



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114466652 A

(43) 申请公布日 2022. 05. 10

(21) 申请号 202080066933.4

(22) 申请日 2020.09.23

(30) 优先权数据

62/904,339 2019.09.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/058861 2020.09.23

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/059142 EN 2021.04.01

(71) 申请人 加利梅迪克斯治疗公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 约瑟夫·雷帕希 安德拉斯·绍博

马库斯·亨里奇

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 卓晓曦 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

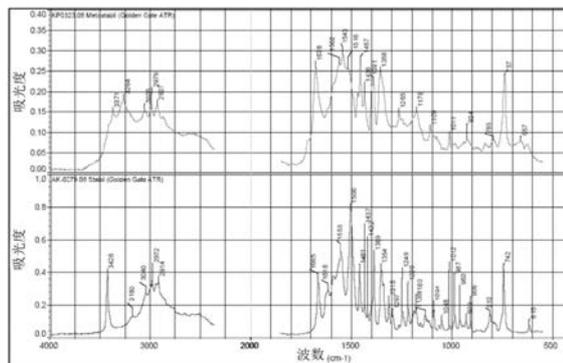
权利要求书5页 说明书31页 附图11页

(54) 发明名称

(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的新型多晶型物晶型及其用途

(57) 摘要

本发明涉及化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的新型多晶型物晶型、所述化合物的新型多晶型物晶型的制备方法及其用于制备所述化合物的其他多晶型物晶型的用途。本发明还涉及包含所述化合物的新型多晶型物晶型和药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。



1. (R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II,其特征在于X射线粉末衍射图谱在 $5.87(15.067)$ 、 $11.91(7.432)$ 、 $17.99(4.931)$ 、 $30.35(2.945)$ 的 $^{\circ}2\theta$ (d值 \AA)角度处显示峰。

2. 根据权利要求1所述的晶型II,其表现出如图1中所示的FT-IR光谱。

3. 根据权利要求1所述的晶型II,其表现出如图2中所示的X射线粉末衍射图谱。

4. (R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II,其特征在于单晶X射线衍射图谱具有正交晶系和 $P2_12_12_1$ 的空间群。

5. 根据权利要求4所述的晶型II,其中所述正交晶系的尺寸为 $a=6.1316(2)\text{\AA}$; $b=9.1342(2)\text{\AA}$;和 $c=25.9213(7)\text{\AA}$ 。

6. 一种用于制备根据权利要求1所述的(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II的方法,包括:

(a) 将(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I与水性HCl混合以提供化合物的溶液;

(b) 将所述溶液冷却至约 $0-5^{\circ}\text{C}$,然后用碱将所述溶液的pH值调节至约5.6;

(c) 在约 $0-5^{\circ}\text{C}$ 搅拌所述溶液直至沉淀完成;和

(d) 分离所得的沉淀物以得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中步骤(a)的所述水性HCl具有约3M至约6M的浓度。

8. 根据权利要求6所述的方法,其中步骤(a)的所述水性HCl具有约5M至约6M的浓度。

9. 根据权利要求6所述的方法,其中步骤(a)的所述水性HCl具有约3.0至约3.5的pH值。

10. 根据权利要求6所述的方法,其中步骤(a)的所述水性HCl具有约3.0的pH值。

11. 根据权利要求6所述的方法,其中步骤(a)的所述化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸和所述水性HCl的量的比例为约1:3(w/w)。

12. 根据权利要求6所述的方法,其中步骤(a)的所述混合在室温下进行。

13. 根据权利要求6所述的方法,其中步骤(b)的所述碱是NaOH溶液。

14. 根据权利要求13的方法,其中所述NaOH溶液是20%的NaOH水溶液。

15. 根据权利要求6所述的方法,其中在将温度保持在约 $0-5^{\circ}\text{C}$ 的同时调节步骤(b)的所述溶液的pH。

16. 根据权利要求6所述的方法,其中将步骤(c)的所述溶液搅拌过夜。

17. 根据权利要求6所述的方法,其中步骤(d)的所得沉淀物通过在预冷漏斗上过滤而分离。

18. 根据权利要求6所述的方法,还包括在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 通过干燥剂干燥分离的沉淀物的步骤。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述干燥剂是 P_2O_5 。

20. 根据权利要求6所述的方法,其中所述化合物的晶型I的特征在于X射线粉末衍射图谱在 $6.75(13.095)$ 、 $10.19(8.678)$ 、 $11.76(7.524)$ 、 $13.56(6.531)$ 、 $17.68(5.017)$ 、 $18.63(4.764)$ 、 $20.15(4.407)$ 、 $22.08(4.026)$ 的 $^{\circ}2\theta$ (d值 \AA)角处显示峰。

21. 通过根据权利要求6-20中任一项所述的方法制备的(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II。

22. 一种制备化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的超纯晶型I的方法,其特征在于X射线粉末衍射图谱在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)的 2θ (d值 Å)角度处显示峰,其中通过IPC-HPLC,所述化合物的超纯晶型I的纯度为约99.70面积%至约99.999面积%,所述方法包括

- (a) 将所述化合物的晶型II与水混合以制备所述化合物的晶型II的溶液;
- (b) 将所述晶型II的溶液加热至约30-35°C并冷却至室温以产生沉淀物;和
- (c) 分离并洗涤所述沉淀物以得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的超纯晶型I;

其中通过IPC-HPLC,所述化合物的所述超纯晶型I的纯度为约99.70面积%至约99.999面积%。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中步骤(b)的所述加热持续约2小时。

24. 根据权利要求22所述的方法,还包括在所述洗涤步骤(c)之后在约45-50°C干燥的步骤。

25. 一种制备(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的超纯晶型I的方法,其特征在于X射线粉末衍射图谱在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)的 2θ (d值 Å)角度处显示峰,其中通过IPC-HPLC,所述化合物的所述超纯晶型I具有约99.70面积%至约99.999面积%的纯度,所述方法包括:

- (a) 将化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl混合以提供所述化合物的溶液;
- (b) 将所述溶液冷却至约5-10°C,然后用碱将所述溶液的pH值调节至约5.6;
- (c) 在约0-5°C搅拌所述溶液直至沉淀完成;
- (d) 分离所得的沉淀物以得到所述化合物的晶型II;
- (e) 将步骤(d)的所述化合物的晶型II与水混合以制备化合物的晶型II的溶液;
- (f) 将步骤(e)的所述晶型II的溶液加热至约30-35°C并冷却至室温以产生沉淀物;和
- (g) 分离和洗涤所述沉淀物以得到所述化合物的超纯晶型I;其中所述洗涤步骤任选地重复两次或三次;和
- (h) 任选地重复步骤(a)至(g)。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中步骤(a)的所述混合是在室温进行的。

27. 根据权利要求25所述的方法,其中步骤(a)的所述水性HCl具有约3M至约6M的浓度。

28. 根据权利要求25所述的方法,其中步骤(a)的所述水性HCl具有约5M至约6M的浓度。

29. 根据权利要求25所述的方法,其中步骤(a)的所述水性HCl具有约3.0至约3.5的pH值。

30. 根据权利要求25所述的方法,其中步骤(a)的所述水性HCl具有约3.0的pH值。

31. 根据权利要求25所述的方法,其中步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸和所述水性HCl的量的比例为约1:3(w/w)。

32. 根据权利要求25所述的方法,其中步骤(b)的所述碱是NaOH溶液。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述NaOH溶液是20%的NaOH水溶液。

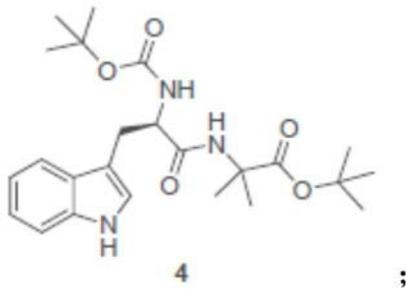
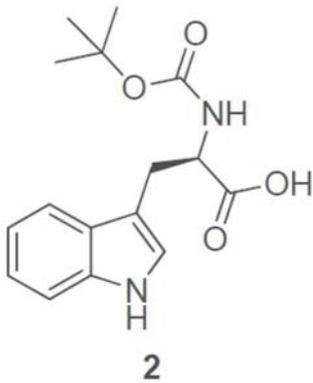
34. 根据权利要求25所述的方法, 其中将步骤(c)的所述溶液在约0-5°C搅拌过夜。

35. 根据权利要求25所述的方法, 其中步骤(f)的所述加热持续约2小时。

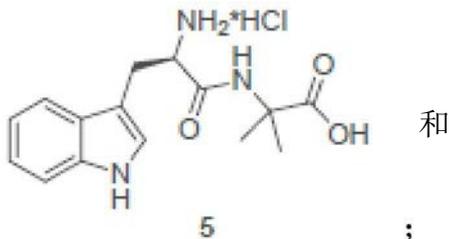
36. 根据权利要求25所述的方法, 还包括在所述洗涤步骤(g)之后在约45-50°C干燥的步骤。

37. 根据权利要求25所述的方法, 其中步骤(a)的所述化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸通过包括以下的步骤制备:

(a) 在4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物(DMTMM)存在下使化合物(2)与2-氨基异丁酸叔丁酯(3)反应以得到化合物(4):



(b) 用氯化氢气体从化合物4中除去Boc基团以得到化合物(5)



(c) 提供化合物(5)的水溶液并将所述溶液的pH调节至约5.5-5.7以得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸。

38. 根据权利要求37所述的方法, 任选地还包括通过以下纯化来自步骤(c)的所述化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的步骤:

(a) 将化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸溶解在5M HCl中以提供所述化合物的HCl溶液并过滤;

(b) 用10%水性NaOH将过滤的溶液的pH值调节至约5.5-5.7以得到沉淀物; 和

(c) 用水和乙醇洗涤所述沉淀物并干燥。

39. 通过根据权利要求22-38中任一项所述的方法制备的(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-

基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I。

40. (R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I,通过IPC-HPLC,其具有约99.70面积%至约99.999面积%的纯度。

41. 一种组合物,其包含根据权利要求39或40的晶型I和药学上可接受的载体或赋形剂。

42. 根据权利要求41所述的组合物,其中所述药学上可接受的载体或赋形剂包括羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

43. 一种制剂,其包含根据权利要求39或40所述的晶型I、羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

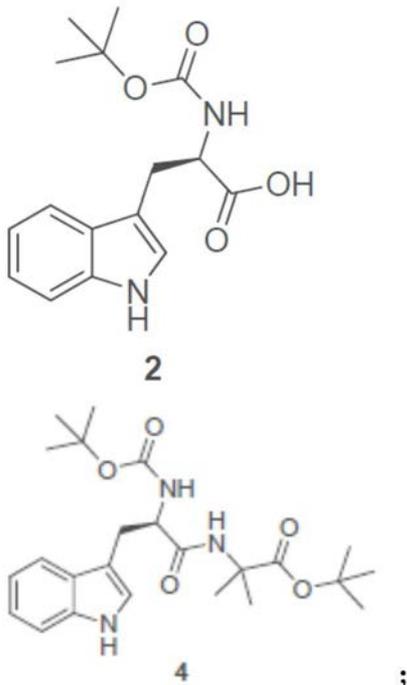
44. 一种组合物,其包含根据权利要求1-5和21中任一项所述的晶型II和药学上可接受的载体或赋形剂。

45. 根据权利要求44所述的组合物,其中所述药学上可接受的载体或赋形剂包括羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

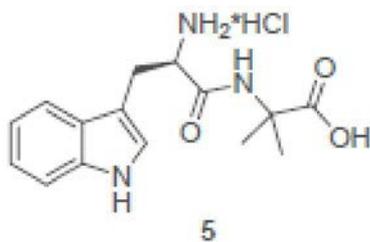
46. 一种制剂,其包含根据权利要求1-5和21中任一项所述的晶型II、羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

47. 一种用于制备根据权利要求1所述的(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II的方法,包括:

(a) 在4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物(DMTMM)存在下使化合物(2)与2-氨基异丁酸叔丁酯(3)反应以得到化合物(4):



(b) 用氯化氢气体从化合物(4)中除去Boc基团以得到化合物(5):



- (c) 提供化合物(5)的水溶液并将所述溶液的pH调节至约5.5-5.7以产生沉淀物；
- (d) 将来自步骤(c)的所述沉淀物与水性HCl混合以提供溶液；
- (e) 将步骤(d)的所述溶液冷却至约0-5°C，然后用20%的NaOH水溶液将所述溶液的pH值调节至约5.6；
- (f) 在约0-5°C搅拌所述溶液直至沉淀完成；和
- (g) 分离所得到的沉淀物以得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II。
48. 根据权利要求47所述的方法，其中步骤(d)的所述水性HCl具有约3M至约6M的浓度。
49. 根据权利要求47所述的方法，其中步骤(d)的所述水性HCl具有约3.0至约3.5的pH值。
50. 根据权利要求47所述的方法，其中步骤(d)的所述水性HCl具有约3.0的pH值。
51. 根据权利要求47所述的方法，其中将步骤(f)的所述溶液搅拌过夜。
52. 根据权利要求47所述的方法，其中步骤(g)的所得到的沉淀物通过在预冷漏斗上过滤而分离。
53. 根据权利要求47所述的方法，还包括在0-5°C通过干燥剂干燥步骤(g)的分离的沉淀物的步骤。
54. 根据权利要求53所述的方法，其中所述干燥剂是P₂O₅。

(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的新型多晶型物晶型及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的新型多晶型物晶型,以及所述化合物的所述新型多晶型物晶型的制备方法及其用于制备所述化合物的其他多晶型物的用途。

背景技术

[0002] 青光眼和年龄相关性黄斑变性(AMD)是全世界进行性视力丧失和失明的主要原因,其中每种疾病的发病率和流行率随着年龄的增长而显著增加。与阿尔茨海默病(AD)一样,这两种病况的发病率都与年龄强烈相关,并且在青光眼和AMD患者的眼睛中看到的慢性神经退行性变化与AD患者大脑的特征变化相似。AMD和青光眼的共同联系在于,毒性 β -淀粉样蛋白(A β)寡聚体的存在与疾病进展有关。

[0003] (R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸是一种含有D-色氨酸和2-氨基-2-甲基丙酸的二肽,其作为A β 聚集的调节剂,防止形成毒性寡聚体和纤维状物质,同时促进聚集到无毒的偏离路径中。目前,(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸正处于临床开发中,用于局部治疗青光眼和干性年龄相关性黄斑变性(AMD)。

[0004] β -淀粉样蛋白(A β)相关疾病和病况包括其中神经元和非神经元细胞功能受到毒性A β 寡聚体的存在影响的疾病和病况,所述毒性寡聚体由错误折叠的A β 单体通过聚集形成。A β 相关疾病和病况包括眼科和神经性疾病和病况,例如但不限于阿尔茨海默病(AD)、青光眼和年龄相关性视网膜黄斑变性。

[0005] AD是最常见的痴呆形式,其发病率在全世界以惊人的速度增加。AD的病理生理学特征是慢性进行性神经退行性变,包括早期突触毒性。AD最明显的病理特征之一是沉积的A β 在大脑中的积累。虽然正常的A β 对正常的神经功能至关重要,但A β 的错误折叠形式通常与A β 的过度产生有关,并被认为是早期突触病理学的基础。因此,在不损害正常A β 功能的情况下,减少大脑中的毒性A β 寡聚体可以是改善或逆转AD相关功能障碍和神经退行性变的有希望的治疗策略。

[0006] 研究表明,青光眼是美国失明的第二大原因,并且是一种神经退行性疾病,其中越来越多的证据表明A β 毒性在其发病机制中起重要作用。青光眼的病理相关因素是视网膜神经节细胞(RGC)及其形成视神经的轴突的进行性退化。青光眼的分类包括以下不同类型:原发性闭角型青光眼、继发性开角型青光眼、晶状体诱导型青光眼、外伤性青光眼、色素分散综合征、假性剥脱综合征、继发性闭角型青光眼、新生血管性青光眼、葡萄膜炎和青光眼以及其他未进一步指定的眼部病状。最近,已发现A β 与垂死的视网膜神经节细胞共定位。动物研究还表明,特别地,可溶性A β_{1-42} 寡聚体对视网膜神经节细胞是非常有效的毒素。因此,与AD一样,A β 毒性被认为在青光眼及其相关病况中起关键作用。

[0007] 类似地,视网膜的干性年龄相关性黄斑变性(干性AMD)是一种涉及视网膜病理学的病况,其也与视网膜色素上皮和感光细胞中A β 毒性的发生密切相关,并导致视力逐渐丧

失,最终导致失明。

[0008] AB毒性相关疾病的治疗在许多情况下可能需要终生治疗。因此,任何治疗中使用的化合物的纯度都是一个关键问题,因为使用含有未充分表征的杂质的化合物会导致数十年的累积剂量,并伴有未知的风险。对于口服给药尤其如此,由于较高的剂量,会导致更高的绝对杂质暴露。

[0009] 对于使用超纯化合物治疗与AB毒性相关的疾病(包括AB相关的神经退行性疾病,例如但不限于干性AMD、青光眼和AD)的方法存在显著未满足的医疗需求,因为用超纯化合物给药可以降低受试者对于数十年来施用的累积剂量内存在的有毒杂质的累积暴露。对于口服给药尤其如此,由于更高的剂量,会导致更高的绝对杂质暴露。

发明内容

[0010] 本发明提供了一种化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的新型多晶型物晶型,其特征在于X射线粉末衍射图谱在5.87(15.067)、11.91(7.432)、17.99(4.931)、30.35(2.945)的 2θ (d值 \AA)角度处显示峰值。

[0011] 在另一方面,本发明提供了化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II,其特征在于单晶X射线衍射图谱具有正交晶系和 $P2_12_12_1$ 的空间群。在一些实施方案中,正交晶系具有 $a=6.1316(2)\text{\AA}$; $b=9.1342(2)\text{\AA}$; 和 $c=25.9213(7)\text{\AA}$ 的尺寸。

[0012] 在另一方面,本发明提供了用于制备本发明化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II的方法,包括(a)将化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl混合以提供化合物的溶液;(b)将溶液冷却至约0-5 $^{\circ}\text{C}$,然后用碱将溶液的pH值调节至约5.6;(c)在约0-5 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌溶液直至沉淀完成;(d)分离所得的沉淀物,得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II。

[0013] 在另一方面,本发明提供了通过本文所述的方法制备的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II。

[0014] 本发明提供了一种用于制备化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的超纯晶型I的方法,其特征在于X射线粉末衍射图谱在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)的 2θ (d值 \AA)角度处显示峰,其中通过IPC-HPLC,所述化合物的超纯晶型I的纯度为约99.70面积%至约99.999面积%,所述方法包括:

[0015] (a)将所述化合物的晶型II与水混合以制备所述化合物的晶型II的溶液;

[0016] (b)将晶型II的溶液加热至约30-35 $^{\circ}\text{C}$ 并冷却至室温以产生沉淀物;和

[0017] (c)分离和洗涤沉淀物,得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的超纯晶型I。

[0018] 本发明还提供了一种制备超纯晶型I的方法,其特征在于X射线粉末衍射图谱在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)的 2θ (d值 \AA)角度处显示峰,其中通过IPC-HPLC,所

述超纯晶型I具有约99.70面积%至约99.999面积%的纯度,所述方法包括:

[0019] (a) 将化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl混合以提供化合物的溶液;

[0020] (b) 将溶液冷却至约5-10°C,然后用碱将溶液的pH值调节至约5.6;

[0021] (c) 在约0-5°C搅拌溶液直至沉淀完成;

[0022] (d) 分离所得的沉淀物,得到化合物的晶型II;

[0023] (e) 将步骤(d)的晶型II与水混合以制备晶型II的溶液;

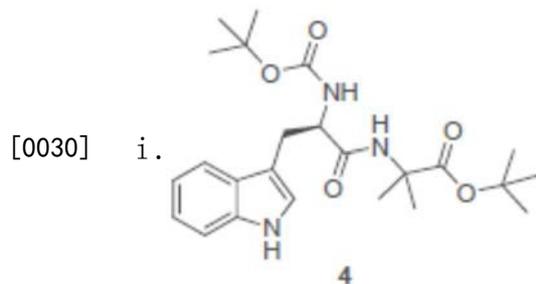
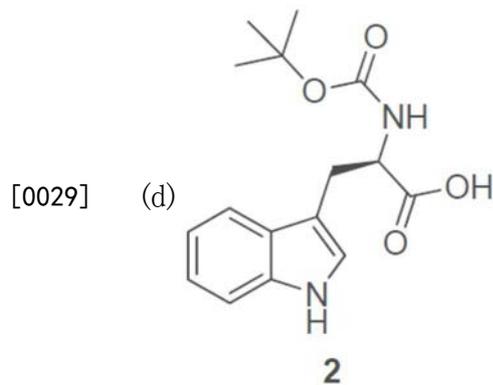
[0024] (f) 将步骤(e)的晶型II的溶液加热至约30-35°C并冷却至室温以产生沉淀物;和

[0025] (g) 分离和洗涤沉淀物,得到超纯晶型I;其中洗涤步骤任选地重复两次或三次;和

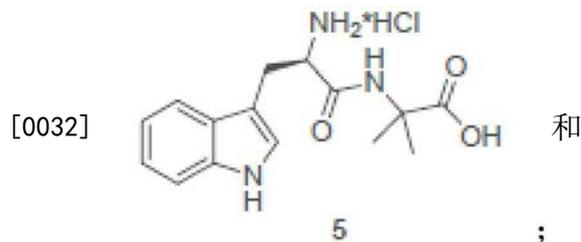
[0026] (h) 任选地重复步骤(a)至(g)。

[0027] 在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸通过包括以下的步骤制备:

[0028] (a) 在4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物(DMTMM)存在下使化合物(2)与2-氨基异丁酸叔丁酯(3)反应得到化合物(4):



[0031] (b) 用氯化氢气体从化合物(4)中除去Boc基团,得到化合物(5):



[0033] (c) 提供化合物(5)的水溶液并将溶液的pH调节至约5.5-5.7,得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸。

[0034] 本发明还提供通过本文所述的方法制备的(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I。

[0035] 本发明还提供(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I,通过IPC-HPLC,其纯度为约99.70面积%至约99.999面积%。

[0036] 本发明还提供一种组合物,其包含通过本文所述的方法制备的超纯晶型I和药学上可接受的载体或赋形剂。

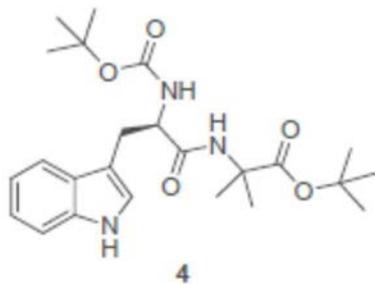
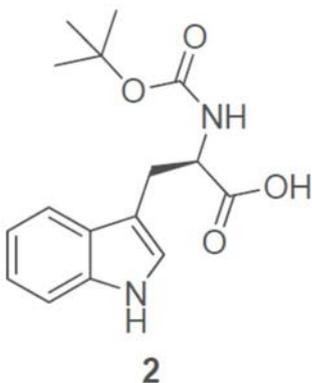
[0037] 本发明还提供一种制剂,其包含超纯晶型I、羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

[0038] 本发明还提供一种组合物,其包含通过本文所述的本发明方法制备的晶型II和药学上可接受的载体或赋形剂。

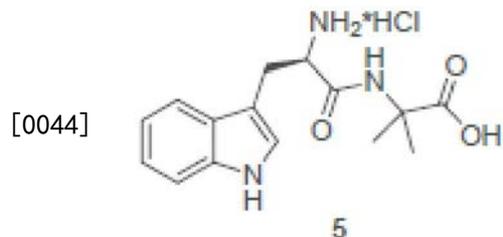
[0039] 本发明还提供一种制剂,其包含通过本文所述的本发明的方法制备的晶型II、羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

[0040] 在另一方面,本发明提供根据权利要求1所述用于制备(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II的方法,包括:

[0041] (a) 在4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物(DMTMM)存在下使化合物(2)与2-氨基异丁酸叔丁酯(3)反应得到化合物(4):



[0043] (b) 用氯化氢气体从化合物(4)中除去Boc基团,得到化合物(5);



[0045] (c) 提供化合物(5)的水溶液并将溶液的pH调节至约5.5-5.7以产生沉淀物;

[0046] (d) 将来自步骤(c)的沉淀物与水性HCl混合以提供溶液;

[0047] (e) 将步骤(d)的溶液冷却至约0-5°C,然后用20%的NaOH水溶液将溶液的pH值调节至约5.6;

[0048] (f) 在约0-5℃搅拌溶液直至沉淀完成;和

[0049] (g) 分离所得到的沉淀物,得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II。

[0050] 在另一方面,本发明提供一种纯化化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的粗制晶型I(稳定形式)的方法,包括(a)将所述化合物的粗制晶型I与水性HCl混合以得到化合物的粗制晶型I的溶液;(b)将溶液冷却至约5-10℃,然后用碱将溶液的pH值调节至约5.6;(c)在约0-5℃搅拌溶液直至沉淀完成;(d)分离所得到的沉淀物,得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II;(e)将步骤(d)的化合物的晶型II与水混合以制备化合物的晶型II的溶液;(f)将步骤(e)的晶型II的溶液加热至约30-35℃并冷却至室温以产生沉淀物;(g)分离并洗涤沉淀物,得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的纯晶型I,其中洗涤步骤可选地重复两次或三次;(h)任选地重复步骤(a)至(g);其中通过IPC-HPLC,步骤(g)的化合物的纯晶型I的纯度为约99.0面积%至约99.9面积%。在一个相关方面,纯化的纯晶型I化合物包括超纯晶型I。

[0051] 在又一方面,本发明提供通过如本文公开的本发明的方法制备的(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I。

[0052] 本发明还提供(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I,通过IPC-HPLC,其纯度为约99.0面积%至约99.9面积%。在一个相关方面,所提供的晶型I包括超纯晶型I。

附图说明

[0053] 被视为本发明的主题在说明书的结论部分中被特别指出并明确要求保护。然而,本发明关于组织和操作方法,连同其目的、特征和优点,可以在阅读附图时通过参考以下详细描述得到最好的理解,其中:

[0054] 图1示出了GAL-101晶型I(下图,蓝色)和GAL-101晶型II(上图,红色)的FT-IR光谱。

[0055] 图2示出了在20-25℃测量的GAL-101晶型I(蓝色)和GAL-101晶型II(红色)的X射线粉末衍射图谱(XPRD),在30-35℃加热后15分钟(绿色),在30-35℃再加热60分钟后(棕色)。

[0056] 图3示出了X射线粉末衍射图谱(XPRD),证明了GAL-101晶型II(红色)在50-60℃在30分钟时段内转变为GAL-101晶型I(绿色)。晶型I的参考衍射图以蓝色显示。

[0057] 图4示出了不同批次的GAL-101晶型I的比较XPRD。

[0058] 图5示出了GAL-101晶型I(黑色)和GAL-101晶型II(蓝色)的TG分析。

[0059] 图6示出了湿GAL-101晶型II的转变(动力学阶段1(T=0秒),初始晶型II)。

[0060] 图7示出了湿GAL-101晶型II的转变(动力学阶段2(T=20秒),小晶体大部分溶解)。

[0061] 图8示出了湿GAL-101晶型II的转变(动力学阶段3(T=60秒),在液相中出现晶型I的晶体)。

[0062] 图9示出了湿GAL-101晶型II的转变(动力学阶段4(T=80秒))。

[0063] 图10示出了湿晶型II的转变(动力学阶段5(T=120秒),大部分GAL-101晶型II转变为晶型I)。

[0064] 图11示出了干GAL-101晶型II的转变(开始)。

[0065] 图12示出了干GAL-101晶型II的转变(中间阶段1)。

[0066] 图13示出了干GAL-101晶型II的转变(中间阶段3)。

[0067] 图14示出了干GAL-101晶型II的转变(结束)。

[0068] 图15示出了GAL-101晶型II的单晶。

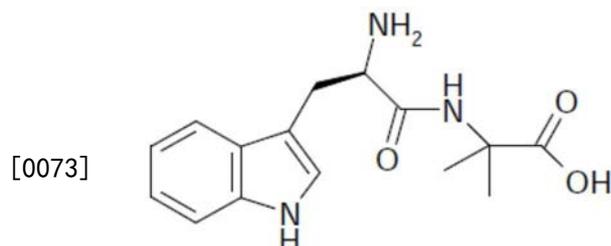
[0069] 图16示出了来自GAL-101晶型II晶体的50%概率替换呈现的分子结构。显示的手性中心的构型是(R)。

具体实施方式

[0070] 在以下详细描述中,阐述了许多具体细节以提供对本发明的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,可以在没有这些具体细节的情况下实践本发明。在其他情况下,没有详细描述众所周知的方法、程序和组分,以免混淆本发明。

[0071] 本发明涉及化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的新型多晶型物晶型。

[0072] 化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸由式I的结构表示:



(式一)

[0074] 在一些实施方案中,本发明提供了化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II(GAL-101晶型II),其特征在于X射线粉末衍射图谱在5.87(15.067)、11.91(7.432)、17.99(4.931)、30.35(2.945)的 $^{\circ}2\theta$ (d值 \AA)角度处显示峰。在一些实施方案中,本发明的GAL-101晶型II呈现如图1所示的FT-IR光谱。在一些实施方案中,本发明的GAL-101晶型II呈现如图2所示的X射线粉末衍射图谱。

[0075] 在一个实施方案中,本发明的GAL-101晶型II基本上表现出如表1中所示的X射线粉末衍射图谱:

[0076] 表1

[0077]

峰号	2θ [度]	D(hkl)[\AA]	I(吸光度)[cts]	I(相对)[%]
1	5.87	15.067	5787	18
2	11.91	7.432	31402	100
3	17.99	4.931	1308	4
4	30.35	2.945	1216	4

[0078] 另一方面,本发明提供化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II(GAL-101晶型II),其特征在于单晶X射线衍射图谱具有正交晶系和 $P2_12_12_1$ 的空间群。在一些实施方案中,正交晶系具有 $a=6.1316(2)$ 的尺寸; $b=9.1342(2)\text{\AA}$;和 $c=25.9213(7)\text{\AA}$ 。

[0079] 在一些实施方案中,GAL-101晶型II基本上表现出如表2中所示的单晶X射线衍射图谱:

[0080] 表2

晶体数据	
公式	$C_{15}H_{19}N_3O_3$
晶系	正交
空间群	$P2_12_12_1$ (No. 19)
a, b, c [埃]	6.1316(2), 9.1342(2), 25.9213(7)
V [埃 ³]	1451.78(7)
Z	4
D(计算) [g/cm ³]	1.324
Mu(CuK α) [/mm]	0.769
晶体尺寸[mm]	0.03 x 0.08 x 0.20

[0083] 在一些实施方案中,本发明提供了化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I(GAL-101晶型I)(稳定形式),基本上显示出如表3中所示的X射线粉末衍射图谱:

[0084] 表3

峰号	2θ [度]	D(hkl) [Å]	I(吸光度) [cts]	I(相对) [%]
1	6.75	13.095	2384	83
2	10.19	8.678	2167	76
3	11.76	7.524	1796	63
4	13.56	6.531	1980	69
5	17.68	5.017	1107	39
6	18.63	4.764	2328	81

7	20.15	4.407	2861	100
8	22.08	4.026	929	32

[0086] 如本文所用,“GAL-101”是指化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸并且包括其任何多晶型物晶型。

[0087] 如本文所用,“GAL-101晶型I”是指化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I,其为在室温或高于室温的温度下分离的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的形式(如实施例6、实施例11所述,并且如先前在美国专利申请公开No.2006/0234947(其通过引用并入本文)中所表征的)。在一些实施方案中,GAL-101晶型I是指GAL-101的稳定形式。

[0088] 在一些实施方案中,“GAL-101晶型I”或“GAL-101晶型II”中使用的术语“晶型”是指多晶型物。

[0089] 如本文所用,“GAL-101晶型II”是指化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II,其为通过从水中低温结晶GAL-101晶型I(例如在0-5°C)而分离的(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的形式,如本文在本发明的实施例中所述。在一些实施方案中,GAL-101晶型II是指GAL-101的新型多晶型物晶型。在一些实施方案中,GAL-101晶型II在高于25°C时不是热力学稳定的。在其他实施方案中,GAL-101晶型II是指GAL-101的亚稳态形式。

[0090] GAL-101晶型II可以通过图1中所示的FT-IR光谱和/或图2中所示XPRD图谱来表征。在一些实施方案中,GAL-101晶型II的特征在于如表2和表6(实施例10)中所述的单晶X射线衍射图谱。

[0091] 本发明的新型多晶型物晶型(GAL-101晶型II)具有高水溶性(它在室温下溶于约4倍体积的水中),并且在高于30°C非常迅速地转变成稳定形式的GAL-101晶型I。在一些实施方案中,即使在约30-35°C的干燥状态下,化合物的晶型II也会逐渐转变为晶型I。

[0092] 在一些实施方案中,本发明的新型多晶型物GAL-101晶型II在水中的溶解性是GAL-101晶型I的至少2倍。在一些实施方案中,本发明的新型多晶型物GAL-101晶型II是在水中的溶解性是GAL-101晶型I的至少5倍。在一些实施方案中,本发明的新型多晶型物GAL-101晶型II在水中的溶解性是GAL-101晶型I的至少10倍。在一些实施方案中,本发明的新型多晶型物晶型II在水中的溶解性是GAL-101晶型I的至少15倍。在一些实施方案中,本发明的新型多晶型物晶型II在水中的溶解性是GAL-101晶型I的至少20倍。

[0093] 在一些实施方案中,新型多晶型物晶型(GAL-101晶型II)在水中的溶解度大于GAL-101晶型I的溶解度。这是非常令人惊讶和出乎意料的,因为稳定的晶型I在水中几乎不溶。

[0094] GAL-101晶型II是高度结晶和强取向的(它形成大板)。

[0095] 如本文所用,“超纯GAL-101晶型I”是指通过IPC-HPLC具有约99.70面积%至约99.999面积%的纯度的GAL-101晶型I。在一些实施方案中,“超纯GAL-101”是指具有约99.70%至约99.999%纯度的GAL-101晶型I或II。

[0096] 如本文所用,在一些实施方案中,“化合物”是指(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸。

[0097] 如本文所用,术语“多晶型物”是指由于晶格中分子的不同排列而以不同形式出现

的物质的固相。术语多晶型物包括结晶形式以及这些形式的水合物和溶剂化物。

[0098] 本发明还提供一种用于制备本发明的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II(GAL-101晶型II)的方法,包括:

[0099] (a) 将化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl混合以提供所述化合物的溶液;

[0100] (b) 将溶液冷却至约0-5°C,然后用碱将溶液的pH值调节至约5.6;

[0101] (c) 在约0-5°C搅拌溶液直至沉淀完成;和

[0102] (d) 分离所得的沉淀物,得到GAL-101晶型II。

[0103] 在一些实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约3M至约6M,例如约3M、约3.5M、约4.0M、约4.5M、约5.0M、约5.5M和约6.0M的浓度。在其他实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约5M至约6M的浓度。在一个实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约5M的浓度。在另一个实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约5.5M的浓度。在一个实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约6M的浓度。

[0104] 在一些实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约3.0至约3.5的pH值。在其他实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约3.0的pH值。在一些实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约3.5的pH值。

[0105] 在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl的量为比例为约1:3(w/w)。在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl的量的比例为约1:3.5(w/w)。在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl的量的比例为约1:4(w/w)。在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl的量的比例为约1:2.5(w/w)。在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸和水性HCl的量的比例为约1:2(w/w)。

[0106] 在一些实施方案中,步骤(a)的混合在室温下进行。在一些实施方案中,步骤(a)的混合在0-5°C进行。在一些实施方案中,步骤(a)的混合在5-10°C进行。在一些实施方案中,步骤(a)的混合在低于0°C的温度下进行。

[0107] 在一些实施方案中,步骤(b)的碱是NaOH溶液。在某些实施方案中,NaOH溶液是20%的NaOH水溶液。

[0108] 在一些实施方案中,在将温度保持在约0-5°C的同时调节步骤(b)的溶液的pH。在一些实施方案中,在将温度保持在约5-10°C的同时调节步骤(b)的溶液的pH。

[0109] 在一些实施方案中,将步骤(c)的溶液搅拌过夜。在一些实施方案中,将步骤(c)的溶液在约0-5°C搅拌过夜。在一些实施方案中,将步骤(c)的溶液在约5-10°C搅拌过夜。

[0110] 在一些实施方案中,步骤(d)的所得沉淀物通过过滤分离。在一些实施方案中,步骤(d)的所得沉淀物通过在预冷漏斗上过滤而分离。

[0111] 在一些实施方案中,本发明的方法还包括通过干燥剂在0-5°C干燥分离的沉淀物的步骤。干燥剂可以是本领域已知的任何干燥剂。在一些实施方案中,干燥剂是P₂O₅。

[0112] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸可以是化合物的任何晶型(例如,GAL-101晶型I,或化合

物的另一种晶型),或可用的化合物的任何晶型的混合物。在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸是GAL-101晶型I,其中所述GAL-101晶型I的特征在于X射线粉末衍射图谱在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)的 2θ (d值 \AA)角度处显示峰。在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸是GAL-101晶型I和GAL-101晶型II的混合物。在一些实施方案中,除了GAL-101晶型I外,混合物还含有少量GAL-101晶型II。

[0113] 另一方面,本发明提供由本文任何地方所述的方法制备的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II(GAL-101型II)。

[0114] 本发明的另一个方面是,本发明的新型多晶型物GAL-101晶型II可用于纯化化合物的其他多晶型物晶型,例如GAL-101晶型I。

[0115] 本发明提供一种制备化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的超纯晶型I(超纯GAL-101晶型I)的方法,其特征在于X射线粉末衍射图谱在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)的 2θ (d值 \AA)角度处显示峰,其中通过IPC-HPLC,化合物的超纯晶型I的纯度为约99.70面积%至约99.999面积%,所述方法包括:

[0116] (a) 将所述化合物的GAL-101晶型II与水混合以制备所述化合物的GAL-101晶型II的溶液;

[0117] (b) 将GAL-101晶型II的溶液加热至约30-35 $^{\circ}\text{C}$ 并冷却至室温以产生沉淀物;和

[0118] (c) 分离和洗涤沉淀物,得到超纯GAL-101晶型I。

[0119] 在一些实施方案中,步骤(b)的加热持续约2小时。在一些实施方案中,本发明的方法还包括在洗涤步骤(c)之后在约45-50 $^{\circ}\text{C}$ 进行干燥的步骤。

[0120] 本发明还提供一种用于制备超纯GAL-101晶型I的方法,其特征在于X射线粉末衍射图谱在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)的 2θ (d值 \AA)角度处显示峰,其中通过IPC-HPLC,所述超纯GAL-101晶型I具有约99.70面积%至约99.999面积%的纯度,所述方法包括:

[0121] (a) 将GAL-101与水性HCl混合以提供GAL-101的溶液;

[0122] (b) 将溶液冷却至约5-10 $^{\circ}\text{C}$,然后用碱将溶液的pH值调节至约5.6;

[0123] (c) 在约0-5 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌溶液直至沉淀完成;

[0124] (d) 分离所得的沉淀物以获取GAL-101晶型II;

[0125] (e) 将步骤(d)的GAL-101晶型II与水混合以制备GAL-101晶型II的溶液;

[0126] (f) 将步骤(e)的GAL-101晶型II的溶液加热至约30-35 $^{\circ}\text{C}$ 并冷却至室温以产生沉淀物;和

[0127] (g) 分离和洗涤沉淀物,得到超纯GAL-101晶型I;其中洗涤步骤任选地重复两次或三次;和

[0128] (h) 任选地重复步骤(a)至(g)。

[0129] 在一些实施方案中,步骤(a)的混合在室温下进行。

[0130] 在一些实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约3M至约6M的浓度。在其他实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约5M至约6M的浓度。

[0131] 在一些实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约3.0至约3.5的pH值。在一些实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约3.0的pH值。

[0132] 在一些实施方案中,步骤(a)的GAL-101和水性HCl的量的比率为约1:3(w/w)。

[0133] 在一些实施方案中,步骤(b)的碱是NaOH溶液。在一些实施方案中,NaOH溶液是20%的NaOH水溶液。

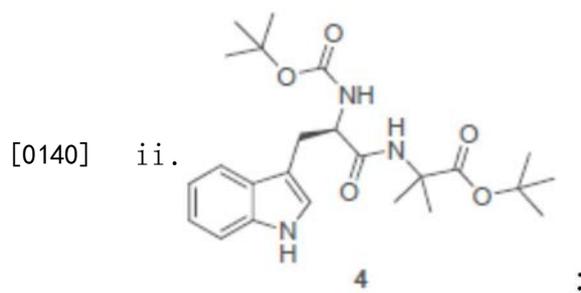
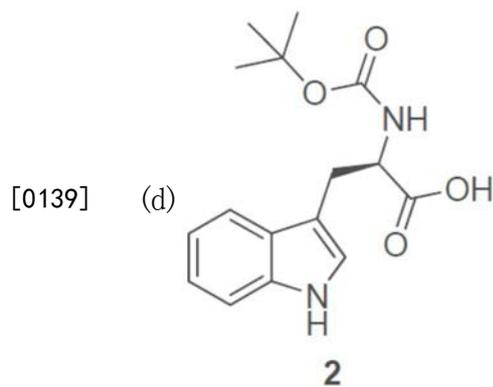
[0134] 在一些实施方案中,步骤(c)的溶液在约0-5°C搅拌过夜。

[0135] 在一些实施方案中,步骤(f)的加热持续约2小时。

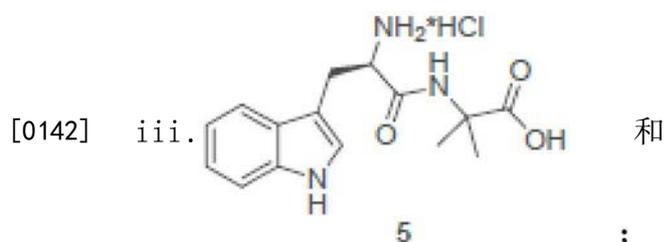
[0136] 在一些实施方案中,本发明的方法还包括在洗涤步骤(g)之后在约45-50°C干燥的步骤。

[0137] 在一些实施方案中,步骤(a)的GAL-101通过包括以下的步骤制备:

[0138] (a) 在4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物(DMTMM)存在下使化合物(2)与2-氨基异丁酸叔丁酯(3)反应得到化合物(4):



[0141] (b) 用氯化氢气体从化合物4中除去Boc基团,得到化合物(5):



[0143] (c) 提供化合物(5)的水溶液并将溶液的pH调节至约5.5-5.7,得到GAL-101。

[0144] 在一些实施方案中,本发明的方法任选地还包括通过以下纯化来自步骤(c)的GAL-101的步骤:

[0145] (a) 将GAL-101溶解在5M HCl中以提供GAL-101的HCl溶液并过滤;

[0146] (b) 用10%水性NaOH将过滤后溶液的pH值调节至约5.5-5.7,得到沉淀物;

[0147] (c) 用水和乙醇洗涤沉淀物并干燥。

[0148] 本发明还提供了通过本文所述的方法制备的GAL-101晶型I。在一些实施方案中,本文所述的方法提供了超纯GAL-101晶型I。

[0149] 本发明还提供了GAL-101晶型I,通过IPC-HPLC,其具有约99.70面积%至约99.999面积%的纯度。在一些实施方案中,通过IPC-HPLC具有约99.70面积%至约99.999面积%的纯度的GAL-101晶型I包括超纯GAL-101晶型I。

[0150] 本发明还提供了一种组合物,其包含通过本文所述的方法制备的超纯GAL-101晶型I和药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,药学上可接受的载体或赋形剂包括羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

[0151] 本发明还提供了一种制剂,其包含超纯GAL-101晶型I、羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

[0152] 本发明还提供了一种组合物,其包含通过本文所述的方法制备的GAL-101晶型II和药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,药学上可接受的载体或赋形剂包括羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

[0153] 本发明还提供了一种制剂,其包含GAL-101晶型II、羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

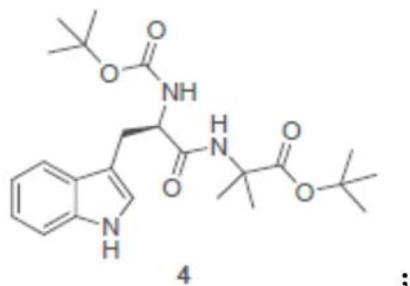
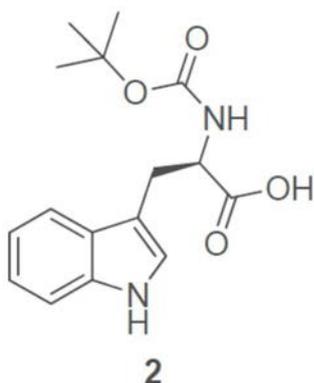
[0154] 本发明还提供一种组合物,其包含通过本文所述的方法制备的超纯GAL-101晶型II和药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,药学上可接受的载体或赋形剂包括羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

[0155] 本发明还提供一种制剂,其包含超纯GAL-101晶型II、羟基丙基β-环糊精、柠檬酸、一水合物、二水合柠檬酸钠、甘油和羟丙甲纤维素。

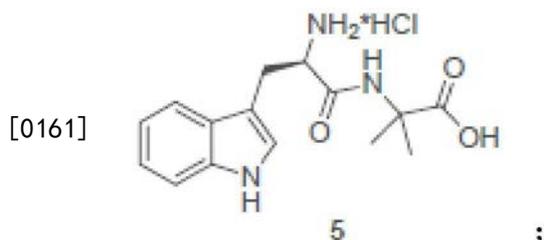
[0156] 在一些实施方案中,本文所述的组合物还包含硫柳汞。在一些实施方案中,本文所述的制剂还包含硫柳汞。

[0157] 在另一方面,本发明提供一种用于制备跟权利要求1所述的(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II的方法,包括:

[0158] (a) 在4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物(DMTMM)存在下使化合物(2)与2-氨基异丁酸叔丁酯(3)反应得到化合物(4):



[0160] (b) 用氯化氢气体从化合物(4)中除去Boc基团,得到化合物(5):



[0162] (c) 提供化合物(5)的水溶液并将溶液的pH调节至约5.5-5.7以产生沉淀物;

[0163] (d) 将来自步骤(c)的沉淀物与水性HCl混合以提供溶液;

[0164] (e) 将步骤(d)的溶液冷却至约0-5°C,然后用20%的NaOH水溶液将溶液的pH值调节至约5.6;

[0165] (f) 在约0-5°C搅拌溶液直至沉淀完成;和

[0166] (g) 分离所得到的沉淀物,得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II。

[0167] 在一些实施方案中,步骤(d)的水性HCl具有约3M至约6M的浓度。在一些实施方案中,步骤(d)的水性HCl具有约3.0至约3.5的pH值。在一些实施方案中,步骤(d)的水性HCl具有约3.0的pH值。在一些实施方案中,将步骤(f)的溶液搅拌过夜。在一些实施方案中,将步骤(g)的所得沉淀通过在预冷漏斗上过滤而分离。

[0168] 在一些实施方案中,制备本发明的晶型II的方法还包括在0-5°C通过干燥剂干燥步骤(g)的分离的沉淀物的步骤。在一些实施方案中,干燥剂是P₂O₅。

[0169] 本发明还提供一种纯化化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I(GAL-101晶型I)的方法,其中所述化合物的晶型I的特征在于X射线粉末衍射图谱在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)的 2θ (d值Å)角度处显示峰,所述方法包括:

- [0170] (a) 将所述GAL-101晶型I与水性HCl混合以提供GAL-101晶型I的溶液；
- [0171] (b) 将溶液冷却至约5-10℃,然后用碱将溶液的pH值调节至约5.6；
- [0172] (c) 在约0-5℃搅拌溶液直至沉淀完成；
- [0173] (d) 分离所得的沉淀物物以获得GAL-101晶型II；
- [0174] (e) 将步骤(d)的GAL-101晶型II与水混合以制备所述化合物的晶型II的溶液；
- [0175] (f) 将步骤(e)的GAL-101晶型的II溶液加热至约30-35℃并冷却至室温以产生沉淀物；和
- [0176] (g) 分离并洗涤沉淀物,得到纯GAL-101晶型I,其中洗涤步骤任选地重复2或3次；
- 和
- [0177] (h) 任选地重复步骤(a)至(g)；

[0178] 其中通过IPC-HPLC,纯GAL-101晶型I的纯度为约99.50面积%至约99.95面积%。在一些实施方案中,通过IPC-HPLC,纯GAL-101晶型I具有约99.70面积%至约99.999面积%的纯度。

[0179] 在一些实施方案中,通过IPC-HPLC,GAL-101晶型I具有约95.0面积%至约99.0面积%的纯度。在一些实施方案中,通过IPC-HPLC,GAL-101晶型I具有约95.0面积%至约98.9面积%的纯度。在一些实施方案中,通过IPC-HPLC,GAL-101晶型I具有约95.0面积%至约98.5面积%的纯度。在一些实施方案中,GAL-101晶型I具有为约95.0面积%、通过IPC-HPLC为约95.5面积%、通过IPC-HPLC为约96.0面积%、通过IPC-HPLC为约96.5面积%、通过IPC-HPLC为约97.0面积%、通过IPC-HPLC为约97.5面积%、通过IPC-HPLC为98.0面积%、通过IPC-HPLC为98.5面积%、通过IPC-HPLC为98.6面积%、通过IPC-HPLC为98.7面积%、通过IPC-HPLC为98.8面积%,通过IPC-HPLC为98.9面积%,或通过IPC-HPLC分析为99.0面积%的纯度。在一些实施方案中,通过IPC-HPLC,GAL-101晶型I具有约98.5面积%的纯度。

[0180] 在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为1.0g至约1000g。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为10g至约1000g。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为至少约200g。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为至少约300g。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为至少约400kg。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为至少约500g。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为至少约600g、至少约700g、至少约800g、至少约900g或至少约1000g。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为1.0kg至约100kg。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为10kg至约100kg。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为至少约20kg。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为至少约30kg。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为至少约40kg。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为至少约50kg。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的量为至少约60kg、至少约70kg、至少约80kg、至少约90kg或至少约100kg。因此,本发明的方法可用于大规模以及小规模纯化化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸。

[0181] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,步骤(a)的混合在室温下进行。在一些实施方案中,步骤(a)的混合在0-5℃进行。在一些实施方案中,步骤(a)的混合在5-10℃进行。在一些实施方案中,步骤(a)的混合在低于0℃的温度下进行。

[0182] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,步骤(a)的水性HCl具有约3M至约6M,例如约3M、约3.5M、约4.0M、约4.5M、约5.0M、约5.5M和约6.0M的浓度。在其他实施方案中,步骤

(a)的水性HCl具有约5M至约6M的浓度。在一个实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约5M的浓度。在另一个实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约5.5M的浓度。在一个实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约6M的浓度。

[0183] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,步骤(a)的水性HCl具有约3.0至约3.5的pH值。在其他实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约3.0的pH值。在一些实施方案中,步骤(a)的水性HCl具有约3.5的pH值。

[0184] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl的量的比例为约1:3(w/w)。在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl的量的比例为约1:3.5(w/w)。在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl的量的比例为约1:4(w/w)。在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl的量的比例为约1:2.5(w/w)。在一些实施方案中,步骤(a)的化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸与水性HCl的量的比例为约1:2(w/w)。

[0185] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,步骤(b)的碱是NaOH溶液。在某些实施方案中,NaOH溶液是20%的NaOH水溶液。

[0186] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,在将温度保持在约5-10°C的同时调节步骤(b)的溶液的pH。在一些实施方案中,在将温度保持在约0-5°C的同时调节步骤(b)的溶液的pH。在一些实施方案中,在将温度保持在约0°C的同时调节步骤(b)的溶液的pH。

[0187] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,将步骤(c)的溶液搅拌过夜。在一些实施方案中,将步骤(c)的溶液在约0-5°C搅拌过夜。在一些实施方案中,将步骤(c)的溶液在约5-10°C搅拌过夜。在一些实施方案中,将步骤(c)的溶液在低于0°C搅拌过夜。

[0188] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,步骤(f)的加热持续约1小时至约4小时,例如1小时、2小时、3小时或4小时。在一些实施方案中,在本发明的方法中,步骤(f)的加热持续超过4小时。在一些实施方案中,在本发明的方法中,步骤(f)的加热持续约2小时。

[0189] 在一些实施方案中,将步骤(g)的沉淀物用水洗涤两次或三次。在一些实施方案中,将步骤(g)的洗涤步骤重复一次。因此,将步骤(g)的沉淀物洗涤两次。在其他实施方案中,将步骤(g)的洗涤步骤重复两次或更多次。因此,将步骤(g)的沉淀物洗涤两次、三次、四次或更多次,直到获得所需纯度的分离沉淀物。

[0190] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,将步骤(a)至(g)重复一次。例如,将步骤(g)得到的纯GAL-101晶型I通过包括步骤(a)至(g)的本发明的方法进行第二次纯化,以提供更纯的化合物的GAL-101晶型I。在其他实施方案中,在本发明的方法中,将步骤(a)至(g)重复两次。例如,将第二次步骤(g)得到的纯GAL-101晶型I通过包括第一步骤(a)至(g)和第二步骤(a)至(g)的本发明的方法进行第三次纯化,以提供更纯的化合物的GAL-101晶型I。在某些实施方案中,将步骤(a)至(g)重复多次,直到获得所需纯度的GAL-101晶型I。

[0191] 在一些实施方案中,本发明的方法还包括在步骤(g)之前测试沉淀物溶解度的步骤。

[0192] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,获得的纯GAL-101晶型I具有通过IPC-HPLC为约99.0面积%至约99.9面积%的纯度。在一些实施方案中,获得的纯GAL-101晶型I

具有通过IPC-HPLC为约99.50面积%至约99.99面积%的纯度。在其他实施方案中,获得的纯GAL-101晶型I具有通过HPLC为约99.00面积%、通过HPLC为约99.10面积%、通过HPLC为约99.20面积%、通过HPLC为约99.30面积%、通过HPLC为约99.40面积%、通过HPLC为约99.50面积%、通过HPLC为约99.50面积%、通过HPLC为约99.60面积%、通过HPLC为约99.70面积%、通过HPLC为约99.80面积%、或通过HPLC为约99.90面积%、或通过HPLC为高于99.99面积%的纯度。

[0193] 在一些实施方案中,获得的纯GAL-101晶型I具有如本文实施例中所述的纯度。在一些实施方案中,如实施例7所述,所得纯GAL-101晶型I具有通过HPLC为约99.80面积%的纯度。

[0194] 在一些实施方案中,本发明的方法还包括在洗涤步骤(g)之后在约45-50°C干燥的步骤。

[0195] 在另一方面,本发明提供了一种纯化化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I(GAL-101晶型I)的方法,包括将步骤(g)中分离的纯GAL-101晶型I通过(a)-(g)的步骤进行第二次纯化,以产生比先前未经第二次纯化分离的GAL-101晶型I具有更高纯度的GAL-101晶型I。

[0196] 本发明的纯化GAL-101晶型I的方法是去除和减少化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的杂质的有效方法。在一些实施方案中,在本发明的方法中,需要分离本发明的GAL-101晶型II。在其他实施方案中,在本发明的方法中,GAL-101晶型II的分离不是必需的。在一些实施方案中,在通过本发明的方法纯化后,GAL-101晶型I的纯度提高至通过HPLC为约99.50面积%、提高至通过HPLC为约99.60面积%、提高至通过HPLC为约99.70面积%、提高至通过HPLC为约99.80面积%、或提高至通过HPLC为约99.90面积%、或提高至高于99.99面积%的纯度。在一些实施方案中,GAL-101晶型II具有约99.50至约99.60、至约99.70、至约99.80、或至约99.90、或高于99.99的纯度。

[0197] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,分离化合物的GAL-101晶型II的最佳温度为约0-5°C。

[0198] 在一些实施方案中,在本发明的方法中,在室温(20-25°C)在15分钟内观察到化合物的GAL-101晶型II完全转变为GAL-101晶型I。

[0199] 在更高温度(例如,40-50°C),观察到产物的显著降解。此外,与在0-5°C相比,在-5°C的分离产率(45%-50%而不是60%)和纯化效率略低(98.9面积%)。这些结果的原因可能是反应混合物中的水和杂质在-5°C冻结,如表4所示。在过滤步骤期间,浓的悬浮液可能会升温并部分溶解化合物的晶型II,并降低产率。

[0200] 表4

温度	纯度	产率	晶型
-5°C	98.9面积%	45-50%	亚稳态
0-+5°C	99.5面积%	60%	亚稳态
10-25°C	无可用数据	无可用数据	混合物
30-40°C	98.5-98.7面积%	75-78%	稳定

[0202] 在室温(20-25°C)在15分钟内检测到从GAL-101晶型II到GAL-101晶型I的完全转变。转变可以在高于10°C开始。显微镜下可以观察到这种转变,在环境温度下,大的亚稳态

晶体在几分钟内转变为小晶体(图6-14)。

[0203] 如本文所用,在一些实施方案中,术语“转变”是指从化合物的多晶型物GAL-101晶型II转变为多晶型物GAL-101晶型I。

[0204] 本发明的另一方面是本发明的方法可用于比其他已知方法高得多的纯度制备(R)-2-[2-氨基-3-(咪唑-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I(GAL-101晶型I)。在一些实施方案中,本发明提供了通过本发明的方法制备的GAL-101晶型I。

[0205] 在另一方面,本发明提供了(R)-2-[2-氨基-3-(咪唑-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I(GAL-101晶型I),其具有通过IPC-HPLC为约99.50面积%至约99.99面积%的纯度。在一些实施方案中,GAL-101晶型I的纯度为通过HPLC为约99.0面积%、通过HPLC为约99.10面积%、通过HPLC为约99.20面积%、通过HPLC为约99.30面积%、通过HPLC为约99.40面积%、通过HPLC为约99.50面积%、通过HPLC为约99.60面积%、通过HPLC为约99.70面积%、通过HPLC为约99.80面积%、或通过HPLC为约99.90面积%、或通过HPLC为高于99.99面积%。

[0206] 术语“约”或“大约”通常是指在给定值或范围的20%以内,或者在给定值或范围的10%以内,包括在给定值或范围的5%以内。或者,特别是在生物系统中,术语“约”是指在约一个对数(即,一个数量级)内,包括给定值的两倍内。

[0207] 如本文所用,单数形式“a(一种)”、“an(一个)”和“the(所述)”包括复数个指称物,除非上下文另有明确规定。例如,术语“一种化合物”或“至少一种化合物”可以包括多种化合物,包括其混合物。

[0208] 在整个本申请中,所描述的各种实施方案可以以范围形式呈现。应当理解,范围形式的描述仅仅是为了方便和简洁,不应解释为对范围(例如但不限于治疗有效剂量的百分比)的硬性限制。因此,范围的描述应该被认为已经具体公开了所有可能的子范围以及该范围内的单个数值。例如,对诸如1至6的范围的描述应当被认为具有具体公开的子范围,例如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等,以及该范围内的单个数字,例如1、2、3、4、5和6。无论范围的广度如何,这都适用。

[0209] 无论何时在本文中指示数字范围,其意在包括在指示范围内的任何引用的数字(分数或整数)。短语“在”第一指示数字和第二指示数字之间的范围/范围”和“第一指示数字至第二指示数字的范围变化/范围”在本文中可互换使用并且意在包括第一指示数字和第二指示数字以及它们之间的所有分数和整数。

[0210] 在一个实施方案中,“药物组合物”是指如本文所述的GAL-101与其他化学成分例如生理上合适的载体和赋形剂的制剂。药物组合物的目的是促进将化合物施用于生物体。在某些实施方案中,“药物组合物”提供药物的药物剂型。在某些实施方案中,“药物组合物”包括本领域中任何已知的剂型。如本文所用,术语“药物组合物”或“组合物”或“制剂”可互换使用,具有所有相同的含义和质量。

[0211] 组合物可以作为固体使用,例如包衣或未包衣的片剂或填充的胶囊;或液体,例如溶液、混悬剂、乳剂或填充有它们的胶囊;或可用作气溶胶,例如喷雾剂或薄雾剂使用。该组合物可以制备用于口服。它们可以是用于直肠施用的栓剂或胶囊形式。在一些实施方案中,制备用于经鼻使用的组合物,例如鼻喷雾剂或薄雾剂。在一些实施方案中,制备组合物以滴眼剂形式或作为用于眼内施用的无菌注射溶液用于眼中。在一些实施方案中,制备组合物

以可注射溶液的形式用于全身使用,例如但不限于用于鞘内、皮下、植入缓释贮库、使用留置导管直接注射、肌肉内或静脉内注射。在一些实施方案中,制备组合物以局部膏剂、贴剂或皮肤贴剂的形式用于全身或局部使用。

[0212] 组合物可以是用于肠胃外(包括鞘内、皮下、肌肉内、使用留置导管直接注射、植入的缓释贮库或静脉内注射)使用的无菌可注射溶液的形式。它们可以是液体或半液体形式,用于眼科应用于眼睛(包括滴眼剂或眼内注射剂)。在一些实施方案中,对眼睛的眼科应用使用滴眼剂、眼霜和眼内贮库制剂形式的组合物。在一些实施方案中,组合物是用于治疗眼科病况的鼻喷雾剂或薄雾剂的形式。在一些实施方案中,组合物是用于治疗神经病况的喷鼻剂或薄雾剂的形式。

[0213] 此类药物组合物及其单位剂型可以包含以常规或特殊比例的常规或新成分,具有或不具有另外的活性化合物。这样的单位剂型可以包含与要使用的预期剂量范围相称的任何合适有效量的GAL-101。

[0214] 在一些实施方案中,每应用单位含有0.5至1000毫克,优选1至100毫克活性成分的组合物是合适的代表性单位剂型。在一些实施方案中,组合物在经口服施用时有约0.01-10mg/kg体重且在肠胃外施用时有0.001-10mg/kg体重。

[0215] 在一个实施方案中,如本文所用,应用于本文所公开方法的药物组合物的术语“赋形剂”是指与GAL-101一起施用的稀释剂、佐剂或载体。这种药用赋形剂通常是无菌液体,例如水或盐水溶液。其他赋形剂,取决于施用类型,可以是葡萄糖水溶液、甘油水溶液和油,包括动物、植物或合成来源的油(参见Remington和AR.Gennaro,第20th版,(2000)“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,由Lippincott、Williams和Wilkins出版。)

[0216] 对于眼科应用(用于眼部疾病和病况),经常应用主题制剂。它们通常是水基溶液或分散剂。然而,也可以使用无水溶液或混悬剂。

[0217] 本发明的另一个方面是包含GAL-101的组合物可以制备成液体或半液体形式用于眼科应用(包括滴眼剂或眼内注射剂)。在一些实施方案中,对眼睛的眼可应用使用滴眼剂、眼霜和眼内贮库制剂形式的组合物。在一些实施方案中,组合物是用于治疗眼科病况的鼻喷雾剂或薄雾剂的形式。在一些实施方案中,组合物是用于治疗神经病况的喷鼻剂或薄雾剂的形式。在一些实施方案中,本发明的此类制剂可包含超纯GAL-101晶型I。在一些实施方案中,本发明的制剂可直接由超纯GAL-101晶型II制成。在其他实施方案中,本发明的制剂可以如在用于使用GAL-101的其他应用中所要求的那样使用。

[0218] 在一些实施方案中,本发明的制剂包含如表5中所记载的成分:

[0219] 表5:超纯GAL-101的制剂

位置	组分	量 (mg)	质量	功能
1	GAL-101	20.00	内部规格	活性药物成分
2	羟丙基 β -环糊精	110.00	欧洲药典	增溶剂
[0220] 3	柠檬酸, 一水合物	0.87	欧洲药典	缓冲剂
4	二水合柠檬酸钠	10.60	欧洲药典	缓冲剂
5	甘油	5.00	欧洲药典	等渗剂
6	羟丙甲纤维素	5.00	欧洲药典	粘度调节剂
[0221] 7	注射用水	896.49	欧洲药典	溶剂

[0222] 如本文所公开, 确定用于本文所公开的使用方法的组合物中组分的剂量以确保连续或间歇施用的剂量不会超过在考虑测试动物和病人个体病况的结果后确定的量。具体剂量自然会根据给药程序、患者或受试者动物的病况例如年龄、体重、性别、敏感性、吃食、给药期、组合使用的药物、疾病的严重性而变化。特定病况下的合适剂量和给药时间可以根据上述指标通过测试确定, 但也可以根据从业者的判断和每位患者的情况(年龄、一般病况、症状严重程度、性别等)根据标准临床技术改进和最终确定。

[0223] 用于本文公开的方法的组合物的毒性和治疗功效可以通过实验动物中的标准药理学程序来确定, 例如通过确定 LD_{50} (对群体的50%致死的剂量) 和 ED_{50} (对群体的50%有效的治疗剂量)。治疗作用和毒性作用之间的剂量比是治疗指数, 它可以表示为比值 ED_{50}/LD_{50} 。那些表现出大治疗指数的药物组合物是优选的。

[0224] 在一些实施方案中, 在本文所述的方法中使用的每个剂量包括治疗有效剂量的100%。在一些实施方案中, 在本文所述方法中使用的每个剂量包括治疗有效剂量的20-75%。在一些实施方案中, 在本文所述方法中使用的每个剂量包括治疗有效剂量的20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%。

[0225] 在一些实施方案中, 待施用的多个剂量的单个剂量各自包含治疗有效剂量的100%, 或治疗有效剂量的75-100%, 或治疗有效剂量的20-75%, 或其任何组合。

[0226] 在一些实施方案中, 超纯GAL-101及其药物组合物可用于治疗、预防或逆转有需要的受试者的神经元、非神经元和神经感觉细胞的AB功能毒性的方法中。在一些实施方案中, 治疗、预防或逆转AB功能毒性的方法可以提供对症治疗, 从而改善有需要的受试者的一种或多种功能。在一些实施方案中, 改善的功能包括在 β 淀粉样蛋白相关疾病或病况中受损、降低、抑制或改变的功能。

[0227] 在一些实施方案中, 治疗、预防或逆转 β 淀粉样蛋白功能毒性的方法包括施用超纯

GAL-101或其药物组合物的步骤。在一些实施方案中,治疗、预防或逆转 β 淀粉样蛋白功能毒性包括施用超纯GAL-101或其制剂的步骤。

[0228] 在一些实施方案中,本文公开了对 β 淀粉样蛋白疾病或病况进行治疗、预防、减缓其进展、停止其进展的方法,所述方法包括施用超纯GAL-101或其药物组合物。在一些实施方案中,本文公开了对 β 淀粉样蛋白疾病或病况进行治疗、预防、减缓其进展、停止其进展的方法,所述方法包括施用超纯GAL-101或其制剂。

[0229] 在一些实施方案中,本文公开的使用方法包括在一段时间内以剂量模式施用如本文公开的超纯GAL-101或其药物组合物或其制剂。在一些实施方案中,可以以规则的间隔,或以不规则的间隔,或其组合施用。在一些实施方案中,可以以规则的间隔施用。在一些实施方案中,可以以不规则的间隔施用。间隔的间歇性间歇治疗的一些实施方案在出版物W0 13/18960中详细描述,其以其整体并入本文。

[0230] 如本文所用,短语“间歇间隔施用”涵盖间隔施用的具体实施方案,其中第二剂量等于第一剂量的百分比(%)。第二时段通常是比第一时段更长的时段。例如,第一时段可以是一天,第二时段可以是一周或多周,或一个或多个个月;或者第一时段将是一周,第二时段将是两周或更多周,或一个或多个个月。通常,第二时段将小于或等于一年。在一些实施方案中,存在间隔或其一部分,重复它们本身。

[0231] 如本文所用,短语“连续施用”或“非间隔”施用涵盖在相等时间段定期施用剂量。

[0232] 在一些实施方案中, β 淀粉样蛋白眼科疾病或病况包括原发性闭角型青光眼、继发性开角型青光眼、广角型青光眼、晶体诱导型青光眼、外伤性青光眼、色素分散综合征、假性剥脱综合征、继发性闭角型青光眼、新生血管性青光眼、早期和中期干性(非渗出性)年龄相关性黄斑变性、伴有地理萎缩的黄斑变性、渗出性(“湿”)黄斑变性或糖尿病视网膜病变,或其组合。在一些实施方案中,本文公开的对 β 淀粉样蛋白眼科疾病进行治疗、预防、减缓其进展、停止其进展或逆转的方法包括改善或停止或减缓视敏度丧失、低发光视力、对比敏感度、锥体对比敏感度、色觉、在明视中视(光适应)和暗视(暗适应)条件下的焦点和一般视网膜光敏感性,以及间接地还包括所述受试者的姿势稳定性、步态平衡和移动性。

[0233] 当在患有所有类型青光眼的受试者中实施本文描述的使用方法时,可以使用OCT测量、视野检查、微视野检查、低亮度视敏度测量、暗适应测量和低亮度阅读速度测量来测量视网膜眼细胞例如RGC或RPE的 β 淀粉样蛋白功能毒性的逆转、减缓或停止。

[0234] 在一些实施方案中, β 淀粉样蛋白神经疾病或病况包括II型糖尿病、阿尔茨海默病(AD)、早发性阿尔茨海默病、迟发性阿尔茨海默病、症状前阿尔茨海默病、SAA淀粉样变性、遗传性冰岛综合征、多发性骨髓瘤、髓样癌、主动脉医学淀粉样变性、胰岛素注射淀粉样变性、朊病毒全身性淀粉样变性、慢性炎症性淀粉样变性、老年全身性淀粉样变性、脑垂体淀粉样变性、遗传性肾脏淀粉样变性、家族性英国型痴呆、芬兰遗传性淀粉样变性、家族性非神经性淀粉样变性以及病症和朊病毒疾病,或其组合。

[0235] 在一些实施方案中, β 淀粉样蛋白神经疾病或病况包括糖尿病。在一些实施方案中, β 淀粉样蛋白神经疾病或病况包括II型糖尿病。

[0236] 当神经疾病包括阿尔茨海默病(AD)、早发性阿尔茨海默病、迟发性阿尔茨海默病或症状前阿尔茨海默病时,在一些实施方案中,本文公开的方法在所述受试者中提供减缓疾病、停止疾病进展或改善认知缺陷、改善记忆力丧失、减少异常行为、减少幻觉、减少空间

定向丧失、减少失用症、减少攻击性、改善日常生活活动能力或痴呆的其他症状,或其任何组合。

[0237] 应当理解,本文所述的任何化合物的任何用途可用于治疗本文所述的任何疾病、病症或病况,并且代表本发明的实施方案。在一个实施方案中,化合物是游离碱、游离酸、不带电或非络合的化合物。

[0238] 提供以下实施例以更全面地说明本发明的优选实施方案。然而,它们决不应被解释为限制本发明的广泛范围。

[0239] 实施例

[0240] 实施例1

[0241] (R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II的制备

[0242] 向配备有搅拌器和温度计的三颈1L烧瓶中,将60.0g (207.4mmol)的如本文所述的方法(例如实施例6和11)或通过美国专利申请公开No.2006/0234947中先前所述的方法合成的(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸加入167.0mL水和21.0mL浓盐酸的混合物中,产生淡黄褐色溶液。在0-5°C用53.0mL的20%NaOH溶液将溶液的pH值设置为5.6。约30分钟后,在0-5°C开始结晶。将悬浮液在0-5°C搅拌过夜。在预冷漏斗上过滤悬浮液。作为过程内控制,检查了部分滤饼在水中的溶解度。立即溶解的晶体表明形成了晶型II。分离(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II被并在0-5°C经 P_2O_5 干燥。

[0243] 实施例2

[0244] 通过红外(IR)光谱表征(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II

[0245] FT-IR光谱使用配备有 LN_2 冷却的MCT检测器($4000-550cm^{-1}$)的BioRad (Digilab) FTS-60A光谱仪使用GoldenGate[®] Diamond ATR(内反射)附件进行测量。为避免最终分解,将样品作为稍微压在金刚石ATR光学元件的表面上的纯净物质使用。随后使用“高级ATR校正”例行程序校正获得的吸收光谱的相对强度,以获得对应于正常透射测量的光谱。

[0246] 在这些测量中, $2350-1850cm^{-1}$ 之间的区域可能会因强金刚石吸收而失真,因此不评价该区域(从光谱中删除);然而,对于所检查的化合物,预计在该区域没有特征吸收。

[0247] 晶型I和晶型II的FT-IR光谱在图1中以共同的波数标度显示。光谱表明晶型I和晶型II是不同的物质。光谱显示晶型I和晶型II主要以两性离子形式存在(非常宽,由于 NH_3^+ 基团而在 $3200-2500cm^{-1}$ 之间有强吸收,由于羧酸根基团而在 1550 和 $1355cm^{-1}$ 附近有强吸收带)。

[0248] 光谱中的主要可见差异(更多数量的强且非常宽的吸收带,如在 $3450-3200cm^{-1}$ 区域和较低频部分 $1700-600cm^{-1}$,以及增加的背景吸收)与在GAL-101晶型II中形成的更扩展的H键网络有关,其中水分子参与了晶体结构,甚至包括吡啶NH基团。后者NH基团在晶型I中基本上是游离的(参见在 $3426cm^{-1}$ 处的特征性尖锐的吡啶 ν NH带),但在晶型II中它变宽并移位到 $3371cm^{-1}$ 。晶型I不含水。

[0249] 酰胺羰基在两种物质中也处于不同的氢键状态。在晶型II中,它在 $1678cm^{-1}$ 处强烈吸收,作为具有C=O和N-H键反式取向的开链肽中的常见“酰胺I”带,而在晶型I中,它变得更弱并向下移位到 $1665cm^{-1}$,这可表明取代基对骨架的扭曲和酰胺羰基参与氢键。不排除的

是,在这种构象中,带电的 NH_3^+ 和 CO_2^- 基团可参与分子内氢键。

[0250] 实施例3

[0251] 通过X射线粉末衍射表征GAL-101晶型II

[0252] 晶型I和晶型II的晶体结构由匈牙利科学院中央研究所的粉末化学研究中心实验室通过X射线粉末衍射分析确定。

[0253] X射线粉末衍射(XRPD)图谱是在基于Philips PW 3710型的PW 1050Bragg-Brentano仲聚焦测角仪中使用CuK α 辐射($\lambda=0.15418\text{nm}$)、石墨单色器和比例计数器获得的。XRD扫描在3-35度的 2θ 范围内以0.04度的步长进行数字记录。

[0254] 晶型II在20-25°C测量(红色),然后在30-35°C加热15分钟(绿色),然后再加热60分钟(棕色)(图2)。还测量了晶型I(蓝色)。根据测量,晶型II具有高度结晶性和强取向性(形成大板)。即使在30-35°C的干燥状态下,GAL-101晶型II也会逐渐转变为晶型I。

[0255] 在50-60°C,晶型II(红色)向晶型I(绿色)的转变在30分钟内完成(绿色)(图3)。晶型I的参考衍射图以蓝色显示。

[0256] 不同批次的晶型I(即,在实验室中制备(CT-1134.07,紫色)、在工厂中(2/1308/02/00859,绿色)和通过从晶型II转变而新制备的(KP-0313.08,红色))的XRPD的比较显示出相同的结晶形式(图4)。工厂生产的材料的XRPD表明高水平的取向和结晶度。

[0257] 实施例4

[0258] 通过热重(TG)分析表征(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II

[0259] 热分析测量由TA 2050TG热天平和TA2920DSC池(制造商TA Instruments Company)进行。

[0260] 使用以下实验参数:

[0261] TG测量

[0262] 样品重量5-6mg

[0263] 加热5°C/min

[0264] 环境温度范围-350°C

[0265] 惰性地氮气,10l/h

[0266] DSC测量

[0267] 样品重量5-6mg

[0268] 加热5°C/min

[0269] 环境温度范围-350°C

[0270] 惰性地氮气,10l/h

[0271] 在测量之前,校准设备: TG天平-通过金属铟和一水合草酸钙; DSC池-铟金属。

[0272] 晶型I的样品含有最少的吸附水分并且不含水合物水。

[0273] 晶型II的样品在三个连续的步骤中损失了其重量的7.94%。一些水(约3%)被吸收在晶体表面,而其余的水(5%)分两步损失。该产物的IR研究也支持晶型II可能是水合物的发现。由于存在相对大量的水,因此无法测量通过XRPD在60°C左右观察到的相变的热效应。这些结果如图5所示。

[0274] 实施例5

[0275] (R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II转变为(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I的显微镜研究

[0276] 在偏振光下通过MOTIC BA300显微镜(如图6-10所示)观察湿的晶型II到晶型I的转变。还研究了干的晶型II向晶型I的转变(如图11-14所示)。从湿的晶型II到晶型I的转变进行得很快。大的晶型II晶体在30-35°C在2分钟内转变为小晶体。晶型II的晶体是大板状的。观察到的晶型解释了观察到的晶型II悬浮液的触变性。晶型I由均匀的圆形晶体组成。

[0277] 实施例6

[0278] (R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I的制备

[0279] 在配备有顶置搅拌器、温度计和pH计的三颈6L烧瓶中,将1126.0g (3.45mol) HD-Trp-Aib-OH·HCl (通过HPLC纯度:98.7面积%)溶解在3378.5mL水(获得棕色液体)。通过玻璃过滤器过滤反应混合物以去除机械污染。将混合物在20-25°C搅拌,并用600.0mL 20%的NaOH溶液将溶液的pH调节至5.6(保持温度在20-25°C)。将反应混合物升温至30-35°C持续3小时。30分钟后开始搅拌结晶并将所得悬浮液在20-25°C搅拌过夜。通过过滤收集沉淀。将滤饼悬浮在1126.0mL和2252.0mL水中,随后用1126.0mL的2-丙醇洗涤,然后在55-60°C干燥至恒重。

[0280] 产率:768.0g (76.9%)

[0281] 纯度:通过HPLC为98.7面积%。

[0282] 外观:灰白色粉末。

[0283] 实施例7

[0284] 通过分离晶型II纯化(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸

[0285] 步骤1

[0286] 在配备有顶置搅拌器、温度计和pH计的三颈6L烧瓶中,将768.0g (2.65mol, 1.0当量)晶型I(来自实施例6或实施例11,通过IPC-HPLC纯度:98.7面积%)溶解在2140.0mL水和268.0mL浓HCl (3.04mol, 1.15当量)的混合物中。将所得棕色溶液在5-10°C搅拌并用575.0mL 20%的NaOH溶液将pH调节至5.6(保持温度在5-10°C)。在5-10°C搅拌30分钟后,开始结晶并将所得悬浮液在0-5°C搅拌过夜。通过过滤收集沉淀的晶型II并将其悬浮在2.0L水中,然后加热至30-35°C并搅拌2小时。将固体再次溶解并沉淀。

[0287] 监测:溶解度测试,分离的沉淀物不溶于水(晶型II向晶型I的转变完成)。将悬浮液冷却至室温(20-25°C),过滤并用750mL和1500mL水洗涤。

[0288] 产率(湿产物):1189.0g。(IPC-HPLC:99.59面积%)

[0289] 步骤2

[0290] 在配备有顶置搅拌器、温度计和pH计的三颈6L烧瓶中,将来自步骤1的1189.0g湿的晶型I溶解在1715.0mL水和250.0mL浓HCl的混合物中。将混合物在5-10°C搅拌并用665.0mL 20%的NaOH溶液将溶液的pH调节至5.6(保持温度在5-10°C)。搅拌30分钟后,开始结晶。将所得悬浮液在0-5°C搅拌过夜。通过过滤收集沉淀物。将收集的晶型II悬浮在1.2L水中并加热至30-35°C持续两小时。开始时,固体部分溶解,然后再次沉淀。溶解度测试(将来自反应混合物的1.0mL样品用5.0mL去离子水稀释,然后剧烈搅拌并目测检查溶解度):分离的沉淀物不溶于水(晶型II向晶型I的转变完成)。将悬浮液冷却至室温(20-25°C),过滤并用400mL和800mL水洗涤,随后在60-65°C干燥至恒重。

- [0291] 湿产物通过IPC-HPLC的纯度:99.93面积%。
- [0292] 产率:34.1% (262.2g)
- [0293] 纯度:通过HPLC为99.4面积%。
- [0294] 水含量:0.17%。
- [0295] 外观:白色粉末。
- [0296] 实施例8
- [0297] 通过晶型II的分离纯化(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸
步骤1
- [0298] 在配备有顶置搅拌器、温度计和pH计的三颈6L烧瓶中,将750.0g (2.6mol, 1当量)晶型I (来自实施例6和11,通过IPC-HPLC的纯度为约98.5面积%)溶解在2085.0mL水和262.5mL浓HCl (2.99mol, 1.15当量)的混合物中。
- [0299] 在5-10℃搅拌混合物(棕色液体)并用535.0mL 20%的NaOH溶液将溶液的pH调节至5.6(保持温度在5-10℃)。30分钟后开始搅拌结晶并将所得悬浮液在0-5℃搅拌过夜。通过过滤收集沉淀物(晶型II)。将收集的晶型II悬浮在2.0L水中并加热至30-35℃持续两小时。开始时固体部分溶解,然后再次沉淀。
- [0300] 溶解度测试:分离的沉淀物不溶于水(晶型II到晶型I的转变完成)。将悬浮液冷却至室温(20-25℃),过滤并随后用500mL和1000mL水洗涤。
- [0301] 湿产物为1420.4g。(IPC-HPLC:99.54面积%)
- [0302] 步骤2
- [0303] 在配备有顶置式搅拌器、温度计和pH计的三颈6L烧瓶中,将1420.4g来自步骤1的湿产物(晶型I)溶解在1035.0mL水和267.0mL浓HCl的混合物中。
- [0304] 在5-10℃搅拌混合物(棕色液体)并在5-10℃用565.0mL 20%的NaOH溶液将溶液的pH调节至5.6。30分钟后开始搅拌结晶并将所得悬浮液在0-5℃搅拌过夜。通过过滤收集沉淀物(晶型II)。将收集的晶型II悬浮在1.4L水中并加热至30-35℃两小时。开始时固体部分溶解,然后再次沉淀。
- [0305] 溶解度测试:分离的沉淀物不溶于水(晶型II向晶型I的转变完成)。将悬浮液冷却至室温(20-25℃),过滤并随后用400mL和800mL水洗涤,然后在45-50℃通过P₂O₅干燥至恒重。
- [0306] 湿产物通过IPC-HPLC的纯度:99.85面积%。
- [0307] 产率:33.6% (252.3g)
- [0308] 纯度:通过HPLC为99.73面积%。
- [0309] 外观:白色粉末。
- [0310] 实施例9
- [0311] 通过晶型II的分离纯化(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸
- [0312] 在配备有顶置搅拌器、温度计和pH计的三颈4L烧瓶中,将497.3g (1.72mol, 1当量)的晶型I (来自实施例6和11,通过IPC-HPLC的纯度为约98.5面积%)溶解在1380.0mL水和173.5mL浓HCl (1.97mol, 1.15当量)的混合物中。将混合物在5-10℃搅拌并用405.0mL 20%的NaOH溶液将溶液的pH调节至5.6(保持在5-10℃)。30分钟后开始搅拌结晶并将所得悬浮液在0-5℃搅拌过夜。

[0313] 通过过滤收集沉淀物(晶型II)。将收集的晶型II悬浮在1.5L水中并加热至30-35℃两小时。开始时固体部分溶解,然后再次沉淀。

[0314] 溶解度测试:分离的沉淀物不溶于水(晶型II向晶型I的转变完成)。

[0315] 将悬浮液冷却至室温(20-25℃),过滤并用500mL和1000mL水洗涤,随后在45-50℃干燥至恒重。

[0316] 产率:64.5%(321.0g)

[0317] 纯度:通过HPLC为99.81面积%。

[0318] 外观:白色粉末。

[0319] 实施例10

[0320] 通过单晶X射线衍射表征(R)-2-[2-氨基-3-(咪唑-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II

[0321] 结晶在Ubichem Research Ltd.进行。

[0322] 表5:蒸发结晶实验

	(R)-2-[2-氨基-3-(咪唑-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸 (化合物)	溶剂 1	溶剂 2	溶剂 3	观察
	在约0.4 ml的水中饱和	甲醇 约 2 ml	丙酮 约 2 ml		所述化合物在水中饱和。 +甲醇: 溶解度不降低 +丙酮: 无过饱和, 不可见成核 从安瓿中缓慢蒸发, 安瓿壁上有1-2种晶体
[0323]	水饱和 +甲醇 约 0.5 ml	甲醇 4 ml	丙酮 1ml		水-甲醇混合物中有漂浮固体 +甲醇溶解漂浮的固体, 加入丙酮 从安瓿中慢慢蒸发, 安瓿壁上长出晶体, 用X射线衍射测得一种晶体。
	25毫克 /多于可溶解的/	甲醇 2 ml	丙酮 0.4 ml	水 0.4 ml	抽出澄清溶液; 从安瓿瓶中缓慢蒸发溶剂。在这里生长出1-2种晶体。 将具有漂浮化合物的溶液的另一部分从安瓿瓶中缓慢蒸发(不透明溶液)。溶液的液/气界面处晶体连续生长

[0324] 实验总结

[0325] • 仅用水:无晶体

[0326] • 仅用甲醇:1-2种晶体,但太小而无法测量

[0327] • 用甲醇和水:无晶体

[0328] • 与甲醇、水和其他溶剂:无单晶

[0329] • 用甲醇、水和丙酮:可测量的单晶,在安瓿的颈部单晶X射线衍射结构解析单晶X射线衍射结构解析由布达佩斯化学研究中心结构化学研究所进行。将化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型II的晶体(图15)固定在环上。单元参数由 $5232(6.83^\circ \leq \theta \leq 47.20^\circ)$ 反射的设置角度的最小二乘法确定。使用 ω 扫描在 $6.83^\circ \leq \theta \leq 47.20^\circ$ 的范围内在293(2)K在R-AXIS RAPID衍射仪(石墨单色仪;Cu-K α 辐射, $\lambda=1.54187\text{\AA}$)上收集强度数据。

[0330] 总共收集了7060次反射,其中1311次是唯一的[R(强度)=0.0323,R(σ)=0.0411];1033次反射的强度大于 $2s(I)$ 。 2θ 的完整性=0.996。对数据进行了经验吸收校正(最小和最大传输因子分别为0.861和0.977)。结构通过直接方法求解。

[0331] 对所有非氢原子的 F^2 的各向异性全矩阵最小二乘细化得到: $R_1=0.0365$ 和 $wR^2=0.0687$,对于1033[$I>2\sigma(I)$];和 $R_1=0.0564$ 和 $wR^2=0.0890$,对于所有(1311)强度数据(拟合优度=1.202);最大和平均位移/esd(估计标准偏差)0.000和0.000;消光系数=0.0021(5),参数数量=194。最终差异图中的最大和最小残余电子密度为0.14和-0.15e. \AA^3 。氢原子位置是根据假设的几何形状计算的,除了在差异图中首先就位的阳离子上的那些。氢原子被包括在结构因子计算中,但它们没有被细化。氢原子的各向同性位移参数近似于它们所键合的原子的U(eq)值。最终的晶体结构模型如图16所示。

[0332] 结果:

[0333] 表6

[0334]

晶体数据	
式	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃
式重量	289.33
晶系	正交
空间群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)
a, b, c [埃]	6.1316(2), 9.1342(2), 25.9213(7)
V [埃 ³]	1451.78(7)

[0335]

Z	4
D(计算) [g/cm**3]	1.324
Mu(CuKa) [/mm]	0.769
F(000)	616
晶体尺寸[mm]	0.03 x 0.08 x 0.20
数据采集	
温度(K)	294
辐射[埃]	CuKa 1.54187
θ 最小值-最大值[度]	6.8, 47.2
数据集	-5: 5; -6: 8; -18: 24
总计, 唯一数据, R(强度)	7060, 1311, 0.032
观测数据[I > 2.0 sigma(I)]	1033
细化	
Nref, Npar	1311, 194
R, wR2, S	0.0365, 0.0890, 1.20
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0327P)^2 + 0.3659P]$ 其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
最大和评价位移/误差	0.00, 0.00
Flack x	0.2(5)
Hooft y	0.3(2)
最小和最大重结晶密度[e/埃^3]	-0.15, 0.14

[0336] 实施例11

[0337] (R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基氨基]-2-甲基丙酸的晶型I的制备GAL-101晶型I的合成通过如方案1中所示的四个化学步骤和一个纯化步骤进行。

[0338] 最初,2-氨基异丁酸叔丁基酯(3)从其苯甲酸盐中释放出来(1,起始材料1,步骤1),然后与BOC-D-色氨酸偶联(2,起始材料2,步骤2)。在步骤3中,完全保护的API(4)通过氯化氢脱保护并以盐酸盐(5)的形式分离。在步骤4中,在碱性水溶液条件下获得游离形式(GAL-101晶型I)。粗API通过水性酸性溶解、碱性沉淀、分离和干燥(合成程序A8)进行纯化。

[0339] 步骤1:碱释放

[0340] 将2-氨基异丁酸苯甲酸叔丁酯盐(1,针对预定义的规格分析并作为起始材料1释放)溶解在水性氢氧化钠-叔丁基甲基醚(MTBE)体系中。分离有机相并蒸发至干,得到2-氨基异丁酸叔丁酯(3),为油状物。

[0341] 步骤2:偶联

[0342] 在乙酸乙酯中通过作为偶联剂的4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物(DMTMM)使BOC-D-色氨酸(2,针对预定义的规格分析并释放作为起始材料2)与2-氨基异丁酸叔丁酯(3)偶联。然后将反应混合物用柠檬酸的稀释水溶液、碳酸钠水溶液和盐水洗涤。将有机相浓缩至其三分之一体积,并将该保护的API(4)的溶液用于下一步骤。

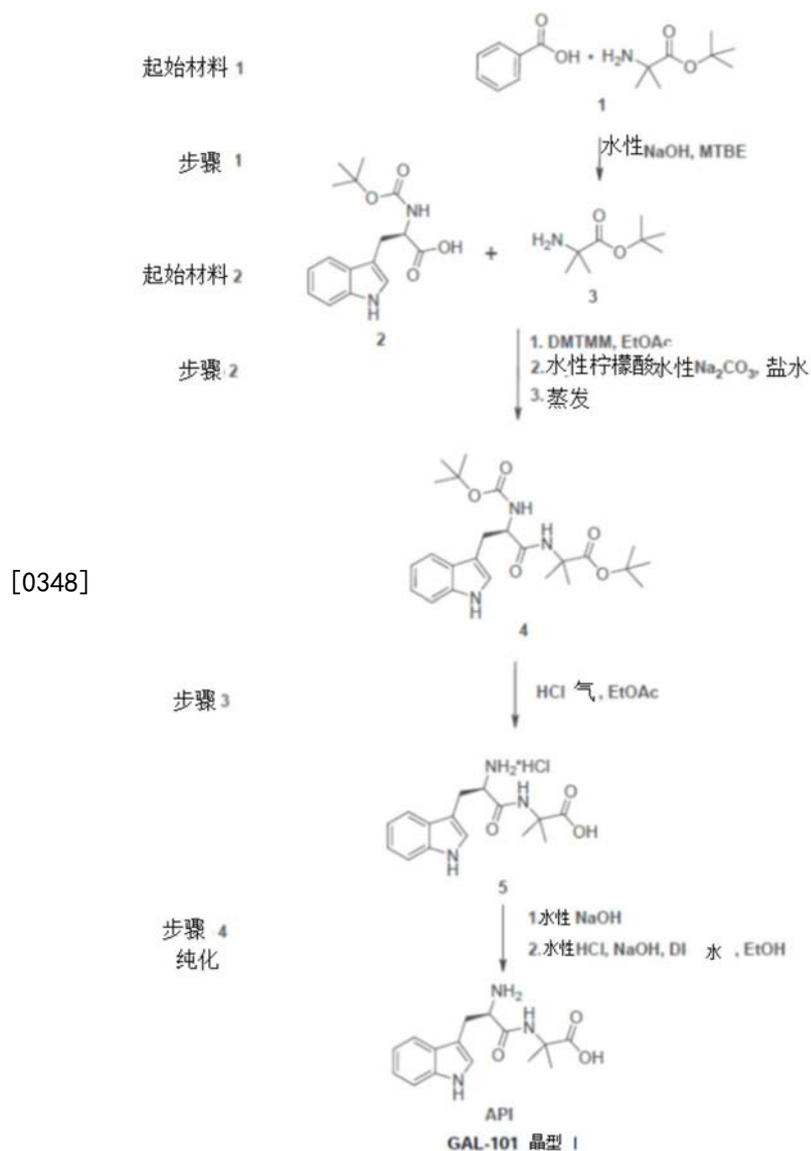
[0343] 步骤3:脱保护

[0344] 在乙酸乙酯溶液中通过氯化氢气体进行无水脱保护。通过过滤分离沉淀的API盐酸盐(5)。

[0345] 步骤4:从GAL-101晶型I的HCl盐中释放GAL-101晶型I

[0346] 将GAL-101晶型I的盐酸盐(5)溶解在去离子水中,并通过10%的氢氧化钠水溶液将溶液的pH调节至5.5-5.7。在30-35℃下沉淀粗API,得到稳定的晶型并滤出。

[0347] 方案1:GAL-101晶型I的合成



[0349] 纯化

[0350] 将晶型I原料药物物质GAL-101溶解在稀盐酸中,通过0.5 μ 过滤器过滤,然后通过添加10%的氢氧化钠水溶液调节pH为5.5至5.7进行沉淀。将沉淀物悬浮在去离子水中,然后悬浮在乙醇中,随后在高温(最高40 $^{\circ}$ C)真空干燥。

[0351] 表7:用于合成GAL-101晶型I的工艺变化

批次 (盐)	批号	程序	质量	纯度/光学纯度
8 (游离形式)	CT-1105.07	A0	54 g	98.2% 99.9%
10 (HCl)	AK-10235.07	A1	159 g	98.7% 100%
21 (HCl)	2/1308/02/00858	A2	1.26 kg	98.6% 99.9%
30 (HCl)	2/1308/03/00940	A3	8.72 kg	98.7% 99.9%
31/32 (HCl)	2/1308/03/00905	A4	1.38 kg	97.4% 99.9%
[0352] 35 (游离形式)	2/1308/04/00965	A5	5.33 kg	98.5% 99.9%
36 (游离形式)	2/1308/04/00971	A6	24.0 kg	98.6% 99.2%
37 (游离形式)	2/1308/04/00985	A7	19.30 kg	98.8% 99.7%
40 (游离形式) 中试批次	2015/1308/01139	A8	2.52 kg	99.7% 99.8%
44 (游离形式) GMP	2290/1308/01604	A8	2.88 kg	99.5% 99.8%
45 (游离形式) GMP	2290/1308/01605	A8	2.65 kg	99.5% 99.8%

[0353] 通过HPLc确定(面积%)

[0354] 程序A0

[0355] 在步骤3中,通过添加正庚烷促进盐酸盐的沉淀。在步骤4中,通过在四氢呋喃中的环氧丙烷释放游离形式。然后用乙腈处理沉淀的碱,滤出并用2-丙醇重结晶。

[0356] A1:合成程序A0的修改

[0357] a) 制备盐酸盐。没有进行自由形式的释放(步骤4)。

[0358] A2:合成程序A1的修改

[0359] b) 在步骤3中使用己烷代替庚烷。没有观察到对收率和质量的显著影响。

[0360] A3:合成程序A2的修改

[0361] c) 步骤3中不使用己烷以促进盐酸盐的沉淀,仅用于洗涤湿产物。未观察到对产率和质量的显著影响。

[0362] A4:合成程序A3的修改

[0363] d) 工艺中引入了中间体4的纯化程序。将中间体4溶解在二氯甲烷中并用碳酸钠水溶液洗涤。然后将二氯甲烷交换为乙酸乙酯。起始材料2的手性纯度较低(96.1%),通过这种修改,中间体4的手性纯度得以提高。

[0364] A5:合成程序A4的修改

[0365] e) 在步骤4中,从pH 5.6的碱性氢氧化钠水溶液中获得游离形式。滤出碱并用水和2-丙醇洗涤。游离碱显示出与HCl盐相似的质量,并且释放的产率为68%。

[0366] A6:合成程序A5的修改

[0367] f) 在步骤3中,用甲苯洗涤湿盐酸盐。此程序未在下一个活动中实施。

[0368] g) 在步骤4中,将游离形式进一步纯化,溶解在稀盐酸中并通过添加的20%的氢氧化钠水溶液在pH 5.6沉淀。纯化收率提高到78%。

[0369] h) 仅用水洗涤湿碱。

[0370] A7:合成程序A6的修改

[0371] i) 在步骤3中,不用甲苯洗涤湿的盐酸盐。

[0372] A8:合成程序A7的修改

[0373] j) 在步骤3中,在稀释条件下进行解理(8x EtOAc而不是3x)。提高了API的纯度,并将该程序实施到下一个活动中。

[0374] k) 在步骤4中,在API纯化后,湿产物也用乙醇洗涤(水洗后),以去除大部分水并促进干燥。

[0375] 实施例12(基于实施例9)

[0376] GAL-101晶型I的制备

[0377] 向配备有顶置搅拌器、温度计和pH计的三颈4L烧瓶中加入497.3g (1.72mol, 1当量)的GAL-101(例如来自实施例6和11,通过IPC-HPLC的纯度为约98.5面积%)溶解在1380.0mL水和173.5mL浓HCl(1.97mol, 1.15当量)的混合物中。将混合物在5-10°C搅拌并用405.0mL 20%的NaOH溶液将溶液的pH调节至5.6(保持在5-10°C)。30分钟后开始搅拌结晶并将所得悬浮液在0-5°C搅拌过夜。

[0378] 通过过滤收集沉淀物(GAL-101晶型II)。将收集的GAL-101晶型II悬浮在1.5L水中并加热至30-35°C持续2小时。开始时固体部分溶解,然后再次沉淀。

[0379] 溶解度测试:分离的沉淀物不溶于水(GAL-101晶型II向GAL-101晶型I的转变完成)。

[0380] 将悬浮液冷却至室温(20-25°C),过滤并用500mL和1000mL水洗涤,随后在45-50°C干燥至恒重。

[0381] 产率:64.5%(321.0g)

[0382] 纯度:通过HPLC为99.81面积%。

[0383] 外观:白色粉末。

[0384] 虽然本文已经说明和描述了本发明的某些特征,但是本领域普通技术人员现在将想到许多修改、替换、改变和等同方案。因此,应当理解,所附权利要求意在涵盖落入本发明真正精神内的所有这些修改和变化。

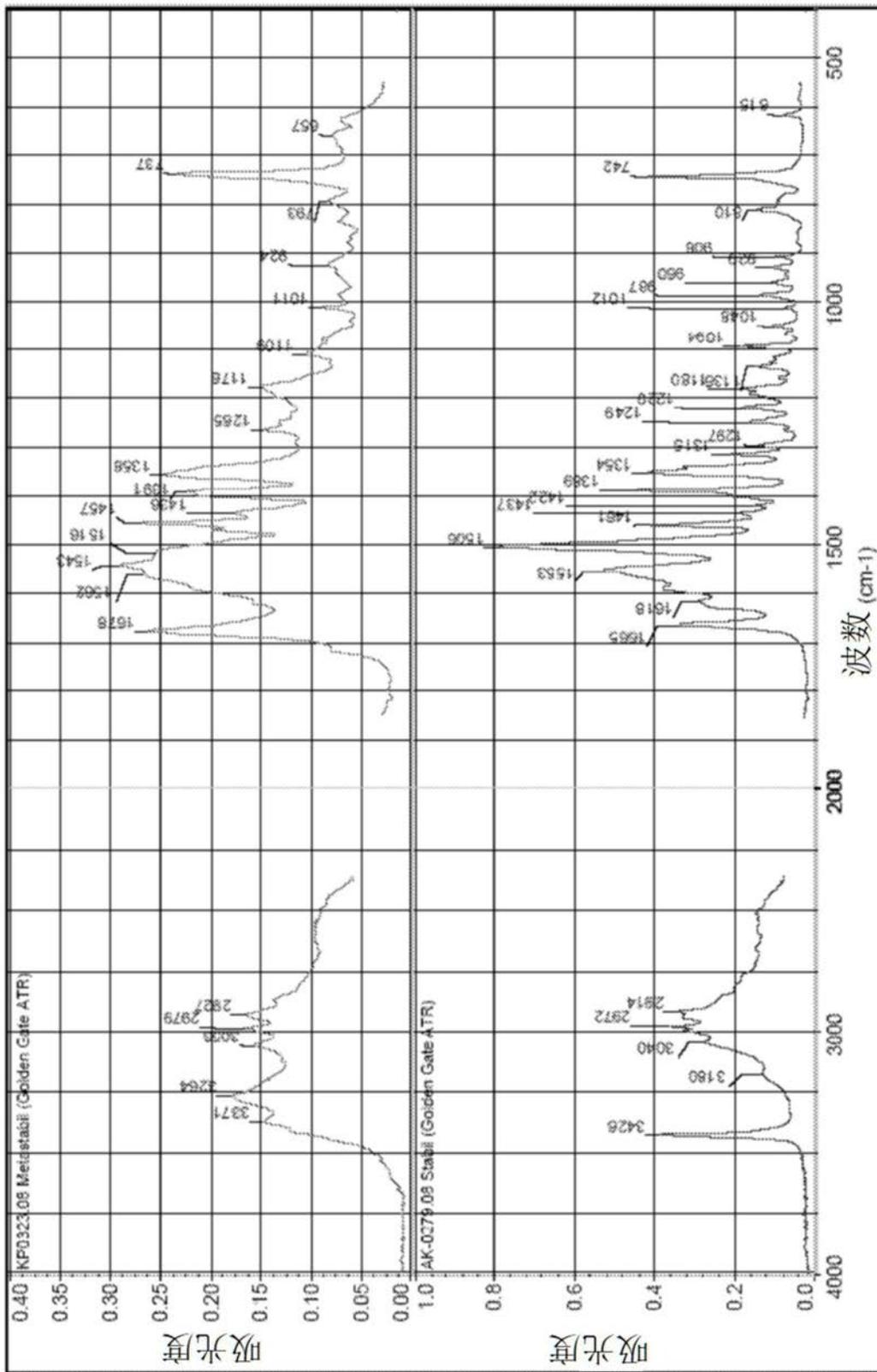


图1

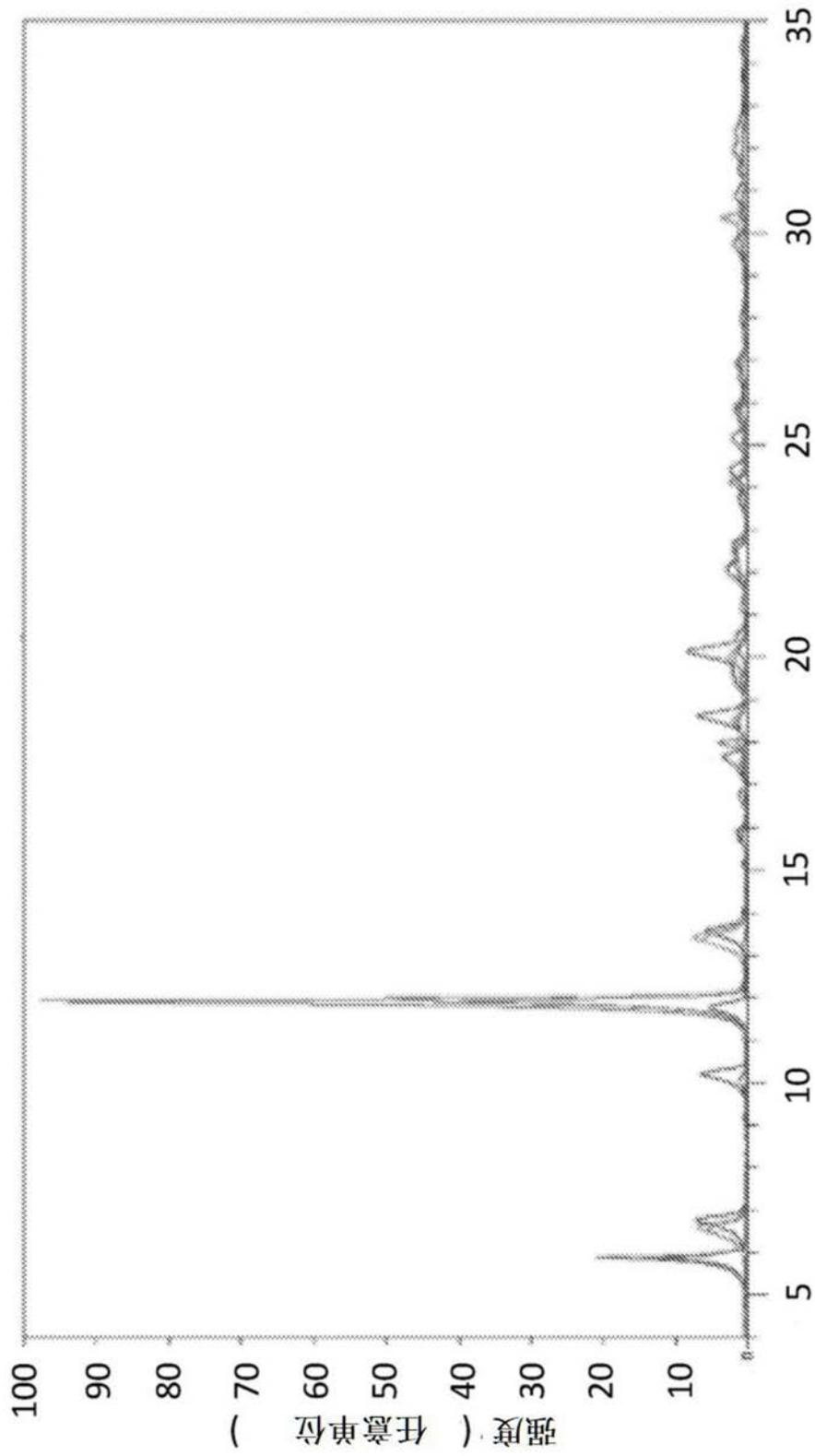


图2

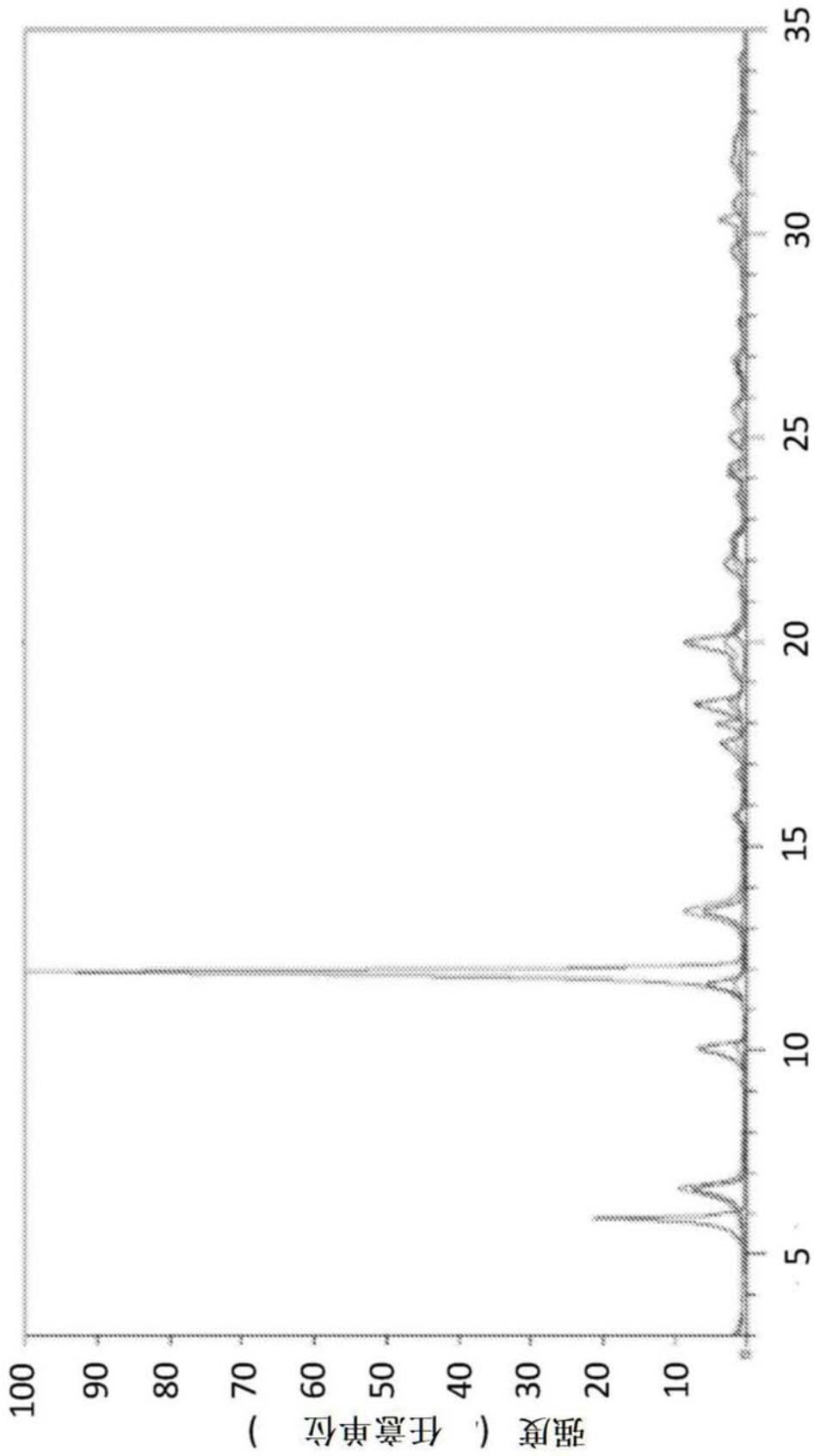


图3

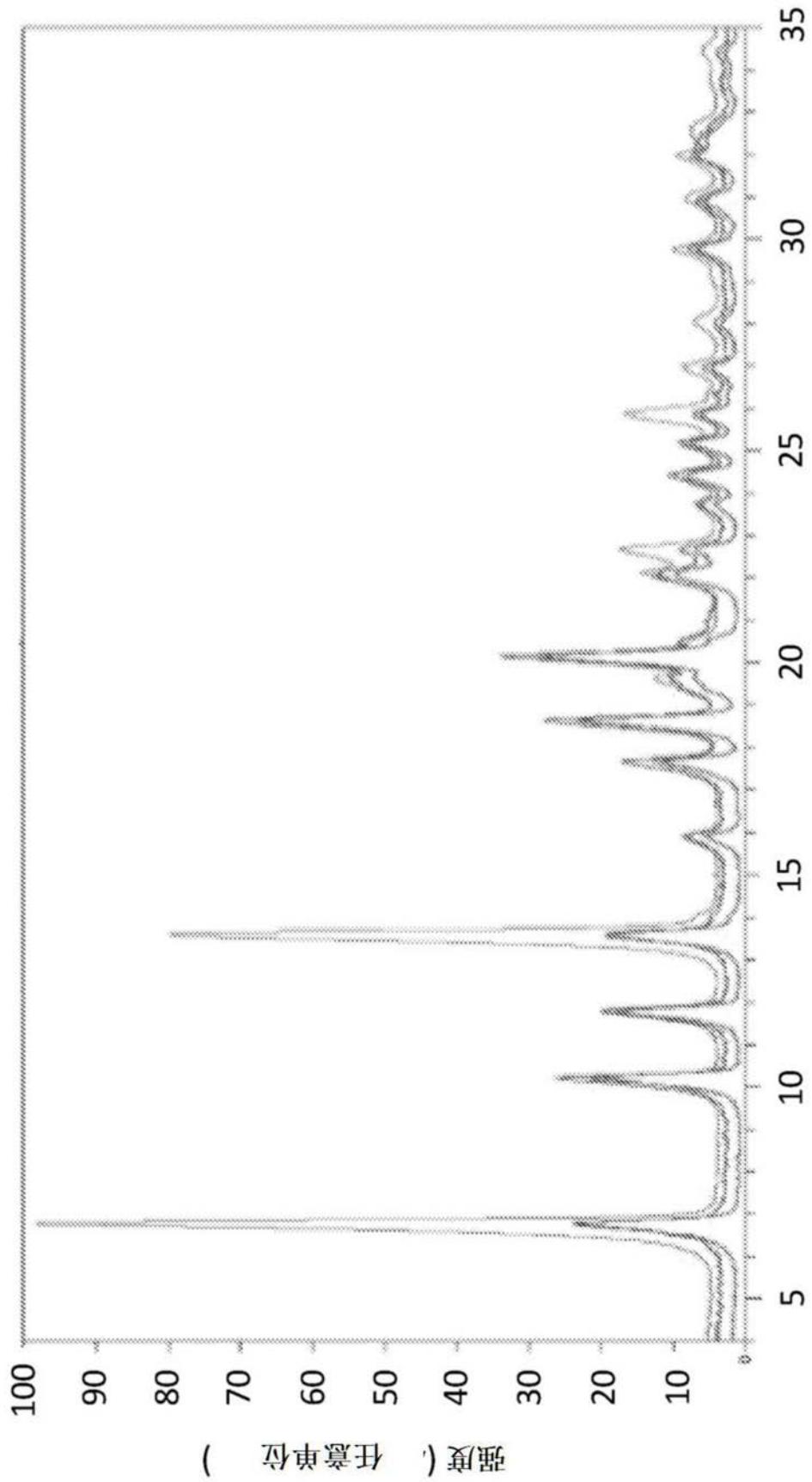


图4

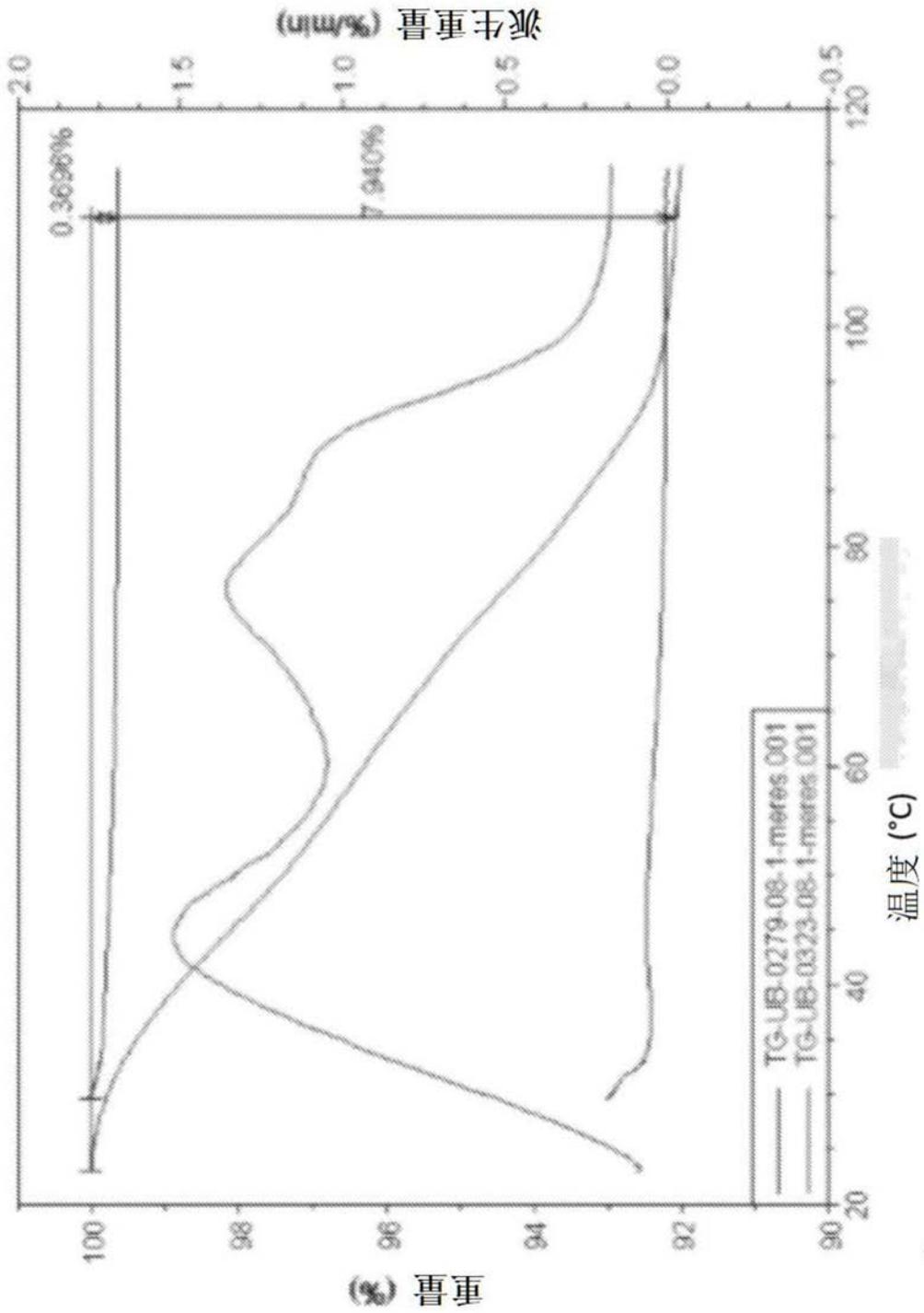


图5

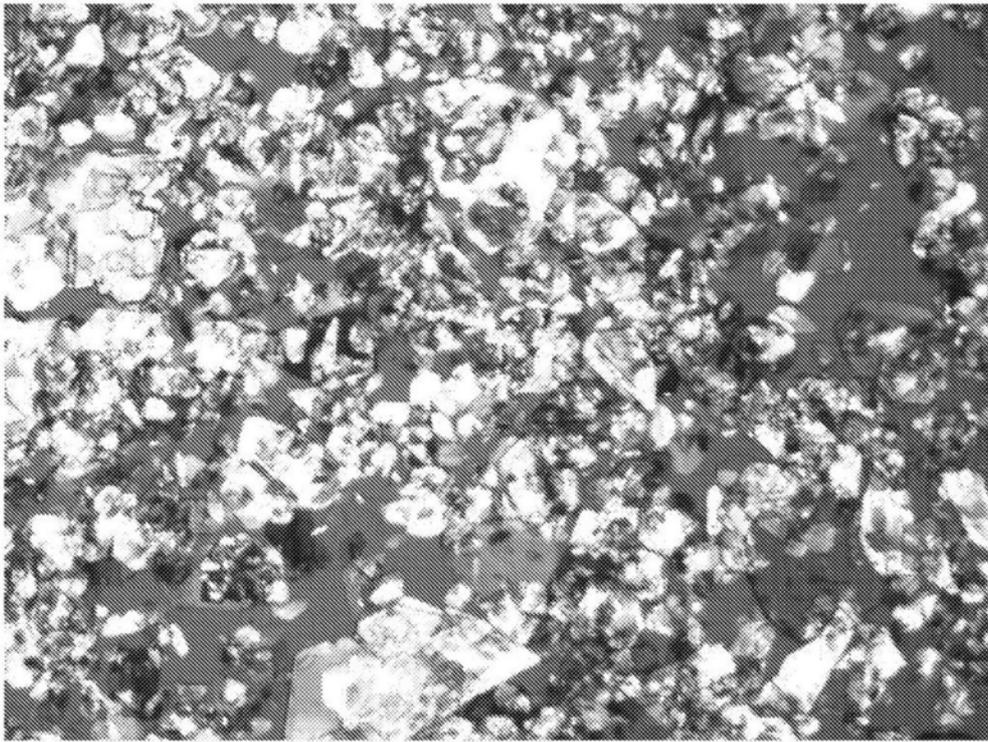


图6

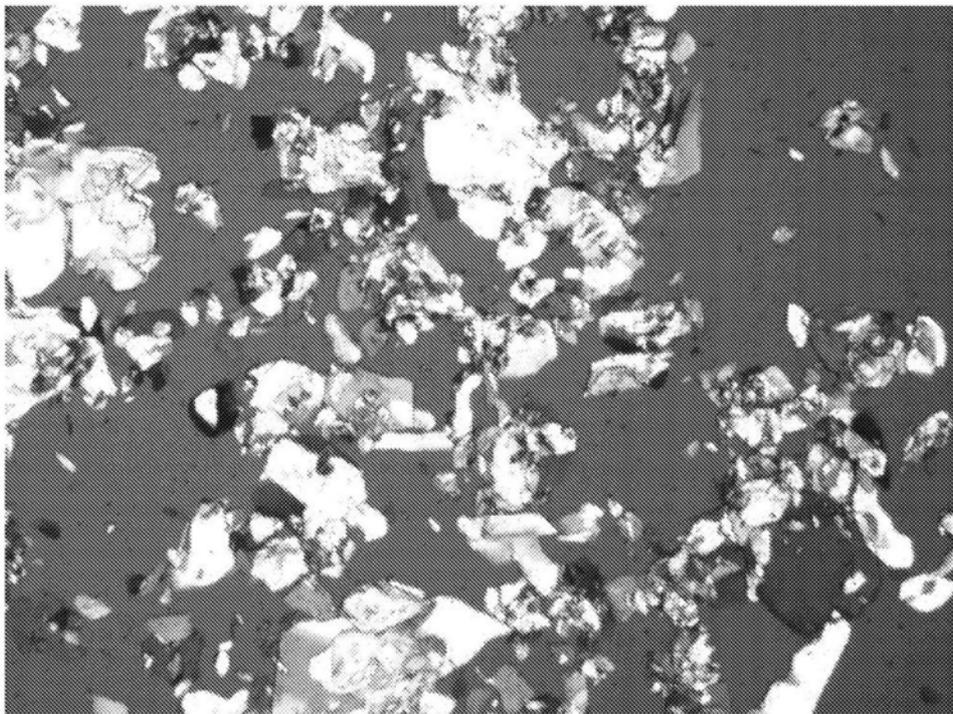


图7

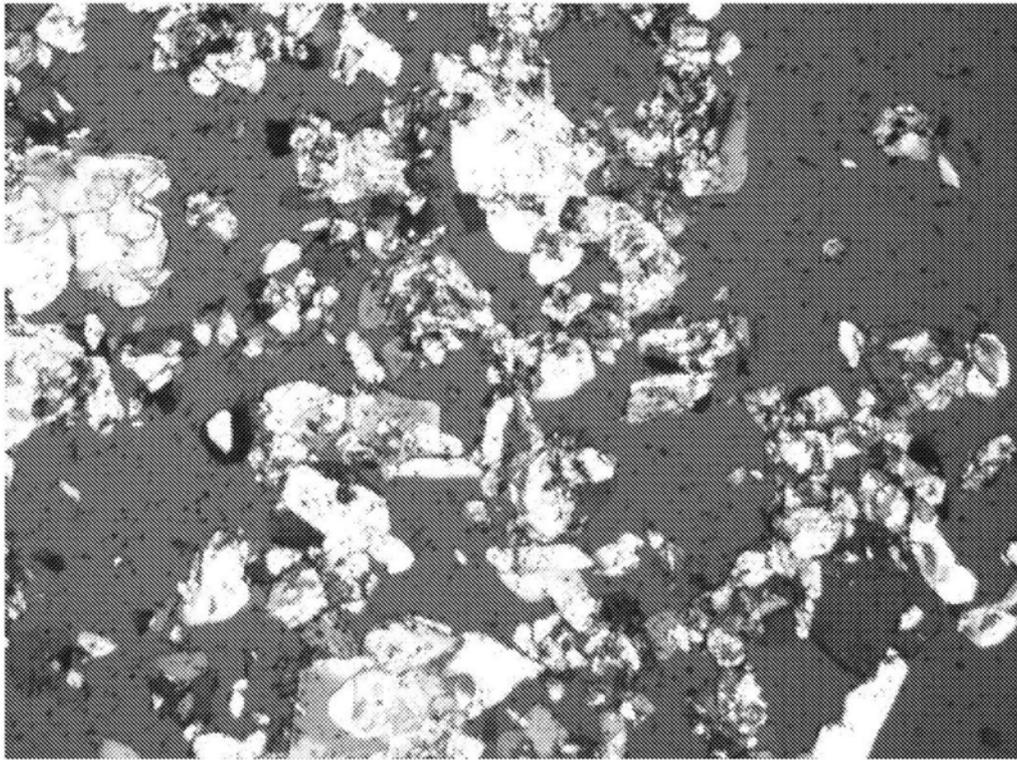


图8

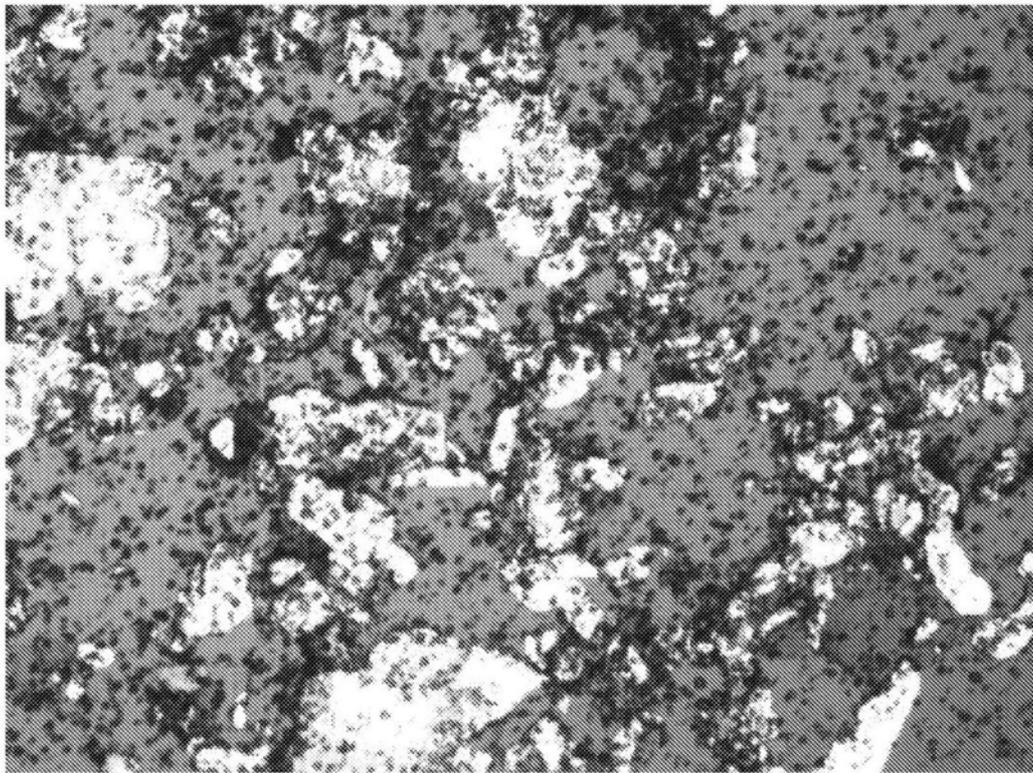


图9

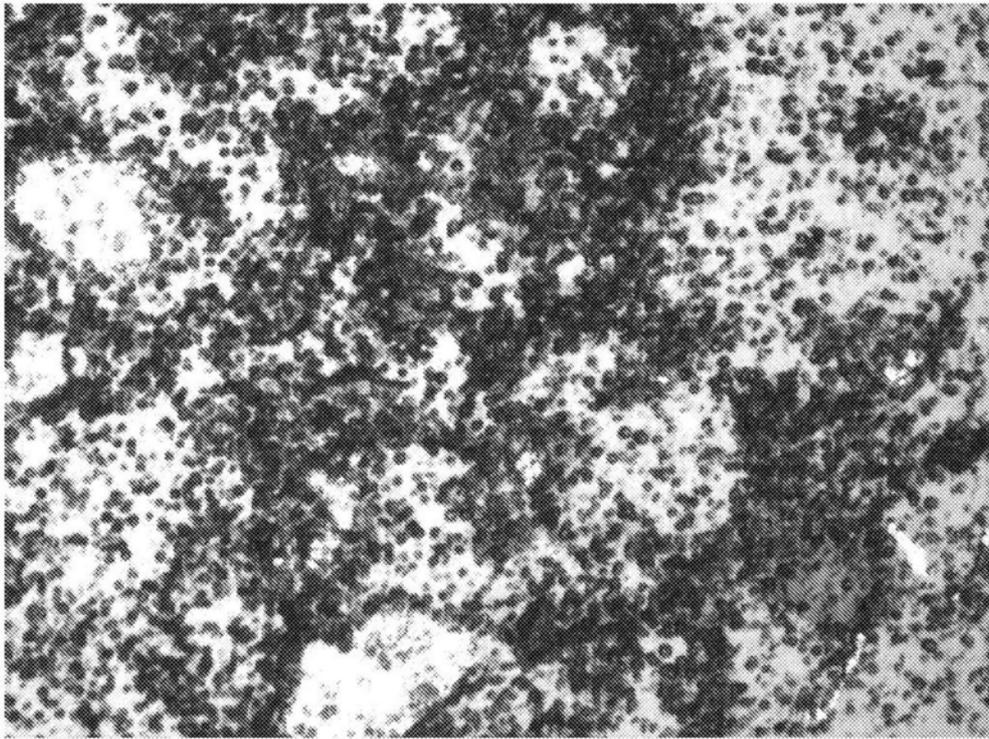


图10

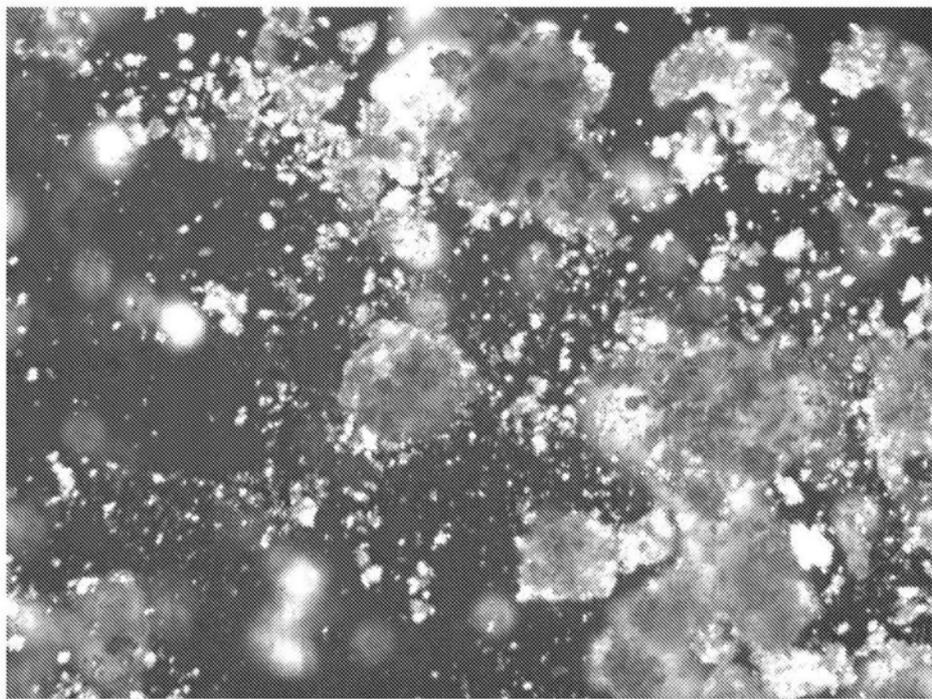


图11

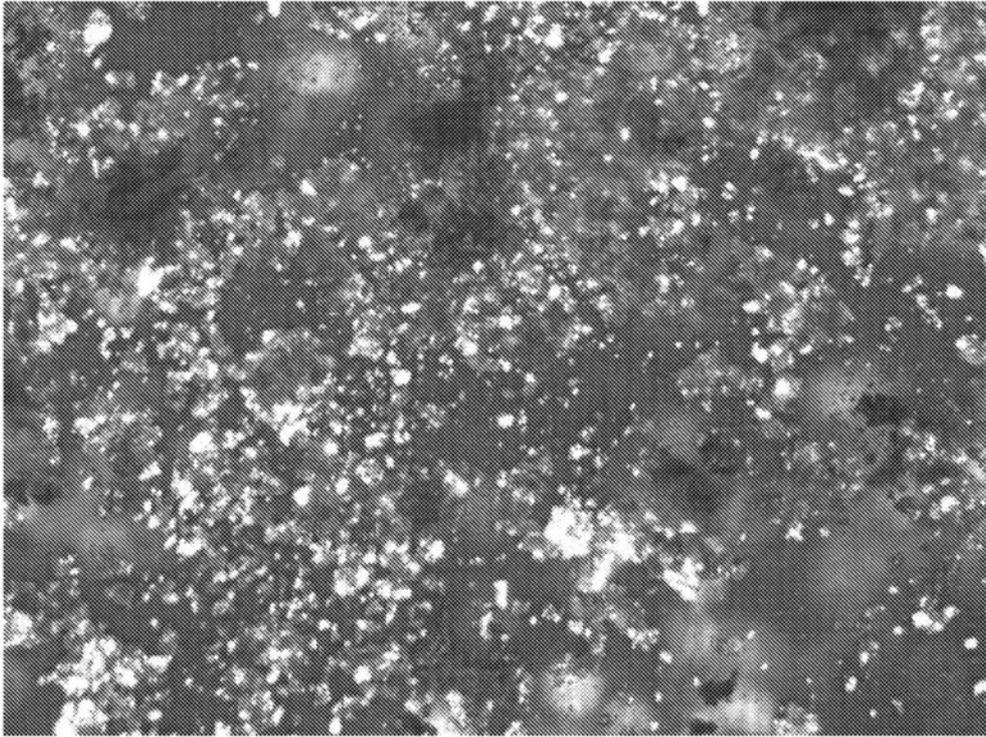


图12

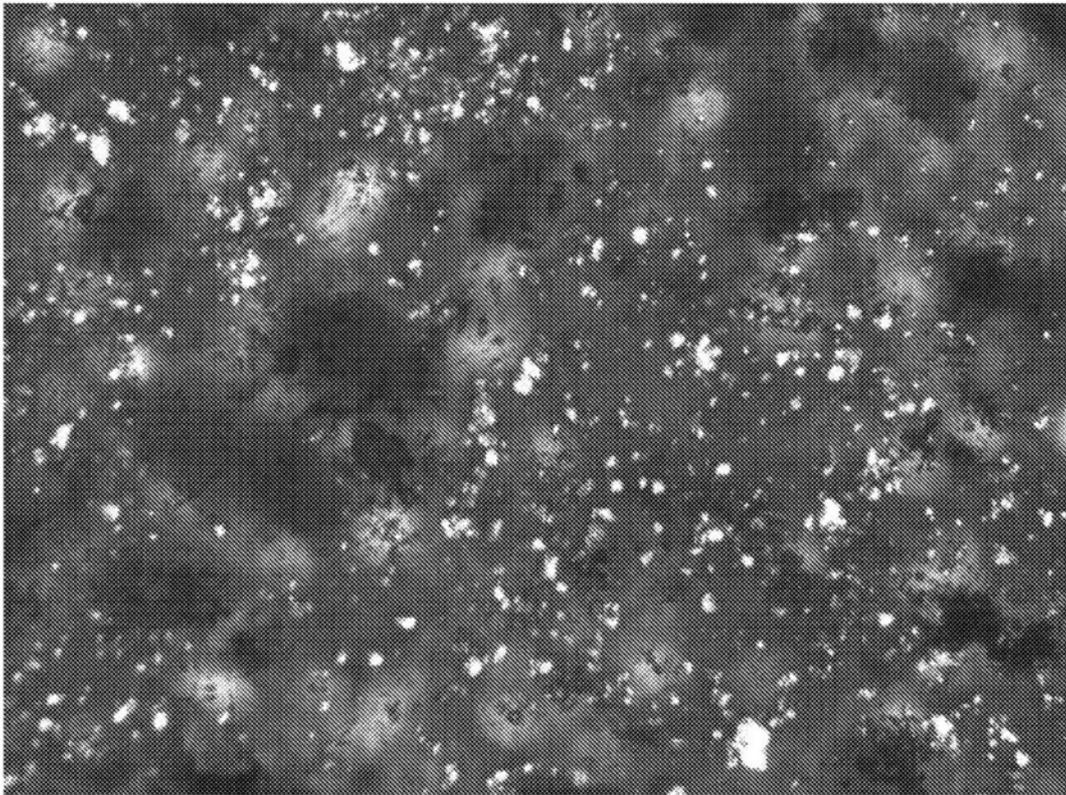


图13

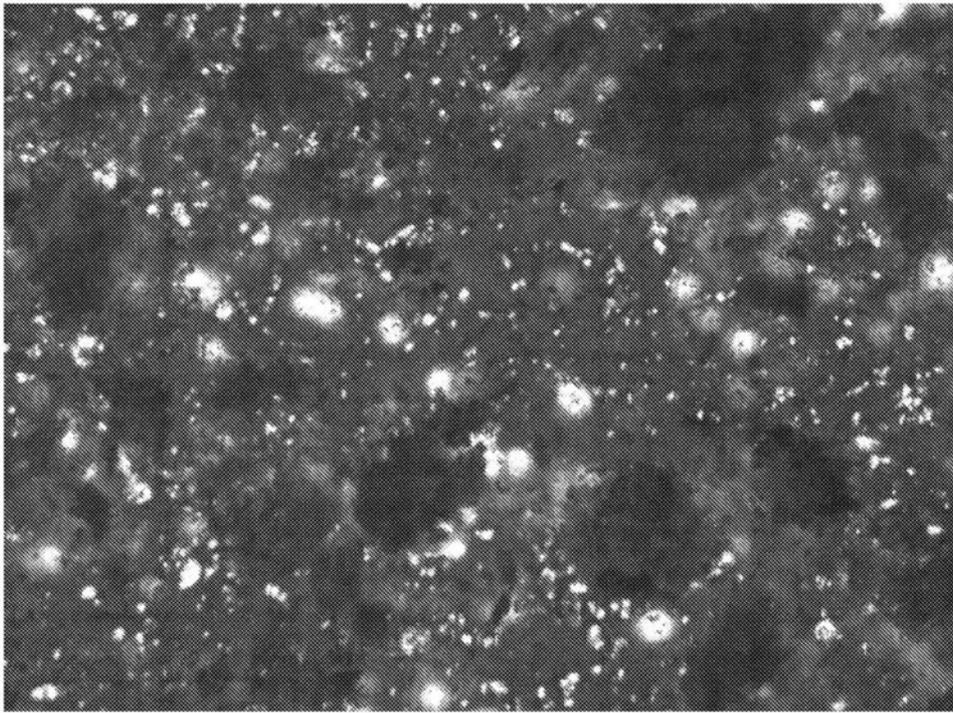


图14

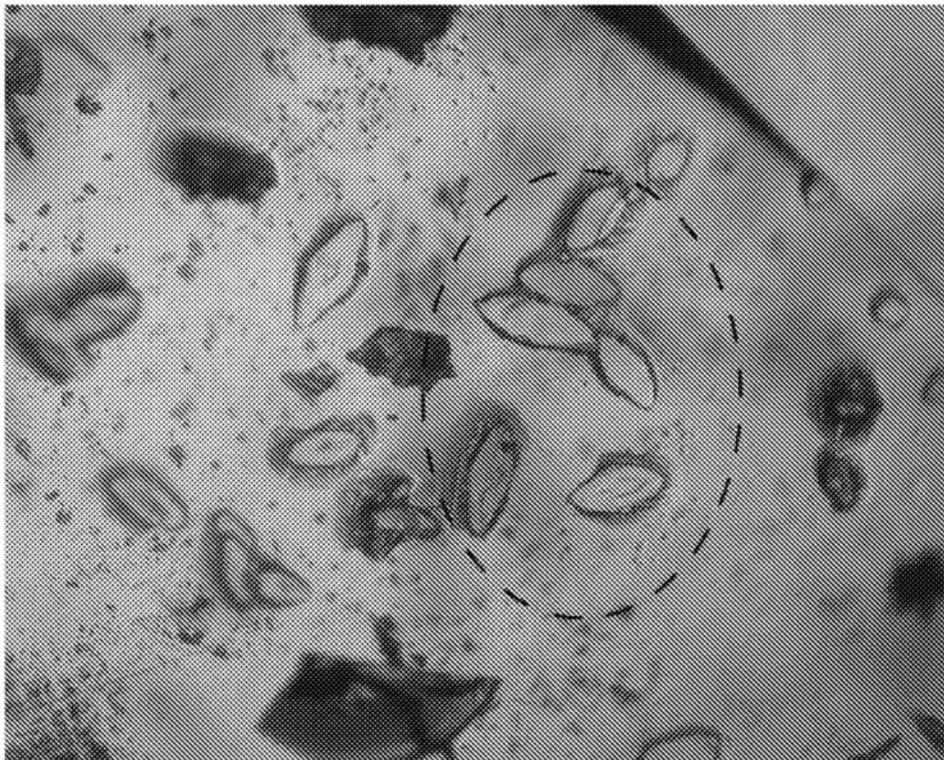


图15

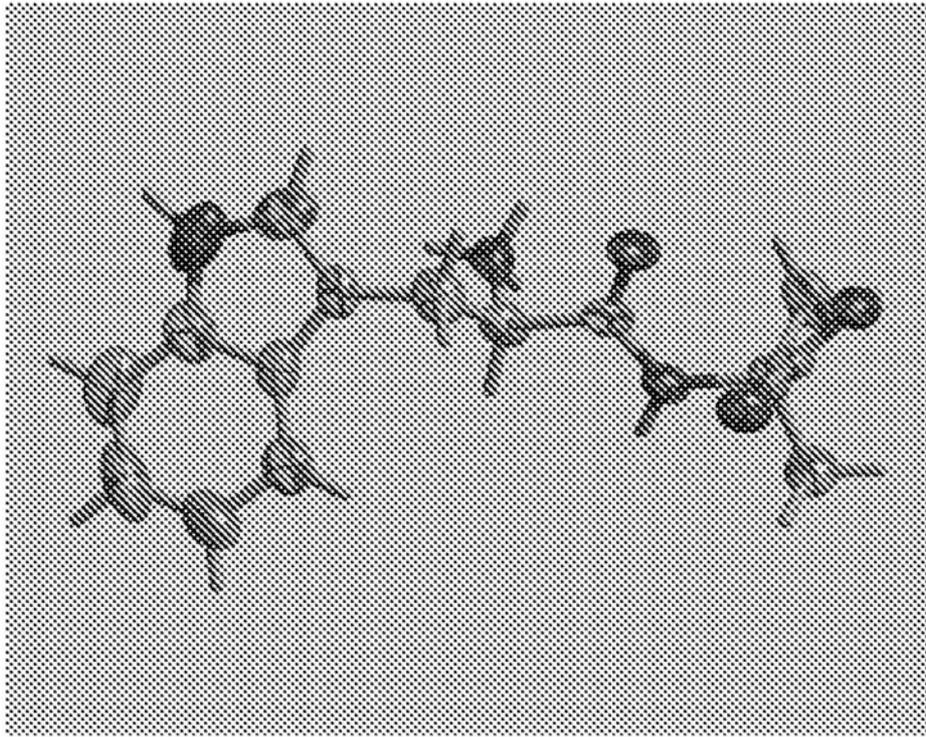


图16