161] C0105单HCl盐:形式3

[0162] 化学式: $C_{15}H_{22}C_{1}N_3O$

[0163] 图8是如图4所述得到的结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型3的X射线粉末衍射(XRPD)图,所不同的是选择所呈现的峰,使得具有至少最强峰强度的5%和低于 $2\theta = 30^\circ$ 。表15列出了在图8的实验XRPD图中鉴定的峰的位置, $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$,d-间距和相对强度。

[0164] 峰的整个列表或其子集足以表征该晶型,以及通过与图8基本上相似的XRPD图(即,本领域普通技术人员使用表征方法如该方法在实验变化范围内可鉴定)。

[0165] 表16列出了在图8的实验XRPD图中鉴定的峰,其不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠,并且代表用来鉴定晶型的优选的峰。表17列出了在图8的实验XRPD图中鉴定的特征峰,其可以与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰稍微重叠。

[0166] 表15

位置 [$^\circ 2\theta$]	d-间距 [Å]	强度(以%计)
10.3	8.57	30.2
13.6	6.49	85.1
14.6	6.06	23.4
15.8	5.62	17.9
16.3	5.44	8.1
17.2	5.15	100.0
18.9	4.71	76.2
20.8	4.27	53.4
21.3	4.17	25.2
22.0	4.03	39.9
23.0	3.86	55.7
24.0	3.71	71.5
25.2	3.54	11.7
26.1	3.41	31.0
27.2	3.28	27.1
27.7	3.22	14.6
28.2	3.16	83.8

[0168] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0169] 表16

位置 [$^\circ 2\theta$]	d-间距 [Å]	强度(以%计)
13.6	6.49	85.1
15.8	5.62	17.9
20.8	4.27	53.4
22.0	4.03	39.9
27.2	3.28	27.1

[0171] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0172] 表17

[0173]	位置 [°2 θ]	d-间距 [Å]	强度 (以%计)
	10.3	8.57	30.2
	23.1	3.86	55.7
	24.0	3.71	71.5

[0174] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$, 并且%强度大于5%。

[0175] C0105单HCl盐:形式4

[0176] 化学式:C₁₅H₂₂C₁N₃O

[0177] 图9是如图4所述获得的结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮单盐酸盐,晶型4的X射线粉末衍射(XRPD)图,所不同的是选择所呈现的峰,使得具有至少最强峰强度的5%和低于 $2\theta = 30^\circ$ 。表18列出了在图9的实验XRPD图中鉴定的峰的位置, $2\theta \pm 0.2^\circ$, d-间距和相对强度。整个峰列表或其子集可足以表征该晶型,以及通过与图9基本上相似的XRPD图(即,可由普通技术人员使用表征方法例如该方法在实验变化范围内鉴定)。

[0178] 表19列出了在图9的实验XRPD图中鉴定的峰,其不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠,并且代表用来鉴定晶型的优选的峰。表20列出了在图9的实验XRPD图中鉴定的特征峰,其可以与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰稍微重叠。

[0179] 表18

位置 [°2 θ]	d-间距 Å	强度 (以%计)
8.5	10.35	5.2
11.2	7.92	100.0
11.6	7.59	5.4
17.2	5.16	35.5
18.0	4.94	14.4
18.4	4.81	13.7
20.0	4.45	31.9
21.2	4.18	5.4
21.5	4.13	5.6
22.4	3.97	5.5
23.6	3.78	13.1
23.9	3.72	9.0
24.1	3.69	43.6
24.7	3.61	5.9
25.0	3.56	9.1
25.9	3.44	13.4
27.8	3.21	11.0
28.0	3.18	48.6
28.0	3.13	6.6

[0181] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$, 并且%强度大于5%。

[0182] 表19

位置 [°2 θ]	d-间距 Å	强度 (以%计)
11.2	7.92	100.0
18.0	4.94	14.4
20.0	4.45	31.9

[0184] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$, 并且%强度大于5%。

[0185] 表20

	位置 [2θ]	d-间距 Å	强度 (以%计)
[0186]	23.6	3.78	13.1
	25.9	3.44	13.4
	28.0	3.18	48.6

[0187] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0188] C0105游离碱:形式1

[0189] 化学式:C₁₅H₂₁N₃O

[0190] 图10是如图4所述获得的结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮游离碱,晶型1的X射线粉末衍射(XRPD)图,所不同的是选择所呈现的峰,使得具有至少最强峰强度的5%和低于 $2\theta = 30^\circ$ 。

[0191] 表21列出了在图10的实验XRPD图中鉴定的峰的位置、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、d-间距和相对强度。峰的整个列表或其子集可足以表征晶型,以及通过与图10基本上相似的XRPD图(即,可由普通技术人员使用表征方法如该表征方法在实验变化内鉴定)。

[0192] 表22列出了在图10的实验XRPD图中鉴定的峰,其不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠,并且代表用来鉴定晶型的优选的峰。表23列出了在图10的实验XRPD图中鉴定的特征峰,其可以与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰稍微重叠。

[0193] 表21

位置 [2θ]	d-间距Å	强度(以%计)
8.7	10.21	25.4
12.4	7.14	38.8
12.7	6.97	11.9
15.6	5.68	12.5
16.4	5.42	100.0
17.3	5.13	10.6
17.9	4.96	22.7
18.6	4.77	5.6
19.1	4.65	30.9
19.9	4.46	11.3
20.3	4.37	29.2
24.1	3.69	15.0
24.8	3.59	39.4
25.0	3.56	14.1
25.2	3.53	5.6
26.3	3.39	6.4
27.3	3.27	6.5
27.6	3.24	10.8
28.3	3.15	8.8

[0195] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0196] 表22

	位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距 Å	强度 (以%计)
[0197]	24.1	3.69	15.0
	26.3	3.39	6.4
	27.3	3.27	6.5

[0198] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^{\circ}$,并且%强度大于5%。

[0199] 表23

	位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距 Å	强度 (以%计)
[0200]	8.7	10.21	25.4
	12.7	6.97	11.9
	16.4	5.41	100.0
	24.8	3.59	39.4
	27.6	3.24	10.8

[0201] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^{\circ}$,并且%强度大于5%。

[0202] C0105游离碱:形式2

[0203] 化学式:C₁₅H₂₁N₃O

[0204] 图11是如图4所述获得的结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮游离碱,晶型2的X射线粉末衍射(XRPD)图,所不同的是选择所呈现的峰,使得具有至少最强峰强度的5%和低于 $2\theta = 30^{\circ}$ 。表24列出了在图11的实验XRPD图中鉴定的峰的位置, $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 、d间距和相对强度。

[0205] 峰的整个列表或其子集足以表征该晶型,以及通过与图11基本上相似的XRPD图(即,本领域普通技术人员使用表征方法如该方法在实验变化范围内可鉴定)。表25列出了在图11的实验XRPD图中鉴定的峰,其不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠,并且代表用来鉴定晶型的优选的峰。

[0206] 表26列出了在图11的实验XRPD图中鉴定的特征峰,其可以与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰稍微重叠。

[0207] 表24

位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距 [Å]	强度(以%计)
8.3	10.66	9.7
10.9	8.09	100.0
13.1	6.74	13.8
15.5	5.71	12.4
16.2	5.48	60.8
16.8	5.27	20.8
21.7	4.10	13.2
22.1	4.02	47.9
25.3	3.52	68.4

[0209] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^{\circ}$,并且%强度大于5%。

[0210] 表25

[0211]

位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距 Å	强度 (以%计)
13.1	6.74	13.8
16.8	5.27	20.8

[0212] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^{\circ}$,并且%强度大于5%。

[0213] 表26

[0214]

位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距 Å	强度 (以%计)
10.9	8.09	100.0
15.5	5.71	12.4
25.3	3.52	68.4

[0215] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^{\circ}$,并且%强度大于5%。

[0216] C0105游离碱:形式3

[0217] 化学式:C₁₅H₂₁N₃O

[0218] 图12是如图4所述获得的结晶1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮游离碱,晶型3的X射线粉末衍射(XRPD)图,所不同的是选择所呈现的峰,使得具有至少最强峰强度的5%和低于 $2\theta = 30^{\circ}$ 。表27列出了在图12的实验XRPD图中鉴定的峰的位置, $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 、d-间距和相对强度。

[0219] 峰的整个列表或其子集足以表征该晶型,以及通过与图12基本上相似的XRPD图(即,本领域普通技术人员使用表征方法如该方法在实验变化范围内可鉴定)。

[0220] 表28列出了在图12的实验XRPD图中鉴定的峰,其不与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰重叠,并且代表用来鉴定晶型的优选的峰。表29列出了在图12的实验XRPD图中鉴定的特征峰,其可以与其它多晶型物的XRPD衍射图中的峰稍微重叠。

[0221] 表27

[0222]

位置 [$^{\circ}2\theta$]	d-间距Å	强度(以%计)
10.1	8.78	100.0
11.0	8.03	5.4
12.2	7.27	16.7
14.3	6.19	61.7
16.0	5.53	13.6
16.2	5.47	40.4
17.8	4.99	63.7
18.5	4.79	66.5
18.7	4.75	55.5
19.3	4.59	24.5
19.9	4.46	8.9
20.2	4.40	27.6
21.4	4.15	14.8
21.6	4.12	14.6
22.3	3.98	20.4

22.8	3.90	14.4
27.8	3.21	5.8
28.1	3.18	9.2
28.2	3.16	10.7
29.8	2.99	5.5

[0223] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0224] 表28

位置 [2θ]	d-间距 Å	强度 (以%计)
10.1	8.78	100.0
14.1	6.19	61.7
19.3	4.59	24.5

[0226] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0227] 表29

位置 [2θ]	d-间距 Å	强度 (以%计)
20.2	4.40	27.6
28.1	3.18	9.2

[0229] 选择呈现的峰低于 $2\theta = 30^\circ$,并且%强度大于5%。

[0230] 药物组合物

[0231] 预期的化合物多晶型物或溶剂化形态可以以盐或游离碱形式单独使用。无论是否为盐形式和溶剂化物形式,通常将有效量的预期固体多晶型物溶解或分散在生理学上可耐受的载体或稀释剂中,所述载体或稀释剂形成药物组合物,所述多晶型物是API,通常是唯一的API。将这样的药物组合物体外或体内给予于CNS和/或其它细胞,以使API结合FLNA并示例性地抑制tau蛋白磷酸化、抑制FLNA与 $\alpha 7$ nAChR和TLR4的相互作用、以及抑制 $A\beta_{42}$ 与 $\alpha 7$ nAChR的相互作用,或减轻疼痛和炎症中的一种或两种。

[0232] 预期的多晶型物可用于制备至少可用于在哺乳动物细胞和哺乳动物细胞制剂中抑制tau蛋白磷酸化的药物(药物组合物)。预期的固体多晶型物化合物也可用于制备药物,该药物至少用于抑制FLNA与 $\alpha 7$ nAChR和TLR4以及 $A\beta_{42}$ 与 $\alpha 7$ nAChR的相互作用,或减轻哺乳动物细胞和哺乳动物细胞制剂中的疼痛和炎症之一或两者。

[0233] 预期的药物组合物含有有效量的如上所述溶解或分散在生理学上可耐受的载体或稀释剂中的预期的API多晶型物(游离碱多晶型物或单-或二盐酸盐水合物或二盐酸盐水合物或其它溶剂化形态)。这种组合物可以在体外如在细胞培养或蛋白质结合研究中,或在体内如在有需要的活的宿主哺乳动物中给予给哺乳动物细胞或细胞制剂。

[0234] 预期的组合物通常在数天、数周或数月的时间内多次给予于活的接受者。更通常地,所考虑的组合物每天给予一次、两次或更多次,重复该给予。预期一旦开始给予预期的多晶型物,就长期给予该多晶型物,例如在进行研究的持续时间内或在接受者的一生中。

[0235] 预期的游离碱多晶型物可以以100飞摩尔浓度结合FLNA,并在体外有效抑制细胞因子从LPS刺激的星形胶质细胞释放。预期的多晶型物单-或二盐酸盐以与游离碱大约相同的摩尔浓度结合,并且以基于游离碱的比例重量百分比结合。预期的多晶型物更通常以皮摩尔至微摩尔的量使用。

[0236] 因此,在实施本发明的预期方法时,预期药物组合物中存在的预期多晶型物的有效量是向宿主动物的血流或向体外细胞培养基提供约100飞摩尔至约10微摩尔浓度的量。更常用的量为约皮摩尔至约微摩尔。更常用的量为约皮摩尔至约纳摩尔。技术人员可以容易地确定所考虑的化合物抑制所需FLNA结合量的合适剂量水平。

[0237] 预期的药物组合物可以口服(经口)、胃肠外、通过吸入喷雾以制剂形式给予,所述制剂含有常规无毒的药理学上可接受的载体、佐剂和所需的赋形剂。本文所用的术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。药物的制剂在例如Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975 and Liberman, H.A.和Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980中所讨论。

[0238] 对于可注射制剂,例如,可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制无菌可注射水性或油性溶液或悬浮液。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。

[0239] 当需要固体多晶型物API是溶液形式时,化合物通常以固体形式提供,优选不含液体,或者以在非溶剂液体中的悬浮液形式提供,向所述非溶剂液体中加入溶剂如生理盐水以溶解固体API多晶型物。在可接受的载体和溶剂中,可以使用的是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液、磷酸盐缓冲盐水。液体药物组合物包括例如适于肠胃外给予的溶液。API的无菌水溶液或API在包括水、乙醇或丙二醇的溶剂中的无菌溶液是适于肠胃外给予的液体组合物的实例。

[0240] 此外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。可以使用二甲基乙酰胺、包括离子和非离子去污剂的表面活性剂、聚乙二醇。溶剂和润湿剂的混合物,例如以上讨论的那些也是有用的。

[0241] 无菌溶液可以通过将预期的多晶型物溶解在所需的溶剂系统中,然后将所得溶液通过膜滤器以将其灭菌,或者通过将无菌化合物溶解在预先灭菌的溶剂中在无菌条件下制备。

[0242] 用于口服给予的固体剂型可以包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,所考虑的化合物通常与一种或多种适于指定给予途径的赋形剂组合。如果口服给予,化合物可以与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、C1-C6-链烷酸的纤维素酯、纤维素C1-C6-烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,然后压片或装入胶囊以方便给予。这种胶囊或片剂可以含有控释制剂,如可以在羟丙基甲基纤维素中的活性化合物的分散体中提供的控释制剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂,例如柠檬酸钠、碳酸镁或碳酸钙或碳酸氢盐。片剂、胶囊和丸剂可另外用肠溶包衣制备。

[0243] 需要治疗并且向其给予含有预期的固体多晶型物API或含有溶解的多晶型物API的溶液的药物组合物的哺乳动物可以是灵长类动物如人,猿如黑猩猩或大猩猩,猴如食蟹猴或猕猴,实验室动物如大鼠、小鼠或兔,伴侣动物如狗、猫、马,或食用动物如牛或阉牛、绵羊、羔羊、猪、山羊、美洲驼等。当考虑体外哺乳动物细胞接触时,通常使用来自示例性哺乳动物的CNS细胞组织培养物,如下文所说明。

[0244] 优选地, 药物组合物为单位剂型。在这种形式中, 组合物被分成含有合适量的活性剂的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂, 该包装含有离散量的制剂, 例如在小瓶或安瓿中。

[0245] 分析程序

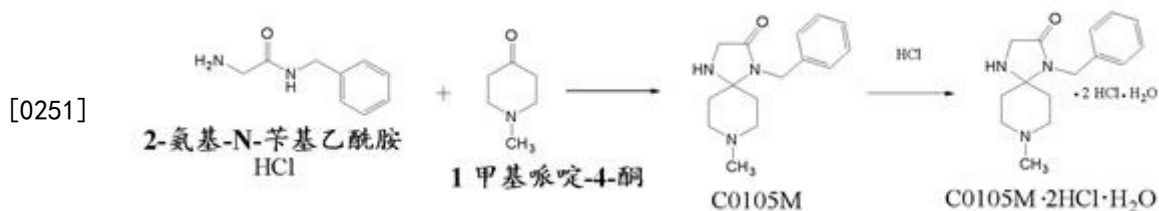
[0246] 使用标准化学分析如元素分析 (CHN; ASTM D5291)、高分辨率质谱 (MS)、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR 和 ^2D -NMR 光谱以及红外光谱 (IR) 鉴定具体的化合物, 如第三方供应商所进行的。物理性质测定类似地使用诸如 X 射线颗粒衍射 (XRPD) 的技术进行, 用于如本文详细讨论的多晶型物测定、通过差示扫描量热法 (DSC) 的熔点和通过热重分析 (TGA) 的质量损失。通过 Karl Fisher 分析测定含水量。使用高压液相色谱 (HPLC) 测定化合物纯度。

[0247] 多晶型物制备

[0248] 二盐酸盐多晶型物形式 1 水合物

[0249] 制备 1

[0250] 在一些情况下, 化合物 C0105 (C0105M) 的合成如美国专利 8,653,068 中所讨论的进行。使用下面显示和讨论的反应方案进行备选的合成。



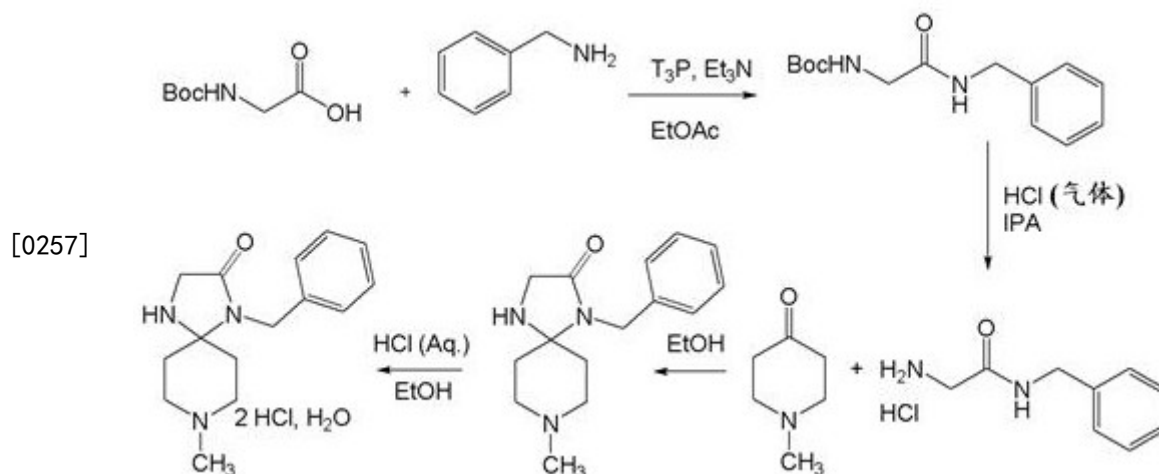
[0252] 在 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐、三乙胺和氰基 (肟基) 乙酸乙酯的存在下, 用在二氯甲烷中的苄胺使 N-t-Boc 甘氨酸酰胺化, 形成 2-氨基-N-苄基乙酰胺。然后通过用 HCl 的 2-丙醇 (异丙醇) 溶液处理将该产物转化为其盐酸盐。

[0253] 向烧瓶中加入 2-氨基-N-苄基乙酰胺盐酸盐和异丙醇 (8 体积)。向该悬浮液中加入 1-甲基哌啶-4-酮 (1.10 当量), 然后用甲醇 (2 体积) 冲洗。将该非均相混合物在回流下搅拌 20 小时。20 小时后 HPLC 分析显示 94% 的转化率。将溶液冷却至 45-55 °C, 逐滴加入 30% HCl (aq, 1.5 当量), 得到沉淀, 将得到的浆料冷却至环境温度, 3 小时后过滤, 将分离的固体用 MeOH (2 × 1 体积) 洗涤, 将固体风干, 得到 80% 的多晶型物形式 1 的二盐酸盐水合物, 其 X 射线粉末衍射 (XRPD) 谱示于图 1 中。乙醇、乙酸乙酯和四氢呋喃 (THF) 也可用作溶剂。

[0254] 将单 HCl 转化成二 HCl 水合物盐

[0255] 将 HCl 单盐与 8 mL 2-丙醇混合, 并将所得悬浮液在约 50 °C 下搅拌约 1 小时, 此时加入 37% HCl (1.6 mL, 2 当量) 在 1.6 mL 2-丙醇中的溶液。然后将混合物初始冷却至环境温度, 然后在平衡后, 在冷却后将另外的 5 mL 2-丙醇加入到样品中至约 2-3 °C。过滤所得白色沉淀, 用 2-丙醇 (2 × 7 mL 等分试样) 洗涤。将分离的固体在环境温度下真空干燥约 24 小时。回收到大约 2g 一水合物形式 1 的固体材料 (产率: 66%)。该多晶型物还可以使用乙醇、乙酸乙酯或四氢呋喃代替 2-丙醇作为溶剂来形成。

[0256] 制备 2



[0258] Boc保护的甘氨酸与苄胺的酰胺偶联

[0259] 将N-t-boc-甘氨酸(0.808 kg)和乙酸乙酯(EtOAc, 3.615 kg, 5.0体积)加入到氮气吹扫的反应器中, 搅拌直到得到澄清溶液。将溶液冷却至0-5℃, 并将苄胺(0.534 kg, 1.10当量)加入到反应器中, 同时保持冷却的温度。用EtOAc (0.50体积) 冲洗定量料球, 加入所得EtOAc组合物。

[0260] 将三乙胺(Et3N, 2.2当量, Et3N)随后将EtOAc (0.50体积) 冲洗加入反应器中。将50%丙烷膦酸酐(T3P)的EtOAc溶液(3.493 kg, 1.20当量)和EtOAc冲洗(0.50体积)加入反应器中, 同时保持温度 $\leq 25^{\circ}\text{C}$, 将反应混合物搅拌20小时, 同时保持温度为 $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$, HPLC分析显示91%苄胺转化。

[0261] 加入纯化水(2.4 kg, 3.0体积)以形成2-相混合物, 将其搅拌9分钟。测量的下部水层的pH值(目标 $\text{pH} \geq 7$)为 $\text{pH} = 8$ 。在静态条件下发生相分离, 除去并弃去水层。

[0262] 加入在纯水(2.4 kg, 3.0体积)中的盐酸水溶液(30%; 0.032 kg, 0.03体积), 并将所得2相混合物搅拌8分钟, 形成中间盐产物。测量的下部水层的pH值(目标 $\text{pH} \leq 2$)为 $\text{pH} = 1$ 。在静态条件下发生相分离, 除去并弃去水层。HPLC分析表明分离的中间体N-Boc-2-氨基-N-苄基乙酰胺的纯度为97%。

[0263] 在搅拌的同时, 将反应混合物在 $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下减压蒸馏以除去约6相对体积的挥发物。将异丙醇(2.5 kg, 4体积)加入到反应器中。在 $40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下蒸馏反应混合物以除去约4相对体积的挥发物。将反应混合物冷却至 $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 并保持。

[0264] Boc保护基的裂解

[0265] 将异丙醇(IPA)加入(3.2 kg, 5体积)空反应器中。在搅拌和冷却($15^{\circ} - 35^{\circ}\text{C}$)的同时, 将氯化氢气体在压力下进料到反应器中, 直到大约5当量被吸收到异丙醇中。

[0266] 排出反应器中过量的氯化氢气体压力。将上述制备的中间反应混合物在搅拌下和温度控制在 $20^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下计量加入反应器中, 用异丙醇(0.329 kg, 0.50体积)冲洗计量加入球管, 并将异丙醇组合物加入反应混合物中。将反应混合物温度控制在 $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 并搅拌20小时。HPLC分析显示99.4%转化为2-氨基-N-苄基乙酰胺单HCl。

[0267] 过滤产物浆料, 收集固体中间产物(2-氨基-N-苄基乙酰胺单-HCl)。用异丙醇洗涤滤饼两次; 洗涤1 (0.633 kg, 1体积), 洗涤2 (0.328 kg, 0.5体积), 和第三次用甲基叔丁基醚(MTBE); 洗涤3次(0.641 kg, 1体积), 并在 $20^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 减压干燥18小时, 得到0.760 kg干燥

的单HC1中间产物。HPLC分析显示单HC1产物的纯度为100.0%。通过¹H NMR确认结构,干燥的中间产物保持0.23 wt%的来自干燥损失试验的挥发物。

[0268] 用1-甲基哌啶-4-酮环化2-氨基-N-苄基乙酰胺单HC1

[0269] 将2-氨基-N-苄基乙酰胺单HC1 (0.5 kg, 1当量) 和无水乙醇 (3.26 kg, 8.0体积, EtOH) 加入到氮气吹扫的反应器中并剧烈搅拌。将1-甲基哌啶-4-酮 (0.310 kg, 1.1当量) 加入反应器中, 用无水乙醇 (0.795 kg, 2体积) 冲洗。升高反应器温度并保持在65° ± 5°C, 反应进行18小时。HPLC分析显示91%转化为环化产物1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮。将中间产物浆料冷却至20°C ± 5°C, 然后过滤至保持容器中, 随后加入无水乙醇冲洗 (0.207 kg, 0.50体积) 以提供溶胶。

[0270] 环化产物向2HC1 • H₂O多晶型物形式1的转化

[0271] 将1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮溶胶和无水乙醇洗液 (0.201 kg, 0.50体积) 加入反应器中并搅拌。升高温度并保持在50 ± 5°C, 同时在31分钟内将30% (0.457 kg, 1.5当量) 的盐酸水溶液缓慢地加入到反应器中, 随后用无水乙醇 (0.206 kg, 0.5体积) 冲洗。

[0272] 将反应混合物在两小时内缓慢冷却至20°C ± 5°C, 并在保持在该温度的同时再搅拌4小时。在2小时内将温度进一步冷却至-15 ± 5°C, 并将反应混合物搅拌另外11小时, 同时保持在该温度下。通过过滤分离得到的浆状产物1-苄基-8-甲基-1,4,8-三氮杂螺-[4.5]-癸-2-酮二HC1 • H₂O。过滤的固体在15 ± 5°C用无水乙醇洗涤三次 (每次约2体积), 然后在EtOAc中浆化两次 (每次约2体积) 并过滤。在20 ± 5°C干燥23小时后收集最终产物。

[0273] HPLC分析显示最终产物纯度为100.0%。通过¹H NMR、¹³C-NMR和2D-NMR确认结构。一水合物产物的水含量为5.5重量%, 通过Karl Fischer滴定法测定。通过与图1比较, 通过X射线粉末衍射 (XRPD) 证实结晶一水合物产物的多晶型物形式1。

[0274] 二盐酸盐多晶型物形式2一水合物

[0275] 将约9.6g化合物C0105游离碱与30 mL 2-丙醇混合。将所得悬浮液在50°C下搅拌约1小时, 然后逐滴加入37% HCl (9.3 mL, 3当量) 在10 mL 2-丙醇中的水溶液。得到白色悬浮液, 将其在50°C下搅拌约1小时, 然后在环境室温下搅拌1小时, 最后在约2°C下搅拌1小时。真空过滤回收的固体材料, 并悬浮在丙酮/水 (20%水, 8 mL) 的混合物中。将所得浆料在环境和40°C之间以4小时循环进行温度循环。过滤所得固体, 干燥后的XRPD分析显示为新的多晶型物形式, 标记为形式2二盐酸盐水合物, 其XRPD谱图示于图2中。

[0276] 二盐酸盐多晶型物形式3 DMA溶剂化物

[0277] 将大约25 mg HCl二盐 (从HCl单盐向二盐按比例增加批次的转化) 置于小瓶中, 并加入0.1 mL二甲基乙酰胺的等分试样。在每次添加之间, 检查混合物的溶解, 如果没有明显的溶解, 则将混合物加热至约50°C并再次检查。继续该程序直到加入2 mL溶剂 (不发生溶解)。

[0278] 然后将该浆料在环境温度 (约22°C) 和40°C之间以4小时循环进行温度循环约3或4天 (在4小时周期之后的冷却/加热速率为约1°C/分钟)。将浆料冷却、过滤, 并在分析之前使回收的固体在环境条件下干燥。XRPD谱图示于图3中。

[0279] 二盐酸盐多晶型物形式4-无定形

[0280] 将约25 mg的二-HCl盐在300-1000 μL庚烷或甲苯中制成浆料。然后将混合物进行

温度循环(在40℃和RT之间)。过滤所得固体,并真空干燥。固体分析显示标记为形式4的独特XRPD谱图,其不含峰,如图4所示。

[0281] 二盐酸盐多晶型物形式5—水合物

[0282] 将约20 mL甲醇加入到约450 mg二-HCl盐水合物(形式1)中。将得到的悬浮液在50℃下搅拌约3小时,并将得到的溶液在环境温度下过滤。分离出的凝胶/固体混合物真空干燥,并与约0.1 mL甲醇混合。所得浆料在环境温度和40℃之间以4小时循环进行温度循环。然后过滤所得固体,并真空干燥。来自图5光谱的XRPD光谱分析显示了一种新的多晶型物形式,其被标记为形式5—水合物。

[0283] 单HCl盐,形式1

[0284] 在40℃下,将约3.5g化合物C0105游离碱溶解在约1 mL2-丙醇中,并在40℃下,在搅拌下向混合物中逐滴加入1当量的37% HCl (1.128 mL)在1.9 mL2-丙醇中的溶液,以约1℃/分钟的速率将所得混合物从40℃冷却至5℃。得到悬浮液,并在环境室温下再搅拌3小时。在分析前,将所得白色固体过滤并在环境条件下干燥。回收约2.5g材料的这种新的多晶型物形式标记的形式1。通过在5℃下搅拌约24小时,从该制备的母液中获得另外0.2g固体,得到34%的总产率。该固体多晶型物化合物的XRPD谱图示于图6中。

[0285] 单HCl盐,形式2

[0286] 将约500 mg C0105M游离碱溶解在6 mL2-丙醇中并与溶解在2 mL2丙醇中的1当量HCl (37%)混合。将所得溶液温度循环(在40℃和RT之间,4小时循环) 3天。该固体多晶型物的XRPD谱示于图7中。

[0287] 单HCl盐,形式3

[0288] 如上述形式2制备,但将固体在真空下干燥。该固体多晶型物的XRPD谱示于图8中。

[0289] 单HCl盐,形式4

[0290] 将母液和从上述形式2的制备中回收的固体材料混合在一起,并用约10 mg HCl盐接种,所述HCl盐由溶解在6 mL2丙醇中的约500 mg C0105M游离碱获得,并与溶解在2 mL2-丙醇中的1当量HCl (37%)混合。将所得溶液温度循环(在40℃和RT之间,4小时循环) 3天。在真空下干燥从温度循环获得的固体。然后将此后得到的浆料在40℃和20℃之间温度循环24小时,并在0-90% RH (以10%增量)和90-0% RH之间通过DVS分析。该固体多晶型物的XRPD谱示于图9中。

[0291] 游离碱形式1

[0292] 用于制备游离碱晶型1、2和3的游离碱材料以黄色胶状固体得到,其似乎是无定形的。如上文在标题“制备2”下所述制备该材料,并在所示最后步骤中最后加入盐酸之前停止。

[0293] 将约500 mg该游离碱材料在0.5 mL乙酸乙酯中制成浆料,并将所得混合物进行温度循环(在40℃和RT之间,4小时的循环) 3天。冷却时结晶多晶型物沉淀出来,回收并在此称为游离碱形式1,该固体多晶型物的XRPD谱图示于图10。

[0294] 游离碱形式2

[0295] 将2.4克C0105M游离碱胶溶于8.4 mL甲醇中,并且将100μL等分试样分别转移至96小瓶。在环境条件下蒸发溶剂,在96个小瓶的每一个中留下约25 mg C0105M。加入300微升乙酸乙酯,得到胶状物。在环境温度(约22℃)与40℃之间以4小时循环进行温度循环约3或4

天(4小时周期之后的冷却/加热速率为约1℃/分钟)提供游离碱形式2晶体。该固体多晶型物的XRPD谱示于图11中。

[0296] 游离碱形式3

[0297] 用刮刀物理操作所得到的游离碱胶的表面提供白色粘性粉末。该粉末的HPLC分析表明其纯度为96.5%的游离碱化合物。偏振光显微镜 (PLM) 分析表明,该材料在偏振光下是双折射的,具有块状形态。XRPD分析表明,如此获得的材料是结晶的。该多晶型物的XRPD谱示于图12中。

[0298] 结果

[0299] 程序

[0300] X射线粉末衍射 (XRPD)

[0301] XRPD分析在Siemens D5000上进行,在3和30°(或50°,对于输入材料) 2θ (2θ) 之间扫描样品。对于<100 mg的样品,将10-20 mg的材料轻轻地压在插入XRPD样品架中的玻璃盘上。对于<20 mg的样品,将5-10 mg的材料轻轻地压在插入XRPD样品架中的零背景盘上。对于>100 mg的样品,将约100 mg的材料轻轻压入塑料XRPD样品架中以确保刚好在样品架水平之上的光滑样品表面。然后将样品装入以反射模式运行的Siemens D5000或Panalytical X'Pert衍射仪中,并使用以下条件进行分析:

	原始数据来源	Siemens-binary V2 (.RAW)
	起始位置 [$^{\circ}2\theta$]	3.0
	终点位置 [$^{\circ}2\theta$]	30.0 (或50.0)
	步长 [$^{\circ}2\theta$]	0.020
	扫描步进时间 [s]	1
	扫描类型	连续
	偏移 [$^{\circ}2\theta$]	0.0
	发散狭缝类型	固定
	发散狭缝尺寸 [mm]	2.00
	样品长度 [mm]	各种
	接收狭缝尺寸 [mm]	0.2
[0302]	测量温度 [$^{\circ}\text{C}$]	20.0
	阳极材料	Cu
	K- α 1 [$\text{\AA}$]	1.54060
	K- α 2 [$\text{\AA}$]	1.54443
	K- β [$\text{\AA}$]	1.39225
	K-A2 / K-A1 比率	0.50 (标称)
	发电机设置	40 mA, 40 kV
	衍射计类型	D5000
	衍射计数量	0
	测角仪半径 [mm]	217.50
	入射光束单色仪	无
	衍射束单色仪	(石墨)
	旋转	无

[0303] 在Panalytical X'pert (PANalytical B.V., Westborough, MA) 粉末上进行进一步XRPD分析, 在3到35 $^{\circ}2\theta$ 之间扫描样品。将材料轻轻研磨并加载到具有Kapton[®] 聚酰亚

胺或Mylar®聚酯膜的多孔板上以支撑样品。然后将多孔板装入以透射模式运行的PANalytical衍射仪 (Westborough, MA) 中,使用以下实验条件进行分析。

原始数据来源	XRD 测量 (*.XRDML)
扫描轴	Gonio
起始位置 [$^{\circ}2\theta$]	3.0066
终点位置 [$^{\circ}2\theta$]	34.9866
步长 [$^{\circ}2\theta$]	0.0130
扫描步进时间 [s]	18.8700
扫描类型	连续
PSD 模式:	扫描
PSD 长度 [$^{\circ}2\theta$]	3.35
偏移 [$^{\circ}2\theta$]	0.0
发散狭缝类型	固定
[0304] 发散狭缝尺寸 [mm]	1.0000
测量温度 [$^{\circ}\text{C}$]	25.0
阳极材料	Cu
K- α 1 [$\text{\AA}$]	1.54060
K- α 2 [$\text{\AA}$]	1.54443
K- β [$\text{\AA}$]	1.39225
K-A2 / K-A1 比率	0.50
发电机设置	40 mA, 40 kV
测角仪半径 [mm]	240.00
Dist. Focus Diverg. 狭缝 [mm]	91.00
入射光束单色仪	无
旋转	无

[0305] 在具有插入XRPD样品架中的零背景盘的Bruker D2相位器上进行了其它XRPD分析。使用以下方法:

[0306]	起始位置 [$^{\circ}2\theta$]	5.0000
	终点位置 [$^{\circ}2\theta$]	30.0000
	步长 [$^{\circ}2\theta$]	0.04 $^{\circ}$ $^{\circ}2\theta$
	扫描步进时间[s]	0.25
	发电机设置	10 mA, 30 kV
	狭缝尺寸[mm]	0.6

[0307] 偏振光显微镜 (PLM)

[0308] 使用配备有Motic[®] 照相机和图像捕获软件 (Motic[®] Images Plus 2.0) 的 Olympus[®] BX50偏光显微镜测定结晶度 (双折射) 的存在。除非另有说明, 否则所有图像都使用20X物镜记录。

[0309] 热重分析 (TGA)

[0310] 将约5 mg材料称重到敞开的铝盘中, 并装载到同时热重/差热分析仪 (TG/DTA) 中, 并保持在室温下。然后以10 $^{\circ}$ C/分钟的速率将样品从25 $^{\circ}$ C加热至300 $^{\circ}$ C, 在此期间记录样品重量的变化以及任何差热事件 (DTA)。氮气用作吹扫气体, 流速为100 cm³/分钟。

[0311] 差示扫描量热法 (DSC)

[0312] 将约5 mg材料称入铝DSC盘中, 用穿孔铝盖非密封地封上。然后将样品盘装入冷却并保持在25 $^{\circ}$ C的Seiko DSC6200 (装有冷却器) 中。一旦获得稳定的热流响应, 将样品和参比样品以10 $^{\circ}$ C/分钟的扫描速率加热至约240 $^{\circ}$ C, 并监测所得的热流响应。

[0313] ¹H核磁共振 (NMR)

[0314] 在Bruker AV400 (¹H频率: 400 MHz) 上进行¹H NMR研究。在DMSO-d₆或CDCl₃中进行各样品的¹H NMR研究, 并将样品制备至约10 mg/mL浓度。

[0315] 红外光谱法 (IR)

[0316] 红外光谱法在Bruker ALPHA P分光计上进行。将足够的材料放置在光谱仪的板的中心上, 并且使用以下参数获得光谱:

[0317]	分辨率:	4 cm ⁻¹
	背景扫描时间:	16扫描
	采样扫描时间:	16扫描
	数据收集:	4000至400 cm ⁻¹
	结果光谱:	透光度
	软件:	OPUS version 6

[0318] 动态蒸汽吸附 (DVS)

[0319] 将约10 mg样品放入玻璃蒸汽吸附天平底盘中, 并通过表面测量系统装入DVS-1动态蒸汽吸附天平。使样品经受以10%增量从0% -90%相对湿度 (RH) 的渐变变化曲线, 在每个

步骤保持样品直到实现稳定的重量 (99.5%步骤完成)。在完成吸附循环后,使用相同的程序将样品从90% RH干燥至0% RH。绘制吸附/解吸循环期间的重量变化,允许测定样品的吸湿性。

[0320] Karl Fischer比色滴定 (KF)

[0321] 将约10-15 mg固体材料准确称量到小瓶中。然后将固体手动引入Mettler Toledo C30小型滴定仪的滴定池中。在加入固体之后将小瓶回称,并且将加入的固体的重量输入仪器中。一旦样品完全溶解于池中,就开始滴定。通过仪器自动计算含水量,以百分比计,并打印数据。

[0322] 高效液相色谱法 (HPLC)

仪器:	Agilent® 110
柱:	Waters Sunfire™ C18 5Qm, 150*4.6 mm
流速:	1.0 mL/分钟
检测波长:	214 nm
柱温:	25°C
注射体积:	5 Q/mL
流动相A:	水中0.03% TFA
流动相 B (MPB):	乙腈中 0.03% TFA
标准/样品制备:	水中 1 mg/mL
梯度:	

时间	% MPB
0	5
16	95
18	95

[0324] 离子色谱法 (IC)

仪器:	Thermo/Dionex™ ED 40
电化学检测器,	P50 梯度泵,
	AS 1000
自动采样器, ASRS Ultra 11	4 mm 抑制器
柱:	Dionex™ IonPac
	AG14A-5Qm, 3 x 150 mm
保护柱:	Dionex™ IonPac
	AG14A-5Qm, 3 x 30 mm
[0325] 流动相:	8 mM Na ₂ CO ₃ / 1 mL
	NaHCO ₃
流速:	0.5 mL/分钟
运行时间:	15 分钟
检测器抑制:	50 μS, 水再生剂
	按需
柱温:	30 °C
注射体积:	25 μL (可根据需要调整样品体积)
标准制剂:	水中0.003 mg/mL

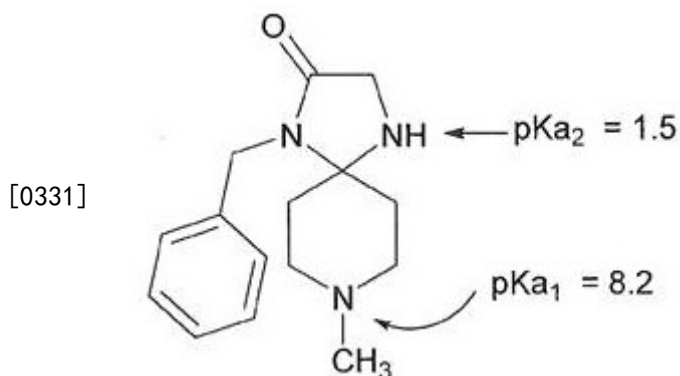
[0326] pKa分析

[0327] 通过Absorption Systems® 开发了用于pKa研究的电位法参数,并且如下进行:在水中三次滴定,用KCl (ISA水)将离子强度调节至0.15,pH值范围为3.0-11.5。

[0328] 程序:

[0329] 在22°C下在ISA水中进行化合物滴定。将称量的量的TC (2.40 mg)放入滴定小瓶中。ISA水(15 mL)自动地递送至小瓶。通过自动加入0.5M HCl将溶液的pH值调节至3。用0.5M KOH自动进行滴定直到pH值达到11.5。在滴定瓶中加入另一份ISA水体积,以分别在每个滴定中进行第二次滴定和第三次滴定。在Refinement Pro程序中合并三次滴定的数据集以产生pKa计算的多重集。

[0330] 首先,假定有两个碱性可电离基团,进行化合物C0105的pKa测量和计算。发现较低的值pH 1.5。然后假定有一个碱性可电离基团,进行化合物的pKa计算。发现pKa值为8.0和1.5,如下所示的每个胺氮的pKa值。



[0332] 制备的HCl单盐的评价

[0333] A. 稳定性测试

[0334] 将形成的每种盐暴露于40℃/75% RH (开口小瓶)、高温(80℃, 开口小瓶)和环境光(在封闭小瓶约22℃)的环境中1周, 以评价化学和物理稳定性两者。通过X射线粉末衍射(XRPD)分析所得固体以确定是否发生任何变化, 并通过HPLC确定纯度。

[0335] B. 盐歧化研究

[0336] 在室温(约22℃)下, 将每种盐在水中形成浆料, 在1、24和48小时取出过量的固体, 并通过XRPD分析。还监测上清液的pH值。

[0337] C. 水合研究

[0338] 在IPA:水混合物(95%:5%, 90%:10%和60%:40%水)中产生每种盐的浆料, 并在环境温度(约22℃)下搅拌约48小时。然后通过XRPD分析所得固体, 以确定在浆化时是否发生了任何晶型上的变化。

[0339] D. 热力学溶解度研究

[0340] 在环境温度(约22℃)下, 在不同的水性缓冲介质(PBS、FaSSIF、FeSSIF和SGF; Biorelevant.com)中, 尝试产生每种盐(约20 mg)的浆料约48小时。发现所得样品在缓冲介质(>200 mg/mL)中太可溶而不能进行研究。参见以下缓冲液组合物:

[0341] PBS

[0342] 在100 mL去离子水中的0.014g KH_2PO_4 、0.9g NaCl和0.079g Na_2HPO_4 无水。

[0343] 禁食状态模拟肠液(FASSIF)

[0344] 在0.050 mL去离子水中0.021g NaOH、0.198g NaH_2PO_4 (一水合物)、0.309g NaCl和0.112g SIF粉末(Biorelevant.com Ltd, London, U.K.)。

[0345] 进食状态模拟肠液(FeSSIF)

[0346] 在0.050 mL去离子水中0.202g NaOH、0.433g冰醋酸、0.594g NaCl和0.560g SIF粉末(Biorelevant.com Ltd, London, U.K.)。

[0347] 模拟胃液(SFG)

[0348] 在100 mL去离子水中0.200g NaCl和0.006g SIF粉末(Biorelevant.com Ltd, London, U.K.)。

[0349] HCl二盐水合物的初级多晶型物筛选

[0350] A. 温度循环

[0351] 为了有效利用材料, 从溶剂溶解度筛选中回收的样品也用于初级多晶型物筛选。如果在溶剂溶解度筛选期间获得悬浮液, 则将混合物直接用于多晶型物筛选, 而如果获得

溶液,则添加更多的固体材料以获得浆料。然后将悬浮液在环境温度(约22℃)和40℃之间以4小时循环进行温度循环约3或4天(4小时后的冷却/加热速率为约1℃/分钟)。过滤混合物,并在分析之前使回收的固体在环境条件下干燥,而保留母液用于进一步研究。

[0352] B. 2℃ ~ -18℃急冷

[0353] 通过将HCl二盐的饱和溶液置于24种选择的溶剂体系的每一种中,在约2℃下进行急冷研究,如果72小时后没有回收固体材料,将非水溶液置于-18℃环境中至少72小时。然后回收任何固体材料并通过XRPD和PLM分析。

[0354] C. 慢速蒸发

[0355] 缓慢蒸发研究是通过使饱和HCl二盐溶液在环境温度(约22℃)和压力下蒸发来进行的。然后回收任何固体材料并通过XRPD和PLM分析。

[0356] D. 在环境和2℃下加入反溶剂

[0357] 通过将选择的反溶剂(丙酮或乙醇)加入到HCl二盐在24种选择的溶剂体系的每一种中的饱和溶液中,在环境温度(约22℃)下进行反溶剂加入研究。继续加入反溶剂,直到不再有沉淀或直到不能加入反溶剂。还在低温(2℃)下对从急冷实验回收的不产生任何固体的饱和溶液进行了反溶剂加入研究。回收任何固体材料,并通过PLM和XRPD快速分析,以防止形式变化。

[0358] E. HCl二盐水合物形式2的按比例增加

[0359] 将约0.6 mL丙酮/水(20%水)混合物加入到约450 mg HCl二盐(形式1)中。所得浆料在环境温度(约22℃)和40℃之间以4小时循环进行温度循环约4天。过滤固体,在干燥之前和之后进行XRPD分析。

[0360] F. HCl二盐水合物形式5的按比例增加

[0361] 将约20 mL甲醇加入到约450 mg HCl二盐(形式1)中。将得到的悬浮液在50℃下搅拌约3小时,过滤得到的溶液,并使其在环境温度(约22℃)下蒸发。将蒸发得到的凝胶/固体混合物真空干燥,并与约0.1 mL甲醇混合。所得浆料在环境温度(约22℃)和40℃之间以4小时循环进行温度循环约一天。过滤回收的固体,并在干燥之前和之后通过XRPD分析进行分析。

[0362] HCl单盐(形式1)的全物理表征

[0363] HPLC分析表明纯度为98.8%。

[0364] 当与游离碱比较时,在高场通过¹H-NMR分析观察到峰位移,表明盐形成。在光谱中也观察到痕量IPA。

[0365] 通过IC分析观察到API和氯反荷离子之间的比例为1:1,表明形成了单盐。

[0366] TG/DT分析显示在180℃以下有0.2%的少量重量损失,接着有约0.5%的另一少量重量损失,这对应于DT迹线在184℃开始时观察到的吸热,在190℃以上开始降解。

[0367] KF分析显示水含量为约0.15%。

[0368] DSC分析显示在开始180℃时有大的吸热,这很可能对应于熔化。

[0369] DVS分析表明该材料在70% RH以上是非常吸湿的。吸附循环表明,直到60% RH(水吸收约0.27%)质量没有明显增加。在60%和70% RH之间观察到稳定的质量增加(在70% RH下水吸收2.55%),在70%和90% RH之间观察到急剧的质量增加(在90% RH下水吸收68.57%)。解吸循环表明在90%和50%之间质量稳定下降54.25%,在10%和0%之间质量再下降6.10%。在0%

RH下观察到7.3%的滞后。该材料在高RH下潮解。

[0370] DVS后XRPD分析显示该材料与以前对于HCl单盐观察到的任何形式都不一致。这一发现支持了观察到材料在分析过程中潮解,然后在干燥时重结晶为新形式。

[0371] 稳定性研究(1周)

[0372] HCl盐的稳定性研究的结果和观察报告在下表中。

[0373] 在通过HPLC分析进行的稳定性研究期间,没有观察到纯度的显著损失。

[0374] XRPD分析表明,在环境温度和80°C下,在1周的稳定性研究期间,材料保持其多晶型物形式。在40°C/75% RH下,在1周期间材料潮解,这与DVS分析一致。在稳定性研究中也观察到结晶度的少量损失。

[0375] 1周的结果和观察

[0376] HCl单盐的稳定性研究

研究	观察	HPLC 纯度	条件	观察	HPLC 纯度
	T = 0			T = 一周	
[0377] 1	白色固体	98.8%	环境	白色固体	98.6%
2	白色固体	98.8%	40°C/75% RH	澄清液体	99.4%
3	白色固体	98.8%	80°C	灰白色固体	99.5%

[0378] HCl单盐的溶剂溶解度筛选

[0379] HCl单盐的溶剂溶解度筛选的结果报告在下表中。筛选表明HCl单盐在大多数选择的溶剂体系中溶解度差。然而,在甲醇、2-丙醇:水(10%),丙酮:水(20%)和水中观察到非常高的溶解度,并且在二甲亚砜中观察到高溶解度。对于二甲基乙酰胺、乙醇和丙酮:水(5%)也观察到一些溶解度。

[0380] 单HCl-溶解度筛选结果

<u>溶剂</u>	<u>40℃下溶解度 (mg/mL)</u>
丙酮	<10
乙腈	<10
2-丁醇	<10
环己烷	<10
1,2-二氯乙烯	<10
二甲基乙酰胺	约10
二甲基亚砷	约105
乙醇	约20
乙酸乙酯	<10
庚烷	<10
乙酸异丙酯	<10
[0381] 甲醇	>200
乙酸甲酯	<10
甲基乙基酮	<10
甲基异丁基酮	<10
2-MeTHF	<10
2-丙醇	<10
2-丙醇:水 (10%)	>200
叔丁基甲基醚	<10
四氢呋喃	<10
甲苯	<10
丙酮:水 (5%)	约20
丙酮:水 (20%)	>200
水	>200

[0382] HCl二盐水合物,形式1的物理表征

[0383] XRPD衍射图表明该材料与获得的二盐一致。

- [0384] PLM分析显示,在交叉的极性之间,材料是双折射的,具有块状形态。
- [0385] HPLC分析显示纯度为99.1%。
- [0386] ^1H -NMR分析表明,与输入材料相比,在高场处的峰移表示盐的形成。在光谱中还观察到少量溶剂(2-丙醇)。此外,该光谱与所接受的HCl二盐的分析一致。
- [0387] TG/DT分析显示三个连续的 $<200^\circ\text{C}$ 的重量损失,分别为:
- [0388] 1) 5.4%,其对应于吸热,在开始 81°C 的DT迹线中(约5.2%预期为一水合物);
- [0389] 2) 1.7%,其对应于吸热,在开始 146°C 的DT迹线中;以及
- [0390] 3) 0.6%,这对应于放热,在 170°C 峰值的DT迹线中。
- [0391] $>200^\circ\text{C}$ 观察到分解。
- [0392] 通过KF分析观察到约5.5%的水分含量,这似乎与TG分析一致。
- [0393] 通过DVS分析,该材料在50% RH以上似乎是吸湿的。
- [0394] 吸附循环表明在0%和50% RH之间约0.56%的小质量增加,在50%和80%之间的稳定质量增加(在80% RH下约3.53%的水吸收)和在80%和90%之间的急剧质量增加(在90% RH下约8.26%的水吸收)。
- [0395] 解吸循环似乎遵循与90%和70% RH之间的吸附相同的趋势,然后在70%和0%之间观察到约2.33%的稳定质量下降。
- [0396] 在整个湿度范围内观察到小的滞后。在50% RH下观察到最大滞后,其中在吸附和解吸曲线之间的水吸收差异为0.78%。观察到最终的干燥质量(在0% RH下,吸附和解吸曲线后)比初始干燥质量高0.13%。
- [0397] 通过XRPD分析,DVS后未观察到多晶型物形式的显著差异。
- [0398] HCl二盐水合物,晶型1
- [0399] 稳定性研究(1周)
- [0400] HCl二盐的稳定性研究的结果和观察报告在下表中。
- [0401] HPLC分析显示分别具有以下纯度:99.4% (环境)、99.0% ($40^\circ\text{C}/75\% \text{ RH}$) 和99.4% (80°C)。
- [0402] 通过XRPD分析,在HCl二盐,形式1的稳定性研究中没有观察到多晶型物形式的显著变化。
- [0403] 1周的结果和观察
- [0404] HCl二盐水合物-形式1的稳定性研究

[0405]	研究	观察	HPLC 纯度	条件	观察	HPLC 纯度
		T = 0			T = 一周	
	1	白色固体	99.1%	环境	白色固体	99.4%
	2	白色固体	99.1%	40°C/75% RH	白色固体	99.0%
	3	白色固体	99.1%	80°C	灰白色固体	99.4%

[0406] HC1二盐水合物,形式1的溶剂溶解度筛选

[0407] HC1二盐的溶剂溶解度筛选的结果报告在下表中。筛选表明HC1二盐在大多数选择的溶剂体系中溶解度很差,然而在二甲亚砆和水中观察到非常高的溶解度。在丙酮:水(20%)中也观察到高溶解度。在2-丙醇:水(10%)和甲醇中观察到中等溶解度。

[0408] HC1二盐水合物-形式1的溶解度筛选结果

	<u>溶剂</u>	<u>40℃下溶解度 (mg/mL)</u>
	丙酮	<10
	乙腈	<10
	2-丁醇	<10
	环己烷	<10
	1,2-二氯乙烯	<10
	二甲基乙酰胺	<10
	二甲基亚砷	>200
	乙醇	<10
	乙酸乙酯	<10
	庚烷	<10
	乙酸异丙酯	<10
[0409]	甲醇	约25
	乙酸甲酯	<10
	甲基乙基酮	<10
	甲基异丁基酮	<10
	2-MeTHF	<10
	2-丙醇	<10
	2-丙醇:水 (10%)	约25
	叔丁基甲基醚	<10
	四氢呋喃	<10
	甲苯	<10
	丙酮:水 (5%)	<10
	丙酮:水 (20%)	约85
	水	>200
[0410]	HCl二盐水合物,形式1的初级多晶型物筛选,	
[0411]	HCl二盐的初级多晶型物筛选的结果总结如下,其中将形式1晶体在上述溶剂中进	

行温度循环,在含有HCl二盐时蒸发溶剂,将溶剂-HCl二盐组合物流急冷至2℃或急冷至-18℃,在环境温度下加入反溶剂并在2℃下加入。

[0412] 鉴定了五种晶型以及由除含有添加的水和二甲基乙酰胺的那些溶剂之外的所有溶剂骤冷至2℃得到的无定形形式。

[0413] 总共观察到五种多晶型物晶型:

[0414] 形式1 (水合物) -输入材料和从大量研究中观察的;

[0415] 形式2 (水合物);

[0416] 形式2 (纯相) -在丙酮:水 (20%) 中的温度循环;

[0417] 形式2 (混合物) -在乙腈、丙酮:水 (10%) 和2-丙醇:水 (10%) 中的温度循环;

[0418] 形式3 (溶剂化物) -在DMA中的温度循环;

[0419] 形式4-在庚烷和甲苯中缓慢蒸发;

[0420] 形式5 (水合物);

[0421] 形式5 (纯相) -在甲醇中蒸发;

[0422] 形式5 (混合物) -在DMSO、2-丙醇和丙酮:水 (5%) 中蒸发,在水中急冷,在水中加入反溶剂。

[0423] 形式1、2和5似乎具有最高水平的结晶度,并被选择用于第二多晶型物筛选。

[0424] 形式1、形式2和形式5的多晶型物稳定性研究

[0425] 将每种约20 mg的形式1、形式2和形式5二-HCl盐中的两种混合在一起,并用所选溶剂体系悬浮,得到浆料。然后将所得悬浮液各自在不同温度下搅拌约3天。下表中列出了包含研究细节的列表。过滤回收的固体并通过XRPD分析来分析以阐明回收的主要多晶型物形式。

[0426] 表 多晶型物稳定性研究

	形式	溶剂	溶剂 (μL)	温度
	1 + 2	甲醇	100	环境*
	1 + 2	IPA/水 (10%)	100	环境*
	1 + 2	环己烷	300	环境*
	1 + 5	甲醇	80	环境*
	1 + 5	IPA/水 (10%)	80	环境*
	1 + 5	环己烷	200	环境*
	2 + 5	甲醇	60	环境*
	2 + 5	IPA/水 (10%)	60	环境*
	2 + 5	环己烷	200	环境*
[0427]	1 + 2	甲醇	60	60°C
	1 + 2	IPA/水 (10%)	60	60°C
	1 + 2	环己烷	200	60°C
	1 + 5	甲醇	60	60°C
	1 + 5	IPA/水 (10%)	60	60°C
	1 + 5	环己烷	200	60°C
	2 + 5	甲醇	60	60°C
	2 + 5	IPA/水 (10%)	60	60°C
	2 + 5	环己烷	200	60°C

* 环境 = 约22°C

[0428] 形式1、形式2和形式5的多晶型物稳定性研究

	<u>形式</u>	<u>溶剂</u>	<u>T°C</u>	<u>观察</u>
	1 + 2	甲醇	RT*	形式 2 (Tr [#] 形式 1)
	1 + 2	IPA/水 (10%)	RT	形式 2
	1 + 2	环己烷	RT	形式 1 + 形式 2
	1 + 5	甲醇	RT	形式 5
	1 + 5	IPA/水 (10%)	RT	形式 2
	1 + 5	环己烷	RT	形式 1 (Tr 形式 5)
	2 + 5	甲醇	RT	形式 5 (Tr 形式 2)
	2 + 5	IPA/水 (10%)	RT	形式 5 (Tr 形式 2)
[0429]	2 + 5	环己烷	RT	形式 5
	1 + 2	甲醇	60°C	形式 5 (额外峰)
	1 + 2	IPA/水 (10%)	60°C	形式 2
	1 + 2	环己烷	60°C	形式 1 (Tr 形式 2)
	1 + 5	甲醇	60°C	形式 5 (额外峰)
	1 + 5	IPA/水 (10%)	60°C	形式 5
	1 + 5	环己烷	60°C	形式 1 (Tr 形式 5)
	2 + 5	甲醇	60°C	形式 5 (额外峰)
	2 + 5	IPA/水 (10%)	60°C	形式 5 (额外峰)
	2 + 5	环己烷	60°C	形式 5 (部分结晶)

[0430] 使用水作为溶剂进行了一些研究,该化合物在水中是相当可溶的。如果得到澄清溶液,则通过蒸发溶剂或缓慢冷却形成形式1。如果没有加入足够的水,因此浆料不能搅拌,则没有观察到转化成另一种多晶型物。

[0431] 当加入一定量的水以获得良好的可搅拌悬浮液时,发现为形式2。冷却或蒸发该悬浮液得到良好的晶型2。为了获得该悬浮液,仅需要加入0.8体积的水,0.7体积得到稠的糊状物,而1.0体积得到澄清的溶液。其它水混溶性溶剂如异丙醇 (IPA) 可与水混合以拓宽溶剂至固体的有用范围以提供形式2多晶型物。

[0432] 按比例增加的形式2 (10g)

[0433] 通过HPLC,以10g规模成功地以99.4%的纯度按比例增加再现了形式2。然而,在干燥时观察到结晶度的一些损失。在在DVS分析之后没有改变多晶型物形式的水合研究期间

以及在40℃和75% RH的稳定性研究期间观察到结晶度的改善,这可能是由于晶格中的水吸收。

[0434] 在0%和50% RH之间,该材料表现出比形式1更低的吸湿性,但通过>50% RH DVS分析,其吸湿性大于形式1:通过DVS分析,在50% RH下观察到约0.2%的水吸收,在90% RH下观察到24.9% (在50% RH下观察到形式1约0.6%,在80% RH下观察到8.3%)。

[0435] 还发现形式2比形式1对更高的温度更敏感;在80℃下进行1周稳定性研究后,通过HPLC分析观察到颜色变化(白色至灰白色/橙色)和约95.5%的纯度。

[0436] XRPD分析表明,从按比例增加获得的形式2看起来与最初看到的结果一致。然而,在干燥时观察到结晶度的损失,这可能是由于从晶格中部分除去水。

[0437] PLM分析显示了板状/车床状形态。

[0438] TG/DT分析显示两个连续的重量损失分别为:0.7%,其对应于在开始70.5℃的DT迹线中的吸热,和4.8% (约5.2%预期为一水合物),其对应于在128℃时DT迹线中的吸热。

[0439] KF分析显示水含量为约6.1%。

[0440] DSC分析显示在开始76.9℃时有小的吸热,可能是由于未结合的溶剂(IPA或/和丙酮),随后在144.9℃有大而宽的吸热,可能是由于失水,随后在164.6℃放热。

[0441] 通过DVS分析,该材料在50% RH以上似乎是吸湿的。

[0442] 吸附循环表明在0%和50% RH之间没有显著的质量增加(在50% RH下水吸收约0.2%),在50%和80% RH之间观察到稳定的质量增加(在80% RH下水吸收约9.9%)和在80%和90% RH之间的急剧质量增加(在90% RH下水吸收约24.9%)。

[0443] 在90%和70%之间,解吸循环看起来遵循与吸附循环相同的趋势,然后在70%和0%之间观察到6.77%的质量逐渐降低。

[0444] 在0% RH下,解吸时观察到约0.4% RH的小滞后(即,水分保留)。

[0445] DVS后XRPD分析显示与干输入材料相比结晶度增加,这可能是由于水重新引入晶格中和随后一些无定形成分结晶。

[0446] HPLC分析观察到纯度为99.4%。

[0447] IC分析显示API:盐酸的比例为约1:2,如预期为HCl二盐。

[0448] 形式2的¹H-NMR光谱显示了与形式1相比的一些额外的峰,特别是在δ:8.91处的多重峰,在δ:8.14处的宽单峰,在δ:4.35、3.61和2.84处的三个二重峰。

[0449] 获得FT-IR分析作为参考。

[0450] 稳定性研究(1周)

[0451] HPLC分析显示以下纯度:99.5% (环境)、99.8% (40℃/75% RH) 和95.5% (80℃)。在80℃下储存的样品也观察到颜色变化(白色至灰白色/橙色),这与较低的纯度(95.5%)一致。颜色变化和纯度损失这两个观察表明,与形式1相比,形式2对升高的温度更敏感,尽管形式2在环境温度下看起来更稳定。

[0452] XRPD分析没有显示在HCl二盐水合物形式2的稳定性研究期间,在环境和80℃两者下多晶型物形式的显著变化。然而,在40℃/75% RH下观察到结晶度的增加(可能是由于晶格中的水吸收和随后一些无定形成分的结晶)。

[0453] 1周的结果和观察

[0454] HCl二盐的稳定性研究

[0455]

研究	观察	HPLC 纯度	条件	观察	HPLC 纯度
	T = 0			T = 一周	
1	白色固体	99.4%	环境	白色固体	99.5%
2	白色固体	99.4%	40°C/75% RH	白色固体	99.8%
3	白色固体	99.4%	80°C	橙色固体	95.5%

[0456] 水合研究

[0457] HCl二盐 (形式2) 的水合研究的结果和观察报告在下表中。

[0458] XRPD分析表明,在各种IPA /水混合物中搅拌24小时后没有发生形式变化,这表明没有更高的水合物形成。与干燥的输入材料相比,观察到结晶度的改善,这可能是由于晶格中的水吸收。

[0459] HCl二盐水合物 (形式2) 的水合研究的结果和观察

[0460]	研究	水 %	水活度 (约)	IPA/水总体积 (mL)	观察
	1	40	0.9	20	白色悬浮液
	2	10	0.7	60	白色悬浮液
	3	5	0.5	100	白色悬浮液

[0461] 冠词“一”和“一个”在本文中用于指一个或多于一个 (即,至少一个) 的冠词的语法对象。例如,“一个元件”是指一个元件或多于一个元件。

[0462] 前面的描述和实例旨在说明而不是限制。在本发明的精神和范围内的其它变化也是可能的,并且其自身对于本领域技术人员来说是容易呈现的。

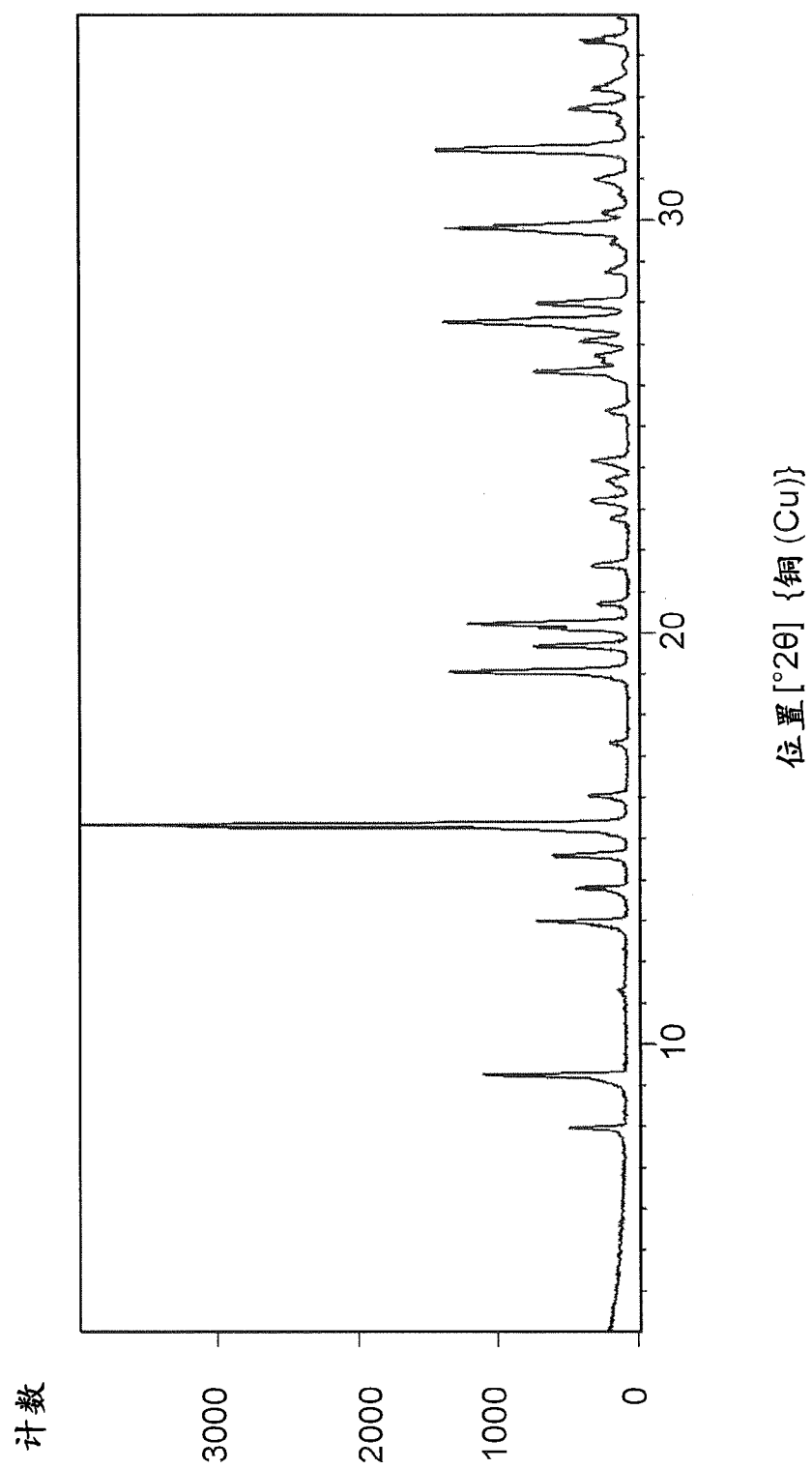


图 1

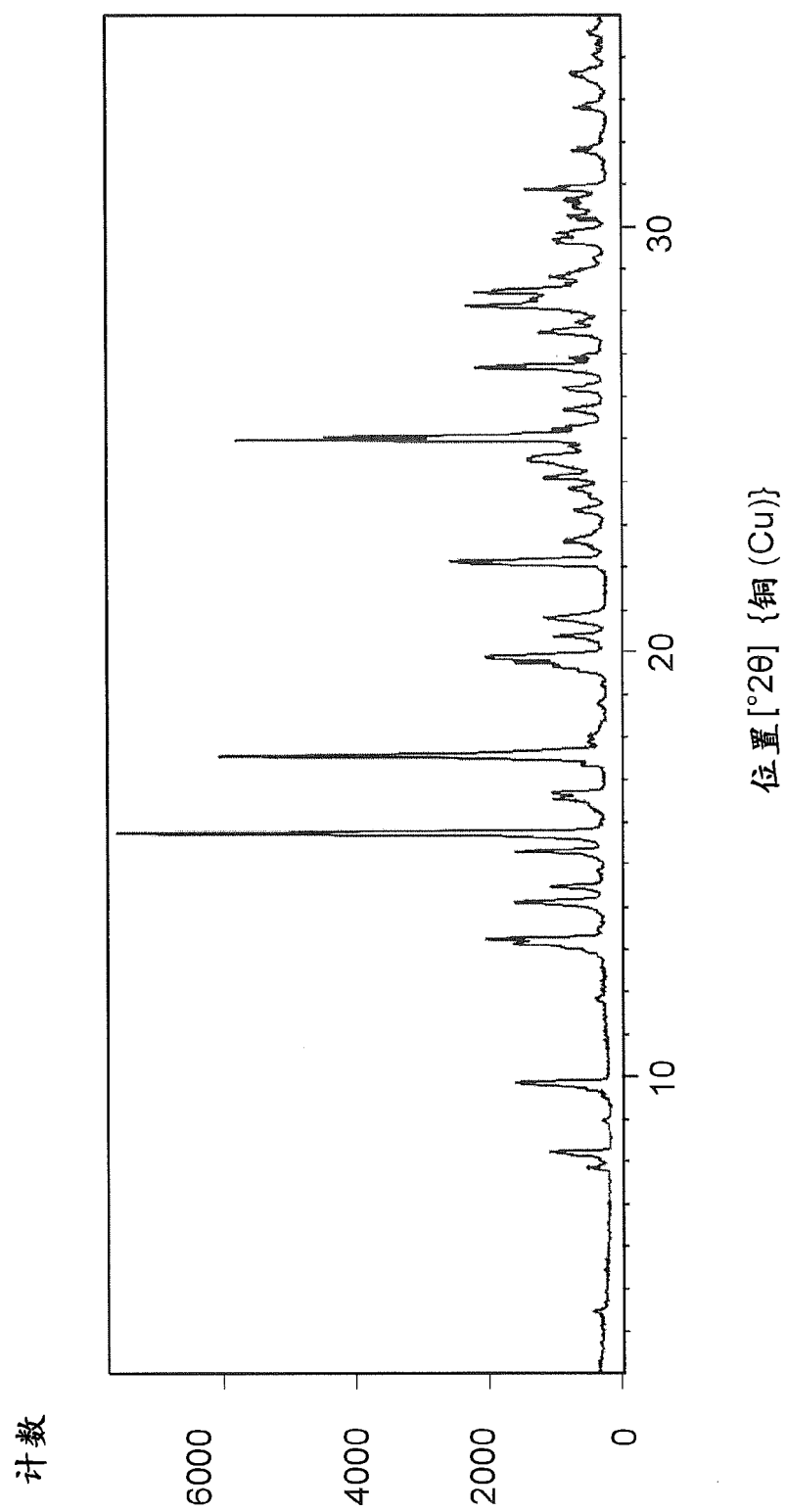


图 2

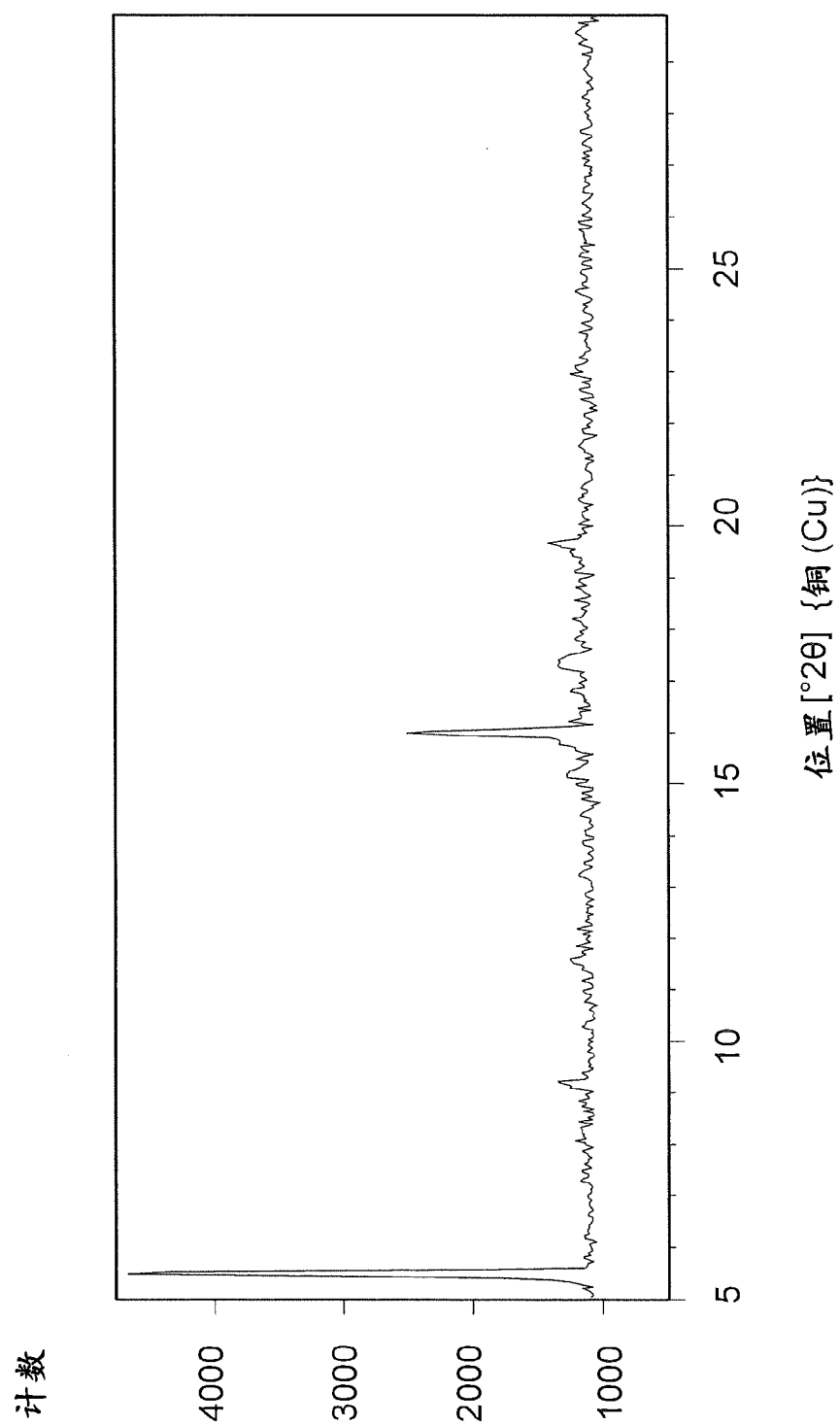


图 3

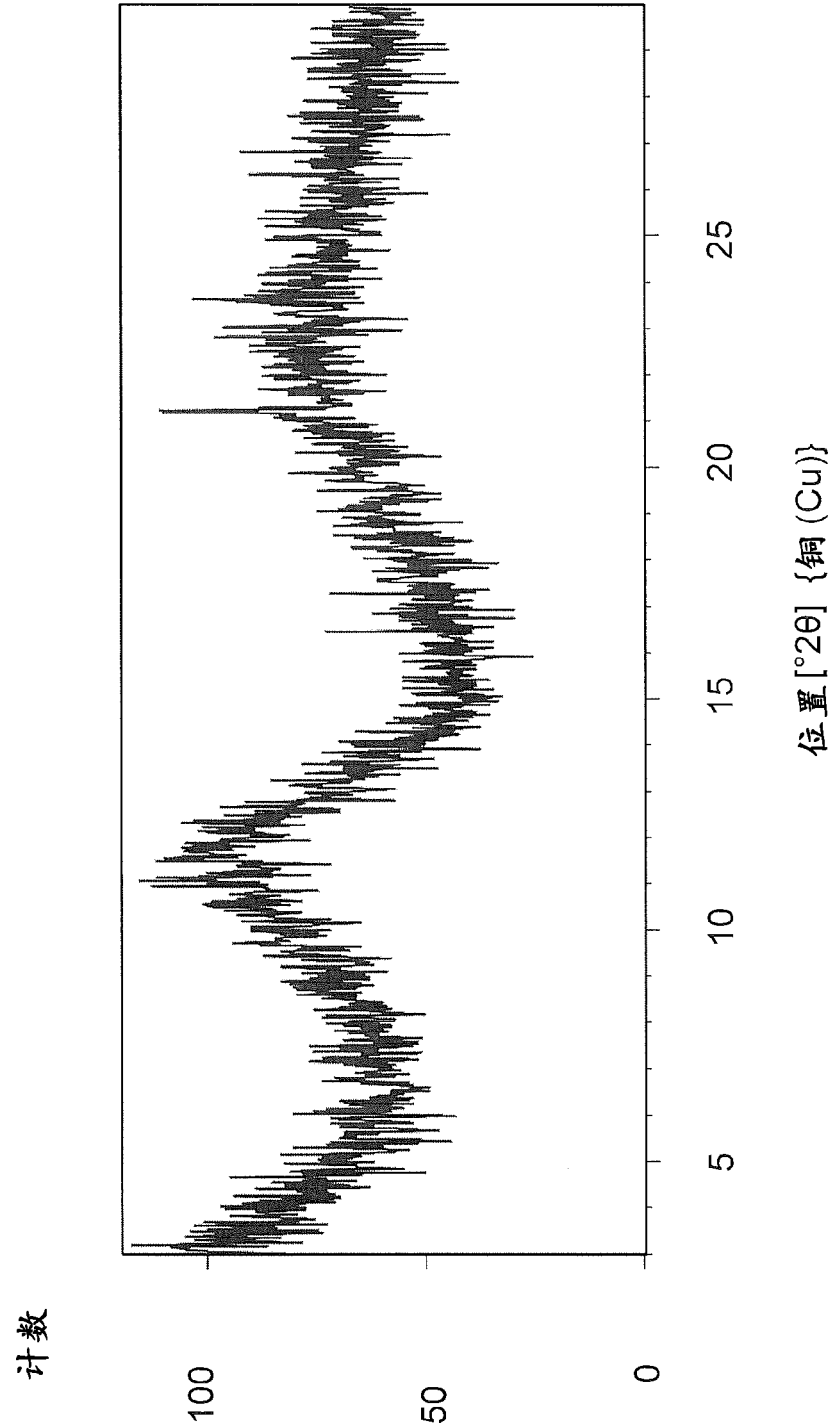


图 4

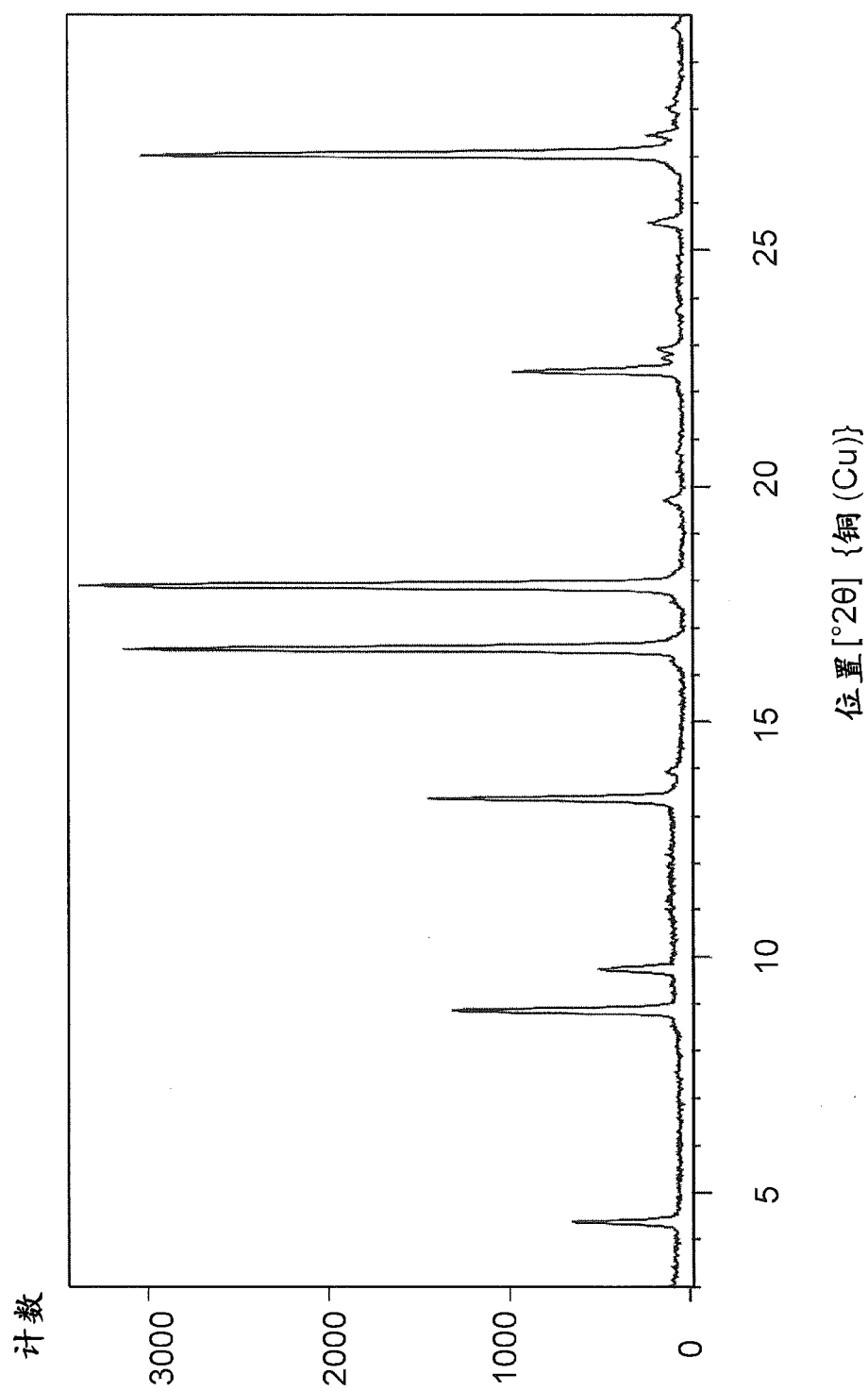


图 5

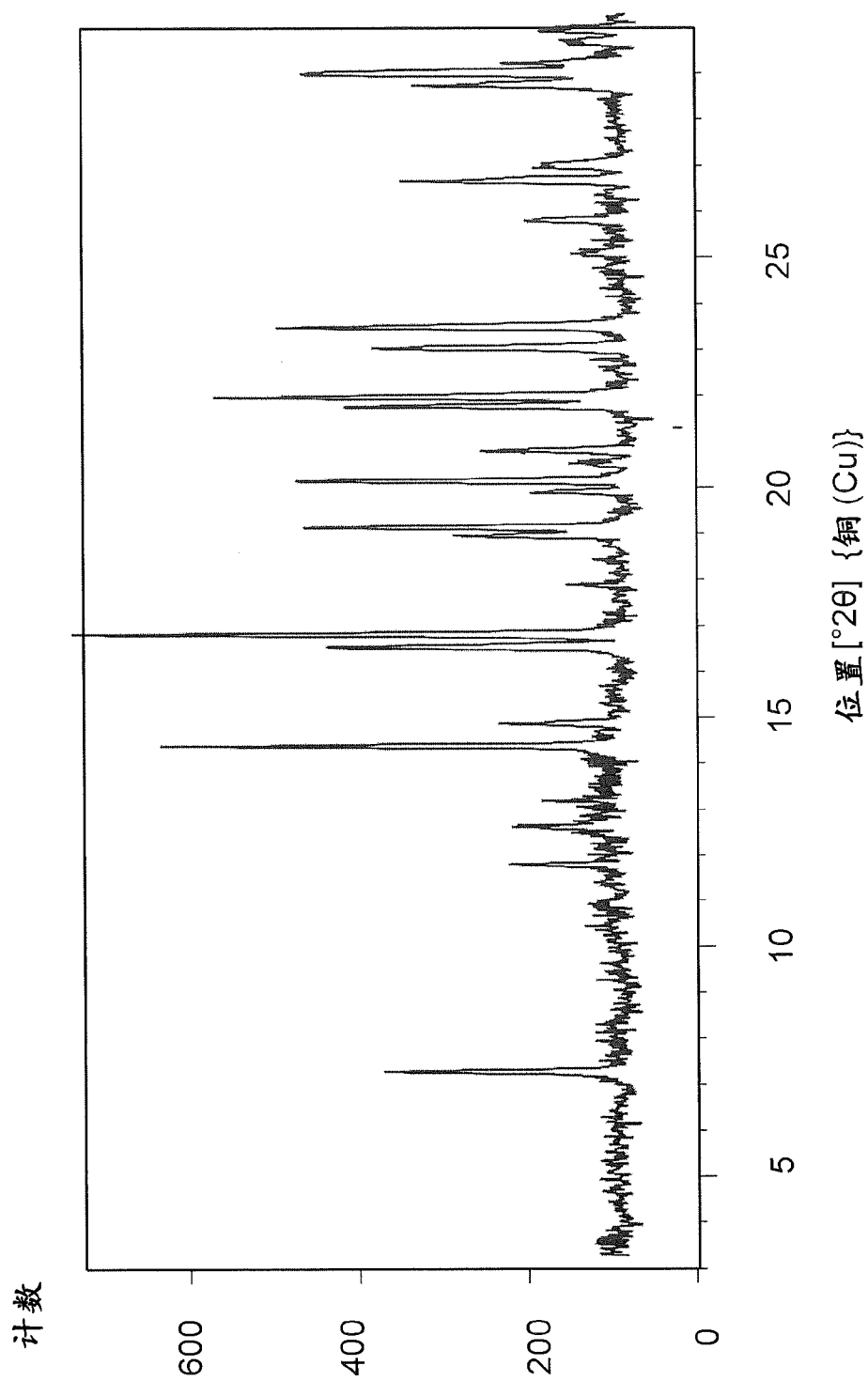


图 6

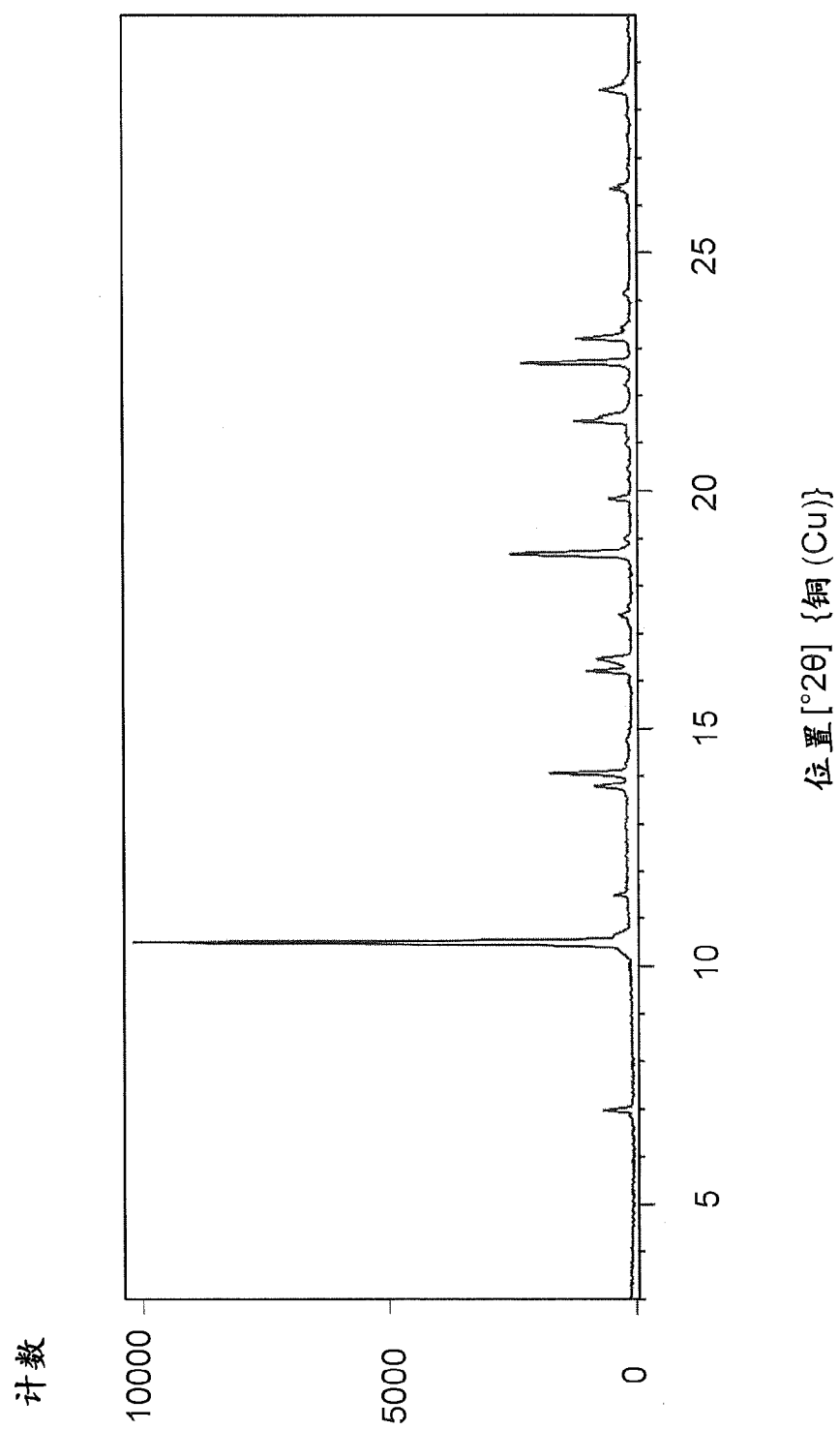


图 7

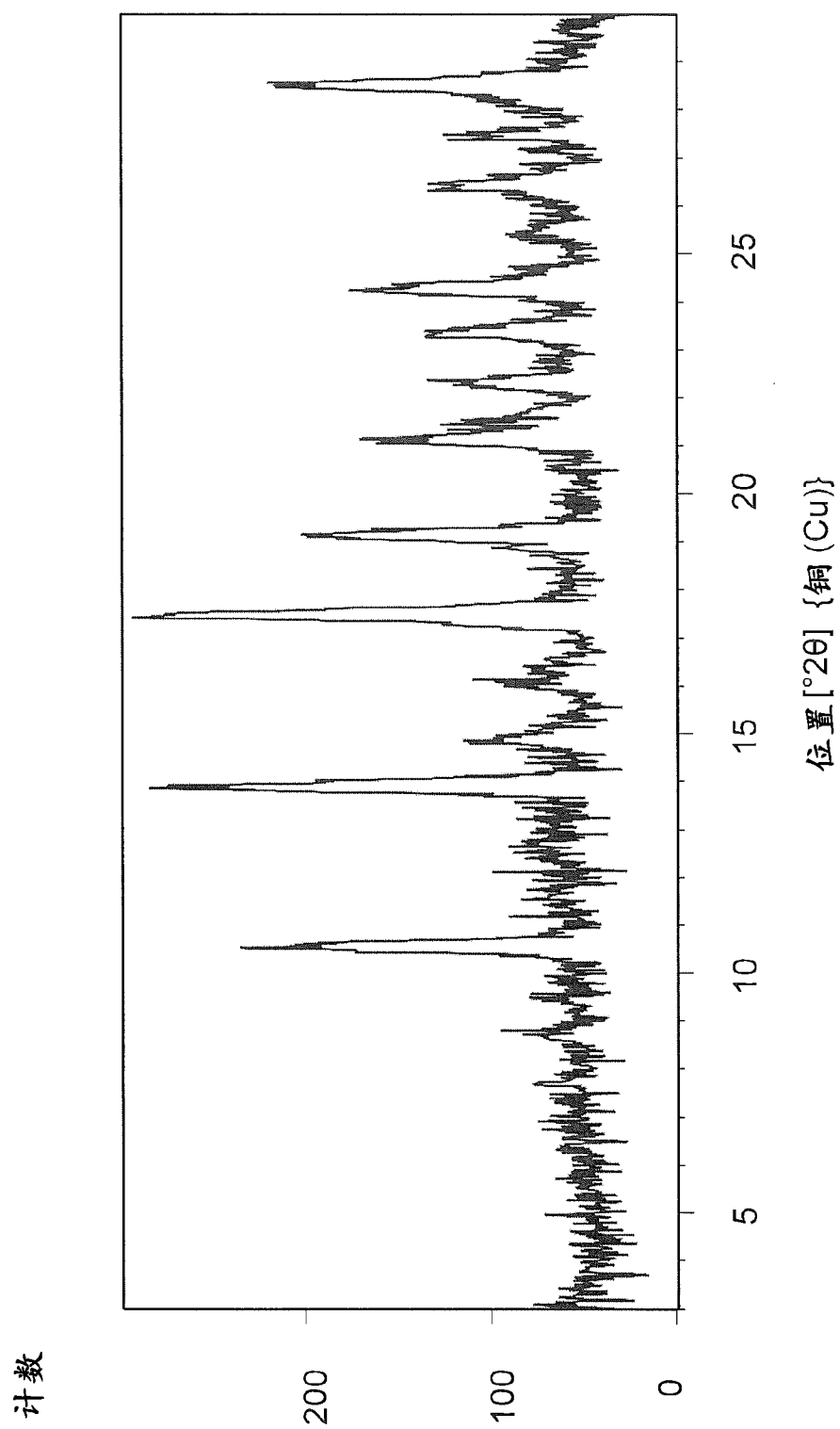


图 8

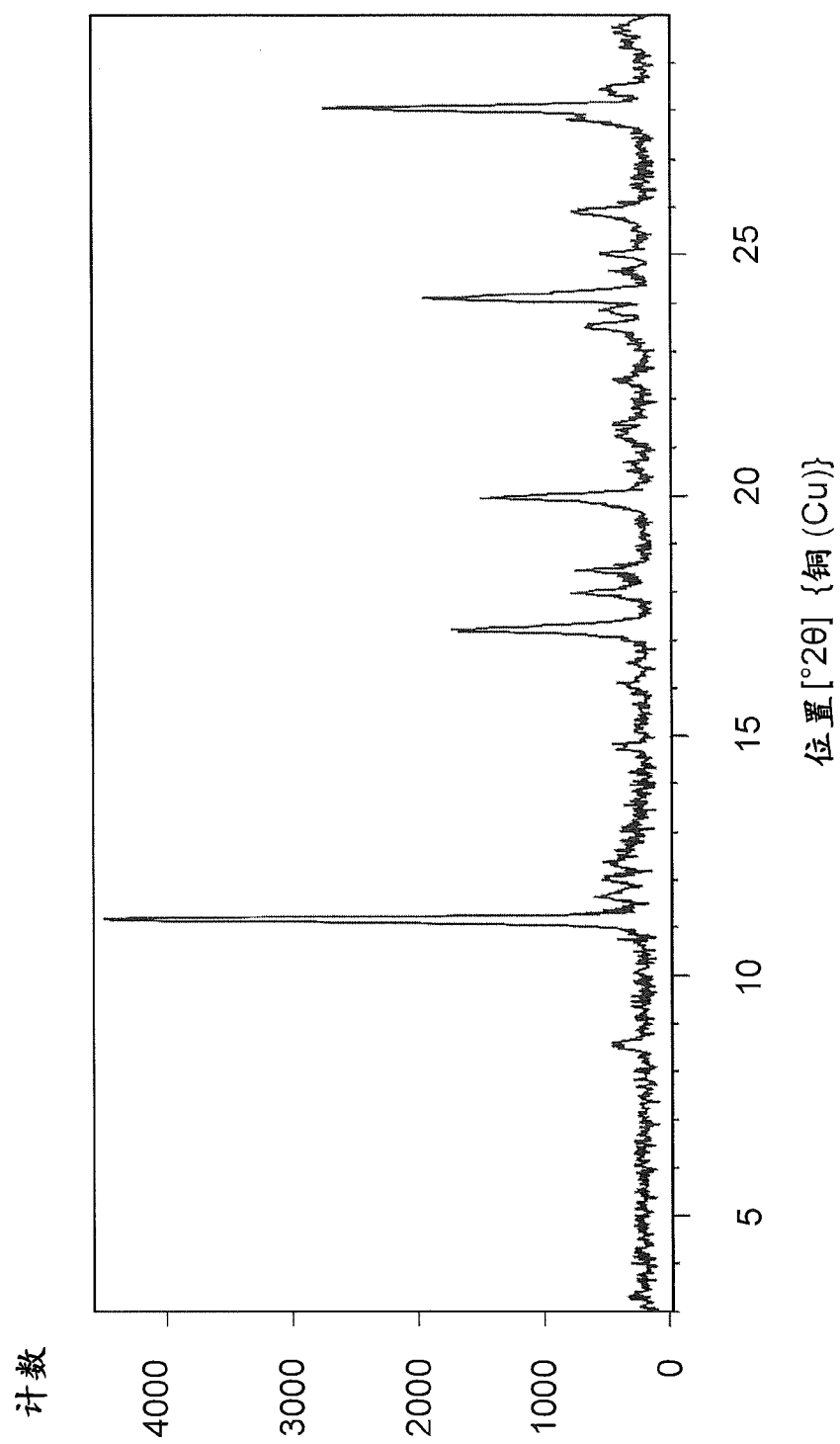


图 9

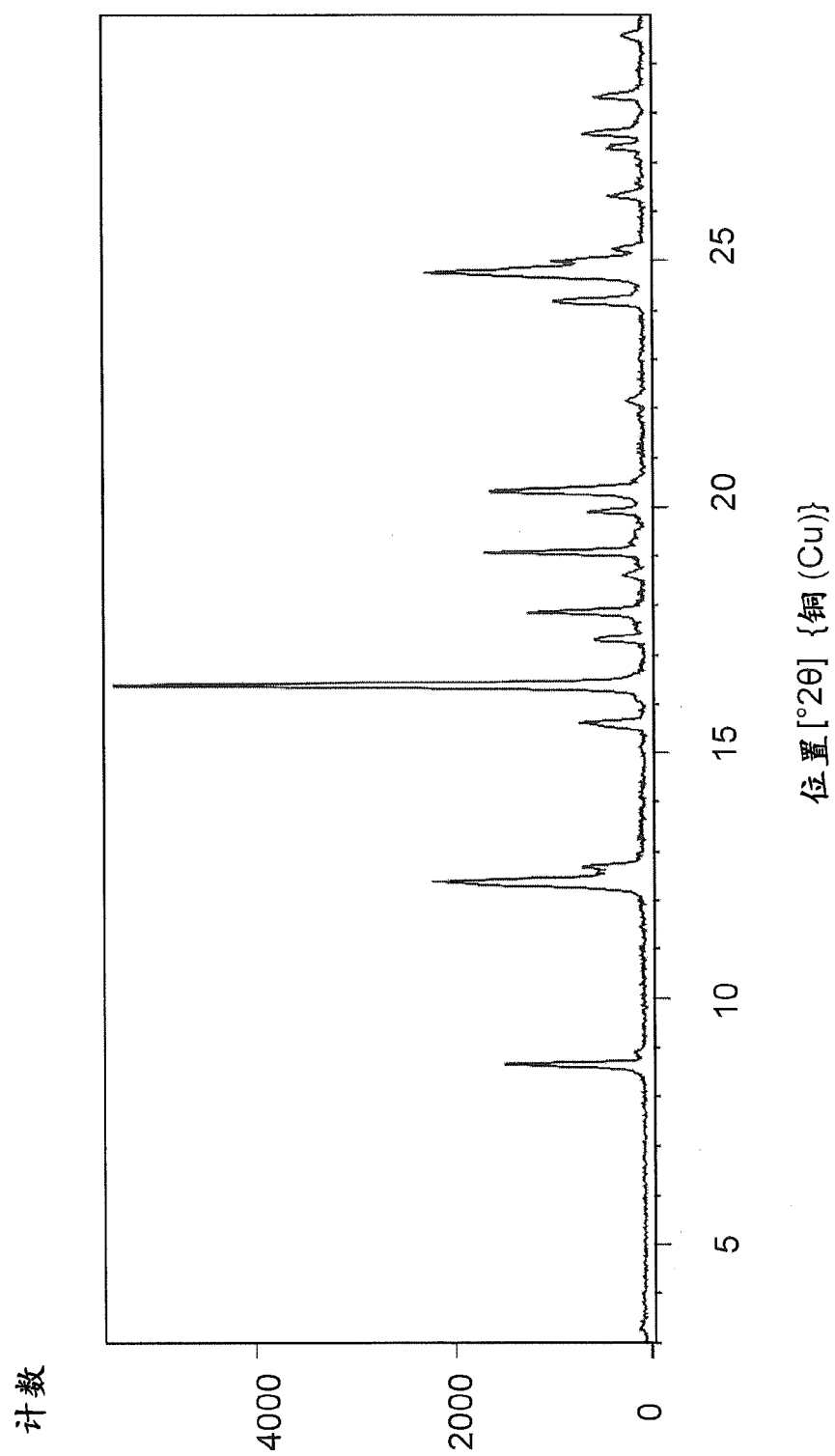


图 10

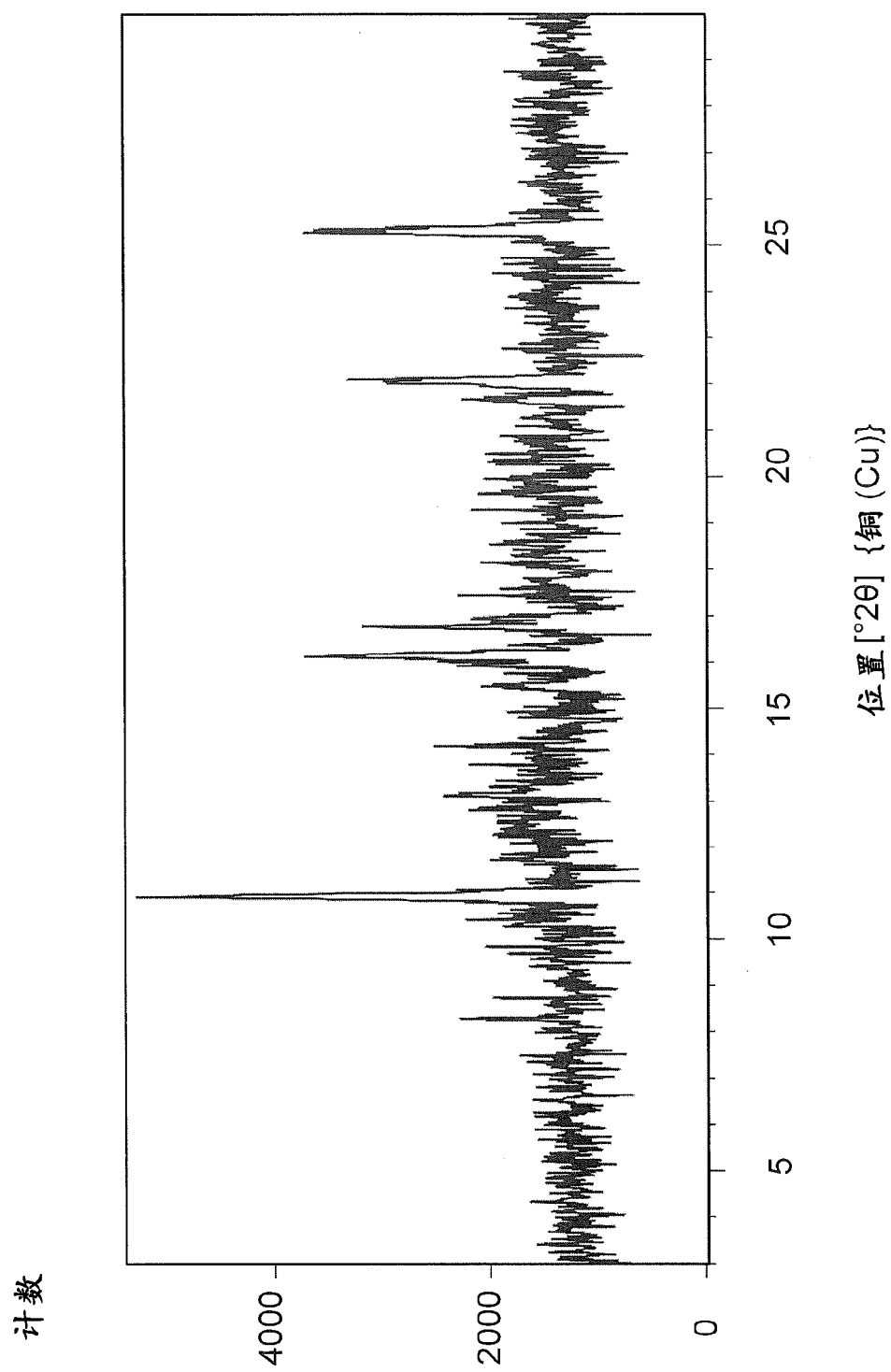


图 11

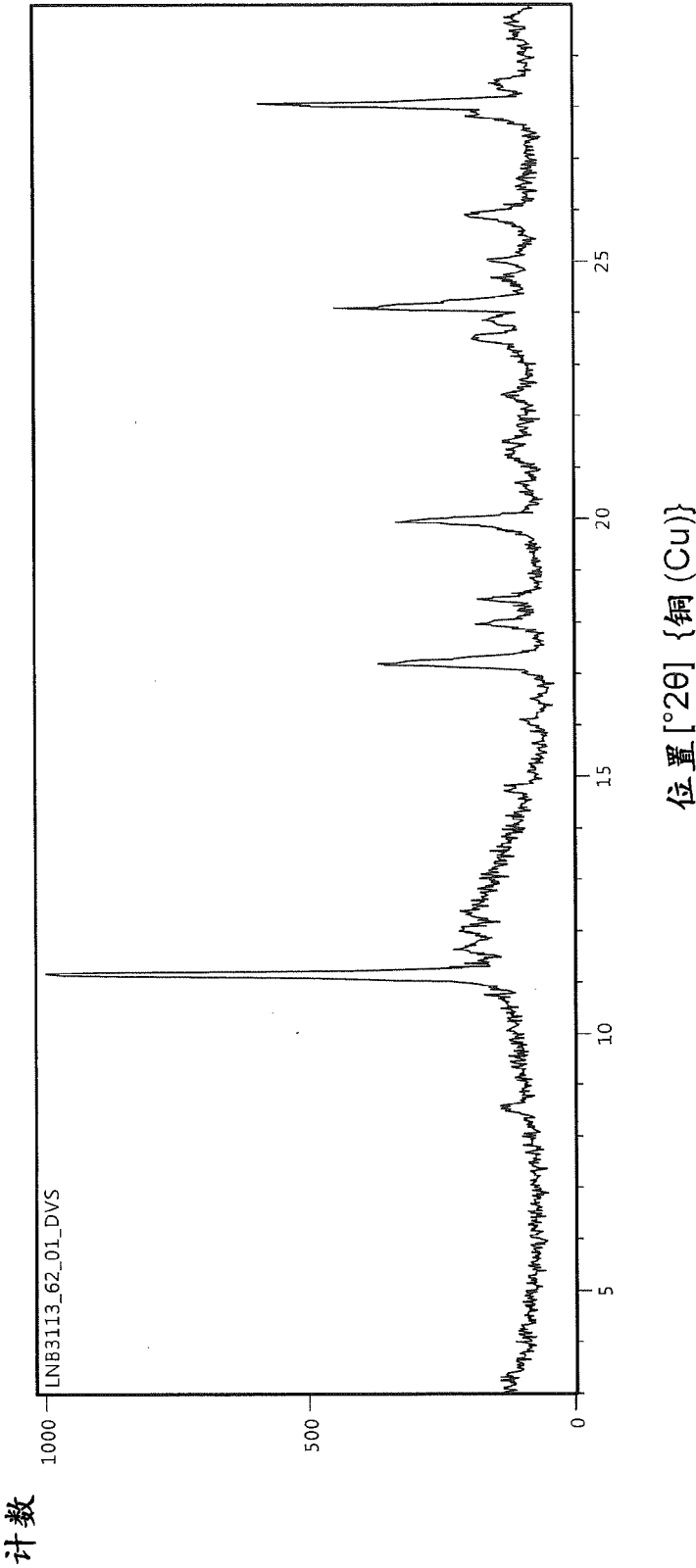


图 12