



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96115162

C07D > 13/65 (2006.01)

※ 申請日期：96.4.27

※ IPC 分類：C07D, A61K

A61K > 1/44 (2006.01)

A61P > 5/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺之新穎多晶型

NOVEL POLYMORPH FORMS OF (2S)-(4E)-N-METHYL-5-[3-(5-ISOPROPOXYPYRIDIN)YL]-4-PENTEN-2-AMINE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商泰策體有限公司

TARGACEPT, INC.

代表人：(中文/英文)

威廉 S 坎道威

CALDWELL, WILLIAM S.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國北卡羅萊納州溫斯頓-莎倫市東一街200號300室

200 EAST FIRST STREET, SUITE 300, WINSTON-SALEM, NORTH

CAROLINA 27101-4165, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蓋瑞 穆萊斯 道爾
DULL, GARY MAURICE
2. 茱莉歐 A 慕榮
MUNOZ, JULIO A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 瓜地馬拉 GUATEMALA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年05月09日；60/746,821

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明揭示(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之多晶型、及其製備方法、包含該(等)多晶型之醫藥組合物及用途。該等多晶型可投予易患或患有諸如中樞神經系統病症等病狀和病症之患者以治療及/或預防該等病症。

六、英文發明摘要：

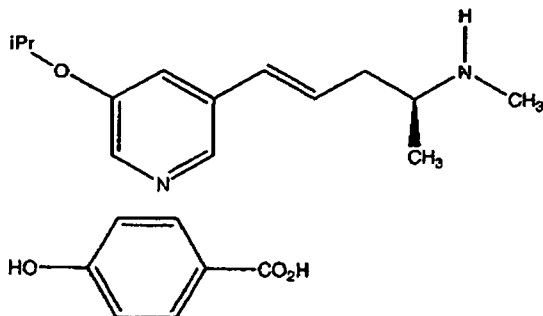
Polymorph forms of (2S)-(4E)-N-methyl-5-[3-(5-isopropoxy-pyridin)yl]-4-penten-2-amine p-hydroxybenzoate, and methods for their preparation, pharmaceutical composition containing said polymorph(s) and use, are disclosed. The polymorphs can be administered to patients susceptible to or suffering from conditions and disorders, such as central nervous system disorders, to treat and/or prevent such disorders.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之新穎多晶型、以及包含該等多晶型之醫藥組合物。本發明亦係關於使用該等新穎多晶型治療各種病狀及病症、且尤其與中樞及自主神經系統功能障礙有關之病狀及病症的方法。

【先前技術】

在藥物組合物之調配中，對於該藥物而言重要的是其呈可方便地處理及加工之形式。不僅從獲得商業上可行的製造方法的觀點來看，而且從隨後製造包含該活性化合物之醫藥組合物的觀點來看，此皆尤為重要。

此外，在藥物組合物之製造中，重要的是投予患者後提供藥物的可靠、可重現及恆定血漿濃度曲線。

該等活性成份之化學穩定性、固態穩定性及"存架壽命"亦係極為重要的因素。該藥物及包含其之組合物較佳能夠被有效儲存可觀時期，而不展示該活性組份之物理-化學特性(例如，其化學組成、密度、吸水性及溶解性)之明顯變化。

而且，能夠提供盡可能化學純形式之藥物亦很重要。

熟悉該項技術者應瞭解，通常，若一種藥物可以穩定形式(例如穩定晶型)容易地獲得，則可提供易於處理、易於製備適宜醫藥組合物及更可靠溶解性曲線方面的優點。

習知化合物(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-

4-戊烯-2-胺在治療及/或預防中樞神經系統病症領域中提供益處。該化合物、其合成及其在醫學治療方法中之用途闡述於(例如)頒予Caldwell等人之PCT WO 99/65876及美國申請案第11/270,018號中，該等之內容以其整體內容引用的方式併入本文中。

【發明內容】

本發明係關於(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之兩種多晶型(在下文中稱為多晶型A及B)、製造該等多晶型之方法及包括該等多晶型之醫藥組合物。本發明特定揭示(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺之對羥基苯甲酸鹽的多晶型A及B。

本發明亦係關於治療及/或預防各種病狀或病症、且尤其彼等以煙酸膽鹼能神經傳遞功能障礙為特徵的病症(包括涉及神經遞質釋放(例如，多巴胺釋放)之神經調節的病症)的方法。本發明亦係關於治療及/或預防以改變正常神經遞質釋放為特徵之病症(例如，中樞神經系統(CNS)病症)、及治療某些病狀(例如，緩解疼痛)之方法。該等方法包括向受試者投予有效量的有效量的新穎多晶型、或包含該等多晶型之醫藥組合物。

如本文所述，該等多晶型可以包含有效量的一或多種多晶型或其混合物之醫藥組合物形式提供。當納入(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之多晶型醫藥組合物以有效量使用時，其與受試

者之相關煙酸受體位點相互作用，並由此作為治療劑來治療及預防各種病狀及病症、尤其彼等以改變正常神經遞質釋放為特徵之病症。

據信，該等醫藥組合物對於預防及治療各種下文所述病狀及病症係安全且有效的。

本發明之上述及其他態樣詳細闡述於下文闡述之詳細說明及實例中。

【實施方式】

下文詳細闡述(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之多晶型、醫藥組合物、製備該等晶型之方法、及使用該等晶型治療及/或預防之方法。

根據本發明另一態樣，提供呈實質上結晶形式之本發明鹽。儘管人們發現製造呈大於80%結晶形式之本發明鹽形式係可能的，但就"實質上結晶"而言包括大於20%、較佳大於30%、且更佳大於40%(例如，大於50、60、70、80或90%中任一值)結晶。

根據本發明另一態樣，亦提供呈部分結晶形式之本發明鹽形式。就"部分結晶"而言包括5%或介於5%與20%之間之結晶。結晶度(%)可由熟悉該項技術者使用X-射線粉末繞射(XRPD)來測定。亦可使用諸如固態NMR、FT-IR、拉曼光譜(Raman spectroscopy)、差示掃描量熱法(DSC)及微量熱法等技術。

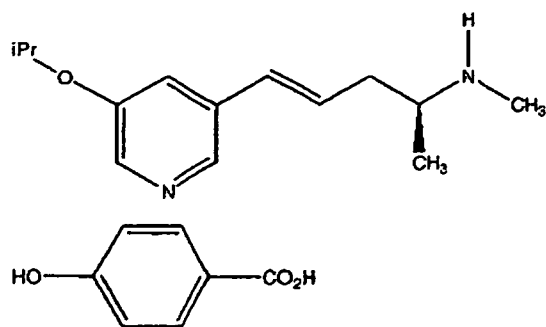
本文所用術語"穩定性"包括化學穩定性及固態穩定性。

就"化學穩定性"而言，其包括可能以隔離形式、或以其中以與醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或佐劑之混合物提供之組合物形式(例如，為口服劑型，例如，錠劑、膠囊等)在正常儲存條件下儲存本發明之鹽形式，同時化學降解或分解程度可忽略。就"固態穩定性"而言，其包括可以經隔離固體形式、或以其中以與醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或佐劑之混合物提供之固體組合物形式(例如，以口服劑型，例如，錠劑、膠囊等)在正常儲存條件下儲存本發明之鹽形式，同時固態轉變(例如，結晶、再結晶、固態相轉變、水合、脫水、溶劑化或除溶劑)程度可忽略。"正常儲存條件"之實例包括溫度介於-80與+50°C之間(較佳介於0與40°C之間且更佳室溫，例如，15至30°C)、壓力介於0.1與2巴之間(較佳於大氣壓力下)、相對濕度介於5與95%之間(較佳10至60%)、及/或暴露於460 lux UV/可見光一延長時期(即，大於或等於6個月)。在該等條件下，可發現本發明之鹽形式的化學降解/分解、或視情況固態轉變小於15%、更佳小於10%、且尤其小於5%。熟悉該項技術者應瞭解，上述關於溫度、壓力及相對濕度之上限及下限代表正常儲存條件之極限值，且在正常儲存期間將不會經受該等極限值之某些組合(例如溫度為50°C且壓力為0.1巴)。

I. (2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺

本文所述化合物係多晶型(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽，其具有以下

式：



可製備呈其多晶型之(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之方式可有所不同。製備(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺之方法闡述於(例如)頒予Caldwell等人之PCT WO 99/65876及美國申請案第11/270,018號中，其相關部分將在下文中概述。

一種合成方法涉及彙集式合成，其中側鏈(2S)-N-甲基-N-(第三-丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺與3-經取代5-經鹵素取代之吡啶(5-溴-3-異丙氧基吡啶)在Heck反應條件下偶合，隨後去除該第三-丁氧羰基保護基團。通常，此類程序闡述於W. C. Frank等人之*J. Org. Chem.* 43: 2947 (1978)及N. J. Malek等人之*J. Org. Chem.* 47: 5395 (1982)中，其中涉及使用烯烴與芳族鹵化物之鈀催化偶合。所需(2S)-N-甲基-N-(第三-丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺可如下合成：(i)可自(R)-(+)-環氧丙烷根據A. Kalivretenos、J. K. Stille及L. S. Hegedus在*J. Org. Chem.* 56: 2883 (1991)中闡述之程序製備(2R)-4-戊烯-2-醇，然後將其用對-甲苯磺醯氯在吡啶中處理，獲得(2R)-4-戊烯-2-醇對-甲苯磺酸酯。(ii)所得甲苯磺

酸酯可與20莫耳當量的甲胺(作為40%水溶液)在二甲基甲醯胺中加熱，獲得(2S)-N-甲基-4-戊烯-2-胺。(iii)使所得胺與二碳酸二-第三-丁酯在乙醚中反應，獲得該側鏈(2S)-N-甲基-N-(第三-丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺。

該經鹵素取代之吡啶(例如，5-溴-3-異丙氧基吡啶)可藉由兩種不同途徑合成。在一種製備中，於140°C下將3,5-二溴吡啶與2莫耳當量異丙醇鉀在無水丙醇中在銅粉(5%w/w的3,5-二溴吡啶)之存在下在密封試管中一起加熱14小時，獲得5-溴-3-異丙氧基吡啶。自5-溴煙酸製備5-溴-3-異丙氧基吡啶之第二種方法可如下實施：(i)將5-溴煙酸藉由用亞硫醯氯處理、隨後使中間體醯氯與氨水反應轉化成5-溴煙醯胺，(ii)所得5-溴煙醯胺(先前由C. V. Greco等人於*J. Heterocyclic Chem.* 7(4): 761 (1970)中闡述者)藉由用氫氧化鈉及70%次氯酸鈣溶液處理經受霍夫曼(Hofmann)降解，(iii)所得3-胺基-5-溴吡啶(先前由C. V. Greco等人於*J. Heterocyclic Chem.* 7(4): 761 (1970)中闡述者)可藉由以下轉化成5-溴-3-異丙氧基吡啶：用亞硝酸異戊酯在酸性條件下重氮化，隨後中間體重氮鹽用異丙醇處理以獲得5-溴-3-異丙氧基吡啶。5-溴-3-異丙氧基吡啶與(2S)-N-甲基-N-(第三-丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺之鈀催化偶合係在乙腈-三乙胺(2:1, v,v)中使用由1莫耳%乙酸鈀(II)及4莫耳%三-鄰-甲苯基膦組成之觸媒來實施。該反應可藉由於80°C下加熱該等組份20小時來實施以獲得(2S)-(4E)-N-甲基-N-(第三-丁氧羰基)-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺。該第三-丁

氧羰基保護基團之去除可藉由用30莫耳當量的三氟乙酸在苯甲醚中於0°C下處理來實施以獲得(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺。

II. (2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺之對羥基苯甲酸鹽

通常，(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺之對羥基苯甲酸鹽係藉由約1當量對羥基苯甲酸與(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺在一些適宜溶劑(例如，甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、乙酸乙酯、或乙腈)中反應來製備。有時反應混合物中存在水。該等程序詳細闡述於美國申請案第11/270,018號中。

III. (2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺-羥基苯甲酸鹽之多晶型

本發明揭示(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之多晶型A及B。

(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之多晶型係藉由該鹽在各種溶劑中再結晶來製備。代表性程序在實例中給出。在多晶型A及B之形成中可使用各種溶劑。適當選擇用於再結晶之溶劑提供相當純形式之多晶型A或B(即，大於95%的多晶型A或大於95%的多晶型B)。因此，本發明提供呈相當純形式(大於95%多晶型純度)之多晶型A及多晶型B二者。

端視形成本文所述多晶型之方式而定，該多晶型可具有封閉多晶型形成期間存在之溶劑的晶體結構。因此，該多

晶型可由該(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽形成水合物及與不同化學計量之溶劑形成溶合物存在。可用於製備及/或再結晶該等多晶型之代表性溶劑包括但不限於乙醇、甲醇、異丙醇、丙酮、乙酸乙酯、及/或乙腈。

有一系列固態技術可用於評價該(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之兩種多晶型。X-射線粉末繞射(XRPD)係用於評價該等多晶型及混合物之獨特晶相及結構特性。亦可實施差示掃描量熱法(DSC)。

本發明一個態樣係關於多晶型A與多晶型B之混合物。在一個實施例中，多晶型A與B之比例為40:60。在另一實施例中，該比例為30:70。在又一實施例中，該比例為20:80。在再一實施例中，該比例為10:90。在又一實施例中，該比例為5:95。同樣，在一個實施例中，多晶型B與A之比例為40:60。在另一實施例中，該比例為30:70。在又一實施例中，該比例為20:80。在再一實施例中，該比例為10:90。在又一實施例中，該比例為5:95。因此，本發明亦提供多晶型A與B比例範圍自5:95至95:5的混合物。

IV. 治療方法

本文所述鹽形式可用於預防及/或治療易患此一病狀或病症之受試者之病狀或病症之方法中。舉例而言，可向需要其之患者投予有效量的化合物以有效在一定程度上防止CNS病症進展(即，提供保護效果)、緩解CNS病症症狀、

並緩解 CNS 病症再出現。

該等化合物可用於治療及/或預防彼等其中建議其他類型之煙酸化合物作為治療劑之病狀及病症類型。參見(例如)Williams等人之 DN&P 7(4):205-227 (1994)、Arneric等人之 CNS Drug Rev. 1(1): 1-26 (1995)、Arneric等人之 Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1):79-100 (1996)、Bencherif等人之 JPET 279:1413 (1996)、Lippiello等人之 JPET 279:1422 (1996)、Damaj等人之 Neuroscience (1997)、Holladay等人之 J. Med. Chem 40(28): 4169-4194 (1997)、Bannon等人之 Science 279: 77-80 (1998)、PCT WO 94/08992、PCT WO 96/31475及頒予Bencherif等人之美國專利第5,583,140號、頒予Dull等人之第5,597,919號及頒予Smith等人之第5,604,231號，其揭示內容以其整體引用的方式併入本文中。

該等化合物調節患者腦中之煙酸受體。因此，該等化合物具有表現煙酸藥理學、且具體而言作為煙酸部分激動劑之能力。

受體結合常數提供該化合物結合至患者某些腦細胞相關受體位點的一半之能力的量度。參見 Cheng 等人之 Biochem. Pharmacol. 22:3099 (1973)。用於製備該等鹽形式之(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基,吡啶)基]-4-戊烯-2-胺化合物對於該等相關受體具有極高親和力，其中在低 nM 範圍中具有結合親和力。

該等化合物具有藉由有效調節神經遞質自神經元之分泌

來證實煙酸功能之能力。因此，該等化合物具有影響神經元之乙醯膽鹼、多巴胺及其他神經遞質相關釋放之能力。

當根據本文所述方法使用有效量化合物時，其對於某些相關煙酸受體具有選擇性，而在至少大於調節CNS神經元活性所需之濃度下不會造成與不期望副作用相關之受體的明顯活化。該等化合物針對彼等造成心血管副作用之神經節型受體之選擇性係藉由在大於調節CNS神經元活性所需之濃度下彼等化合物缺乏活化腎上腺嗜鉻組織之煙酸功能的能力來證實。

因此，投予該等化合物提供其中提供某些CNS病症之治療、並避免某些副作用的治療窗。換言之，該化合物之有效劑量足以針對該CNS提供合意效果，而不足以(即，未處於足夠高水平)提供不期望副作用。該等醫藥組合物用於治療各種CNS病症，其包括神經變性病、神經精神病症、神經病症及成癮。該等醫藥組合物可用於治療認知缺陷(年齡相關等等)、注意力障礙及癡呆(包括彼等因致病因子或代謝紊亂造成者)；提供神經保護；治療驚厥及若干種腦梗塞；治療情感障礙、強迫症及成癮行為；提供鎮痛作用；並控制炎症(例如，藉由細胞因子及核因子 κ B調節)並治療炎症性病。在該等病症、疾病及病狀中，本發明醫藥組合物可用於治療：年齡相關性記憶缺損、中度認知缺損、早老性癡呆(早發型阿茲海默氏病)、老年性癡呆(阿茲海默氏型癡呆)、路易體癡呆(Lewy body dementia)、血管性癡呆、阿茲海默氏病、中風、AIDS癡呆綜合症、注

意力缺陷障礙、注意力缺損過動障礙、誦讀障礙、精神分裂症、精神分裂樣病症、感情分裂性病症、包括帕金森氏病(Parkinson's disease)在內的帕金森氏症候群、皮克氏病(Pick's disease)、亨庭頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、遲發性運動障礙、運動增強、進行性核上性麻痺、Creutzfeld-Jakob病、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化、癲癇、抑鬱、恐慌症、雙相性精神障礙、廣泛性焦慮症、強迫症、憤怒爆發(rage outbursts)、托雷式症候群(Tourette's syndrome)、自閉症、藥物及酒精成癮、煙草成癮、肥胖症、劇痛、神經性疼痛、炎症性疼痛、潰瘍性結腸炎、刺激性腸症候群、惡病質、骨關節炎、乾癬、類風濕性關節炎、內毒素血症、敗血症、哮喘病、動脈粥樣硬化及特發性肺纖維化。

因此，本發明係關於上述用於療法中之鹽形式。本發明進一步係關於該等鹽形式在製造用於治療中樞神經系統病症之藥物中的用途。亦提供者係一種治療中樞神經系統病症之方法，該方法包括向需要該治療之哺乳動物投予治療有效量的本發明鹽形式。進一步提供者係一種治療選自由以下組成之群之病症的方法：年齡相關性記憶缺損、中度認知缺損、早老性癡呆(早發型阿茲海默氏病)、老年性癡呆(阿茲海默氏型癡呆)、路易體癡呆、血管性癡呆、阿茲海默氏病、中風、AIDS癡呆綜合症、注意力缺陷障礙、注意力缺損過動障礙、誦讀障礙、精神分裂症、精神分裂樣病症、及感情分裂性病症。甚至進一步提供者係一種治

療選自由輕度至中度阿茲海默氏型癡呆、注意力缺陷障礙、中度認知缺損及年齡相關性記憶缺損組成之群的病症的方法。

V. 醫藥組合物

根據本發明一實施例，提供一種醫藥組合物，其包含作為活性成份的治療有效量(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺之鹽形式連同一或多種醫藥上可接受之稀釋劑、賦形劑及/或惰性載劑。

投予該等組合物之方式可有所不同。該等化合物可藉由以下方式投予：吸入(例如，以氣溶膠形式經鼻或使用頒予Brooks等人之美國專利第4,922,901號(其揭示內容以其整體引用的方式併入本文)中所述類型之遞送物件)；局部(例如，以洗劑形式)；口服(例如，以在溶劑中之液體形式，例如，水性或非水性液體)；靜脈內(例如，右旋糖或鹽水溶液內)；作為一次輸注或注射(例如，作為存於醫藥上可接受之液體或液體混合物中之懸浮液或乳液)；鞘內；腦室內；或經皮(例如，使用經皮貼片或藉由粉末注射)。儘管可以一整體活性化學品形式投予該等組合物，但較佳各化合物皆以醫藥組合物形式存在用於高效及有效投予。熟悉該項技術者將瞭解投予該等化合物之實例性方法。舉例而言，該等組合物可以錠劑、硬質明膠膠囊或作為緩釋膠囊投予。本文所述醫藥組合物可間歇、或以逐漸、連續、恆定或受控速率投予至溫血動物(例如，哺乳動物，例如，小鼠、大鼠、貓、兔子、狗、豬、牛或猴

子)；但有利地較佳投予人類。此外，投予該醫藥組合物至天數及每天之次數可有所不同。較佳以該醫藥組合物之活性成份與受試者體內影響CNS功能之受體位點相互作用之方式投予。更特定而言，在治療CNS病症中，較佳以最優化對彼等相關受體亞型之影響(此對該CNS之功能有影響)、同時將對肌肉型受體亞型之影響降低最低之方式投予。

該化合物之適宜劑量係有效防止出現患者所患病症的症狀或治療該病症的一些症狀的量。就"有效量"、"治療量"或"有效劑量"而言係指足以獲得合意藥理或治療效果、由此使得有效預防或治療該病症之量。因此，當治療CNS病症時，化合物之有效量係足以穿過受試者之血腦障壁、以結合至該受試者腦中之相關受體位點、病調節相關煙酸受體亞型之活性(例如，調節神經遞質分泌，由此使得有效預防或治療該病症)之量。病症之預防表現為延遲病症症狀之發作。病症之治療表現為減少與該病症相關之症狀或改善該病症症狀之再出現。

該有效劑量可端視諸如患者之狀況、病症症狀之嚴重程度及投予醫藥組合物之方式等因素而定。對於人類患者而言，典型化合物之有效劑量通常要求以足以調節相關受體以影響神經遞質(例如，多巴胺)釋放之量投予該化合物，但該量應不足以導致對骨骼肌及神經節之影響至任何明顯程度。當然，化合物之有效劑量患者與患者之間不同，但通常包括開始出現CNS效果或其他合意治療效果之量，但

低於觀察到肌肉及神經節效應之量。

通常，化合物之有效劑量可需要以小於5毫克/公斤患者重量之量投予該化合物。通常，該等化合物可以小於約1毫克/公斤患者重量至小於約100微克/公斤患者重量、且有時介於10微克/公斤至小於100微克/公斤患者重量之量投予。上述有效劑量通常代表在24小時時期內作為單一劑量投予、或作為一或多個劑量投予之量。

對於人類患者而言，該等化合物之有效劑量可需要以至少約1、但不超過約1000、通常不超過約500毫克/24小時/患者之量投予化合物。

該等化合物亦可以納入其他成份(例如，彼等用於調配診斷組合物的成份類型)之組合物投予。用作診斷劑之組合物可如頒予Elmalch等人之美國專利第5,853,696號及頒予London等人之第5,969,144號(其內容以引用當時併入)中所述使用。

該等化合物亦可與其他治療化合物(例如，彼等用於治療及或預防CNS病症者)組合調配及/或投予。

美國臨時申請案第60/746,808號及第60/746,821號其整體皆以引用的方式併入本文中。

VI：實驗

實例1：兩種多晶型之分析

如實例4中所述產生多晶型A及B。

A. 方法

X-射線粉末繞射分析係使用PANalytical X'Pert Pro MPD

繞射儀自 1 至 $60^\circ 2\theta$ 在有及沒有內部標準參照之情況下實施96分鐘。根據標準值矯正該等 2θ 角度，之後計算成d-值(間距值)。該等d-值在最後給出的小數位數上可在 ± 2 範圍內變化。樣品製備係根據標準方法實施，例如彼等闡述於Giacovazzo, C 等人 (1995) 之 Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R.及 Snyder, R. L. (1996) 之 Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948) 之 Chemical Crystallography, Clarendon Press, London 或 Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974) 之 X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York 中者。

本文所定義之術語"穩定性"包括化學穩定性及固態穩定性二者。

就"化學穩定性"而言，其包括可能呈單離形式、或呈與醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或佐劑之混合物提供之調配物形式(例如，口服劑型，例如，錠劑、膠囊等)在正常儲存條件下儲存本發明之鹽形式，同時沒有顯著化學降解或分解程度。

就"固態穩定性"而言，其包括可呈隔離固體形式、或呈與醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或佐劑之混合物提供之固體調配物形式(例如，口服劑型，例如，錠劑、膠囊等)在正常儲存條件下儲存本發明之鹽形式，同時沒有顯著固態轉變(例如，結晶、再結晶、固態相轉變、水合、脫水、

溶劑化或除溶劑)程度。

"正常儲存條件"之實例包括溫度介於-80與+50°C之間(較佳介於0與40°C之間且更佳為室溫,例如,15至30°C)、壓力介於0.1與2巴之間(較佳於大氣壓力下)、相對濕度介於5與95%之間(較佳10至60%)、及/或暴露於460 lux UV/可見光下長時期(即,大於或等於6個月)。在該等條件下,可發現本發明之鹽形式的化學降解/分解、或(若適當時)固態轉變程度小於15%、更佳小於10%、且尤其小於5%。熟悉該項技術者應瞭解,上述關於溫度、壓力及相對濕度之上限及下限代表正常儲存條件之極限值,且在正常儲存期間將不會感受到該等極限值之某些組合(例如溫度為50°C且壓力為0.1巴)。

B. 結果

多晶型A之表徵

提供純多晶型A之樣品並藉由XRPD"As-Is"測試且展示於下表1中。

多晶型B之表徵

提供純多晶型B之樣品並藉由XRPD"As-Is"測試且展示於下表2中。

研究該兩種多晶型之繞射性及較佳定向以確定是否可開發一種方法以將較佳定向降至最低而不增加非晶型含量或改變該多晶型。此研究涉及試圖使送樣隨機化以便在數據收集期間粉末圖案強度在某種程度上保持不變。必須將該等晶體碾碎以便模仿其他樣品之尺寸。

表 1. 多晶型 A 之經選擇獨特 X-射線粉末峰。

經校正 2θ	間距 (\AA)	相對強度
6.4	13.9	vw
7.6	11.7	vs
8.2	10.7	w
10.2	8.6	vw
14.7	6.0	vw
15.2	5.8	s
16.4	5.4	vw
17.7	5.00	vw
18.1	4.89	vw
19.0	4.67	w
19.7	4.51	m
21.9	4.05	vw
22.2	4.01	vw
22.6	3.93	vw
22.8	3.89	vw
23.5	3.79	m
23.8	3.73	vw
24.2	3.68	vw
27.2	3.28	w
28.5	3.13	vw
30.6	2.92	m
34.9	2.57	vw
36.6	2.46	vw

所用定義：

%相對強度*	定義
100-50	vs (極強)
50-10	s (強)
10-2	m (中等)
2-0.7	w (弱)
0.7>	vw (極弱)

本發明一實施例係展示至少以下特徵X-射線粉末繞射峰(以度數 2θ 表示)之(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽：

- (1) 7.6及15.2及19.7，或
- (2) 6.4、7.6、15.2及19.7，或
- (3) 6.4、7.6、15.2、19.7及30.6，或
- (4) 6.4、7.6、8.2、10.2、15.2、19.7及30.6。

*該等相對強度係衍生自利用不同狹縫所量測之繞射圖。

表2. 多晶型B之經選擇獨特X-射線粉末峰。

經校正 2θ	間距(\AA)	相對強度
7.7	11.4	s
8.0	11.0	vs
9.6	9.2	m
10.5	8.4	vw
15.5	5.7	m
16.1	5.5	s
16.9	5.2	m

18.4	4.82	w
19.0	4.66	w
21.1	4.20	vw
21.9	4.05	vw
22.9	3.87	vw
23.5	3.79	vw
23.7	3.75	vw
27.0	3.30	vw

所用定義：

%相對強度*	定義
100-70	vs (極強)
70-40	s (強)
40-10	m (中等)
10-5	w (弱)
5>	vw (極弱)

*該等相對強度係衍生自利用不同狹縫所量測之繞射圖。

本發明一實施例係展示至少以下特徵X-射線粉末繞射峰(以度數 2θ 表示)之(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽：

- 1) 8.0、9.6及16.1，或
- 2) 8.0、9.6、16.1及16.9，或
- 3) 8.0、9.6、16.1、16.9及18.4，或
- 4) 8.0、9.6、10.5、16.1、16.9及18.4。

實例2：測定至相關受體位點之結合

該等化合物對相關受體位點之結合係根據頒予 Mazurov 等人之美國專利第 6,953,855 號中所闡述之技術來測定。抑制常數 (K_i 值)(以 nM 報告)係使用 Cheng 等人之 *Biochem, Pharmacol.* 22:3099 (1973) 之方法自 IC_{50} 值計算得出。低結合常數表明，本發明化合物對某些 CNS 煙酸受體展示良好高度親和性結合。

實例 3：(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之合成

(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽係根據美國申請案第 11/270,018 號中所闡述之程序製備。

實例 4：多晶型 A 及 B 之製備

多晶型 A：

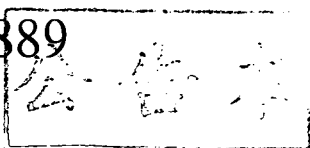
將 10 克 (2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽樣品溶於回流丙酮(81 毫升)及 0.94 毫升水中。將溶液冷卻至 48°C 並用 100 毫克該化合物種晶種。將所得漿液於 48°C 下結晶 50 分鐘。然後將此在 3 小時內冷卻至 0°C 並於 0°C 下過夜。將經再結晶材料藉由真空過濾收集，用 40 毫升丙酮洗滌並在真空烘箱中於 60°C 下乾燥 24 小時，獲得多晶型 A。

多晶型 B：

將 10 克 (2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽樣品溶於回流丙酮(81 毫升)及 0.94 毫升水中。將溶液冷卻至 48°C 並用 100 毫克該化合物種晶

種，將其在1毫升丙酮中調成漿液，且另外用1毫升丙酮洗滌。將所得漿液於48°C下結晶50分鐘。然後將此在3小時內冷卻至0°C並於0°C下過夜。將經再結晶材料藉由真空過濾收集，用40毫升丙酮洗滌並在真空烘箱中於60°C下乾燥72小時，獲得多晶型B。在此最後步驟中亦將此鹽形式乾燥長達1周。

上文係闡釋本發明，而不應將其視為限制本發明。本發明係藉由以下請求項界定，且下列請求項中包括其等效內容。



十、申請專利範圍：

1. 一種(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之結晶多晶型A，其在X-射線粉末繞射圖案中，於約7.6及15.2及19.7處具有以度數(2- θ°)表示之特徵峰。
2. 一種(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之結晶多晶型B，其在X-射線粉末繞射圖案中，於約8.0、9.6及16.1處具有以度數(2- θ°)表示之特徵峰。
3. 一種多晶型混合物，其包含比例為5:95至95:5的如請求項1之多晶型A及如請求項2之多晶型B。
4. 一種(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之多晶型，其中該多晶型係藉由自乙醇、甲醇、異丙醇、丙酮、乙酸乙酯及/或乙腈中再結晶分離。
5. 一種(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之結晶多晶型A，其具有實質上如下所示相同之X-射線粉末繞射圖案

經校正 2 θ	間距(Å)	相對強度
6.4	13.9	vw
7.6	11.7	vs
8.2	10.7	w
10.2	8.6	vw
14.7	6.0	vw

15.2	5.8	s
16.4	5.4	vw
17.7	5.00	vw
18.1	4.89	vw
19.0	4.67	w
19.7	4.51	m
21.9	4.05	vw
22.2	4.01	vw
22.6	3.93	vw
22.8	3.89	vw
23.5	3.79	m
23.8	3.73	vw
24.2	3.68	vw
27.2	3.28	w
28.5	3.13	vw
30.6	2.92	m
34.9	2.57	vw
36.6	2.46	vw

所用定義：

%相對強度*	定義
100-50	vs (極強)
50-10	s (強)
10-2	m (中等)
2-0.7	w (弱)
0.7>	vw (極弱)。

6. 一種(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-異丙氧基吡啶)基]-4-戊烯-2-胺對羥基苯甲酸鹽之結晶多晶型B，其具有實質上如下所示相同之X-射線粉末繞射圖案

經校正 2θ	間距(\AA)	相對強度
7.7	11.4	s
8.0	11.0	vs
9.6	9.2	m
10.5	8.4	vw
15.5	5.7	m
16.1	5.5	s
16.9	5.2	m
18.4	4.82	w
19.0	4.66	w
21.1	4.20	vw
21.9	4.05	vw
22.9	3.87	vw
23.5	3.79	vw
23.7	3.75	vw
27.0	3.30	vw

所用定義：

%相對強度*	定義
100-70	vs (極強)
70-40	s (強)

40-10	m (中等)
10-5	w (弱)
5>	vw (極弱)。

7. 如請求項1或5之結晶多晶型A，其係用於治療。
8. 如請求項2或6之結晶多晶型B，其係用於治療。
9. 如請求項3之多晶型混合物，其係用於治療。
10. 如請求項4之多晶型，其係用於治療。
11. 一種請求項1或5之結晶多晶型A、請求項2或6之結晶多晶型B、請求項3之多晶型混合物或請求項4之多晶型用於製造治療中樞神經系統病症之藥物的用途。
12. 如請求項11之用途，其中該病症係選自以下組成之群：
年齡相關性記憶缺損、中度認知缺損、早老性癡呆(早發型阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))、老年性癡呆(阿茲海默氏型癡呆)、路易體癡呆(Lewy body dementia)、血管性癡呆、阿茲海默氏病、中風、AIDS癡呆綜合症、注意力缺陷障礙、注意力缺損過動障礙、誦讀障礙、精神分裂症、精神分裂樣病症及感情分裂性病症。
13. 如請求項11之用途，其中該病症係選自由治療輕度至中度阿茲海默氏型癡呆、注意力缺陷障礙、中度認知缺損及年齡相關性記憶缺損組成之群。
14. 一種醫藥組合物，其包含作為活性成份之治療有效量的如請求項1或5之結晶多晶型A、請求項2或6之結晶多晶型B、請求項3之多晶型混合物或請求項4之多晶型以及一或多種醫藥上可接受之稀釋劑、賦形劑及/或惰性載

劑。

15. 如請求項14之醫藥組合物，其用於治療中樞神經系統病症。
16. 一種用於治療中樞神經系統病症之藥劑，其包含作為活性成份的如請求項1或5之結晶多晶型A、請求項2或6之結晶多晶型B、請求項3之多晶型混合物或請求項4之多晶型。