



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118647595 A

(43) 申请公布日 2024.09.13

(21) 申请号 202280081833.8

(22) 申请日 2022.10.12

(30) 优先权数据

63/254878 2021.10.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/046412 2022.10.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/064363 EN 2023.04.20

(71) 申请人 感知神经科学公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 M·朱马 T·A·凯利

(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 罗文锋 杨思捷

(51) Int.Cl.

C07C 55/10 (2006.01)

C07C 59/255 (2006.01)

C07C 225/20 (2006.01)

C07D 275/06 (2006.01)

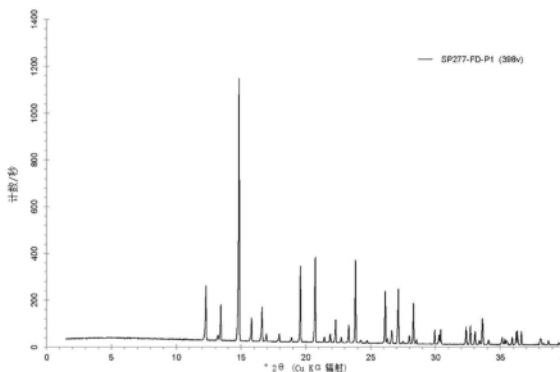
权利要求书6页 说明书97页 附图65页

(54) 发明名称

R-氯胺酮盐及其使用方法

(57) 摘要

本公开涉及(2R)-2-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)环己烷-1-酮(R-氯胺酮)的新型盐和盐晶型以及它们的制备方法。本公开还涉及含有至少一种R-氯胺酮5盐或盐晶型的药物组合物,并且涉及此类盐、盐晶型及其组合物的治疗和/或预防用途。



1. 一种R-氯胺酮糖精盐。
2. 如权利要求1所述的R-氯胺酮糖精盐,其中所述糖精盐为结晶的。
3. 如权利要求1所述的R-氯胺酮糖精盐,其中所述糖精盐为无定形的。
4. 如权利要求1或2所述的R-氯胺酮糖精盐,其中所述R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $13.8^{\circ}2\theta$ 、 $15.6^{\circ}2\theta$ 和 $23.5^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。
5. 如权利要求1、2或4所述的R-氯胺酮糖精盐,其中所述R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰: $13.8^{\circ}2\theta$ 、 $15.6^{\circ}2\theta$ 和 $23.5^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。
6. 如权利要求1、2、4和5中任一项所述的R-氯胺酮糖精盐,其中所述R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图9中所示的PXRD谱。
7. 如权利要求1、2和4至6中任一项所述的R-氯胺酮糖精盐,其中所述R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于选自表2中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。
8. 如权利要求1至7中任一项所述的R-氯胺酮糖精盐,其中所述R-氯胺酮糖精盐是1:1的R-氯胺酮:糖精盐。
9. 如权利要求1至7中任一项所述的R-氯胺酮糖精盐,其中所述R-氯胺酮糖精盐是2:1的R-氯胺酮:糖精盐。
10. 如权利要求1至7中任一项所述的R-氯胺酮糖精盐,其中所述R-氯胺酮糖精盐是1:2的R-氯胺酮:糖精盐。
11. 一种R-氯胺酮富马酸盐。
12. 如权利要求11所述的R-氯胺酮富马酸盐,其中所述富马酸盐为结晶的。
13. 如权利要求11或12所述的R-氯胺酮富马酸盐,其中所述R-氯胺酮富马酸盐为晶型A。
14. 如权利要求13所述的R-氯胺酮富马酸盐晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $11.6^{\circ}2\theta$ 、 $13.4^{\circ}2\theta$ 和 $14.6^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。
15. 如权利要求13或14所述的R-氯胺酮富马酸盐晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰: $11.6^{\circ}2\theta$ 、 $13.4^{\circ}2\theta$ 和 $14.6^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。
16. 如权利要求13至15中任一项所述的R-氯胺酮富马酸盐晶型A,其特征在于基本上类似于图21中所示的PXRD谱。
17. 如权利要求13至16中任一项所述的R-氯胺酮富马酸盐晶型A,其特征在于选自表3中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。
18. 如权利要求11或12所述的R-氯胺酮富马酸盐,其中所述R-氯胺酮富马酸盐为晶型B。
19. 如权利要求18所述的R-氯胺酮富马酸盐晶型B,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $14.5^{\circ}2\theta$ 、 $15.1^{\circ}2\theta$ 和 $20.4^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

20. 如权利要求18或19所述的R-氯胺酮富马酸盐晶型B,其特征在在于在以下各项处的PXRD峰: $14.5^{\circ}2\theta$ 、 $15.1^{\circ}2\theta$ 和 $20.4^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

21. 如权利要求18至20中任一项所述的R-氯胺酮富马酸盐晶型B,其特征在在于基本上类似于图68中所示的PXRD谱。

22. 如权利要求18至21中任一项所述的R-氯胺酮富马酸盐晶型B,其特征在在于选自表4中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

23. 如权利要求11至22所述的R-氯胺酮富马酸盐,其中所述R-氯胺酮富马酸盐是1:1的R-氯胺酮:富马酸盐。

24. 如权利要求11至22所述的R-氯胺酮富马酸盐,其中所述R-氯胺酮富马酸盐是2:1的R-氯胺酮:富马酸盐。

25. 如权利要求11至22所述的R-氯胺酮富马酸盐,其中所述R-氯胺酮富马酸盐是1:1至1:2的R-氯胺酮:富马酸盐。

26. 一种R-氯胺酮琥珀酸盐。

27. 如权利要求26所述的R-氯胺酮琥珀酸盐,其中所述琥珀酸盐为结晶的。

28. 如权利要求26或27所述的R-氯胺酮琥珀酸盐,其中所述R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征在在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $9.0^{\circ}2\theta$ 、 $13.5^{\circ}2\theta$ 和 $18.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

29. 如权利要求26至28中任一项所述的R-氯胺酮琥珀酸盐,其中所述R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征在在于在以下各项处的PXRD峰: $9.0^{\circ}2\theta$ 、 $13.5^{\circ}2\theta$ 和 $18.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

30. 如权利要求26至29中任一项所述的R-氯胺酮琥珀酸盐,其中所述R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征在在于基本上类似于图29中所示的PXRD谱。

31. 如权利要求28所述的R-氯胺酮琥珀酸盐,其中所述R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征在在于选自表5中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

32. 一种R-氯胺酮硫酸盐。

33. 如权利要求32所述的R-氯胺酮硫酸盐,其中所述硫酸盐为结晶的。

34. 如权利要求32或33所述的R-氯胺酮硫酸盐,其中所述R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征在在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $19.8^{\circ}2\theta$ 、 $22.5^{\circ}2\theta$ 和 $26.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

35. 如权利要求32至34中任一项所述的R-氯胺酮硫酸盐,其中所述R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征在在于在以下各项处的PXRD峰: $19.8^{\circ}2\theta$ 、 $22.5^{\circ}2\theta$ 和 $26.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

36. 如权利要求32至35中任一项所述的R-氯胺酮硫酸盐,其中所述R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征在在于基本上类似于图36中所示的PXRD谱。

37. 如权利要求32至36中任一项所述的R-氯胺酮硫酸盐,其中所述R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征在在于选自表6中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个PXRD峰。

38. 一种R-氯胺酮D-酒石酸盐。

39. 如权利要求38所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述D-酒石酸盐为结晶的。

40. 如权利要求38或39所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述R-氯胺酮D-酒石酸盐为晶型A。

41. 如权利要求40所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $10.3^{\circ}2\theta$ 、 $14.7^{\circ}2\theta$ 和 $15.4^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

42. 如权利要求40或41所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰: $10.3^{\circ}2\theta$ 、 $14.7^{\circ}2\theta$ 和 $15.4^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

43. 如权利要求40至42中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A,其特征在于基本上类似于图40中所示的PXRD谱。

44. 如权利要求40至43中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A,其特征在于选自表7中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

45. 如权利要求38或39所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述R-氯胺酮D-酒石酸盐为晶型B。

46. 如权利要求45所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

47. 如权利要求45或46所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B,其特征在于在以下各项处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

48. 如权利要求45至47中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B,其特征在于基本上类似于图56中所示的PXRD谱。

49. 如权利要求45至48中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B,其特征在于选自表8中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

50. 如权利要求38或39所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述R-氯胺酮D-酒石酸盐是晶型C。

51. 如权利要求50所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $6.1^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 和 $12.2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

52. 如权利要求50或51所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C,其特征在于在以下各项处的PXRD峰: $6.1^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 和 $12.2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

53. 如权利要求50至52中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C,其特征在于基本上类似于图61中所示的PXRD谱。

54. 如权利要求50至53中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C,其特征在于选自表9中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

55. 如权利要求38至54中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述R-氯胺酮D-酒

石酸盐是1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

56. 如权利要求38至54中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述R-氯胺酮D-酒石酸盐是2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

57. 如权利要求38至54中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述R-氯胺酮D-酒石酸盐是1:1至2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

58. 一种R-氯胺酮草酸盐。

59. 如权利要求58所述的R-氯胺酮草酸盐,其中所述草酸盐为结晶的。

60. 如权利要求58或59所述的R-氯胺酮草酸盐,其中所述R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.8°2 θ 、14.8°2 θ 和16.2°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

61. 如权利要求58至60中任一项所述的R-氯胺酮草酸盐,其中所述R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:12.8°2 θ 、14.8°2 θ 和16.2°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

62. 如权利要求58至61中任一项所述的R-氯胺酮草酸盐,其中所述R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图43中所示的PXRD谱。

63. 如权利要求59至62中任一项所述的R-氯胺酮草酸盐,其中所述R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于选自表12中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

64. 如权利要求59至63中任一项所述的R-氯胺酮草酸盐,其中所述R-氯胺酮草酸盐是2:1的R-氯胺酮:草酸盐。

65. 一种R-氯胺酮柠檬酸盐。

66. 如权利要求65所述的R-氯胺酮柠檬酸盐,其中所述柠檬酸盐为结晶的。

67. 如权利要求65或66所述的R-氯胺酮柠檬酸盐,其中所述R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:14.8°2 θ 、16.8°2 θ 和21.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

68. 如权利要求65至67中任一项所述的R-氯胺酮柠檬酸盐,其中所述R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:14.8°2 θ 、16.8°2 θ 和21.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

69. 如权利要求65至68中任一项所述的R-氯胺酮柠檬酸盐,其中所述R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图46中所示的PXRD谱。

70. 如权利要求65至69中任一项所述的R-氯胺酮草酸盐,其中所述R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征在于选自表12中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

71. 如权利要求65至70中任一项所述的R-氯胺酮草酸盐,其中所述R-氯胺酮柠檬酸盐是1:1的R-氯胺酮:柠檬酸盐。

72. 如权利要求65至70中任一项所述的R-氯胺酮柠檬酸盐,其中所述R-氯胺酮柠檬酸盐是2:1的R-氯胺酮:柠檬酸盐。

73. 如权利要求65至72中任一项所述的R-氯胺酮柠檬酸盐,其中所述R-氯胺酮柠檬酸盐是1:1至3:1的R-氯胺酮:柠檬酸盐。

74. 一种R-氯胺酮游离碱晶型A。

75. 如权利要求74所述的R-氯胺酮游离碱晶型A,其中所述R-氯胺酮游离碱晶型A为结晶的。

76. 如权利要求74或75所述的R-氯胺酮游离碱,其中所述R-氯胺酮游离碱晶型A的特征在于在选自以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $14.8^{\circ}2\theta$ 、 $20.7^{\circ}2\theta$ 和 $23.8^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

77. 如权利要求74至76中任一项所述的R-氯胺酮游离碱,其中R-氯胺酮游离碱晶型A的特征在于在以下各项处的PXRD峰: $14.8^{\circ}2\theta$ 、 $20.7^{\circ}2\theta$ 和 $23.8^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

78. 如权利要求74至77中任一项所述的R-氯胺酮游离碱,其中R-氯胺酮游离碱晶型A的特征在于基本上类似于图1中所示的PXRD谱。

79. 如权利要求74至78中任一项所述的R-氯胺酮游离碱,其中R-氯胺酮游离碱晶型A的特征在于表1中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

80. 如权利要求74至79中任一项所述的R-氯胺酮游离碱,其中R-氯胺酮游离碱晶型A的特征在于基本上类似于图3中所示的FT-拉曼谱。

81. 如权利要求74至80中任一项所述的R-氯胺酮游离碱,其中R-氯胺酮游离碱晶型A的特征在于基本上类似于图6中所示的 ^1H -NMR谱。

82. 如权利要求50至53中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C,其特征选选自表10中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

83. 如权利要求38或39中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述R-氯胺酮D-酒石酸盐为晶型D。

84. 如权利要求83所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D,其特征选选自以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 和 $19.8^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

85. 如权利要求83或84所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D,其特征选选自以下各项处的PXRD峰: $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 和 $19.8^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

86. 如权利要求83至85中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D,其特征选选自基本上类似于图87中所示的PXRD谱。

87. 如权利要求83至86中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D,其特征选选自表11中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

88. 如权利要求38至54或82至86中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述R-氯胺酮D-酒石酸盐是1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

89. 如权利要求38至54或82至86中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述R-氯胺酮D-酒石酸盐是2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

90. 如权利要求38至54或82至86中任一项所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐,其中所述R-氯胺酮D-酒石酸盐是1:1至2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

91. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至90中任一项所述的盐或盐晶型中的一种或多种以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

92. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至90中任一项所述的盐或盐晶型中的一种或多种,其用于治疗或预防有需要的患者的抑郁症或抑郁症状。

93. 如权利要求1至90中任一项所述的盐或盐晶型在制备用于治疗或预防有需要的患者的抑郁症或抑郁症状的药物中的用途。

94. 一种治疗或预防抑郁症或抑郁症状的方法,其包括向有需要的患者施用如权利要求1至81中任一项所述的盐、盐晶型或药物组合物。

95. 如权利要求91或92所述的组合物、如权利要求93所述的用途或如权利要求94所述的方法,其中所述抑郁症或抑郁症状为抗治疗性抑郁症。

R-氯胺酮盐及其使用方法

[0001] 相关应用的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年10月12日提交的美国临时申请号63/254,878的优先权和权益,所述美国临时申请出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开涉及(2R)-2-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)环己烷-1-酮(R-氯胺酮)的盐和盐晶型、它们的制备方法及它们在制造用于治疗患者的药物中的用途。本公开还涉及含有至少一种R-氯胺酮盐的药物组合物,并且涉及此类盐和组合物的治疗和/或预防用途。

背景技术

[0004] 已证实R-氯胺酮在治疗各种神经病状和缓解对应症状方面是活性的。优化用于制备药物组合物的R-氯胺酮的制造需要开发其新的、稳定并且有用的盐和多晶型物。

发明内容

[0005] 本公开涉及用于制造用于治疗有需要的患者的药物或药物组合物的R-氯胺酮的新盐和盐晶型。

[0006] 在一个方面,本公开涉及一种R-氯胺酮糖精盐。

[0007] 在一个实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶的。

[0008] 在一个实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为无定形的。

[0009] 在一个实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在选自以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $13.8^{\circ}2\theta$ 、 $15.6^{\circ}2\theta$ 和 $23.5^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$;或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$;Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0010] 在一个实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰: $13.8^{\circ}2\theta$ 、 $15.6^{\circ}2\theta$ 和 $23.5^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$;或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$;Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0011] 在一个实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图9中所示的PXRD谱。

[0012] 在一个实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于选自表2中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0013] 在一个实施方案中,R-氯胺酮糖精盐是1:1的R-氯胺酮:糖精盐。

[0014] 在一个实施方案中,R-氯胺酮糖精盐是2:1的R-氯胺酮:糖精盐。

[0015] 在一个实施方案中,R-氯胺酮糖精盐是1:2的R-氯胺酮:糖精盐。

[0016] 在一个方面,本公开涉及一种R-氯胺酮富马酸盐。

[0017] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐为结晶的。

[0018] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐为结晶多晶型A。

[0019] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A的特征在于在选自以下各项组成

的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰： $11.6^{\circ}2\theta$ 、 $13.4^{\circ}2\theta$ 和 $14.6^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0020] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A的特征在于在以下各项处的PXRD峰： $11.6^{\circ}2\theta$ 、 $13.4^{\circ}2\theta$ 和 $14.6^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0021] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A的特征在于基本上类似于图21中所示的PXRD谱。

[0022] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A的特征在于选自表3中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0023] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐为结晶多晶型B。

[0024] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B的特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰： $14.5^{\circ}2\theta$ 、 $15.1^{\circ}2\theta$ 和 $20.4^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0025] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B的特征在于在以下各项处的PXRD峰： $14.5^{\circ}2\theta$ 、 $15.1^{\circ}2\theta$ 和 $20.4^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0026] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B的特征在于基本上类似于图68中所示的PXRD谱。

[0027] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B的特征在于选自表4中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0028] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐是1:1的R-氯胺酮:富马酸盐。

[0029] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐是2:1的R-氯胺酮:富马酸盐。

[0030] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐是1:1至1:2的R-氯胺酮:富马酸盐。

[0031] 在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐是半富马酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐是晶型A半富马酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐是晶型B半富马酸盐。

[0032] 在一个方面,本公开涉及一种R-氯胺酮琥珀酸盐。

[0033] 在一个实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶的。

[0034] 在一个实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰： $9.0^{\circ}2\theta$ 、 $13.5^{\circ}2\theta$ 和 $18.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0035] 在一个实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰： $9.0^{\circ}2\theta$ 、 $13.5^{\circ}2\theta$ 和 $18.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0036] 在一个实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征是在基本上类似于图29中所示的PXRD谱。

[0037] 在一个实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自表5中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0038] 在一个方面,本公开涉及一种R-氯胺酮硫酸盐。

- [0039] 在一个实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶的。
- [0040] 在一个实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $19.8^{\circ}2\theta$ 、 $22.5^{\circ}2\theta$ 和 $26.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$;或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$;Cu $K\alpha 1$ 辐射)。
- [0041] 在一个实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰: $19.8^{\circ}2\theta$ 、 $22.5^{\circ}2\theta$ 和 $26.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$;或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$;Cu $K\alpha 1$ 辐射)。
- [0042] 在一个实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在基本上类似于图36中所示的PXRD谱。
- [0043] 在一个实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自表6中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个PXRD峰。
- [0044] 在一个方面,本公开涉及一种R-氯胺酮D-酒石酸盐。
- [0045] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶的。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为非溶剂化的。
- [0046] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A。
- [0047] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的特征是在选自以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $10.3^{\circ}2\theta$ 、 $14.7^{\circ}2\theta$ 和 $15.4^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$;或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$;Cu $K\alpha 1$ 辐射)。
- [0048] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的特征是在以下各项处的PXRD峰: $10.3^{\circ}2\theta$ 、 $14.7^{\circ}2\theta$ 和 $15.4^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$;或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$;Cu $K\alpha 1$ 辐射)。
- [0049] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的特征是在基本上类似于图40中所示的PXRD谱。
- [0050] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的特征是在选自表7中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。
- [0051] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B。
- [0052] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的特征是在选自以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$;或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$;Cu $K\alpha 1$ 辐射)。
- [0053] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的特征是在以下各项处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$;或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$;Cu $K\alpha 1$ 辐射)。
- [0054] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的特征是在基本上类似于图56中所示的PXRD谱。
- [0055] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的特征是在选自表8中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。
- [0056] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C。
- [0057] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的特征是在选自以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $6.1^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 和 $12.2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$;或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$;Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0058] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的特征在于在以下各项处的PXRD峰: $6.1^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 和 $12.2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0059] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的特征在于在选自以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $11.0^{\circ}2\theta$ 、 $13.6^{\circ}2\theta$ 和 $14.0^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0060] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的特征在于在以下各项处的PXRD峰: $11.0^{\circ}2\theta$ 、 $13.6^{\circ}2\theta$ 和 $14.0^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0061] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的特征在于基本上类似于图61中所示的PXRD谱。

[0062] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的特征在于基本上类似于图94中所示的PXRD谱。

[0063] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的特征在于选自表9中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0064] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D。

[0065] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于在选自以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 和 $19.8^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0066] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于在以下各项处的PXRD峰: $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 和 $19.8^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0067] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于基本上类似于图87中所示的PXRD谱。

[0068] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于选自表10中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0069] 在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A是1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B是1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D是1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A是2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B是2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D是2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A是1:1至2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B是1:1至2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是1:1至2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一个实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D是1:1至2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

[0070] 在一个方面,本公开涉及一种R-氯胺酮草酸盐。

[0071] 在一个实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶的。

[0072] 在一个实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在选自以下各

项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰： $12.8^{\circ}2\theta$ 、 $14.8^{\circ}2\theta$ 和 $16.2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ； $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ ；或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$ ；Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0073] 在一个实施方案中，R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型，其特征在在于在以下各项处的PXRD峰： $12.8^{\circ}2\theta$ 、 $14.8^{\circ}2\theta$ 和 $16.2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ； $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ ；或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$ ；Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0074] 在一个实施方案中，R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型，其特征在在于基本上类似于图43中所示的PXRD谱。

[0075] 在一个实施方案中，R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型，其特征在在于选自表11中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0076] 在一个实施方案中，R-氯胺酮草酸盐是2:1的R-氯胺酮:草酸盐。

[0077] 在一个方面，本公开涉及一种，R-氯胺酮柠檬酸盐。

[0078] 在一个实施方案中，R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶的。

[0079] 在一个实施方案中，R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型，其特征在在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰： $14.8^{\circ}2\theta$ 、 $16.8^{\circ}2\theta$ 和 $21.4^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ； $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ ；或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$ ；Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0080] 在一个实施方案中，R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型，其特征在在于在以下各项处的PXRD峰： $14.8^{\circ}2\theta$ 、 $16.8^{\circ}2\theta$ 和 $21.4^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ； $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ ；或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$ ；Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0081] 在一个实施方案中，R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型，其特征在在于基本上类似于图46中所示的PXRD谱。

[0082] 在一个实施方案中，R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型，其特征在在于选自表12中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0083] 在一个实施方案中，R-氯胺酮柠檬酸盐是1:1的R-氯胺酮:柠檬酸盐。

[0084] 在一个实施方案中，R-氯胺酮柠檬酸盐是2:1的R-氯胺酮:柠檬酸盐。

[0085] 在一个实施方案中，R-氯胺酮柠檬酸盐是1:1至3:1的R-氯胺酮:柠檬酸盐。

[0086] 在一个方面，本公开涉及R-氯胺酮游离碱晶型A。

[0087] 在一个实施方案中，R-氯胺酮游离碱晶型A为结晶的。

[0088] 在一个实施方案中，R-氯胺酮游离碱晶型A为结晶多晶型，其特征在在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰： $14.8^{\circ}2\theta$ 、 $20.7^{\circ}2\theta$ 和 $23.8^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ； $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ ；或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$ ；Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0089] 在一个实施方案中，R-氯胺酮游离碱晶型A为结晶多晶型，其特征在在于在以下各项处的PXRD峰： $14.8^{\circ}2\theta$ 、 $20.7^{\circ}2\theta$ 和 $23.8^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$ ； $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ ；或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$ ；Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0090] 在一个实施方案中，R-氯胺酮游离碱晶型A为结晶多晶型，其特征在在于基本上类似于图1中所示的PXRD谱。

[0091] 在一个实施方案中，R-氯胺酮游离碱晶型A为结晶多晶型，其特征在在于表1中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0092] 在一个实施方案中，R-氯胺酮游离碱晶型A的特征在在于基本上类似于图3中所示的FT-拉曼谱。

[0093] 在一个实施方案中,R-氯胺酮游离碱晶型A的特征在于基本上类似于图6中所示的¹H-NMR谱。

[0094] 在一个方面,本公开涉及一种药物组合物,其包含本文所述的盐或盐晶型中的一种或多种以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0095] 在一个方面,本公开涉及一种药物组合物,其包含本文所述的盐或盐晶型中的一种或多种,其用于治疗或预防有需要的患者的抑郁症或抑郁症状。

[0096] 在一个方面,本公开涉及一种药物组合物,其包含本文所述的盐或盐晶型中的一种或多种,其用于治疗或预防有需要的患者的抗治疗性抑郁症。

[0097] 在一个方面,本公开涉及本文所述的盐或盐晶型在制备用于治疗或预防有需要的患者的抑郁症或抑郁症状的药物中的用途。

[0098] 在一个方面,本公开涉及本文所述的盐或盐晶型在制备用于治疗或预防有需要的患者的抗治疗性抑郁症或抑郁症状的药物中的用途。

[0099] 在一个方面,本公开涉及一种治疗或预防抑郁症或抑郁症状的方法,其包括向有需要的患者施用本文所述的盐、盐晶型或药物组合物。

[0100] 在一个方面,本公开涉及一种治疗或预防抗治疗性抑郁症或抑郁症状的方法,其包括向有需要的患者施用本文所述的盐、盐晶型或药物组合物。

[0101] 考虑到以下详细描述、附图和权利要求,本公开的附加特征、优点和方面将被阐述或变得显而易见。此外,应当理解,本公开的前述概述和以下详细描述都是示例性的,并且旨在提供进一步的解释,而不限制所要求保护的本公开的范围。

附图说明

[0102] 包括以提供对本公开的进一步理解的附图并入本说明书中并构成本说明书的一部分,示出了本公开的各方面,并且与详细描述一起用于解释本公开的原理。

[0103] 图1描绘了R-氯胺酮游离碱的PXRD图案。

[0104] 图2描绘了R-氯胺酮游离碱(顶部)及其盐酸盐起始材料(底部)的PXRD图案。

[0105] 图3描绘了200至3500cm⁻¹的R-氯胺酮游离碱的FT-拉曼谱的概述。

[0106] 图4描绘了200至1800cm⁻¹的R-氯胺酮游离碱的FT-拉曼谱的指纹区。

[0107] 图5描绘了R-氯胺酮游离碱的TG-FTIR热谱图,示出了残留痕量的二氯甲烷0.57%;在190°C以上观察到分解。

[0108] 图6描绘了记录在DMSO-d₆中的R-氯胺酮游离碱的¹H-NMR谱。谱与氯胺酮的化学结构一致。在5.8ppm下可见残留二氯甲烷(<0.01当量)。

[0109] 图7A描绘了96孔石英板的布局,示出了每种盐形成物的位置。

[0110] 图7B描绘了用于蒸发实验的溶剂。

[0111] 图8A描绘了96孔石英板的布局,示出了每种盐形成物和溶剂区域的位置。

[0112] 图8B描绘了用于浆料实验的溶剂。

[0113] 图9描绘了R-氯胺酮糖精盐的PXRD图案。

[0114] 图10描绘了糖精(底部)、R-氯胺酮糖精盐(从底部起第二)、R-氯胺酮游离碱(从底部起第三)和R-氯胺酮HCl盐(顶部)的PXRD图案的重叠。

[0115] 图11描绘了湿润的R-氯胺酮糖精盐(底部)和干燥的R-氯胺酮糖精盐(顶部)的

PXRD图案的重叠。

- [0116] 图12描绘了R-氯胺酮糖精盐的FT-拉曼谱的概述。
- [0117] 图13描绘了R-氯胺酮糖精盐的FT-拉曼谱的指纹区。
- [0118] 图14描绘了来自实施例3的R-氯胺酮糖精盐(顶部)和来自实施例4的R-氯胺酮糖精盐(底部)的FT-拉曼谱的重叠。两个样品呈现相同的拉曼谱。
- [0119] 图15描绘了R-氯胺酮糖精盐的TG-FTIR。
- [0120] 图16描绘了R-氯胺酮糖精盐的DSC。
- [0121] 图17描绘了R-氯胺酮糖精盐的¹H-NMR。谱与含有水和残留异丙醇(0.009当量)的一对一糖精盐一致。
- [0122] 图18描绘了R-氯胺酮糖精盐的DVS等温线:水含量(底部)和相对湿度(顶部)随时间的变化。
- [0123] 图19描绘了R-氯胺酮糖精盐的DVS等温线:水含量随相对湿度的变化。
- [0124] 图20描绘了DVS之后的R-氯胺酮糖精盐(底部)和DVS之前的R-氯胺酮糖精盐(顶部)的PXRD图案的重叠。
- [0125] 图21描绘了R-氯胺酮富马酸盐晶型A的PXRD图案。
- [0126] 图22描绘了富马酸(底部)和R-氯胺酮富马酸盐晶型A(顶部)的PXRD图案的重叠。
- [0127] 图23描绘了R-氯胺酮富马酸盐晶型A(底部)、R-氯胺酮游离碱(从底部起第二)、R-氯胺酮HCl盐(从顶部起第二)和R-氯胺酮糖精盐(顶部)的PXRD图案的重叠。
- [0128] 图24描绘了R-氯胺酮富马酸盐晶型A的¹H-NMR。谱与2:1的游离碱:富马酸盐一致。
- [0129] 图25描绘了R-氯胺酮富马酸盐的FT-拉曼谱的概述。
- [0130] 图26描绘了R-氯胺酮富马酸盐的FT-拉曼谱的指纹区。
- [0131] 图27描绘了来自实施例2的R-氯胺酮富马酸盐(指向此迹线的箭头)和R-氯胺酮的R-氯胺酮富马酸盐晶型A的FT-拉曼谱的重叠。样品呈现不同的拉曼谱。
- [0132] 图28A描绘了R-氯胺酮富马酸盐晶型A的TG-FTIR热谱图。
- [0133] 图28B描绘了R-氯胺酮半富马酸盐晶型A的DSC热谱图。
- [0134] 图28C描绘了晶型A的DVS等温线:水含量(顶部)和相对湿度(底部)随时间的变化。
- [0135] 图28D描绘了R-氯胺酮富马酸盐晶型A的DVS等温线:水含量随相对湿度的变化。
- [0136] 图28E描绘了DVS之后的R-氯胺酮富马酸盐晶型A(底部)和DVS之前的R-氯胺酮富马酸盐晶型A(顶部)的PXRD图案的重叠。
- [0137] 图29描绘了R-氯胺酮琥珀酸盐的PXRD图案。
- [0138] 图30描绘了R-氯胺酮琥珀酸盐(底部)、R-氯胺酮游离碱(从底部起第二)、R-氯胺酮HCl盐(中间)、R-氯胺酮糖精盐(从顶部起第二)和R-氯胺酮富马酸盐(顶部)的PXRD图案的重叠。
- [0139] 图31描绘了R-氯胺酮琥珀酸盐的¹H-NMR。谱与1:1的游离碱:琥珀酸盐一致。
- [0140] 图32描绘了R-氯胺酮琥珀酸盐的FT-拉曼谱的概述。
- [0141] 图33描绘了R-氯胺酮琥珀酸盐的FT-拉曼谱的指纹区。
- [0142] 图34描绘了盐筛的FT-拉曼谱与琥珀酸(顶部,带箭头)和R-氯胺酮琥珀酸盐(底部)的重叠。
- [0143] 图35描绘了R-氯胺酮琥珀酸盐的TG-FTIR热谱图。

- [0144] 图36描绘了R-氯胺酮硫酸盐的PXRD图案。
- [0145] 图37描绘了R-氯胺酮硫酸盐(顶部)和游离碱(底部)的PXRD图案的重叠。
- [0146] 图38描绘了R-氯胺酮硫酸盐的¹H-NMR。谱与具有一些残留TBME的R-氯胺酮硫酸盐结构一致。
- [0147] 图39描绘了R-氯胺酮硫酸盐(底部)和R-氯胺酮游离碱起始材料(顶部)的¹H-NMR谱的比较。
- [0148] 图40描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的PXRD图案。
- [0149] 图41描绘了D-酒石酸(底部)、R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A(中间)和游离碱(顶部)的PXRD图案的重叠。
- [0150] 图42描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的¹H-NMR。谱与结构一致,并且观察到大约0.8当量的D-酒石酸。
- [0151] 图43描绘了R-氯胺酮草酸盐的PXRD图案。
- [0152] 图44描绘了草酸(底部)、R-氯胺酮草酸盐(中间)和游离碱(顶部)的PXRD图案的重叠。
- [0153] 图45A描绘了R-氯胺酮草酸盐的¹H-NMR。谱与R-氯胺酮结构一致。
- [0154] 图45B描绘了R-氯胺酮草酸盐的TG-FTIR热谱图。
- [0155] 图45C描绘了R-氯胺酮草酸盐的DSC曲线。
- [0156] 图45D描绘了R-氯胺酮草酸盐的FT-拉曼谱的概述。
- [0157] 图45E描绘了R-氯胺酮草酸盐的FT-拉曼谱的指纹区。
- [0158] 图45F描绘了R-氯胺酮草酸盐的DVS等温线:水含量(顶部)和相对湿度(底部)随时间的变化。
- [0159] 图45G描绘了R-氯胺酮草酸盐的DVS等温线:水含量随相对湿度的变化。
- [0160] 图45H描绘了DVS之后的R-氯胺酮草酸盐(底部)和DVS之前的R-氯胺酮草酸盐(顶部)的PXRD图案的重叠。
- [0161] 图46描绘了R-氯胺酮柠檬酸盐的PXRD图案。
- [0162] 图47描绘了柠檬酸(底部)、R-氯胺酮柠檬酸盐(中间)和游离碱(顶部)的PXRD图案的重叠。
- [0163] 图48描绘了具有残留的TBME和2-丙醇的R-氯胺酮柠檬酸盐的¹H-NMR。
- [0164] 图49描绘了游离碱参考(蓝色迹线)和孔A7中的位置b(箭头描绘了不同的R-氯胺酮游离碱结晶晶型)与THF的重叠。
- [0165] 图50A描绘了ADI R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0166] 图50B描绘了ADI R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0167] 图50C描绘了BZN R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0168] 图50D描绘了BZN R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0169] 图50E描绘了FUM R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0170] 图50F描绘了SAC R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0171] 图50G描绘了SUC R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0172] 图51A描绘了BZN R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0173] 图51B描绘了BZN R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。

- [0174] 图51C描绘了FUM R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0175] 图51D描绘了FUM R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0176] 图51E描绘了SAC R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0177] 图51F描绘了SUC R-氯胺酮盐的代表性晶体图像。
- [0178] 图52描绘了R-氯胺酮柠檬酸盐(顶部)和R-氯胺酮游离碱(按比例缩小0.5以更好地比较,底部)的PXRD图案的重叠。不存在来自柠檬酸的峰。
- [0179] 图53描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的DSC曲线。
- [0180] 图54描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的FT-拉曼谱的概述。
- [0181] 图55描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的FT-拉曼谱的指纹区。
- [0182] 图56描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的PXRD图案。
- [0183] 图57描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B(顶部)和R-氯胺酮游离碱(底部)的PXRD图案的重叠。
- [0184] 图58描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的¹H-NMR。谱与1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐一致。在2.09ppm下观察到残留的丙酮(0.01当量)
- [0185] 图59描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的FT-拉曼谱的概述。
- [0186] 图60描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的FT-拉曼谱的指纹区。
- [0187] 图61描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的PXRD图案。
- [0188] 图62描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A(顶部)、R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B(中间)和R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C(底部)的PXRD图案的重叠。
- [0189] 图63描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C(顶部)和R-氯胺酮游离碱(底部)的PXRD图案的重叠。
- [0190] 图64描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的¹H-NMR。谱与1:1.5的R-氯胺酮:D-酒石酸盐一致。
- [0191] 图65描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的FT-拉曼谱的概述。
- [0192] 图66描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的FT-拉曼谱的指纹区。
- [0193] 图67描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A(蓝色迹线)、R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B(红色迹线)和R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C(绿色迹线)的拉曼谱的重叠。
- [0194] 图68描绘了R-氯胺酮富马酸盐晶型B的PXRD图案。
- [0195] 图69描绘了富马酸(底部)和R-氯胺酮富马酸盐晶型B(顶部)的PXRD图案的重叠。
- [0196] 图70描绘了R-氯胺酮富马酸盐晶型B(底部)、R-氯胺酮富马酸盐晶型A(中间)和游离碱(顶部)的PXRD图案的重叠。箭头示出了可以在R-氯胺酮富马酸盐晶型B中发现的R-氯胺酮富马酸盐晶型A的反射。
- [0197] 图71描绘了R-氯胺酮富马酸盐晶型B的¹H-NMR。谱与2:1的游离碱:富马酸盐一致。在3.60ppm下观察到残留的THF。
- [0198] 图72描绘了R-氯胺酮富马酸盐晶型B的FT-拉曼谱的概述。
- [0199] 图73描绘了R-氯胺酮富马酸盐晶型B的FT-拉曼谱的指纹区。
- [0200] 图74描绘了R-氯胺酮游离碱(顶部)、R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A(中间)、R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B(底部)的PXRD图案的重叠。
- [0201] 图75描绘了R-氯胺酮游离碱的DSC热谱图。

- [0202] 图76描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的TG-FTIR热谱图。
- [0203] 图77描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的DVS等温线:水含量(顶部)和相对湿度(底部)随时间的变化。
- [0204] 图78描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的DVS等温线:水含量随相对湿度的变化。
- [0205] 图79描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的TG-FTIR热谱图。
- [0206] 图80描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的DSC曲线。
- [0207] 图81描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的DVS等温线:水含量(顶部)和相对湿度(底部)随时间的变化。
- [0208] 图82描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的DVS等温线:水含量随相对湿度的变化。
- [0209] 图83描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的TG-FTIR热谱图。
- [0210] 图84描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的DSC曲线。
- [0211] 图85描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的DVS等温线:水含量(顶部)和相对湿度(底部)随时间的变化。
- [0212] 图86描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的DVS等温线:水含量随相对湿度的变化。
- [0213] 图87描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的PXRD图案。
- [0214] 图88描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的FT-拉曼谱的概述。
- [0215] 图89描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的FT-拉曼谱的指纹区。
- [0216] 图90描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的TG-FTIR热谱图。
- [0217] 图91描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的DSC曲线。
- [0218] 图92描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的DVS等温线:水含量(顶部)和相对湿度(底部)随时间的变化。
- [0219] 图93描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的DVS等温线:水含量随相对湿度的变化。
- [0220] 图94描绘了来自实施例13(顶部)、实施例27(中间)和实施例30(底部)的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的PXRD图案的重叠。
- [0221] 图95描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的¹H-NMR,其含有约1至1.3当量的酒石酸。
- [0222] 图96描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D(顶部)、R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C(从顶部起第二)、R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B(从底部起第二)和R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A(底部)的PXRD图案的重叠。
- [0223] 图97描绘了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的PXRD图案(顶部)和先前公开的S-氯胺酮L-酒石酸盐二水合物的PXRD图案(底部,根据在-130°C下测量的SC-XRD数据计算)的重叠。取自E.Ratti-Moberg,P.Groth,A.J.Aasen,Acta Chem.Scand.,1991,45,108。
- [0224] 图98描绘了R-氯胺酮L-酒石酸盐晶型A的PXRD图案。
- [0225] 图99描绘了R-氯胺酮L-酒石酸盐晶型B的PXRD图案。
- [0226] 图100描绘了R-氯胺酮L-酒石酸盐晶型B(顶部)和R-氯胺酮L-酒石酸盐晶型A(底部)的PXRD图案的重叠。
- [0227] 图101描绘了R-氯胺酮L-酒石酸盐晶型A的¹H-NMR。观察到0.68当量的酒石酸。在1.03ppm下观察到残留的2-丙醇。
- [0228] 图102描绘了R-氯胺酮L-酒石酸盐晶型B的¹H-NMR。谱与1:1的游离碱:L-酒石酸盐一致。

具体实施方式

[0229] 本公开提供了可用于制备药物和/或作为药物剂的R-氯胺酮的盐和多晶型盐晶型。在一些实施方案中,本文所述的盐和/或盐晶型中的一种或多种可以配制成药物组合物。

[0230] 定义

[0231] 术语“粉末X射线衍射图案”、“PXRD图案”、“X射线粉末衍射图案”和“XRPD图案”可互换使用,并且是指实验观察到的衍射图或从其导出的参数。粉末X射线衍射图的特征通常在于峰位置(横坐标)和峰强度(坐标)。术语“峰强度”是指给定X射线衍射图案内的相对信号强度。可能影响相对峰强度的因素是样品厚度和优选取向(即,结晶颗粒不随机分布)。如本文所用,术语“峰位置”是指如在粉末X射线衍射实验中测量和观察到的X射线反射位置。峰位置与晶胞的尺寸直接相关。从R-氯胺酮盐的各种多晶型的衍射图案中提取由它们各自的峰位置鉴定的峰。

[0232] 术语“ 2θ 值”、“ 2θ ”或“ 2θ ”是指基于X射线衍射实验的实验设置的以度为单位的峰位置,并且是衍射图案中常见的横坐标单位。一般来说,实验设置要求,如果当传入光束与某个晶格平面形成角度 θ (theta)时反射衍射,则以角度 2θ (2θ)记录反射光束。应该理解的是,本文提到的特定多晶型的特定 2θ 值是指使用本文所述的X射线衍射实验条件测量的 2θ 值(以度为单位)。

[0233] “优选取向效应”是指可能由于颗粒的取向而引起的相同样品的不同PXRD测量值之间的可变峰强度或相对强度差异。不希望受理论束缚,在PXRD中,可能期望具有其中颗粒随机取向的样品(例如,粉末)。然而,在实践中可能难以或在一些情况下不可能实现真正随机的颗粒取向。随着粒度增加,颗粒取向的随机性可以降低,从而导致实现优选取向的挑战增加。不希望受理论束缚,较小粒度可以减少与优选取向相关的技术挑战,并且允许更准确地表示峰。然而,本领域技术人员将理解如何减少或减轻优选取向效应,并且将认识到即使在相同样品的两个不同测量之间也可以存在的优选取向效应。例如,在一些实施方案中,分辨率或相对峰强度的差异可归因于优选取向效应。

[0234] 如本文所用,关于化合物的特定盐(或两种或更多种盐的混合物)的术语“基本上纯的”指示盐(或混合物)包括按重量计小于10%、小于5%、小于3%、小于1%、小于0.5%、小于0.2%或小于0.1%的杂质,包括化合物的其他盐晶型。此类纯度可例如通过粉末X射线衍射来确定。

[0235] 如本文所用,术语“多晶型物”或“盐晶型”是指相同化合物的不同结晶晶型和其他固态分子晶型,包括伪多晶型物,诸如相同化合物的水合物(例如,结晶结构中存在的结合水)和溶剂化物(例如,除水之外的结合溶剂)。由于分子在晶格中的填充不同,不同的结晶多晶型物具有不同的晶体结构。这产生不同的晶体对称性和/或晶胞参数,其直接影响其物理特性,诸如晶体或粉末的X射线衍射特征。例如,不同的多晶型物通常将在不同的角度集合处衍射,并且将为强度给出不同的值。因此,X射线粉末衍射可用于以可再现和可靠的方式鉴定不同的多晶型物或包含多于一种多晶型物的固体晶型(S. Byrn等人, *Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations*, *Pharmaceutical research*, 第12卷, 第7期, 第945-954页, 1995; J.K. Haleblan和 W. McCrone, *Pharmaceutical Applications of Polymorphism*, *Journal of*

Pharmaceutical Sciences,第58卷,第8期,第911-929页,1969)。

[0236] 结晶多晶型对制药行业是感兴趣的,特别是对于参与开发合适剂型的那些。如果多晶型在临床或稳定性研究中不保持恒定,则使用或研究的确切剂型可能不能从一个批次与另一个批次相当。当化合物用于临床研究或商业产品中时,还期望具有用于以高纯度制备具有所选多晶型的化合物的方法,因为存在的杂质可能产生不期望的毒理学效应。某些多晶型可以表现出增强的热力学稳定性,或可以更容易地大量以高纯度制造,并且因此更适合于包括在药物制剂中。某些多晶型物可显示出其他有利的物理特性,诸如由于不同的晶格能量而缺乏吸湿倾向、改善的溶解度和提高的溶解速率。

[0237] 术语“无定形的”是指任何固体物质,其(i)缺乏三维有序,或(ii)表现出三维以下有序,仅在短距离内(例如,小于10Å)有序,或两者兼有。因此,无定形物质包括具有例如一维或二维平移有序(液晶)、取向无序(取向无序晶体)或构象无序(构象无序晶体)的部分结晶材料和结晶中间相。无定形固体的特征可以在于已知技术,包括粉末X射线衍射(PXRD)晶体学、固态核磁共振(ssNMR)光谱、差示扫描量热法(DSC)或这些技术的一些组合。无定形固体给出扩散的PXRD图案,通常由一个或两个宽峰(即,具有大约 $5^{\circ}2\theta$ 或更大的基宽的峰)组成。

[0238] 术语“结晶”是指表现出三维有序的任何固体物质,其与无定形固体物质相反,其给出具有清晰明确的峰的独特PXRD图案。

[0239] 术语“环境温度”是指通常在实验室环境中遇到的温度条件。这包括约 20°C 至约 30°C 的近似温度范围。

[0240] 术语“可检测量”是指可使用常规技术检测的量或每单位体积的量,所述常规技术例如X射线粉末衍射、差示扫描量热法、HPLC、傅里叶变换红外光谱(Fourier Transform Infrared Spectroscopy;FT-IR)、拉曼谱法等。

[0241] 术语“溶剂化物”描述了包含药物物质和化学计量或非化学计量的一种或多种溶剂分子(例如,乙醇)的分子复合物。当溶剂与药物紧密结合时,所得复合物将具有与湿度无关的明确化学计量。然而,当溶剂弱结合时,如通道溶剂化物和吸湿化合物中那样,溶剂含量将取决于湿度和干燥条件。在这种情况下,复合物可以是非化学计量的。

[0242] 术语“水合物”描述包含药物物质和化学计量或非化学计量的水溶剂化物。

[0243] 术语“相对湿度”是指在给定温度下空气中水蒸汽的量与可保持在所述温度和压力下的水蒸汽的最大量的比率,以百分比表示。

[0244] 术语“相对强度”是指从样品X射线衍射图案导出的强度值。衍射图案的完整纵坐标范围标度被分配值为100。在这个标度强度上具有介于约50%至约100%之间的强度的峰被称为非常强(vs);具有介于约50%至约25%之间的强度的峰被称为强(s)。另外的较弱峰存在于典型的衍射图案中,并且也是给定多晶型物的特征,其中另外的峰被称为中等(m)、弱(w)和极弱(vw)。

[0245] 术语“浆料”是指悬浮在液体介质中的固体物质,通常是水或有机溶剂。

[0246] 术语“在真空下”是指可由实验室油或无油隔膜真空泵获得的典型压力。

[0247] 术语“药物组合物”是指包含本文所述的R-氯胺酮盐的多晶型中的一种或多种以及其他化学组分(诸如生理学/药理学上可接受的载体、稀释剂、媒介物和/或赋形剂)的组合物。药物组合物的目的是促进化合物施用于生物体,诸如人或其他哺乳动物。

[0248] 术语“药学上可接受的”、“载体”、“稀释剂”、“媒介物”或“赋形剂”是指可以与特定药物剂一起包括以形成药物组合物并且可以是固体或液体的材料(一种或多种材料)。示例性固体载体是乳糖、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸等。示例性液体载体是糖浆、花生油、橄榄油、水等。类似地,载体或稀释剂可以包括本领域已知的时间延迟或时间释放材料,诸如单独的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或与蜡、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯等一起使用。

[0249] 除非另有说明,否则如本文所用,术语“治疗(treating)”意指逆转、减轻或抑制此类术语适用的病症或病状的进展,或此类病症或病状的一种或多种症状。除非另有说明,否则如本文所用,术语“治疗(treatment)”是指如上文刚刚所定义的“治疗(treating)”的行为。例如,术语“治疗(treat/treating/treatment)”可以指减轻或消除特定病症和/或其伴随症状中的一种或多种的方法。

[0250] 如本文所用,“受试者”意指人或动物(在动物的情况下,受试者可以是哺乳动物)。在一个方面,受试者是人。在一个方面,受试者是雄性。在一个方面,受试者是雌性。

[0251] 术语“约”在本文中用于意指在大约、大致、大概或约。当术语“约”与数值范围结合使用时,其通过延伸高于和低于所述数值的边界来修改所述范围。一般来说,术语“约”在本文中用于通过20%的方差、10%的方差、5%的方差、3%的方差或1%的方差来修改高于和低于所述值的数值。当在XRPD峰值的上下文中使用时,术语“约”可以指示峰值 ± 0.20 、 ± 0.15 、 ± 0.10 、 ± 0.05 或 $\pm 0.01^\circ 2\theta$ 。在一些实施方案中,当在XRPD峰值“约”的上下文中使用时可以指示基本上正好所公开的峰值处的峰值。

[0252] R-氯胺酮结晶晶型

[0253] 如下所述,R-氯胺酮可以与不同的酸形成盐。在一些实施方案中,本文所述的R-氯胺酮盐以各种结晶晶型存在。本文所述的所有PXRD峰都在 $^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)中。另外,使用Cu $K\alpha 1$ X射线在 1.5406 \AA 的波长下获得所有PXRD谱。

[0254] R-氯胺酮游离碱

[0255] 在一些实施方案中,本公开的R-氯胺酮为游离碱。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶晶型A。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱晶型A的特征在于下表1中所示的PXRD峰。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱PXRD谱基本上类似于图1中所示的谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱FT-拉曼谱基本上类似于图3中所示的谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱 $^1\text{H-NMR}$ 谱基本上类似于图6中所示的谱。

[0256] 在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征在在于在以下各项处的PXRD峰: $14.8^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征在在于在以下各项处的PXRD峰: $14.8^\circ 2\theta$ 和 $20.7^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征在在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $14.8^\circ 2\theta$ 、 $20.7^\circ 2\theta$ 和 $23.8^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征在在于在以下各项处的PXRD峰: $14.8^\circ 2\theta$ 、 $20.7^\circ 2\theta$ 和 $23.8^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0257] 在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征在在于在选自由以下各

19.6°2θ、20.7°2θ、23.8°2θ、26.1°2θ、27.1°2θ和28.3°2θ、(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征是在于在以下各项处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.6°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、23.8°2θ、26.1°2θ、27.1°2θ和28.3°2θ、(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0265] 在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征是在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、15.8°2θ、16.6°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、23.8°2θ、26.1°2θ、27.1°2θ和28.3°2θ、(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征是在于在以下各项处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、15.8°2θ、16.6°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、23.8°2θ、26.1°2θ、27.1°2θ和28.3°2θ、(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0266] 在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征是在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、15.8°2θ、16.6°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、23.8°2θ、26.1°2θ、27.1°2θ、28.3°2θ和33.6°2θ(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征是在于在以下各项处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、15.8°2θ、16.6°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、23.8°2θ、26.1°2θ、27.1°2θ、28.3°2θ和33.6°2θ(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0267] 在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征是在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、15.8°2θ、16.6°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、22.3°2θ、23.8°2θ、26.1°2θ、27.1°2θ、28.3°2θ和33.6°2θ(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为结晶多晶型A,其特征是在于在以下各项处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、15.8°2θ、16.6°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、22.3°2θ、23.8°2θ、26.1°2θ、27.1°2θ、28.3°2θ和33.6°2θ(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0268] 在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱晶型A的特征在于选自表1中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0269] 表1.R-氯胺酮游离碱晶型A PXRD(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0270]

以°2 θ 为单位的角度	以Å为单位的d间距	强度	强度%
12.3	7.21	m	23
13.2	6.72	vw	4
13.4	6.59	m	16
14.8	5.97	vs	100
15.8	5.61	w	11
16.6	5.33	m	15
17.0	5.22	w	5
17.9	4.94	vw	5
18.9	4.69	vw	4
19.6	4.53	s	31
20.7	4.29	s	34
21.4	4.14	vw	4
21.9	4.06	vw	5
22.3	3.98	w	10

[0271]

22.7	3.91	vw	4
23.3	3.81	w	8
23.8	3.73	s	33
24.2	3.67	vw	3
24.7	3.60	vw	3
26.1	3.41	m	21
26.6	3.35	w	6
27.1	3.28	m	22
27.5	3.24	vw	2
28.0	3.19	vw	4
28.3	3.15	m	17
28.6	3.12	vw	2
29.9	2.98	w	6
30.4	2.94	vw	4
32.4	2.76	w	8
32.7	2.74	w	8
33.0	2.71	w	6
33.3	2.69	vw	2
33.6	2.66	w	11
34.1	2.63	vw	3
35.1	2.55	vw	4
35.4	2.53	vw	2
35.9	2.50	vw	4
36.3	2.47	vw	4
36.6	2.45	w	6
37.8	2.38	vw	1
38.1	2.36	vw	3
38.7	2.32	vw	2
39.5	2.28	vw	2
39.8	2.26	vw	2
40.1	2.25	vw	3
40.4	2.23	vw	1

[0272] 在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为多晶型B。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为用THF形成的多晶型B。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为THF溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为多晶型B溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮游离碱为多晶型B THF溶剂化物。

[0273] R-氯胺酮盐及其结晶晶型

[0274] R-氯胺酮糖精盐

[0275] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮糖精盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于下表2中所示的PXRD峰。

[0276] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图9中所示的PXRD谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐的特征在于基本上类似于图14中所示的FT-拉曼谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐的特征在于基本上类似于图15中所示的TG-FTIR。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为2-丙醇溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为水合物。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为2-丙醇:水溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为无水的。

[0277] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐的特征在于在210.5°C下具有熔化峰的DSC。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐的特征在于在209.2°C下具有熔化峰起始的DSC。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐的特征在于具有139.3J/g的相关焓的DSC。

[0278] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐的特征在于基本上类似于图17中所示的¹H-NMR。

[0279] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐是1:1的R-氯胺酮:糖精盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐是2:1的R-氯胺酮:糖精盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐是1:2的R-氯胺酮:糖精盐。

[0280] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:13.8°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0281] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:13.8°2θ和23.5°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0282] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:13.8°2θ、15.6°2θ和23.5°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0283] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:13.8°2θ、15.6°2θ和23.5°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0284] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:13.8°2θ、15.6°2θ、20.5°2θ和23.5°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0285] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:13.8°2θ、15.6°2θ、20.5°2θ和23.5°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

0 、 $20.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.5^{\circ}2\theta$ 、 $22.0^{\circ}2\theta$ 、 $22.2^{\circ}2\theta$ 、 $23.5^{\circ}2\theta$ 、 $25.2^{\circ}2\theta$ 、 $26.0^{\circ}2\theta$ 、 $26.2^{\circ}2\theta$ 、 $26.8^{\circ}2\theta$ 、 $28.7^{\circ}2\theta$ 和 $32.9^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0320] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $7.8^{\circ}2\theta$ 、 $13.8^{\circ}2\theta$ 、 $15.3^{\circ}2\theta$ 、 $15.6^{\circ}2\theta$ 、 $16.0^{\circ}2\theta$ 、 $16.6^{\circ}2\theta$ 、 $19.4^{\circ}2\theta$ 、 $19.7^{\circ}2\theta$ 、 $20.0^{\circ}2\theta$ 、 $20.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.5^{\circ}2\theta$ 、 $22.0^{\circ}2\theta$ 、 $22.2^{\circ}2\theta$ 、 $23.5^{\circ}2\theta$ 、 $25.2^{\circ}2\theta$ 、 $26.0^{\circ}2\theta$ 、 $26.2^{\circ}2\theta$ 、 $26.8^{\circ}2\theta$ 、 $28.7^{\circ}2\theta$ 、 $32.9^{\circ}2\theta$ 和 $34.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0321] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰: $7.8^{\circ}2\theta$ 、 $13.8^{\circ}2\theta$ 、 $15.3^{\circ}2\theta$ 、 $15.6^{\circ}2\theta$ 、 $16.0^{\circ}2\theta$ 、 $16.6^{\circ}2\theta$ 、 $19.4^{\circ}2\theta$ 、 $19.7^{\circ}2\theta$ 、 $20.0^{\circ}2\theta$ 、 $20.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.5^{\circ}2\theta$ 、 $22.0^{\circ}2\theta$ 、 $22.2^{\circ}2\theta$ 、 $23.5^{\circ}2\theta$ 、 $25.2^{\circ}2\theta$ 、 $26.0^{\circ}2\theta$ 、 $26.2^{\circ}2\theta$ 、 $26.8^{\circ}2\theta$ 、 $28.7^{\circ}2\theta$ 、 $32.9^{\circ}2\theta$ 和 $34.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0322] 在一些实施方案中,R-氯胺酮糖精盐为结晶多晶型,其特征在于选自表2中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0323] 表2.R-氯胺酮糖精盐PXRD ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0324]

以 2θ 为单位的角度	以 \AA 为单位的d间距	强度	强度%
7.8	11.36	w	12
8.0	11.06	w	8
10.2	8.68	w	7
12.1	7.34	vw	5
13.8	6.40	vs	100
15.3	5.77	m	24
15.6	5.69	s	40
16.0	5.53	s	37
16.6	5.33	w	11
18.7	4.74	vw	5
19.0	4.67	vw	5
19.4	4.58	m	15
19.7	4.50	w	12
20.0	4.45	m	25
20.2	4.39	m	28
20.5	4.34	s	39
22.0	4.04	s	33
22.2	4.00	m	18
23.0	3.87	vw	4
23.5	3.78	vs	72
24.1	3.69	w	7
24.3	3.66	w	6
25.2	3.53	m	23
26.0	3.42	w	12
26.2	3.40	w	15
26.6	3.35	vw	4
26.8	3.33	m	27
27.9	3.20	w	5
28.1	3.17	vw	3
28.7	3.11	w	12
29.0	3.08	vw	5
29.8	3.00	w	6
30.0	2.98	vw	4
30.7	2.91	vw	5
30.9	2.89	vw	3
31.1	2.87	w	8
31.5	2.84	vw	3
32.4	2.77	vw	2
32.9	2.72	w	10
33.1	2.70	w	5
33.6	2.67	w	7

[0325]	33.8	2.65	vw	5
	34.1	2.63	w	10
	35.0	2.56	w	8
	35.4	2.53	w	8
	35.7	2.51	vw	5
	36.5	2.46	vw	4
	36.9	2.43	vw	4
	37.9	2.37	vw	2
	38.4	2.34	w	6
	38.8	2.32	vw	3
	39.0	2.31	vw	2
	39.3	2.29	vw	3
	39.7	2.27	vw	2
	39.9	2.26	w	8
	40.8	2.21	vw	2

[0326] R-氯胺酮富马酸盐晶型A

[0327] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮富马酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐为结晶多晶型A。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A的特征可以在于下表3中所示的PXRD峰。

[0328] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图21中所示的PXRD谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图25或图26中所示的FT-拉曼谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图28A中所示的TG-FTIR。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为无水的。

[0329] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在144.2°C下具有熔化峰的DSC。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于具有136.6J/g的相关焓的DSC。

[0330] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A的特征在于基本上类似于图24中所示的¹H-NMR。

[0331] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A是1:1的R-氯胺酮:富马酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A是2:1的R-氯胺酮:富马酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A是1:2的R-氯胺酮:富马酸盐。

[0332] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:14.6°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0333] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:11.6°2θ和14.6°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0334] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在选自以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:11.6°2θ、13.4°2θ和14.6°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0335] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在以下各

项处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 和14.6°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0336] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 和18.9°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0337] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 和18.9°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0338] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 和24.6°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0339] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 和24.6°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0340] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 、18.9°2 θ 和24.6°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0341] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 、18.9°2 θ 和24.6°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0342] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 、18.9°2 θ 、20.2°2 θ 和24.6°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0343] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 、18.9°2 θ 、20.2°2 θ 和24.6°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0344] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 、18.9°2 θ 、20.2°2 θ 、20.4°2 θ 和24.6°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0345] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 、18.9°2 θ 、20.2°2 θ 、20.4°2 θ 和24.6°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0346] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 、18.9°2 θ 、20.2°2 θ 、20.4°2 θ 、24.6°2 θ 和29.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0347] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:11.6°2 θ 、13.4°2 θ 、14.6°2 θ 、18.9°2 θ 、20.2°2 θ 、20.4°2 θ 、24.6°2 θ 和29.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

33.0°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0359] 在一些实施方案中, R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型, 其特征在于在以下各项处的PXRD峰: 7.3°2θ、10.9°2θ、11.6°2θ、13.4°2θ、14.6°2θ、16.5°2θ、18.9°2θ、20.2°2θ、20.4°2θ、21.9°2θ、24.6°2θ、26.9°2θ、29.4°2θ和33.0°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0360] 在一些实施方案中, R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型, 其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: 7.3°2θ、10.9°2θ、11.6°2θ、13.4°2θ、14.6°2θ、16.5°2θ、18.9°2θ、20.2°2θ、20.4°2θ、21.9°2θ、24.6°2θ、24.9°2θ、26.9°2θ、29.4°2θ和33.0°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0361] 在一些实施方案中, R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型, 其特征在于在以下各项处的PXRD峰: 7.3°2θ、10.9°2θ、11.6°2θ、13.4°2θ、14.6°2θ、16.5°2θ、18.9°2θ、20.2°2θ、20.4°2θ、21.9°2θ、24.6°2θ、24.9°2θ、26.9°2θ、29.4°2θ和33.0°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0362] 在一些实施方案中, R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型, 其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:

[0363] 7.3°2θ、10.9°2θ、11.6°2θ、13.4°2θ、14.6°2θ、16.5°2θ、18.9°2θ、20.2°2θ、20.4°2θ、21.9°2θ、24.6°2θ、24.9°2θ、26.9°2θ、29.4°2θ、32.7°2θ和33.0°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0364] 在一些实施方案中, R-氯胺酮富马酸盐晶型A为结晶多晶型, 其特征在于在以下各项处的PXRD峰: 7.3°2θ、10.9°2θ、11.6°2θ、13.4°2θ、14.6°2θ、16.5°2θ、18.9°2θ、20.2°2θ、20.4°2θ、21.9°2θ、24.6°2θ、24.9°2θ、26.9°2θ、29.4°2θ、32.7°2θ和33.0°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0365] 在一些实施方案中, R-氯胺酮富马酸盐晶型A的特征在于选自表3中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0366] 表3. R-氯胺酮富马酸盐晶型A PXRD (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0367]

以 2θ 为单位的角度	以 \AA 为单位的d间距	强度	强度%
7.3	12.16	m	27
10.9	8.13	m	28
11.6	7.65	vs	71
13.4	6.62	s	50
14.2	6.23	w	14
14.6	6.07	vs	100
16.5	5.38	m	21
18.1	4.89	w	10
18.9	4.70	s	49
20.2	4.39	s	40
20.4	4.35	s	30
20.8	4.27	w	14
21.3	4.17	w	14
21.6	4.11	m	16
21.9	4.06	m	29
22.8	3.90	w	8
23.0	3.86	w	13
23.2	3.83	w	13
24.6	3.61	s	47
24.9	3.58	m	19
25.1	3.55	w	6
25.7	3.47	m	15

	26.9	3.31	m	22
	27.6	3.23	w	8
	28.1	3.17	w	6
	28.7	3.11	w	8
	29.2	3.06	w	9
	29.4	3.04	s	30
	29.7	3.00	w	5
	30.1	2.96	w	8
	31.2	2.87	w	13
	31.7	2.82	vw	4
	32.1	2.79	w	5
	32.7	2.73	m	19
	33.0	2.71	m	24
	33.2	2.69	w	11
[0368]	33.7	2.66	w	6
	33.9	2.64	w	6
	34.7	2.59	vw	5
	35.1	2.55	w	10
	35.6	2.52	w	9
	36.5	2.46	w	7
	36.7	2.45	vw	4
	37.0	2.43	vw	4
	37.5	2.40	vw	3
	37.7	2.38	vw	4
	38.0	2.37	w	9
	38.2	2.35	w	7
	38.5	2.33	vw	4
	38.9	2.31	w	6
	39.7	2.27	w	7
	40.1	2.25	w	9
	40.8	2.21	w	9

[0369] R-氯胺酮富马酸盐晶型B

[0370] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮富马酸盐晶型B。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐为结晶多晶型。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐为结晶多晶型,其特征在于下表4中所示的PXRD峰。

[0371] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图68中所示的PXRD谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图72或图73中所示的FT-拉曼谱。

[0372] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图71中所示的¹H-NMR。

[0373] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B是1:1的R-氯胺酮:富马酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B是2:1的R-氯胺酮:富马酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B是1:2的R-氯胺酮:富马酸盐。

[0374] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:15.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0375] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:15.1°2θ和20.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0376] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:14.5°2θ、15.1°2θ和20.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0377] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:14.5°2θ、15.1°2θ和20.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0378] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:11.5°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ和20.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0379] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:11.5°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ和20.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0380] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:11.5°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、20.4°2θ和24.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0381] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:11.5°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、20.4°2θ和24.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0382] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.4°2θ、11.5°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、20.4°2θ和24.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0383] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:6.4°2θ、11.5°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、20.4°2θ和24.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0384] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.4°2θ、11.5°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、19.0°2θ、20.4°2θ和24.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0385] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:6.4°2θ、11.5°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、19.0°2θ、20.4°2θ和24.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0386] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.4°2θ、11.5°2θ、13.1°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、19.0°2θ、20.4°2θ和24.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0387] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:6.4°2θ、11.5°2θ、13.1°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、19.0°2θ、20.4°2θ和24.1°2θ

20、13.1°2θ、13.4°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、19.0°2θ、20.1°2θ、20.4°2θ、20.6°2θ、24.1°2θ和32.7°2θ(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0399] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征是在于在以下各项处的PXRD峰:6.4°2θ、10.6°2θ、11.5°2θ、12.8°2θ、13.1°2θ、13.4°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、19.0°2θ、20.1°2θ、20.4°2θ、20.6°2θ、24.1°2θ和32.7°2θ(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0400] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征是在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.4°2θ、10.6°2θ、11.5°2θ、12.8°2θ、13.1°2θ、13.4°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、19.0°2θ、20.1°2θ、20.4°2θ、20.6°2θ、24.1°2θ、25.4°2θ和32.7°2θ(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0401] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征是在于在以下各项处的PXRD峰:6.4°2θ、10.6°2θ、11.5°2θ、12.8°2θ、13.1°2θ、13.4°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、19.0°2θ、20.1°2θ、20.4°2θ、20.6°2θ、24.1°2θ、25.4°2θ和32.7°2θ(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0402] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征是在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.4°2θ、7.2°2θ、10.6°2θ、11.5°2θ、12.8°2θ、13.1°2θ、13.4°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、19.0°2θ、20.1°2θ、20.4°2θ、20.6°2θ、24.1°2θ、25.4°2θ和32.7°2θ(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0403] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征是在于在以下各项处的PXRD峰:6.4°2θ、7.2°2θ、10.6°2θ、11.5°2θ、12.8°2θ、13.1°2θ、13.4°2θ、14.5°2θ、15.1°2θ、19.0°2θ、20.1°2θ、20.4°2θ、20.6°2θ、24.1°2θ、25.4°2θ和32.7°2θ(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0404] 在一些实施方案中,R-氯胺酮富马酸盐晶型B的特征在于选自表4中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0405] 表4.R-氯胺酮富马酸盐晶型B PXRD(±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0406]

以 $^{\circ}2\theta$ 为单位的角度	以 \AA 为单位的d间距	强度	强度%
6.4	13.84	s	57
7.2	12.21	s	31
10.6	8.34	s	36
10.8	8.15	m	29
11.5	7.66	s	63
12.8	6.91	s	46
13.1	6.73	s	47
13.4	6.62	s	38
14.5	6.13	vs	74
15.1	5.87	vs	100
18.0	4.94	m	25
19.0	4.66	s	52
20.1	4.41	s	37
20.4	4.35	vs	84
20.6	4.30	s	43
21.3	4.17	m	26
21.8	4.07	m	27
22.6	3.93	m	22
23.2	3.83	m	28
24.1	3.69	s	60
24.6	3.62	s	30
25.4	3.50	s	34

	25.8	3.46	m	26
	26.4	3.37	m	17
	26.8	3.32	m	20
	27.2	3.28	m	21
	27.8	3.21	m	24
	28.4	3.14	w	13
	29.3	3.04	m	26
	29.8	3.00	w	12
	30.6	2.92	m	21
	31.0	2.88	w	11
	32.2	2.78	w	9
	32.7	2.73	s	38
[0407]	32.9	2.72	m	28
	33.8	2.65	m	18
	34.1	2.63	w	10
	35.2	2.55	w	12
	35.9	2.50	w	10
	36.4	2.46	w	10
	36.8	2.44	w	9
	37.6	2.39	w	9
	38.0	2.36	w	12
	38.3	2.35	w	10
	39.4	2.28	w	9
	39.8	2.26	w	14
	40.7	2.22	m	19

[0408] R-氯胺酮琥珀酸盐

[0409] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮琥珀酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型。在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征在于下表5中所示的PXRD峰。

[0410] 在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图29中所示的PXRD谱的。在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图32中所示的FT-拉曼谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为水合物。在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为无水的。

[0411] 在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图31中所示的¹H-NMR。

[0412] 在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐是1:1的R-氯胺酮:琥珀酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐是2:1的R-氯胺酮:琥珀酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐是1:2的R-氯胺酮:琥珀酸盐。

[0413] 在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:9.0°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0414] 在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:9.0°2θ和13.5°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0439] 在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:4.5°2 θ 、8.6°2 θ 、9.0°2 θ 、11.8°2 θ 、13.5°2 θ 、14.7°2 θ 、15.7°2 θ 、17.2°2 θ 、18.1°2 θ 、18.7°2 θ 、22.0°2 θ 、24.0°2 θ 、24.3°2 θ 、32.2°2 θ 和34.7°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0440] 在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:4.5°2 θ 、8.6°2 θ 、9.0°2 θ 、11.8°2 θ 、13.5°2 θ 、14.7°2 θ 、15.7°2 θ 、17.2°2 θ 、18.1°2 θ 、18.7°2 θ 、22.0°2 θ 、24.0°2 θ 、24.3°2 θ 、32.2°2 θ 和34.7°2 θ °2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0441] 在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:4.5°2 θ 、8.6°2 θ 、9.0°2 θ 、11.8°2 θ 、13.5°2 θ 、14.7°2 θ 、15.7°2 θ 、17.2°2 θ 、18.1°2 θ 、18.7°2 θ 、22.0°2 θ 、24.0°2 θ 、24.3°2 θ 、26.6°2 θ 、32.2°2 θ 和34.7°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0442] 在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:4.5°2 θ 、8.6°2 θ 、9.0°2 θ 、11.8°2 θ 、13.5°2 θ 、14.7°2 θ 、15.7°2 θ 、17.2°2 θ 、18.1°2 θ 、18.7°2 θ 、22.0°2 θ 、24.0°2 θ 、24.3°2 θ 、26.6°2 θ 、32.2°2 θ 和34.7°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0443] 在一些实施方案中,R-氯胺酮琥珀酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自表5中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0444] 表5.R-氯胺酮琥珀酸盐PXRD($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu K α 1辐射)。

[0445]

以 2θ 为单位的角度	以 \AA 为单位的d间距	强度	强度%
4.5	19.6	w	14
6.9	12.74	vw	3
8.0	11.11	vw	5
8.6	10.32	m	20
9.0	9.80	vs	100
11.8	7.48	m	24
12.3	7.20	vw	5
13.5	6.54	s	56
13.9	6.38	w	6
14.3	6.20	w	7
14.7	6.01	m	16
15.2	5.84	w	6
15.4	5.75	w	10
15.7	5.63	s	34
16.7	5.32	vw	4
17.2	5.16	m	17
18.1	4.90	s	52
18.7	4.75	w	15
18.9	4.69	w	6
19.4	4.58	w	5
20.2	4.40	w	7
21.0	4.23	w	11
21.3	4.17	w	6
21.7	4.09	w	11
22.0	4.04	w	12
22.5	3.95	w	8
23.6	3.77	w	11
24.0	3.70	w	12
24.3	3.66	m	19
25.1	3.54	vw	4
25.7	3.46	w	9
25.9	3.44	w	7

26.4	3.37	w	9
26.6	3.35	w	11
27.4	3.25	w	7
28.0	3.19	w	8
28.8	3.10	w	9
29.5	3.03	vw	4
30.1	2.96	w	8
30.4	2.94	w	6
30.7	2.91	vw	4
31.4	2.84	w	8
32.2	2.78	m	22
32.8	2.73	vw	4
[0446] 33.2	2.69	vw	5
34.1	2.63	vw	5
34.7	2.58	w	13
35.2	2.55	w	5
35.7	2.51	vw	4
36.0	2.50	vw	4
37.4	2.40	vw	4
37.7	2.38	vw	4
38.3	2.35	vw	5
38.9	2.31	w	5
39.3	2.29	vw	4
40.0	2.25	vw	5
40.4	2.23	vw	3

[0447] R-氯胺酮硫酸盐

[0448] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮硫酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型。在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征不在于下表6中所示的PXRD峰。

[0449] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征不在于基本上类似于图36中所示的PXRD谱。

[0450] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐是1:1的R-氯胺酮:硫酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐是2:1的R-氯胺酮:硫酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐是1:2的R-氯胺酮:硫酸盐。

[0451] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征不在于在以下各项处的PXRD峰: $19.8^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0452] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征不在于在以下各项处的PXRD峰: $19.8^{\circ}2\theta$ 和 $22.5^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0453] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征不在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $19.8^{\circ}2\theta$ 、 $22.5^{\circ}2\theta$ 和 $26.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0454] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征不在于在以下各项处的

PXRD峰:19.8°2θ、22.5°2θ和26.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0455] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ和26.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0456] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ和26.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0457] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ、24.5°2θ和26.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0458] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ、24.5°2θ和26.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0459] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ、24.5°2θ、26.1°2θ和27.3°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0460] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ、24.5°2θ、26.1°2θ和27.3°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0461] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ、24.5°2θ、26.1°2θ、27.3°2θ和30.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0462] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ、24.5°2θ、26.1°2θ、27.3°2θ和30.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0463] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ、24.5°2θ、26.1°2θ、27.3°2θ、30.4°2θ和30.9°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0464] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ、24.5°2θ、26.1°2θ、27.3°2θ、30.4°2θ和30.9°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0465] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ、24.5°2θ、26.1°2θ、27.3°2θ、30.4°2θ、30.9°2θ和32.7°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0466] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:19.8°2θ、20.1°2θ、22.5°2θ、24.5°2θ、26.1°2θ、27.3°2θ、30.4°2θ、30.9°2θ和32.7°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0467] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各

项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:19.8°2 θ 、20.1°2 θ 、22.5°2 θ 、24.5°2 θ 、26.1°2 θ 、27.3°2 θ 、30.4°2 θ 、30.9°2 θ 、32.7°2 θ 和35.5°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0468] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征不在于在以下各项处的PXRD峰:19.8°2 θ 、20.1°2 θ 、22.5°2 θ 、24.5°2 θ 、26.1°2 θ 、27.3°2 θ 、30.4°2 θ 、30.9°2 θ 、32.7°2 θ 和35.5°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0469] 在一些实施方案中,R-氯胺酮硫酸盐为结晶多晶型,其特征不在于选自表6中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个PXRD峰。

[0470] 表6.R-氯胺酮硫酸盐PXRD ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

以°2 θ 为单位的 角度	以Å为单位的 d间距	强度	强度%
19.8	4.48	s	37
20.1	4.41	s	34
22.5	3.95	s	35
24.5	3.63	s	32
26.1	3.41	s	35
27.3	3.26	m	27
30.4	2.94	m	22
30.9	2.89	m	22
32.7	2.74	m	18
35.5	2.53	m	17

[0471] R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A

[0473] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的特征可以在于下表7中所示的PXRD峰。

[0474] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A PXRD谱基本上类似于图40中所示的谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征不在于基本上类似于图76中所示的TG-FTIR。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A为乙醇溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A为水合物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A为乙醇:水溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A为无水的。

[0475] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征不在于基本上类似于图53中所示的DSC。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A为结晶多晶型,其特征不在于在108°C下具有峰值最大值的熔融吸热。

[0476] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A是1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A是1:0.75的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A是1:0.8的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A是1:0.85的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A是2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A是1:2的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

[0477] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:15.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0478] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:14.7°2θ和15.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0479] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.3°2θ、14.7°2θ和15.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0480] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:10.3°2θ、14.7°2θ和15.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0481] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.3°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ和15.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0482] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:10.3°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ和15.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0483] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.3°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ和30.6°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0484] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:10.3°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ和30.6°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0485] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.3°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、21.8°2θ和30.6°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0486] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:10.3°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、21.8°2θ和30.62°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0487] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.3°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ和30.6°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0488] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:10.3°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ和30.6°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0489] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.3°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、25.5°2θ和30.6°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0490] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:10.3°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、25.5°2θ和30.6°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

31.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0502] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:10.3°2θ、13.2°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、19.9°2θ、20.3°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、24.9°2θ、25.5°2θ、27.2°2θ、30.6°2θ和31.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0503] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.3°2θ、13.2°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、19.9°2θ、20.3°2θ、20.8°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、24.9°2θ、25.5°2θ、27.2°2θ、30.6°2θ和31.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0504] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:10.3°2θ、13.2°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、19.9°2θ、20.3°2θ、20.8°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、24.9°2θ、25.5°2θ、27.2°2θ、30.6°2θ和31.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0505] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.3°2θ、13.2°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、19.9°2θ、20.3°2θ、20.8°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、24.9°2θ、25.5°2θ、27.2°2θ、30.6°2θ、31.1°2θ和32.4°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0506] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:10.3°2θ、13.2°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、19.9°2θ、20.3°2θ、20.8°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、24.9°2θ、25.5°2θ、27.2°2θ、30.6°2θ、31.1°2θ和32.4°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0507] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.3°2θ、13.2°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、19.9°2θ、20.3°2θ、20.8°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、24.9°2θ、25.5°2θ、27.2°2θ、30.6°2θ、31.1°2θ、32.4°2θ和36.9°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0508] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:10.3°2θ、13.2°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、19.9°2θ、20.3°2θ、20.8°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、24.9°2θ、25.5°2θ、27.2°2θ、30.6°2θ、31.1°2θ、32.4°2θ和36.9°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0509] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.9°2θ、10.3°2θ、13.2°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、19.9°2θ、20.3°2θ、20.8°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、24.9°2θ、25.5°2θ、27.2°2θ、30.6°2θ、31.1°2θ、32.4°2θ和36.9°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0510] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型A,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:6.9°2θ、10.3°2θ、13.2°2θ、13.4°2θ、14.7°2θ、15.4°2θ、19.9°2θ、20.3°2θ、20.8°2θ、21.8°2θ、22.9°2θ、24.9°2θ、25.5°2θ、27.2°2θ、30.6°2θ、31.1°2θ、32.4°2θ和36.9°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0511] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的特征在于选自表7中所示的一

个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0512] 表7.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A PXRD($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1 辐射)。

[0513]

以 $^\circ 2\theta$ 为单位的 角度	以Å为单位的 d间距	强度	强度%
6.9	12.86	w	13
10.3	8.56	vs	71
11.5	7.66	w	8
13.2	6.69	m	23
13.4	6.61	s	41
14.7	6.01	vs	72
15.4	5.73	vs	100
16.0	5.55	w	9
18.5	4.80	w	13
18.7	4.73	vw	5
19.9	4.47	m	16
20.3	4.37	m	16
20.8	4.27	m	16
21.8	4.07	m	30
22.9	3.88	m	27
23.2	3.83	w	5
24.1	3.68	w	8

	24.9	3.58	m	22
	25.5	3.49	m	24
	25.9	3.44	vw	5
	26.7	3.33	vw	3
	27.2	3.28	m	23
	27.5	3.24	vw	3
	27.8	3.20	vw	3
	28.3	3.15	w	12
	28.6	3.12	vw	3
	28.9	3.09	w	11
	29.7	3.00	vw	3
	30.3	2.95	w	11
	30.6	2.92	s	32
	31.1	2.87	m	18
	31.7	2.82	w	5
[0514]	32.4	2.76	m	16
	32.7	2.74	w	6
	33.4	2.68	w	6
	33.9	2.65	vw	4
	34.3	2.61	w	12
	35.0	2.56	vw	4
	35.3	2.54	w	5
	36.4	2.47	vw	3
	36.9	2.44	m	15
	37.2	2.42	vw	4
	37.6	2.39	vw	4
	38.2	2.36	vw	3
	38.6	2.33	vw	4
	38.9	2.31	w	6
	40.3	2.24	w	5
	41.0	2.20	vw	5

[0515] R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B

[0516] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的特征可以在于下表8中所示的PXRD峰。

[0517] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图57中所示的PXRD谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图59中所示的FT-拉曼谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B为丙酮溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B为水合物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B为丙酮:水溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B为无水的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B为结晶多晶型,其特征在于根据图58的¹H-NMR。

[0518] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B是1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在

一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B是1:0.75的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B是1:0.8的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B是1:0.85的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B是2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B是1:2的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

[0519] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在以下各项处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0520] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在以下各项处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0521] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0522] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在以下各项处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0523] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0524] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在以下各项处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0525] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0526] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在以下各项处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 和 $14.7^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0527] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.7^{\circ}2\theta$ 和 $15.2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0528] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在以下各项处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.7^{\circ}2\theta$ 和 $15.2^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0529] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.7^{\circ}2\theta$ 、 $15.2^{\circ}2\theta$ 和 $22.3^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0530] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在以下各项处的PXRD峰: $5.9^{\circ}2\theta$ 、 $11.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.7^{\circ}2\theta$ 、 $15.2^{\circ}2\theta$ 和 $22.3^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0531] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型B,其特征是在选自由以

$0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0553] 在一些实施方案中, R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的特征在于选自表8中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0554] 表8. R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B PXRD ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$ Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0555]

以 2θ 为单位的 角度	以 \AA 为单位的 d间距	强度	强度%
5.9	14.93	vs	100
11.0	8.01	s	51
11.9	7.45	w	15
12.2	7.26	s	38
12.7	6.97	s	58
13.4	6.59	m	20
13.7	6.44	s	34
14.7	6.03	s	62
15.2	5.81	s	51
16.0	5.55	s	36
17.2	5.16	w	14
17.9	4.96	m	21
18.3	4.84	w	9
18.8	4.72	w	12
19.4	4.58	w	10
19.7	4.50	w	13
20.1	4.42	w	7
20.8	4.26	m	25
21.4	4.16	m	16
21.8	4.08	s	30
22.3	3.98	s	39
22.8	3.90	m	19
23.2	3.83	m	25
23.5	3.78	m	16
23.9	3.73	w	11
24.3	3.65	m	20
24.6	3.62	w	15
24.9	3.57	w	15
25.6	3.48	w	10
26.2	3.40	m	19
26.5	3.36	w	6
27.2	3.28	w	6
27.6	3.23	w	6
28.0	3.18	w	8
28.3	3.15	m	15
28.8	3.10	w	6
29.1	3.07	w	5
29.7	3.01	w	11
30.3	2.95	w	7
30.6	2.92	w	12

	31.2	2.87	vw	5
	31.6	2.83	w	7
	31.9	2.80	w	15
	32.3	2.77	w	9
	32.6	2.74	m	17
	33.0	2.72	vw	5
	33.5	2.67	w	7
	33.8	2.65	w	6
	34.4	2.61	w	8
	34.8	2.58	vw	5
	35.3	2.54	w	9
[0556]	35.7	2.51	w	12
	36.0	2.49	w	11
	36.4	2.47	w	5
	36.8	2.44	w	14
	37.2	2.42	w	8
	37.7	2.39	vw	5
	38.5	2.33	w	7
	38.8	2.32	w	7
	39.2	2.29	vw	4
	39.6	2.27	vw	3
	40.1	2.25	vw	5
	40.4	2.23	vw	4

[0557] R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C

[0558] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的特征可以在于下表9中所示的PXRD峰。

[0559] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图61中所示的PXRD谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图65中所示的FT-拉曼谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C为乙酸乙酯溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C为甲醇溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C为水合物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C为甲醇:乙酸乙酯溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C为无水的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是特征在于根据图64的¹H-NMR。

[0560] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是1:1.25的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是1:1.5的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是1:0.85R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是1:2R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C是1:1.15的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

21.3°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0588] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、13.5°2θ、14.0°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、18.4°2θ、21.3°2θ和24.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0589] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、13.0°2θ、13.5°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、18.4°2θ、21.3°2θ和24.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0590] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在以下各项处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、13.5°2θ、14.0°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、18.4°2θ、21.3°2θ和24.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0591] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在以下各项处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、13.0°2θ、13.5°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、18.4°2θ、21.3°2θ和24.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0592] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、13.5°2θ、14.0°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、18.4°2θ、21.3°2θ、24.1°2θ和24.5°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0593] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、13.0°2θ、13.5°2θ、14.0°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、18.4°2θ、21.3°2θ和24.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0594] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在以下各项处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、13.5°2θ、14.0°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、18.4°2θ、21.3°2θ、24.1°2θ和24.5°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0595] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在以下各项处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、13.0°2θ、13.5°2θ、14.0°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、18.4°2θ、21.3°2θ和24.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0596] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、12.9°2θ、13.5°2θ、14.0°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、18.4°2θ、21.3°2θ、24.1°2θ和24.5°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0597] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、12.9°2θ、13.5°2θ、14.0°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、18.4°2θ、21.3°2θ、24.1°2θ和24.5°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或±0.0°2θ; Cu Kα1辐射)。

[0598] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在以下各项处的PXRD峰:6.1°2θ、11.0°2θ、12.2°2θ、12.9°2θ、13.5°2θ、14.0°2θ、14.6°2θ、15.6°2θ、

18.4°2 θ 、21.3°2 θ 、24.1°2 θ 和24.5°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0599] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在选自自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.1°2 θ 、11.0°2 θ 、12.2°2 θ 、12.9°2 θ 、13.5°2 θ 、14.0°2 θ 、14.6°2 θ 、15.6°2 θ 、17.6°2 θ 、18.4°2 θ 、21.3°2 θ 、24.1°2 θ 和24.5°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0600] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在以下各项处的PXRD峰:6.1°2 θ 、11.0°2 θ 、12.2°2 θ 、12.9°2 θ 、13.5°2 θ 、14.0°2 θ 、14.6°2 θ 、15.6°2 θ 、17.6°2 θ 、18.4°2 θ 、21.3°2 θ 、24.1°2 θ 和24.5($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0601] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在选自自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.1°2 θ 、11.0°2 θ 、12.2°2 θ 、12.9°2 θ 、13.5°2 θ 、14.0°2 θ 、14.6°2 θ 、15.6°2 θ 、16.1°2 θ 、17.6°2 θ 、18.4°2 θ 、21.3°2 θ 、24.1°2 θ 和24.5°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0602] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在以下各项处的PXRD峰:6.1°2 θ 、11.0°2 θ 、12.2°2 θ 、12.9°2 θ 、13.5°2 θ 、14.0°2 θ 、14.6°2 θ 、15.6°2 θ 、16.1°2 θ 、17.6°2 θ 、18.4°2 θ 、21.3°2 θ 、24.1°2 θ 和24.5°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0603] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在选自自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.1°2 θ 、11.0°2 θ 、12.2°2 θ 、12.9°2 θ 、13.5°2 θ 、14.0°2 θ 、14.6°2 θ 、15.6°2 θ 、16.1°2 θ 、17.6°2 θ 、18.4°2 θ 、21.3°2 θ 、22.1°2 θ 、24.1°2 θ 和24.5°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0604] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在以下各项处的PXRD峰:6.1°2 θ 、11.0°2 θ 、12.2°2 θ 、12.9°2 θ 、13.5°2 θ 、14.0°2 θ 、14.6°2 θ 、15.6°2 θ 、16.1°2 θ 、17.6°2 θ 、18.4°2 θ 、21.3°2 θ 、22.1°2 θ 、24.1°2 θ 和24.5°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0605] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在选自自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:6.1°2 θ 、11.0°2 θ 、12.2°2 θ 、12.9°2 θ 、13.5°2 θ 、14.0°2 θ 、14.6°2 θ 、15.6°2 θ 、16.1°2 θ 、17.6°2 θ 、18.4°2 θ 、21.3°2 θ 、22.1°2 θ 、23.1°2 θ 、24.1°2 θ 和24.5°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0606] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型C,其特征是在以下各项处的PXRD峰:6.1°2 θ 、11.0°2 θ 、12.2°2 θ 、12.9°2 θ 、13.5°2 θ 、14.0°2 θ 、14.6°2 θ 、15.6°2 θ 、16.1°2 θ 、17.6°2 θ 、18.4°2 θ 、21.3°2 θ 、22.1°2 θ 、23.1°2 θ 、24.1°2 θ 和24.5°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu K α 1辐射)。

[0607] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的特征在于选自表9中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0608] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的特征在于选自表10中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0609] 表9.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C PXRD($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0610]

以 2θ 为单位的 角度	以Å为单位的 d间距	强度	强度%
6.1	14.49	vs	100
11.0	8.06	s	67
12.2	7.25	s	69
12.6	7.04	m	19
12.9	6.84	s	34
13.5	6.53	s	56
14.0	6.32	vs	93
14.6	6.08	s	44
14.8	5.97	m	23
15.6	5.68	s	54
16.1	5.49	m	30
17.6	5.04	s	32
18.0	4.91	m	27
18.4	4.81	s	51
18.7	4.75	m	27
19.9	4.46	w	14
20.3	4.37	m	20
20.6	4.30	m	19
21.3	4.17	s	55
22.1	4.03	m	29
22.4	3.97	w	15
22.7	3.91	m	16
23.1	3.84	m	29
23.6	3.76	m	15
23.8	3.74	m	16
24.1	3.70	s	55
24.5	3.62	s	36
25.0	3.55	m	24
25.4	3.51	m	21
26.1	3.41	w	13

[0611]

26.7	3.33	m	19
27.0	3.30	w	10
27.8	3.21	m	18
28.1	3.17	m	18
28.6	3.12	w	11
29.1	3.07	w	12
29.4	3.04	w	8
29.9	2.98	m	18
30.9	2.89	m	17
31.5	2.84	w	11
32.2	2.78	m	25
32.6	2.75	w	13
33.6	2.67	w	14
34.0	2.63	w	9
34.5	2.60	w	11
35.3	2.54	w	14
36.0	2.50	w	9
36.6	2.45	w	12
37.1	2.42	m	15
38.0	2.36	w	11
38.9	2.31	w	9
39.8	2.26	w	8
40.4	2.23	w	5
40.8	2.21	w	8

[0612] 表10.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C PXRD ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0613]

以 $^\circ 2\theta$ 为单位的 角度	以 \AA 为单 位的 d 间距	强度	强度%
6.1	14.45	s	63
11.0	8.05	s	69
12.2	7.24	s	63
12.6	7.03	m	21
13.0	6.83	s	41
13.6	6.52	s	65
14.0	6.32	vs	100
14.6	6.07	s	49
15.6	5.67	s	53
16.1	5.49	m	28
17.6	5.03	m	29
18.1	4.91	m	24
18.5	4.8	s	37
18.7	4.75	m	23
19.4	4.57	w	13
19.9	4.46	w	15

[0614]

20.1	4.41	m	22
20.4	4.36	m	18
20.6	4.3	m	19
21.3	4.17	s	54
22.1	4.02	s	32
22.4	3.96	m	16
22.8	3.9	w	14
23.1	3.84	m	28
23.7	3.76	m	20
23.9	3.73	m	20
24.0	3.7	s	41
24.6	3.62	s	33
25.0	3.56	m	19
25.4	3.51	m	17
26.1	3.42	w	12
26.3	3.39	w	13
26.7	3.33	m	17
27.0	3.3	w	10
27.8	3.21	w	14
28.1	3.17	m	15
28.6	3.12	w	12
29.1	3.07	w	13
29.4	3.04	w	8
29.9	2.98	m	17
30.9	2.89	m	18
31.0	2.88	m	17
31.5	2.84	w	10
32.2	2.78	m	23
32.6	2.74	w	12
33.4	2.68	w	13
33.5	2.67	w	12
33.8	2.65	w	9
34.0	2.63	w	8
34.5	2.6	w	10
34.7	2.58	w	7
35.3	2.54	w	14
36.0	2.49	w	11
36.6	2.45	w	14
37.1	2.42	m	16
38.0	2.36	w	11
38.5	2.33	w	6
38.9	2.31	w	10
39.8	2.26	w	8

[0615]	40.4	2.23	w	6
	40.8	2.21	w	8

[0616] R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D

[0617] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征可以在于下表11中所示的PXRD峰。

[0618] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图87中所示的PXRD谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图88中所示的FT-拉曼谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为乙酸乙酯溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为甲醇溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为THF溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为丙醇溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为乙腈溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为丙酮溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为水合物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为甲醇:乙酸乙酯溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为无水的。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D为结晶多晶型,其特征在于根据图95的¹H-NMR。

[0619] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D是1:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D是1:1.25的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D是1:1.5的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D是1:0.85的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D是2:1的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D是1:2的R-氯胺酮:D-酒石酸盐。

[0620] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:14.3°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0621] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:19.8°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0622] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:14.3°2θ和19.8°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0623] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.7°2θ、14.3°2θ和19.8°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0624] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:12.7°2θ、14.3°2θ和19.8°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0625] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.7°2θ、14.3°2θ、14.8°2θ和19.8°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0626] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D,其特征在于在选自由以

下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰： $7.6^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $14.8^{\circ}2\theta$ 、 $15.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.8^{\circ}2\theta$ 和 $33.1^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0640] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰： $7.6^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $14.8^{\circ}2\theta$ 、 $15.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.8^{\circ}2\theta$ 和 $38.0^{\circ}2\theta$ ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0641] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐为结晶多晶型D,其特征在于在以下各项处的PXRD峰： $7.6^{\circ}2\theta$ 、 $12.7^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $14.8^{\circ}2\theta$ 、 $15.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.0^{\circ}2\theta$ 和 $19.8^{\circ}2\theta$,以及在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰： $21.5^{\circ}2\theta$ 、 $22.7^{\circ}2\theta$ 、 $23.9^{\circ}2\theta$ 、 $24.8^{\circ}2\theta$ 、 $27.4^{\circ}2\theta$ 、 $27.5^{\circ}2\theta$ 、 $33.1^{\circ}2\theta$ 、或 $38.0^{\circ}2\theta$ 、($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0642] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于选自表11中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0643] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于选自表11中所示的相对强度超过20%的一个或多个峰。

[0644] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于选自表11中所示的相对强度超过20%的两个或更多个峰。

[0645] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于选自表11中所示的相对强度超过20%的三个或更多个峰。

[0646] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于选自表11中所示的相对强度超过20%的四个或更多个峰。

[0647] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于选自表11中所示的相对强度超过20%的五个或更多个峰。

[0648] 在一些实施方案中,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的特征在于选自表11中所示的相对强度超过20%的六个或更多个峰。

[0649] 表11.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D PXRD ($\pm 0.2^{\circ}2\theta$; $\pm 0.1^{\circ}2\theta$; 或 $\pm 0.0^{\circ}2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0650]

以 2θ 为单位的角度	以 \AA 为单位的d 间距	强度	强度%
7.57	11.66	s	43
8.42	10.49	m	27
12.29	7.20	m	22
12.72	6.95	vs	87
13.43	6.59	m	25
14.32	6.18	vs	100
14.82	5.97	s	62
15.08	5.87	s	62
15.56	5.69	m	17
15.78	5.61	m	18
16.21	5.46	m	23
16.61	5.33	m	23
16.98	5.22	s	54
17.95	4.94	m	16
18.33	4.84	m	24
18.92	4.69	m	20
19.52	4.54	m	26
19.78	4.49	vs	100
20.71	4.28	m	26
20.93	4.24	m	22
21.48	4.13	s	33
22.65	3.92	s	33
22.85	3.89	m	25

	23.94	3.71	s	33
	24.40	3.64	w	14
	24.76	3.59	s	33
	25.58	3.48	w	11
	25.83	3.45	m	17
	26.10	3.41	m	16
	26.73	3.33	w	15
	26.97	3.30	m	17
	27.36	3.26	s	31
	27.50	3.24	s	30
	28.31	3.15	m	20
	28.72	3.11	w	10
	29.10	3.07	w	9
	29.87	2.99	m	17
	30.21	2.96	w	14
	30.42	2.94	w	12
	30.71	2.91	m	17
	31.11	2.87	m	18
	31.40	2.85	m	26
[0651]	32.30	2.77	w	15
	32.47	2.75	m	24
	32.77	2.73	m	24
	33.12	2.70	s	32
	33.32	2.69	m	22
	33.63	2.66	w	14
	33.78	2.65	w	12
	34.05	2.63	w	9
	34.57	2.59	w	11
	34.82	2.57	w	14
	35.60	2.52	w	13
	36.65	2.45	w	9
	36.96	2.43	w	13
	37.18	2.42	m	16
	37.57	2.39	w	8
	38.04	2.36	s	32
	38.28	2.35	w	11
	38.65	2.33	w	9
	38.87	2.31	w	12
	39.62	2.27	w	8

[0652] R-氯胺酮草酸盐

[0653] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮草酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型。在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于下

表12中所示的PXRD峰。

[0654] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图43中所示的PXRD谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图45C中所示的FT-拉曼谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图45C中所示的DSC热谱图。在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于具有在115°C下具有最大值的宽吸热信号的DSC热谱图。

[0655] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为水合物。在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为无水的。

[0656] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐是1:1的R-氯胺酮:草酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐是1:2的R-氯胺酮:草酸盐。

[0657] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:14.8°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0658] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:12.8°2θ和14.8°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0659] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.8°2θ、14.8°2θ和16.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0660] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:12.8°2θ、14.8°2θ和16.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0661] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.8°2θ、14.8°2θ、15.1°2θ和16.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0662] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:12.8°2θ、14.8°2θ、15.1°2θ和16.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0663] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.8°2θ、14.3°2θ、14.8°2θ、15.1°2θ和16.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0664] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:12.8°2θ、14.3°2θ、14.8°2θ、15.1°2θ和16.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0665] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.8°2θ、14.3°2θ、14.8°2θ、15.1°2θ、16.2°2θ和21.3°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0666] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:12.8°2θ、14.3°2θ、14.8°2θ、15.1°2θ、16.2°2θ和21.3°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0667] 在一些实施方案中,R-氯胺酮草酸盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.8°2θ、14.3°2θ、14.8°2θ、15.1°2θ、

的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四
个、十五个或十六个PXRD峰。

[0690] 表12.R-氯胺酮草酸盐PXRD ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$; 或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$; Cu $K\alpha 1$ 辐射)。

[0691]

以 $^{\circ}2\theta$ 为单位的 角度	以 \AA 为单位的 d间距	强度	强度%
4.5	19.63	m	16
9.1	9.76	s	31
12.0	7.35	m	27
12.3	7.21	s	33
12.8	6.90	vs	96
13.1	6.76	m	22
13.4	6.59	s	31
14.0	6.34	m	20
14.3	6.20	s	54
14.8	5.97	vs	100
15.1	5.87	s	63
15.9	5.59	m	19
16.2	5.46	vs	75
16.6	5.33	m	20
16.9	5.23	w	10
18.2	4.88	m	25
18.7	4.75	w	13
19.6	4.53	m	25
19.9	4.45	m	16
20.4	4.34	m	22
20.7	4.28	s	48
21.0	4.23	w	11
21.3	4.17	s	53
21.9	4.06	s	30
22.2	4.00	w	11
22.5	3.96	m	24
22.8	3.90	s	46
23.2	3.83	s	35
23.8	3.73	s	43
24.2	3.68	m	26
24.5	3.63	m	17
25.7	3.47	m	24
25.9	3.44	s	47
26.1	3.41	s	41
26.4	3.38	w	8
26.6	3.35	w	12
27.1	3.29	m	20
27.5	3.24	s	32
28.0	3.19	m	24
28.3	3.15	w	14
28.9	3.09	w	11
29.4	3.03	w	6
29.7	3.01	w	11
30.0	2.98	w	12
30.5	2.93	m	19
30.7	2.91	w	8

	31.3	2.86	w	14
	32.1	2.79	w	7
	32.3	2.77	w	7
	32.6	2.74	w	10
	33.1	2.70	m	16
	33.6	2.66	m	19
	34.1	2.63	w	10
	34.6	2.59	w	9
	34.9	2.57	w	8
	35.2	2.55	w	10
	35.6	2.52	w	7
[0692]	35.9	2.50	w	9
	36.3	2.48	w	7
	36.7	2.45	w	9
	37.0	2.43	w	10
	37.7	2.38	w	7
	38.0	2.36	w	10
	38.4	2.34	m	24
	38.8	2.32	w	9
	39.2	2.30	w	14
	39.4	2.28	w	9
	39.9	2.26	vw	5
	40.5	2.23	vw	4

[0693] R-氯胺酮柠檬酸盐

[0694] 在一个方面,本公开提供一种R-氯胺酮柠檬酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为无定形的。在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶的。在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型。在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征在于下表13中所示的PXRD峰。

[0695] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图46中所示的PXRD谱。在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征在于基本上类似于图48中所示的¹H-NMR谱。

[0696] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为溶剂化物。在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为水合物。在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为无水的。

[0697] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为单柠檬酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐是1:2的R-氯胺酮:柠檬酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐是2:1的R-氯胺酮:柠檬酸盐。在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐是1:1的R-氯胺酮:柠檬酸盐。

[0698] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:16.8°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0699] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征在于在以下各项处的PXRD峰:14.8°2θ和16.8°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0700] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:14.8°2θ、16.8°2θ和21.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0701] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:14.8°2θ、16.8°2θ和21.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0702] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.3°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ和21.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0703] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:12.3°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ和21.4°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0704] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.3°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、21.4°2θ和26.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0705] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:12.3°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、21.4°2θ和26.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0706] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.3°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ和26.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0707] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:12.3°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ和26.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0708] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ和26.2°2θ(±0.2°2θ;

[0709] ±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0710] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ和26.2°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0711] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、26.2°2θ和27.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0712] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、26.2°2θ和27.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0713] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、26.2°2θ和27.1°2θ(±0.2°2θ;±0.1°2θ;或±0.0°2θ;Cu Kα1辐射)。

[0714] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、26.2°2θ和

27.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0715] 在一些实施方案中, R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型, 其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: 12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、23.8°2θ、26.2°2θ和27.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0716] 在一些实施方案中, R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型, 其特征在于在以下各项处的PXRD峰: 12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、23.8°2θ、26.2°2θ和27.1°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0717] 在一些实施方案中, R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型, 其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: 12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、23.8°2θ、26.2°2θ、27.1°2θ和28.4°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0718] 在一些实施方案中, R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型, 其特征在于在以下各项处的PXRD峰: 12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、23.8°2θ、26.2°2θ、27.1°2θ和28.4°2θ (±0.2°2θ;

[0719] ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0720] 在一些实施方案中, R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型, 其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: 12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、23.3°2θ、23.8°2θ、26.2°2θ、27.1°2θ和28.4°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0721] 在一些实施方案中, R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型, 其特征在于在以下各项处的PXRD峰: 12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、23.3°2θ、23.8°2θ、26.2°2θ、27.1°2θ和28.4°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0722] 在一些实施方案中, R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型, 其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: 10.5°2θ、12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、23.3°2θ、23.8°2θ、26.2°2θ、27.1°2θ和28.4°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0723] 在一些实施方案中, R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型, 其特征在于在以下各项处的PXRD峰: 10.5°2θ、12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、23.3°2θ、23.8°2θ、26.2°2θ、27.1°2θ和28.4°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0724] 在一些实施方案中, R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型, 其特征在于在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰: 10.5°2θ、12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.4°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、23.3°2θ、23.8°2θ、26.2°2θ、27.1°2θ和28.4°2θ (±0.2°2θ;

[0725] ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ; Cu Kα1 辐射)。

[0726] 在一些实施方案中, R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型, 其特征在于在以下各项处的PXRD峰: 10.5°2θ、12.3°2θ、13.4°2θ、14.8°2θ、16.8°2θ、19.4°2θ、19.6°2θ、20.7°2θ、21.4°2θ、23.3°2θ、23.8°2θ、26.2°2θ、27.1°2θ和28.4°2θ (±0.2°2θ; ±0.1°2θ; 或 ±0.0°2θ

θ ;Cu $K\alpha_1$ 辐射)。

[0727] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.5°2 θ 、12.3°2 θ 、13.4°2 θ 、14.8°2 θ 、16.8°2 θ 、19.4°2 θ 、19.6°2 θ 、20.7°2 θ 、21.4°2 θ 、23.3°2 θ 、23.8°2 θ 、26.2°2 θ 、26.6°2 θ 、27.1°2 θ 和28.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu $K\alpha_1$ 辐射)。

[0728] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:10.5°2 θ 、12.3°2 θ 、13.4°2 θ 、14.8°2 θ 、16.8°2 θ 、19.4°2 θ 、19.6°2 θ 、20.7°2 θ 、21.4°2 θ 、23.3°2 θ 、23.8°2 θ 、26.2°2 θ 、26.6°2 θ 、27.1°2 θ 和28.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu $K\alpha_1$ 辐射)。

[0729] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.5°2 θ 、12.3°2 θ 、13.4°2 θ 、14.8°2 θ 、16.8°2 θ 、19.4°2 θ 、19.6°2 θ 、19.9°2 θ 、20.7°2 θ 、21.4°2 θ 、23.3°2 θ 、23.8°2 θ 、26.2°2 θ 、26.6°2 θ 、27.1°2 θ 和28.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu $K\alpha_1$ 辐射)。

[0730] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:10.5°2 θ 、12.3°2 θ 、13.4°2 θ 、14.8°2 θ 、16.8°2 θ 、19.4°2 θ 、19.6°2 θ 、19.9°2 θ 、20.7°2 θ 、21.4°2 θ 、23.3°2 θ 、23.8°2 θ 、26.2°2 θ 、26.6°2 θ 、27.1°2 θ 和28.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu $K\alpha_1$ 辐射)。

[0731] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.5°2 θ 、12.3°2 θ 、13.4°2 θ 、14.8°2 θ 、16.5°2 θ 、16.8°2 θ 、19.4°2 θ 、19.6°2 θ 、19.9°2 θ 、20.7°2 θ 、21.4°2 θ 、23.3°2 θ 、23.8°2 θ 、26.2°2 θ 、26.6°2 θ 、27.1°2 θ 和28.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu $K\alpha_1$ 辐射)。

[0732] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:10.5°2 θ 、12.3°2 θ 、13.4°2 θ 、14.8°2 θ 、16.5°2 θ 、16.8°2 θ 、19.4°2 θ 、19.6°2 θ 、19.9°2 θ 、20.7°2 θ 、21.4°2 θ 、23.3°2 θ 、23.8°2 θ 、26.2°2 θ 、26.6°2 θ 、27.1°2 θ 和28.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu $K\alpha_1$ 辐射)。

[0733] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自由以下各项组成的组的两个或更多个或三个峰处的PXRD峰:10.5°2 θ 、12.3°2 θ 、13.4°2 θ 、14.4°2 θ 、14.8°2 θ 、16.5°2 θ 、16.8°2 θ 、19.4°2 θ 、19.6°2 θ 、19.9°2 θ 、20.7°2 θ 、21.4°2 θ 、23.3°2 θ 、23.8°2 θ 、26.2°2 θ 、26.6°2 θ 、27.1°2 θ 和28.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu $K\alpha_1$ 辐射)。

[0734] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在以下各项处的PXRD峰:10.5°2 θ 、12.3°2 θ 、13.4°2 θ 、14.4°2 θ 、14.8°2 θ 、16.5°2 θ 、16.8°2 θ 、19.4°2 θ 、19.6°2 θ 、19.9°2 θ 、20.7°2 θ 、21.4°2 θ 、23.3°2 θ 、23.8°2 θ 、26.2°2 θ 、26.6°2 θ 、27.1°2 θ 和28.4°2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu $K\alpha_1$ 辐射)。

[0735] 在一些实施方案中,R-氯胺酮柠檬酸盐为结晶多晶型,其特征是在选自表13中所示的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或十六个PXRD峰。

[0736] 表13.R-氯胺酮柠檬酸盐PXRD($\pm 0.2^\circ 2\theta$; $\pm 0.1^\circ 2\theta$;或 $\pm 0.0^\circ 2\theta$;Cu $K\alpha_1$ 辐射)。

	以 $^{\circ}2\theta$ 为单位的 角度	以Å为单位的 d间距	强度	强度%
[0737]	8.9	9.90	m	16.2
	10.5	8.40	m	23.3
	10.7	8.24	m	17.6
	12.3	7.19	s	61.7
	13.4	6.59	s	31

[0738]	13.9	6.35	m	16.7
	14.4	6.14	m	20
	14.8	5.96	vs	74
	15.1	5.88	m	17.5
	15.6	5.68	m	15
	15.8	5.60	m	17.4
	16.5	5.41	m	21
	16.8	5.27	vs	100
	17.1	5.17	m	17.6
	17.9	4.94	w	12.3
	18.3	4.84	m	17.5
	18.9	4.70	w	8.9
	19.4	4.58	m	22.4
	19.6	4.53	m	28.1
	19.9	4.45	m	22
	20.7	4.28	s	32.6
	21.1	4.20	w	11.2
	21.4	4.14	s	67.4
	22.3	3.99	m	18.7
	22.7	3.91	m	15.6
	23.3	3.82	m	25.8
	23.8	3.73	m	28.1
	24.3	3.66	w	8.9
	24.8	3.59	m	19.3
	25.4	3.51	w	7
	26.2	3.40	s	60.6
	26.6	3.34	m	22.2
	27.1	3.29	m	29.7
	27.4	3.25	w	10.2
	28.0	3.19	w	8.9
	28.4	3.14	m	26
	28.7	3.11	w	12.8
29.7	3.00	w	7.7	
29.9	2.98	w	8.5	

[0739] 使用方法

[0740] 疾病适应症

[0741] 本公开的R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型可用于制备用于预防和/或治疗各种疾病或病状的药物。

[0742] 本文的R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型可用作与谷氨酸能传递相关的疾病或

病状的神经保护剂、预防剂或治疗剂,特别是经由N-甲基-D-天冬氨酸盐(下文缩写为NMDA)受体的谷氨酸能神经传递。越来越多的证据表明,例如由NMDA受体进行的异常谷氨酸能传递与情绪障碍的病理生理学相关,并且NMDA受体还在神经生物学中起关键作用。

[0743] 本文的R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型可用作认知功能障碍的神经保护剂、预防剂或治疗剂,所述认知功能障碍诸如情绪障碍、双相障碍、重性抑郁障碍、一般焦虑障碍、惊恐障碍、强迫症(OCD)、创伤后应激障碍(PTSD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、自闭症谱系障碍(ASD)、进食障碍和物质使用障碍(药物依赖性)。

[0744] R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型也可用于治疗神经退行性疾病和许多医学疾病,包括但不限于心血管疾病、癌症(也称为恶性肿瘤)、炎症疾病、骨疾病等)。示例性炎症和骨疾病包括溃疡性结肠炎、克罗恩病(Crohn's disease)、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、胰岛素依赖性糖尿病、艾迪生病(Addison's disease)、古德帕斯丘综合征(Goodpasture syndrome)、IgA肾病、间质性肾炎、舍格伦综合征(Sjögren's syndrome)、自身免疫性肠炎、银屑病、特应性皮炎、肺炎、慢性支气管炎、支气管哮喘、系统性红斑狼疮(SLE)、硬皮病或谵妄,并且骨疾病是骨质疏松、溶骨性骨转移和骨的佩吉特病(Paget's disease)。由于炎症疾病是在很长一段时间(数年)内进展的慢性疾病,提早开始治疗可以防止症状进展。此外,通过将R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型施用于具有在表现出症状之前可能易患炎症疾病的遗传背景的患者,R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型也可用于预防炎症疾病或骨疾病的发作。

[0745] R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型也可用于治疗神经退行性疾病,诸如帕金森病(Parkinson's disease)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、路易体痴呆(Lewy body dementia)等。在一些实施方案中,R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型治疗神经退行性疾病的一种或多种症状。

[0746] R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型也可用于治疗神经发育病状或障碍,例如儿童期或胎儿神经发育障碍。示例性神经发育障碍包括精神分裂症、自闭症谱系障碍、注意力缺陷/多动症、自闭症谱系障碍和其他学习障碍。症状包括认知障碍,诸如注意力受损、语言流畅性降低、语言信息的学习和保持能力降低、处理速度降低、陈述性记忆降低、工作记忆受损、执行功能降低或它们的组合。在一些实施方案中,R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型治疗神经发育障碍的一种或多种症状。本文的R-氯胺酮、其盐、固体晶型和盐晶型可用作与脑多巴胺损失相关的疾病或病状的神经保护剂、预防剂或治疗剂。本文所述的R-氯胺酮固体晶型、盐和盐晶型可用于预防或治疗与多巴胺转运蛋白(DAT)的减少相关的疾病或病状。特别地,脑多巴胺神经系统的功能障碍或病状的实例包括刺激性药物或可卡因的滥用者已知的物质使用障碍(药物依赖性),并且R-氯胺酮被认为是物质使用障碍(药物依赖性)的预防或治疗性药物。据报道,多巴胺转运蛋白(DAT)在可卡因滥用者和刺激药物(甲基苯丙胺)使用者的大脑中减少,并且已经指出,DAT的减少与认知功能障碍有关。另外,物质使用障碍患者中的DAT降低类似于在一些神经退行性疾病(例如帕金森病患者)中观察到的DAT降低。

[0747] 另外,本文所述的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型可以涉及由脑源性神经营养因子BDNF介导的信号,这导致其具有神经保护作用。由于这些神经保护作用,本文所述的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型不仅可用于预防或治疗抑郁症状和神经退行性疾病,而且还用于预防或治疗上文描述为术语“认知功能障碍”的认知功能障碍。

[0748] 通过使用作为神经发育障碍、神经退行性疾病、炎性或骨疾病或认知功能障碍的预防剂或治疗剂的本文所述的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型,可能预防疾病或病症的发作,并且在患有神经发育障碍、神经退行性疾病、炎性或骨疾病或认知功能障碍的患者中发挥治疗效果,诸如减轻和改善症状。由于本文所述的许多病症、疾病和功能障碍在很长一段时期内进展(以年为单位测量),早期治疗还可以防止症状进展或降低症状的严重程度。

[0749] 另外,它还可用于具有遗传背景的患者,所述遗传背景可能使他或她易患神经发育障碍、神经退行性疾病、炎性或骨疾病或认知功能障碍,以通过在症状表现出来之前施用来预防病症、疾病或功能障碍的发作。

[0750] 在本公开中,本文所述的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型用于预防或治疗神经发育障碍、神经退行性疾病、炎性或骨疾病或认知功能障碍,药物的施用被安排为很长一段时间。

[0751] 因此,通过使用本文所述的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型,可能长时间施用药物而不发挥副作用,因此本文所述的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型可以用作神经发育障碍、神经退行性疾病、炎性或骨疾病或认知功能障碍的预防剂或治疗剂。

[0752] 本文所述的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型可用于通过预防病症、疾病或功能障碍的发作来预防神经发育障碍、神经退行性疾病、炎性或骨疾病或认知功能障碍,或用作防止病症、疾病或功能障碍的症状进展的药剂。另外,治疗剂可以具有防止症状进展以及减轻或改善症状的治疗效果。

[0753] 本公开的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型可用于制备用于预防和/或治疗与本文所述的病症、疾病或功能障碍中的任一者相关的一种或多种症状(例如抑郁症状)的药物。在一些实施方案中,抑郁症状包括但不限于对活动缺乏兴趣、睡眠模式改变、食欲改变、内疚感、绝望感、缺乏能量、注意力难以集中、压力、情绪低落或情绪抑郁、动机受损、认知障碍、思考能力下降、焦虑、失眠、快感缺失和负面影响、厌食、疲劳和自杀想法。本公开的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型可用于制备用于预防和/或治疗抑郁症的药物。本公开的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型可用于制备用于预防和/或治疗抗治疗性抑郁症的药物。

[0754] 本公开的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型可用于制备用于预防和/或治疗受试者的物质使用障碍的药物。在一些实施方案中,物质使用障碍包括滥用酒精、大麻、合成大麻素、阿片类药物、兴奋剂、巴比妥类药物、苯二氮卓类药物、右美沙芬(DXM)、睡眠药物、卡塔叶(khat)、合成卡西酮、可卡因、3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺(MDMA)、苯环利定(PCP)、麦角酸二乙基酰胺(LSD)、裸盖菇素(psilocybin)、吸入剂、氟硝安定(Rohypnol)、 γ -羟基丁酸(GHB)、N,N-二甲基色胺(DMT)、阿亚华斯卡(ayahuasca)、墨斯卡林(mescaline)、沙瑞巴(salvia)或尼古丁(nicotine)。

[0755] 本公开的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型可用于制备用于预防和/或治疗受试者的物质使用戒断症状的药物。在一些实施方案中,物质使用戒断症状包括戒断以下的症状:酒精、大麻、合成大麻素、阿片类药物、兴奋剂、巴比妥类药物、苯二氮卓类药物、右美沙芬(DXM)、睡眠药物、卡塔叶(khat)、合成卡西酮、可卡因、3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺(MDMA)、苯环利定(PCP)、麦角酸二乙基酰胺(LSD)、裸盖菇素、吸入剂、氟硝安定、 γ -羟基丁酸(GHB)、N,N-二甲基色胺(DMT)、阿亚华斯卡、墨斯卡林、沙瑞巴或尼古丁。

[0756] 可通过本公开的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型治疗的另外的病症及其症状描

述于W0 2015/037248 (PCT/JP2014/004730)、W0 2019/213551 (PCT/US2019/030644)、W02019065900 (PCT/JP2018/036079)、W02019160057 (PCT/JP2019/005415)和W02020138491 (PCT/JP2019/051605)中,所述专利以全文引用的方式并入本文中。

[0757] 施用途径

[0758] 本文所述的R-氯胺酮固体晶型、盐或盐晶型可以经口、经鼻、鼻内、透皮、肺部、吸入、颊、舌下、腹膜内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外施用。在一个实施方案中,化合物经口施用。本领域技术人员将认识到某些施用途径的优点。

[0759] 用于局部或透皮施用本文所述的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型的剂型包括粉末、喷雾、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴片和吸入剂。在一个实施方案中,本文所述的R-氯胺酮固体晶型、其盐及其盐晶型可以在无菌条件下与药学上可接受的载体以及所需的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0760] 为了通过吸入施用,本公开的本文所述的R-氯胺酮固体晶型、其盐和盐晶型可以气溶胶喷雾的形式从加压容器或分配器递送,所述加压容器或分配器可以含有合适的推进剂,例如气体,诸如二氧化碳或喷雾器。

[0761] 全身施用也可以通过透粘膜或透皮方式进行。对于透粘膜或透皮施用,制剂中使用适合于待渗透屏障的渗透剂。此类渗透剂通常是本领域已知的,并且包括例如用于经粘膜施用的洗涤剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。透粘膜施用可以通过使用例如鼻喷雾剂、直肠泡沫或栓剂来实现。对于透皮施用,活性化合物可以配制成如本领域通常已知的软膏、药膏、凝胶或乳膏。

[0762] 本公开的药物组合物被配制成与其预期施用途径相容。施用途径的实例包括肠胃外,例如静脉内、皮内、皮下、口服(例如,吸入)、透皮(局部)和透粘膜施用。用于肠胃外、皮内或皮下施用的溶液或悬浮液可包括以下组分:无菌稀释剂,诸如注射用水,盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂,诸如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸;缓冲剂,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调节张力的试剂,诸如氯化钠或右旋糖。pH可以用酸或碱(诸如盐酸或氢氧化钠)来调节。肠胃外制剂可以封闭在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0763] 除非另有说明,否则本文使用的所有百分比和比率都是按重量计的。从不同的实施例中,本公开的其他特征和优点是显而易见的。所提供的实施例说明可用于实践本公开的不同组分和方法。实施例不限制所要求保护的公开内容。基于本公开,技术人员可以识别和采用可用于实践本公开的其他组分和方法。

[0764] R-氯胺酮的分离

[0765] 在一些实施方案中,本文所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐或多晶型或R-氯胺酮L-酒石酸盐或多晶型中的任一者可用于R-氯胺酮的分离或制备。在一些实施方案中,本文所述的R-氯胺酮D-酒石酸盐或多晶型或R-氯胺酮L-酒石酸盐或多晶型中的任一者可用于分离PCT/EP1997/002360或PCT/BR2001/000075中描述的S-氯胺酮的类似方法中。在一些实施方案中,异构体纯R-氯胺酮D-酒石酸或L-酒石酸可以与盐酸一起转化成对应的盐酸盐。

[0766] 本文提及的所有专利、专利申请和公开内容据此以全文引用的方式并入。然而,在含有明确定义的专利、专利申请或公开内容以引用方式并入的情况下,那些明确定义应理

解为适用于发现它们的所并入的专利、专利申请或公开内容,而不适用于本申请文本的其余部分,特别是本申请的权利要求。

[0767] 实施例

[0768] 本公开还由以下实施例示出,这些实施例不应被解释为在范围或精神上将本公开限制于本文描述的特定程序。应理解,提供实施例以说明某些实施方案,并且由此不旨在限制本公开的范围。应进一步理解,在不脱离本公开的精神和/或所附权利要求书的范围的情况下,可以求助于本领域技术人员自身可以想到的各种其他实施方案、修改和其等同物。

缩写	全称
[0769] 环糊精	(2-羟丙基)- β -环糊精
DCM	二氯甲烷

二噁烷	1,4-二噁烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DSC	差示扫描量热法
DVS	动态(水)蒸汽吸附
MEK	2-丁酮、甲基乙基酮
MTP	微量滴定板
EtOH	乙醇(绝对)
EtOAc	乙酸乙酯
FT 拉曼	傅立叶变换拉曼光谱法
MeCN/ACN	乙腈
MeOH	甲醇
[0770] MIBK	甲基异丁基酮
MTP	微量滴定板
1-PrOH	1-丙醇
2-PrOH, IPA	2-丙醇
r.h.	相对湿度
r.t.	室温(22-25°C)
TBME, MTBE	叔丁基甲醚
THF	四氢呋喃
T _g	玻璃化转变温度
TG-FTIR	与傅立叶变换红外光谱法耦合的热重量分析法
PTSA	对甲苯磺酸(<i>para</i> -toluenesulfonic acid/ <i>p</i> -toluenesulfonic acid)
PXRD, XPRD	粉末 X 射线衍射

[0771] 实验程序

[0772] DSC

[0773] 用TA Instruments Q2000仪器(封闭金或铝样品盘,加热速率5或10或20K/min)进行差示扫描量热法。熔点被理解为峰最大值。

[0774] 动态蒸汽吸附

[0775] DVS测量用来自ProUmid(原名“Projekt Messtechnik”)、August-Nagel-Str.23, 89079Ulm(德国)的SPS11-100n“Sorptions Prüfsystem”进行。将约5-20mg样品放入铝样品盘中。使用每小时5%的湿度变化速率。所应用的测量程序描述如下:

[0776] 将样品放置在微量天平顶部的铝或铂支架上,并且在启动预定义湿度程序之前允许在50% RH下平衡:

[0777] (1) 在50% RH下2h

[0778] (2) 50→0% RH(5%/h);在0% Rh下5h

[0779] (3) 0→95% RH(5%/h);在95% Rh下5h

[0780] (4) 95→0% RH(5%/h);在0% Rh下5h

[0781] (5) 0→95% RH(5%/h);在95% Rh下5h

[0782] (6) 95→50% RH(5%/h);在50% Rh下2h

[0783] 吸湿性的分类

[0784] 吸湿性基于相对于初始质量在85% RH下的质量增益分类如下:渗滤(吸附形成液体的足够水)、极吸湿性(质量增加 $\geq 15\%$)、吸湿性(质量增加 $< 15\%$ 但 $\geq 2\%$)、略微吸湿性(质量增加 $< 2\%$ 但 $\geq 0.2\%$)或非吸湿性(质量增加 $< 0.2\%$)。

[0785] $^1\text{H-NMR}$

[0786] Bruker DPX300光谱仪;质子频率为300.13MHz;30°激励脉冲;循环延迟为1秒;累积16次扫描;氘化DMSO作为溶剂;用于参考的溶剂峰;TMS标度上报告的化学位移。

[0787] 粉末X射线衍射

[0788] 配备有Mythen1K检测器的Stoe Stadi P;Cu-K α 1辐射;标准测量条件:传输;40kV和40mA光管功率;弯曲的Ge单色仪;0.02°2 θ 步长,48秒步进时间,1.5-50.5°2 θ 扫描范围;检测器模式:步进扫描;1°2 θ 检测器步进;标准样品制备:10至20mg样品放置在两个醋酸箔之间;样品支架:Stoe传输样品支架;样品在测量期间旋转。所有样品制备和测量均在环境空气气氛中进行。

[0789] HPLC

[0790] 来自具有Chromeleon 6.8版软件的Agilent系列1100(具有Agilent 1260Infinity脱气器)的装置。本研究中使用的通用HPLC方法由以下参数示出:

参数	描述
柱	Waters, XTerra MS C18, 100 × 4.6 mm, 5 μm (FK-CC01H)
样品稀释溶剂	ACN
流动相A	水+25% NH ₃ 1000/4
流动相B	ACN
梯度	0.0 min – 5 % B 20.0 min – 95 % B 20.1 min- 5 % B 25 min - 5% B
流动	1.0 mL min ⁻¹
注射体积	10 μL
检测	220 nm
柱温度	25°C
运行时间	25 min
最大压力	79 bar

[0791]

[0792] 用于纯化R-氯胺酮富马酸盐晶型A、R-氯胺酮草酸盐和R-氯胺酮糖精盐的HPLC方法

参数	描述
柱	Waters, XTerra MS C18, 100 × 4.6 mm, 5 μm (FK-CC01H)
样品稀释溶剂	ACN/水 1:1
流动相A	水 + 0.4% NH ₃
流动相B	ACN
梯度	0.0 min - 5% B 20.0 min - 95% B 20.5 min - 5% B 25 min - 5% B
流动	1.0 mL min ⁻¹
注射体积	10 μL
检测	220 nm
柱温度	25°C
运行时间	25 min
最大压力	79 bar

[0793] 拉曼光谱法

[0795] 在具有在1064nm下操作的近红外Nd:YAG激光器和液氮冷却锗检测器的Bruker MultiRAM FT-拉曼系统上记录FT-拉曼谱。分辨率为2cm⁻¹的64次扫描累积在3500至-50cm⁻¹的范围内;然而,由于过滤器截止效应,仅评估高于100cm⁻¹的数据。标称激光功率通常为100或300mW。

[0796] TG-FTIR

[0797] 热重量测量用与Bruker FTIR光谱仪矢量22 (具有针孔的样品盘,N₂气氛,加热速率10°C/min)的Netzsch Thermo-Microbalance TG 209进行。

[0798] 实施例1.R-氯胺酮游离碱的产生

[0799] 起始材料作为R-氯胺酮盐酸盐接收。第一步是由盐酸盐产生游离碱晶型。通过用碳酸氢钠溶液中和,这种HCl盐可以容易地转化为游离碱,然后用二氯甲烷萃取。表征所得游离碱,然后用作盐形成的起始材料。

[0800] 通过用碳酸氢钠溶液中和将R-氯胺酮盐酸盐转化为游离碱,然后用二氯甲烷萃取。在搅拌下将1.0M碳酸氢钠溶液(100ml)缓慢添加到R-氯胺酮盐酸盐水溶液(3.02g溶解于25mL水中,初始pH为4)中,直到溶液的pH为约9。在添加碱后立即观察到沉淀和发泡。继续搅拌过夜,然后用二氯甲烷(2×50mL)萃取游离碱晶型的R-氯胺酮。分离有机相,并且在旋转蒸发器中通过蒸发来消除溶剂。将所得白色固体在圆底烧瓶中真空干燥(<15mbar,室温)过周末。在干燥三天后,回收2.52g材料(产率为83%)。所获得的材料的特征在于PXRD(图1)、TG-FTIR、FT-拉曼(图3和图4)、¹H-NMR(图6)和DSC(图75)。PXRD图案是结晶的。DSC测量显示121°C下的熔化峰,其中相关的焓为约110J/g。

[0801] 用于产生游离碱的第二次实验

[0802] 在室温下在搅拌下将R-氯胺酮HCL(3.3344g)溶解于25mL水中。用pH纸测量pH为约4。在100mL烧瓶中在超声处理下将碳酸氢钠(8.399g)溶解于水中。获得1M碳酸氢钠水溶液(pH 9),并且将25mL碳酸氢钠溶液缓慢添加到R-氯胺酮溶液中。观察到沉淀以及发泡。添加

水 (25mL), 并且测量pH为7。添加剩余的碳酸氢钠溶液: 观察到发泡并添加15mL水。在室温下搅拌混合物。在搅拌过夜后, 观察到具有一些悬浮材料 (薄片) 的溶液。用2×50mL二氯甲烷进行萃取。将有机部分回收在圆底烧瓶中用旋转蒸发器进行溶剂蒸发。在真空 (<10mbar, 室温) 下进一步干燥所获得的残留物。在干燥四天后, 回收2.905g材料。

[0803] 确定R-氯胺酮游离碱的近似溶解度。通过将溶剂或溶剂混合物的小等分试样添加到约10mg固体中并在环境条件下振荡/超声处理短时间来确定这些值。这些值仅是近似值。

溶剂体系	溶解度 [mg/ml]
含20% (2-羟丙基) - β -环糊精的水*	1.4<S<1.7
丙酮	111<S<222
乙腈	89<S<133
乙醇	62<S<83
乙酸乙酯	115<S<230
庚烷	5<S<9
甲醇	120<S<240
1-丙醇	60<S<79
2-丙醇	37<S<44
THF	S>288
水	S<1

[0805] *HCl R-氯胺酮盐在20% (2-羟丙基) - β -环糊精水溶液中的溶解度超过100 mg/mL。

[0806] 扩大规模实验

[0807] 在室温下在搅拌下将R-氯胺酮氢胆化物盐 (10.0693g) 溶解于85mL水中。用pH纸测量pH为约4-5。在室温下在搅拌下将29.4g碳酸氢钠溶解于350mL水中。获得1M碳酸氢钠水溶液 (pH 9)。将100mL碳酸氢钠溶液缓慢添加到氯胺酮溶液中。观察到沉淀以及发泡; pH为约8。添加100mL水, 并且pH测量为8。添加剩余的碳酸氢钠溶液, 并且获得白色良好可搅拌悬浮液 (观察到较少泡沫)。添加50mL水, 并且测量pH为约8-9。在室温下进一步搅拌悬浮液。在搅拌过夜后, 观察到具有一些悬浮材料 (薄片) 和泡沫的溶液。用2×75mL二氯甲烷进行萃取。将有机部分回收在圆底烧瓶中用旋转蒸发器进行溶剂蒸发。在真空 (<10mbar, 室温) 下进一步干燥所获得的残留物。在干燥两天后, 回收8.9g材料。PXRD图案是结晶的并且对应于R-氯胺酮游离药物。从25至115°C, 水损失为0.21%。从115°C至135°C, DCM损失为0.22%。在较高温度下观察到分解。

[0808] 第二次扩大规模实验

[0809] 在室温下在搅拌下将R-氯胺酮氢胆化物盐 (30.00g) 溶解于255mL的毫孔水中。用pH纸测量pH为约4-5。在室温下在搅拌下将88.2g碳酸氢钠溶解于1050mL水中。产生1M碳酸氢钠水溶液 (pH约9)。将300mL碳酸氢钠溶液缓慢添加 (10mL一步) 到氯胺酮溶液中。观察到沉淀以及发泡。添加100mL水并且pH为约8。添加剩余的碳酸氢钠溶液 (20mL一步) 并获得白色悬浮液 (观察到较少泡沫)。添加200mL水, 并且测量pH为约8-9。在室温下进一步搅拌悬浮液。在搅拌过夜后, 观察到具有一些悬浮材料和泡沫的溶液。用3×750mL二氯甲烷进行萃取。将有机部分回收在圆底烧瓶中用旋转蒸发器进行溶剂蒸发。在真空 (<10mbar, 室温)

下进一步干燥所获得的残留物。在干燥三天后,回收25g材料。PXRD图案是结晶的并且对应于R-氯胺酮游离碱。从25°C至210°C,质量损失为0.53%。NMR谱与氯胺酮结构一致。在5.75ppm(0.008当量)下可见的残留DCM。

[0810] 实施例2. 各种R-氯胺酮盐的形成和评估

[0811] 盐结晶用十一种不同的盐/共晶体形成剂进行,并且游离碱单独用于空白实验中。根据美国专利号7,504,071中描述的方法在石英96微量滴定板中进行实验。HTS的第一步是蒸发板,在这项研究中称为第1阶段。通过向每个孔中添加0.05M游离碱储备溶液(第1阶段),然后添加表14中指定的盐形成物储备溶液并根据图7A中的板布局进行实验。在室温下在氮气流下从每个孔蒸发溶剂。通过拉曼显微镜研究孔中获得的固体残留物。

[0812] 向96孔石英板的每个孔中添加100 μ L 0.05M游离碱溶液:

[0813] -含A1-H3的乙醇

[0814] -含A4-H6的丙酮

[0815] -含A7-H9的THF

[0816] -含A10-H12的甲醇

[0817] 然后添加100 μ L含0.05M盐形成物溶液的对应溶剂。始终在水中添加N-乙酰甘氨酸、天冬氨酸和磷酸。富马酸不能溶解在丙酮中,并且也添加到2-丙醇中。将溶剂在室温下用氮气流蒸发(300mL/min,持续2天,然后500mL/min,持续4天)。

[0818] 表14. 用于盐结晶的储备溶液列表。

	盐/共晶体形成剂	代码	CAS 编号	式	M
	N-乙酰甘氨酸	ACG	543-24-8	C ₄ H ₇ NO ₃	117.1
	己二酸	ADI	124-04-9	C ₆ H ₁₀ O ₄	146.14
[0819]	天冬氨酸	ASP	56-84-8	C ₄ H ₇ NO ₄	133.1
	苯甲酸	BNZ	65-85-0	C ₇ H ₆ O ₂	122.12
	富马酸	FUM	110-17-8	C ₄ H ₄ O ₄	116.07
	戊二酸	GLT	110-94-1	C ₅ H ₈ O ₄	132.12
	马来酸	MLE	110-16-7	C ₄ H ₄ O ₄	116.07
	L-苹果酸	MLA	97-67-6	C ₄ H ₆ O ₅	134.09
[0820]	磷酸	PO4	7664-38-2	H ₃ O ₄ P	98
	糖精	SAC	81-07-2	C ₇ H ₅ NO ₃ S	183.18
	琥珀酸	SUC	110-15-6	C ₄ H ₆ O ₄	118.09

[0821] 来自第1阶段的结果:在溶剂蒸发之后,对微量滴定板的目测研究揭示了含有固体和可能结晶材料的若干位置。对整个板进行拉曼显微镜检查。检查结晶材料,并且在每个孔中选择两至七个位置用于拉曼光谱法分析。

[0822] 首先检查单独使用游离碱的空白实验,以便查看是否已形成游离碱的另一种结晶晶型或可能的溶剂化物。从孔A7中的位置获得新谱。除了1700cm⁻¹处的条带消失的一些情况之外,所有其他测量都对应于游离碱参考。这个新拉曼谱包含游离碱参考的条带;然而,其在1050cm⁻¹处呈现强条带,并且在700cm⁻¹附近呈现两个新条带。游离碱的另一种多晶型物可以在THF实验期间形成。游离碱的THF溶剂化物可以是另一种可能的假设。

[0823] 表15. 来自第1阶段的蒸发实验的结果。此表包含盐代码、带有备注的孔编号和对拉曼数据的参考。

盐代码	孔编号	备注
[0824] ADI	C1c	拉曼谱对应于游离碱和己二酸的混合物, 但 ADI 谱条带发生了位移。在 734 cm^{-1} 处的另外的条带 (图 41)。在一个孔中观察到。 结晶材料。
ADI	G2a, G2b, G8, G11	拉曼谱对应于游离碱和己二酸的混合物, 但 ADI 谱条带发生了位移。 在若干孔中观察到。 结晶材料。
BZN	E1, E4, A6, A9, A12	谱对应于具有轻微位移的游离碱和苯甲酸的混合物, 。一些 BZN 条带缺失。 可能的结晶材料。
[0824] BZN	E7	少量游离碱可见, 但一些条带缺失, 并且观察到新条带。未观察到 BZN。 结晶材料
FUM	F1, F4, F7, F10, B6, B9, B12	拉曼谱对应于游离碱和富马酸的混合物。一些游离碱基条带缺失, 并且观察到另外的条带。 结晶材料 <i>良好的先导物</i>
SAC	C2, C5, C8, G3, G6, G9	新谱。存在少量游离碱和糖精条带, 但具有位移。若干新条带。 结晶材料 <i>非常好的先导物</i>
SUC	D2, D8, H3, H9	谱对应于游离碱, 具有位移和另外的条带。 琥珀酸可见
[0825]		结晶材料 <i>良好的先导物</i>

[0826] 实施例3. 浆料结晶

[0827] 在第二次结晶实验中, 此后称为第2阶段, 选择八个溶剂体系用于浆料平衡。根据图8A (彩色区域) 和图8B中的布局, 将 $100\mu\text{L}$ 所选的溶剂体系添加到第1阶段 (实施例2) 的残留物中以用于浆料平衡。在室温下振荡两天后, 许多孔含有溶液; 然而, 在一些孔中, 在孔的底部观察到固体材料, 并且可能是溶剂体系无法溶解或浆化的蒸发残留物的其余部分。之后, 将溶剂在室温下在氮气流 (200 mL/min) 下蒸发过周末, 并且通过偏振光显微镜研究获得的固体残留物。通过拉曼显微镜研究含有结晶材料的位置。

[0828] 结果: 在两天平衡和溶剂蒸发后, 通过光学显微镜研究第2阶段板, 并且在大多数孔中观察到结晶材料。对含有结晶材料的孔进行拉曼研究。

[0829] 对于先前的蒸发板, 未观察到具有N-乙酰甘氨酸、L-天冬酰胺、戊二酸、L-苹果酸、马来酸和磷酸的盐形成。此外, 在这种情况下, 未观察到具有己二酸的盐形成。

[0830] 至少用苯甲酸、富马酸、糖精和琥珀酸发现盐形成, 并且获得的拉曼谱与在先前的第1阶段板中观察到的相同。表16总结了从第2阶段获得的板的结果。

[0831] 表16. 来自蒸发实验的结果。此表包含盐代码、带有备注的孔编号和对拉曼数据的参考

盐代码	孔编号	备注
BZN	E1, E4, E7, E10, A3b, A6 A12	谱对应于具有位移的游离碱和苯甲酸的混合物。一些 BZN 条带缺失。 可能的结晶材料。
BZN	A3	游离碱可见，但一些条带缺失，并且观察到新条带。 对应于来自先前板的孔 E7。 结晶材料
[0832] FUM	F4, F1, B3, B9	谱对应于游离碱和富马酸的混合物。一些 FD 条带缺失，并且观察到另外的条带。 对应于来自先前板的孔 F1。 结晶材料 <i>良好的先导物</i>
FUM	B3, B9, F7	谱与先前的带 FUM 的先导物相似，但一些条带缺失。 结晶材料 <i>良好的先导物</i>
SAC	G9, C2, C8, G3, G6, G12	新谱。存在少量具有位移的游离碱和糖精条带。若干新条带。

盐代码	孔编号	备注
		对应于来自先前板的孔 C8。 结晶材料 <i>非常好的先导物</i>
[0833] SUC	H12, D5, H9	谱对应于具有位移的游离碱和另外的条带(一些条带对应于 FD 的典型位移)。 对应于来自先前板的孔 D2。 结晶材料 <i>差/中等的先导物</i>

[0834] 在这些盐形成实验期间，用苯甲酸、富马酸、糖精和琥珀酸发现若干潜在盐形成的先导物。基于这些结果，以100g规模进一步按比例扩大糖精盐。拉曼研究指示了一种新的结晶化合物，并且可能是糖精盐，但不应排除可能获得另一种结晶晶型的游离碱。

[0835] 实施例4. R-氯胺酮糖精盐

[0836] 在室温下在搅拌下将R-氯胺酮游离碱(300.2mg, 1.26mmol)溶解于10mL的2-丙醇中。使用短暂的超声处理来溶解材料。在室温下使用超声处理在室温下将糖精231.8mg (1当量, 1.26mmol)溶解于15mL的2-丙醇中。在室温下在搅拌下将含有糖精的溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后，获得澄清溶液，但在几分钟后变得浑浊并转化为细悬浮液。在搅拌过夜后，获得细悬浮液，并且打开小瓶以允许溶剂在搅拌下蒸发。在一天后，蒸发1/4的溶剂，并且将悬浮液经烧结玻璃(孔隙率4)过滤。将滤饼在过滤器上真空干燥5分钟并回收442mg粉末(产率为83%)。

[0837] 在盐/共晶体实验期间，观察到具有糖精的盐形成。因此，进行了尝试产生更大量的R-氯胺酮糖精盐的实验。在室温下将游离碱溶解于2-丙醇中。将等摩尔量的糖精也溶解在2-丙醇中，并且在室温下在搅拌下将此溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后观察到澄清溶液，并且在几分钟后形成悬浮液。在搅拌两天后，过滤悬浮液，并且通过PXRD分析湿

饼。获得新的结晶PXRD图案(图9),其不同于游离碱和糖精的PXRD图案(图10)。将湿饼在室温下在5mbar下干燥过夜;将干燥的样品提交进行PXRD研究,并且未观察到PXRD图案的变化(图11)。将干燥的样品用于进一步表征。

[0838] 记录FT-拉曼谱,并且获得的拉曼谱与先前实验期间获得的相同(图14)。因此,糖精的初始结果可以成功且可靠地再现。

[0839] TG-FTIR显示高达220°C的质量损失为0.28%,其对应于痕量的水和2-丙醇(图15)。因此,获得的盐是无水晶型。

[0840] DSC测量揭示在210.5°C下的熔化峰,在209.2°C下开始并且相关的焓为139.3J/g(图16)。在270.5°C下发现盐酸盐的熔化峰。

[0841] ¹H-NMR测量证实了R-氯胺酮-糖精盐的一对一化学计量;在NMR谱中还观察到残留的2-丙醇(图17)。

[0842] DVS测量揭示了一种非吸湿糖精盐,在95%相对湿度下储存时,其吸水量小于0.1%。来自DVS测试的结果呈现于图18和图19中。在DVS之后对样品进行PXRD研究,并且如预期,未观察到固体晶型的变化(图20)。

[0843] 通过使用CHNSO含量测定和TG-FTIR对水和溶剂含量进行元素组成分析来验证R-氯胺酮糖精盐的化学同一性。所获得的结果汇总于表17中。所获得的结果与(1:1)糖精盐的理论含量非常吻合。

[0844] 表17.来自与(1:1)溶剂和分子量为420.91g/mol且式为C₂₀H₂₁N₂O₄ClS的无水盐的理论组成进行比较的R-氯胺酮糖精盐样品的CHNSO含量分析的结果。

元素	实验性 R-氯胺酮糖精盐	溶剂和无水 R-氯胺酮糖精盐的预期含量
C	56.9%	57.1%
H	4.9%	5.0%
N	6.5%	6.7%
O	15.2%	15.2%
Cl	-	8.4%
S	7.5%	7.6%
通过 TG-FTIR 测定水	0.3%	0%

[0846] 实施例5.R-氯胺酮富马酸盐晶型A

[0847] 在室温下在超声处理下将R-氯胺酮游离碱(301.1mg,1.27mmol)溶解于4mL的乙醇中。在室温下在超声处理下将富马酸(73.5mg,0.63mmol,0.5当量)溶解于2mL的乙醇中。然后在搅拌下将富马酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加之后,获得澄清溶液,并且在室温下打开小瓶进行进一步搅拌。在10分钟后,开始形成悬浮液。在四小时后,过滤悬浮液(离心单元过滤器,PVDF,0.22μm,5min,5000rpm,室温)。将获得的粉末在室温下5mbar干燥5天。

[0848] 在盐/共晶体实验期间,观察到具有富马酸的盐形成。因此,进行实验以便再现R-氯胺酮富马酸盐。

[0849] 在这个实验中,在室温下将游离碱溶解于乙醇中。将半当量富马酸溶解于乙醇中,并且在搅拌下将此溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,获得澄清溶液;在室温下搅拌十分钟后开始形成悬浮液。在搅拌四小时后,过滤所获得的悬浮液,并且将所得粉末在室温

下用大约5mbar干燥。所获得的材料的特征在于PXRD、FT-拉曼、¹H-NMR和TG-FTIR。

[0850] 获得富马酸盐样品的新结晶PXRD图案(图21);这个图案不同于富马酸参考(图22),并且也不同于游离碱和含有糖精和HCl的盐的PXRD图案(图23)。

[0851] 测量富马酸盐样品的¹H-NMR;发现0.5当量的富马酸,并证实游离碱与酸的比率为2:1。¹H-NMR描绘于图24中。

[0852] 在富马酸盐样品上测量FT-拉曼,并且谱描绘于图25和图26中。另外,图27示出了与在HTS实验期间获得的先导物的重叠;谱不同。因此,可以假设在HTS实验中获得了1:1的盐,而不是2:1的游离碱:富马酸盐。

[0853] TG-FTIR测量显示,从25至150°C仅具有痕量的水,质量损失为0.03%。因此,R-氯胺酮富马酸盐晶型A的这个样品是非溶剂化晶型,基本上没有任何残留溶剂。此外,DSC分析揭示在144.2°C下的明显的熔化峰,相关焓为136.6J/g(图28B)

[0854] 还通过DVS测量R-氯胺酮富马酸盐晶型A;所获得的曲线描绘于图28C和图28D中。这种富马酸盐在95%相对湿度下储存时吸收至多6%的水,并且当将湿度扫描回到0%相对湿度时,样品损失其所有水。在DVS之后对样品进行PXRD研究,并且未观察到结晶晶型的变化(图28E)。

[0855] 实施例6.R-氯胺酮琥珀酸盐

[0856] 在室温下将R-氯胺酮游离碱(200.3mg,0.84mmol)溶解于5mL的2-丙醇中。使用短暂的超声处理来溶解材料,并且在室温下使用超声处理将49.7mg琥珀酸(0.5当量,约0.42mmol)溶解于2mL的2-丙醇中。在室温下在搅拌下将含有琥珀酸的溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,获得澄清溶液。在室温下打开小瓶进行进一步搅拌。在5天后,用一些材料获得溶液;在室温下用氮气流进行进一步蒸发。在蒸发过夜后,获得玻璃残留物,并且添加1mL丙酮。在涡旋处理后,获得溶液,并且在室温下进行进一步搅拌。在10分钟后,获得厚悬浮液,并且添加另外的1mL丙酮。得到溶液并缓慢添加2mL庚烷。形成浑浊的溶液并转化为厚悬浮液。使用离心单元过滤器(PTFE,0.22μm,5min,5000rpm,室温)进行过滤。将获得的滤饼在室温、真空<5mbar下干燥过夜。

[0857] 观察到具有琥珀酸的可能的结晶盐。因此,进行实验以便观察这种盐是否可以大规模地再现,即200mg。在实验中,通过用庚烷(1:1比率)沉淀,在丙酮中用0.5当量琥珀酸获得R-氯胺酮琥珀酸盐。所获得的材料的特征在于PXRD、FT-拉曼、¹H-NMR和TG-FTIR。

[0858] PXRD分析揭示了与其他结晶晶型(图30)不同的新结晶图案(图29)。

[0859] R-氯胺酮琥珀酸盐样品的¹H-NMR谱(图31)与R-氯胺酮结构一致,并且发现一种等效的琥珀酸;这有点令人惊讶,因为实验以0.5当量的琥珀酸开始。

[0860] 琥珀酸盐(图32和图33)的FT-拉曼谱与在筛选实验期间获得的谱相同(图34)。因此,在筛选实验期间获得的1:1琥珀酸盐可以成功并可靠地再现。

[0861] TG-FTIR测量揭示,从25至120°C仅具有痕量的水,质量损失为0.11%,并且因此产生无溶剂盐(图35)。

[0862] 实施例7.R-氯胺酮硫酸盐

[0863] 在搅拌下在室温下将R-氯胺酮游离碱(190.8mg,0.803mmol)溶解于2mL甲醇中。然后缓慢添加4.01mL(0.5当量,0.402mmol)硫酸0.1M水溶液。在添加后,获得澄清溶液。在室温下搅拌过夜后,仍然观察到溶液,并且打开小瓶进行进一步搅拌。在四天后,仍然是溶液;

用氮气流进行进一步蒸发。获得具有玻璃残留物的凝胶。添加500 μ L甲醇并将材料溶解。缓慢添加3mL TBME,但未观察到沉淀。打开小瓶进一步搅拌溶液。获得干燥的材料并添加500 μ L TBME。用粘性材料在一侧获得溶液。添加200 μ L乙醇并形成悬浮液。在搅拌4小时后,使用离心单元过滤器(PTFE,0.22 μ m,5min,5000rpm,室温)过滤悬浮液。将获得的滤饼在室温、真空<5mbar下干燥过夜。

[0864] 在甲醇中尝试用硫酸进行盐形成。然而,未观察到沉淀并蒸发所得溶液。将TBME添加到形成的固体残留物和粘性材料中。添加乙醇,并且可以在室温下搅拌悬浮液。在过滤后,将材料在真空下干燥过夜,然后进行表征。进行第二次实验,但所得材料是无定形的。

[0865] 对干燥材料的PXRD分析揭示了新的PXRD图案,但具有低结晶度(图36)。图37示出了与游离碱起始材料的重叠。

[0866] 对样品进行¹H-NMR(图38);获得的谱与R-氯胺酮结构一致。此外,与起始材料的NMR谱相比,观察到变化(位移、多重性等),并且表明结构变化(图39)。因此,可以考虑盐形成。正在对样品进行进一步的研究,特别是通过元素分析,以便确定硫的当量。在1.11ppm和3.08ppm处观察到一些残留TBME(<0.02当量)。

[0867] 在超声处理下在室温下将R-氯胺酮游离碱(296.9mg,1.25mmol)溶解于2mL丙酮中。然后缓慢添加625 μ L(0.5当量,0.63mmol)硫酸2N(1M)水溶液。在添加后,获得澄清溶液,并且打开小瓶继续进一步搅拌。获得凝胶并添加1mL的2-丙醇。在超声处理之后,获得溶液。在两天平衡后,未观察到沉淀,并且缓慢添加2mL庚烷。获得具有凝胶部分的乳液,并且在搅拌一天后不结晶。然后将溶剂在氮气流下蒸发并获得白色固体残留物。添加2mL TBME并形成悬浮液。在搅拌过周末后,观察到浓稠悬浮液。使用离心单元过滤器(PTFE,0.22 μ m,5min,5000rpm,室温)进行过滤并用滤液冲洗反应器。在室温下在真空(<5mbar)下干燥回收的滤饼。在干燥过夜后,回收293mg粉末,得到无定形PXRD。

[0868] 实施例8.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A

[0869] 在室温下将R-氯胺酮游离碱(196.3mg,0.826mmol)溶解于2.5mL乙醇中,并且在室温下将62mg D-酒石酸(0.413mmol,0.5当量)溶解于2mL乙醇中。然后在搅拌下将酒石酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加之后,获得澄清溶液,并且在室温下进行进一步搅拌。在室温下搅拌过夜后,仍然观察到溶液并打开小瓶进行进一步搅拌。在四天后,在具有溶液的一侧获得固体材料。将材料用刮刀刮擦,并且在室温下进一步搅拌混合物。在搅拌过夜后,形成悬浮液。使用离心单元过滤器(PTFE,0.22 μ m,5min,5000rpm,室温)进行过滤。将获得的滤饼在室温、真空<5mbar下干燥过夜。

[0870] 在具有D-酒石酸的乙醇中进行盐形成。首先用PXRD表征获得的干燥材料。获得新的结晶PXRD(图40)。图41示出了新图案与游离碱起始材料和D-酒石酸的重叠。

[0871] R-氯胺酮D-酒石酸盐样品上的¹H-NMR揭示了与R-氯胺酮结构一致的谱(图42)。与起始材料的谱和确认的环境结构变化相比,观察到一些变化。在4.25ppm下发现大约0.8当量的酒石酸。在酒石酸峰下观察到宽肩,因此难以预测确切等效性,但可以在0.75与0.85之间。

[0872] R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的DSC热谱图呈现于图53中。DSC显示相当明显的熔融吸热,其峰值最大值在108 $^{\circ}$ C,随后是两个较小的信号。当前知识不足以为较小信号提供进一步解释。接近200 $^{\circ}$ C的事件可能是由于化学降解。

[0873] 记录R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的FT-拉曼谱。图54示出了谱的整个范围,并且图55示出了放大指纹区(200cm⁻¹至2000cm⁻¹)。

[0874] 在环境条件下储存在封闭小瓶中13个月后对材料的重新分析得到对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的PXRD图案。TG-FTIR显示2.8%的质量损失,这基本上归因于水(图76)。质量损失与在约80°C下开始的相当清晰的步进相关联。此步进表明化学计量水合物;然而,2.8%的损失将对应于每种盐实体0.6水,半水合物将含有2.3%的水。这似乎是不寻常的,并且可能需要单晶体结构来澄清化学计量。

[0875] DVS测量显示,高于70%的相对湿度,发生约3%的另外的吸水量。在测量的过程中,这种水含量不再变化太大。在测试条件下,水吸附是不可逆的。来自DVS测试的结果呈现于图77和图78中。使用FT-Raman研究DVS测试后回收的固体,这得到R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D和游离碱的混合物。

[0876] 用于产生R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的第二次实验

[0877] 将R-氯胺酮游离碱(195.2mg)溶解于3.25mL乙醇中,并且以乙醇(1.25mL)中的溶液晶型添加0.5当量的D-酒石酸。用R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A的几个晶体接种溶液。使溶液在室温下搅拌一天,然后观察细颗粒。将悬浮液在室温下搅拌3天,但大部分结晶材料粘附到小瓶的玻璃壁上。将材料重悬,并且将打开的小瓶在室温下搅拌5天。然后获得晶体并通过PXRD检查,这得到R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A、D和结晶游离碱晶型的混合物。

[0878] 实施例9.R-氯胺酮草酸盐

[0879] 在室温下将R-氯胺酮游离碱(180.7mg,0.76mmol)溶解于2mL乙腈中。在室温下将34.2mg草酸(0.5当量,0.38mmol)溶解于1mL乙腈中。在搅拌下将草酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,未观察到沉淀,并且打开小瓶在室温下进一步搅拌溶液。获得糊剂并添加500μL TBME。观察到沉淀。在室温下搅拌四天后,一些材料粘附到一侧。添加100μL乙醇并形成良好的悬浮液。在搅拌四小时后,使用离心单元过滤器(PTFE,0.22μm,5min,5000rpm,室温)过滤悬浮液。将获得的滤饼在室温、真空<5mbar下干燥过夜。

[0880] 在乙腈中尝试用草酸进行盐形成。然而,未观察到沉淀并蒸发所得溶液。将TBME添加到形成的固体残留物和粘性材料中。添加乙醇,并且可以在室温下搅拌悬浮液。在过滤后,将材料在真空下干燥过夜,然后进行表征。

[0881] PXRD分析揭示了新的结晶图案(图43)。图44示出了这个实验的PXRD图案、游离碱起始材料和草酸的比较。

[0882] 这个样品的¹H-NMR谱与R-氯胺酮结构一致,并且与先前的盐相比,与游离碱的谱相比的变化表明了新的结构环境并且因此可以考虑盐形成(图45A)。通过使用CHN、O和Cl含量测定通过元素组成分析来验证化学同一性的另外方面。所获得的结果汇总于表18中。这些结果证实获得了游离碱与草酸2:1的比率。

[0883] 扩大规模实验

[0884] 在40°C下在超声处理下将R-氯胺酮游离碱(1.5192g,6.4mmol)溶解于15mL乙酸乙酯中。将288mg草酸(3.2mmol,0.5当量)在40°C下溶解于3mL乙酸乙酯中。然后将草酸溶液在室温下在搅拌下缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,观察到沉淀,但迅速转化为粘性材料。在室温下搅拌过夜后,获得白色悬浮液,并且在反应器侧仍观察到一些粘性材料。在室温下搅拌另一天后,将悬浮液通过烧结玻璃过滤器(孔隙度4)过滤。将反应器用3mL母液冲

洗。将获得的滤饼在施加真空下在过滤器上干燥1小时。回收955mg白色粉末(产率为63%)。PXRD图案对应于先前鉴定的晶型。NMR谱与R-氯胺酮结构一致。检测到痕量的乙酸乙酯(0.02当量)。

[0885] 表18. 来自与分子量为327.76g/mol、式为 $C_{15}H_{18}NO_5Cl$ 的无溶剂一比一草酸盐和半草酸盐的理论组成相比的R-氯胺酮草酸盐样品的CHNO和Cl含量分析结果;即游离碱与草酸的比率为2:1,分子量为282.75g/mol,并且式为 $C_{14}H_{17}NO_3Cl$ 。

	元素	实验性R-氯胺酮草酸盐	草酸盐1:1的预期含量	草酸盐2:1的预期含量
[0886]	C	58.2%	55.0%	59.5%
	H	6.0%	5.5%	6.1%
	N	4.6%	4.3%	5.0%
	O	19.2%	24.4%	17.0%
[0887]	Cl	12%	10.8%	12.5%
	溶剂含量	-	0%	0%

[0888] TG-FTIR仅显示痕量的残留水(0.2%,图45B)。图45C描绘了R-氯胺酮草酸盐样品的DSC热谱图,并且揭示了在115°C下具有最大值的宽吸热信号,这可能对应于草酸盐的熔化峰。

[0889] 记录R-氯胺酮草酸盐样品的FT-拉曼谱。图45D示出了谱的整个范围,并且图45E示出了放大指纹区(200 cm^{-1} 至2000 cm^{-1})。

[0890] DVS测量显示非常吸湿的草酸盐,在95%相对湿度下储存时,其吸水量超过80%。DVS测试的结果呈现于图45F和图45G中。在DVS之后对样品进行PXRD研究,并且观察到结晶度的显著损失(图45H)。

[0891] 实施例10. R-氯胺酮柠檬酸盐

[0892] 在超声处理下在室温下将R-氯胺酮游离碱(191.1mg,0.804mmol)溶解于4mL的2-丙醇中,并且在超声处理下在室温下将77.2mg柠檬酸(0.5当量,0.402mmol)溶解于2.5mL的2-丙醇中。在搅拌下将柠檬酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,未观察到沉淀,并且打开小瓶在室温下进一步搅拌溶液。在一天后,未观察到变化,并且在氮气流下进行进一步蒸发。获得具有玻璃残留物的凝胶并添加500 μ L TBME。观察到沉淀。在室温下搅拌两天后,使用离心单元过滤器(PTFE,0.22 μ m,5min,5000rpm,室温)过滤悬浮液。将获得的滤饼在室温、真空<5mbar下干燥过夜。

[0893] 用含R-氯胺酮和柠檬酸的2-丙醇尝试进行盐形成。然而,未观察到沉淀,并且蒸发所得溶液。将TBME添加到固体残留物中并形成悬浮液。在过滤后,将材料在真空下干燥过夜,然后进行表征。

[0894] PXRD分析揭示结晶材料(图46);获得的PXRD图案含有R-氯胺酮游离碱的一些反射,以及不归因于柠檬酸的另外的反射(图47)。因此,这个样品不是纯相,但据信含有柠檬酸盐,暂定为单柠檬酸盐。因此,可以设想过量的游离碱。与R-氯胺酮游离碱的重叠显示于图52中。

[0895] 对样品进行 1H -NMR,并且谱显示于图48中。观察到残留的2-丙醇(1.04ppm)和残留的TBME(1.11ppm和3.08ppm)。由于峰叠加,在2至3ppm范围内难以进行解释。否则,信号与R-氯胺酮结构一致。2.6ppm下的四重峰不能归因于R-氯胺酮,并且极不可能归因于柠檬酸。

[0896] 实施例11.pH和溶解度测定

[0897] 在25°C下,对具有糖精、富马酸和草酸的R-氯胺酮在水中的盐进行精确溶解度测定。将50mg的R-氯胺酮糖精盐悬浮在0.5mL水中,并且将悬浮液在25°C下平衡(700rpm)一天。还在25°C下将10至15mg的R-氯胺酮富马酸盐和R-氯胺酮草酸盐在0.5mL水中平衡一天。在平衡5分钟后,获得富马酸盐样品的溶液,并且在平衡一天后观察到富马酸盐和草酸盐溶液中具有一些小颗粒³。然后进行过滤,并且将回收的饱和溶液提交进行HPLC;此外,在24°C下测量pH(表19)。

[0898] 虽然R-氯胺酮盐酸盐在水中的溶解度相对较高(63<S<125mg/mL),但糖精盐的溶解度较低,为6.6mg/mL。R-氯胺酮富马酸盐和R-氯胺酮草酸盐的溶解度高于R-氯胺酮糖精盐的溶解度。

[0899] 在搅拌一天后,草酸盐得到5.7的所得pH;这个结果是有趣的,因为这个pH几乎是中性的。

[0900] 表19.R-氯胺酮盐的HPLC精确溶解度测定。在24°C下测定饱和溶液的pH。

	溶解度[mg/mL]	初始 pH	24 小时后的 pH
[0901] R-氯胺酮糖精盐	6.64	4.2 (1 h 后)	4.0
R-氯胺酮富马酸盐 晶型 A	17.7*	4.1 (3 h 后)	4.1
R-氯胺酮草酸盐	19.2*	5.6 (3 h 后)	5.7

[0902] *由于在平衡一天后获得具有有一些颗粒的溶液,因此可能低估所获得的溶解度值。

[0903] 此外,在含20% (w/w) 的(2-羟丙基)-β-环糊精(环糊精)水溶液和20% (w/w) 的环糊精的缓冲液pH 7中进行R-氯胺酮游离碱、R-氯胺酮盐酸盐和R-氯胺酮糖精盐的近似溶解度测定。通过将溶剂或溶剂混合物的小等分试样添加到约10mg固体中并在环境条件下振荡/超声处理短时间来确定这些值。通过视觉观察估计溶解度。这些值仅是近似值。表20汇总所得溶液的获得的溶解度值和pH。

[0904] 表20.R-氯胺酮游离碱、R-氯胺酮HCl盐和R-氯胺酮糖精盐在含20% (w/w) 环糊精水溶液和20% (w/w) 环糊精的缓冲液pH 7中的溶解度值。在24°C下测量获得的溶液的pH。

20% (w/w)环糊精水溶液		
	近似溶解度[mg/mL]	pH
[0905] 游离碱	1.5 ~ 1.7	8.5
HCl 盐	199 ~ 249	4.1
糖精盐	28 ~ 37	5
含 20% (w/w)环糊精的缓冲液 pH 7 溶液		
	近似溶解度[mg/mL]	pH
游离碱	2 ~ 2.5	7.1
HCl 盐	191 ~ 239	5.4
糖精盐	26 ~ 35	6.3

[0906] 实施例12.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B

[0907] 在超声处理下在室温下将R-氯胺酮游离碱(293.4mg, 1.23mmol)溶解于2.0mL丙酮中。在超声处理下在室温下将92.6mg D-酒石酸(0.62mmol, 0.5当量)溶解于3.0mL乙醇中。然后在搅拌下将酒石酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。立即观察到具有有一些粘性材料的沉

淀在室温下搅拌四天,获得白色悬浮液,并且使用离心单元过滤器(PTFE, 0.22 μ m, 5min, 5000rpm, 室温)进行过滤。将获得的滤饼在室温、真空<5mbar下干燥过夜。回收213mg物质。获得具有新PXRD图案的样品(图56)。图案不同于如图57中所示的D-酒石酸。这个图案不同于先前的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型A并且不同于游离碱;三个图案的重叠描绘于图74中。NMR谱与R-氯胺酮结构一致。

[0908] 样品R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的¹H-NMR揭示一当量的酒石酸;因此在图58中获得了1:1的盐。残留(0.01当量)丙酮也是可见的。

[0909] 记录R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的FT-拉曼谱。图59示出了谱的整个范围,并且图60示出了放大指纹区(200cm⁻¹至2000cm⁻¹)。

[0910] 在环境条件下储存在封闭小瓶中12个月后对材料的重新分析得到对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B的PXRD图案。TG-FTIR分析显示结晶晶型基本上不含残留溶剂,然而,热分解在约150°C下开始(图79)。DSC测量显示145°C下的主要熔化峰。根据DSC结果,不可能确定R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B和C是单向性的还是对映相关的。基于在150°C下的小的另外的峰,似乎R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B在DSC测试期间已部分地转化为R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。由于可疑的相位转换,无法评估有意义的融合焓值。在119°C下的极小信号可能对应于样品中存在的痕量的游离碱(参见图80)。

[0911] 还通过DVS检查材料。来自DVS测试的结果呈现于图81和图82中。高于的70%相对湿度,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B开始吸收大量水,水含量上升至约8.5%。在测量的过程中,这种水含量不再变化太大。在测试条件下,水吸附是不可逆的,并且对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的水含量。使用FT-拉曼研究DVS测试后回收的固体,其对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D。

[0912] 实施例13.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C(MeOH)

[0913] 在超声处理下在室温下将R-氯胺酮游离碱(249.2mg, 1.05mmol)溶解于2.0mL甲醇中。在超声处理下在室温下将78.7mg D-酒石酸(0.52mmol, 0.5当量)溶解于1.0mL甲醇中。然后在搅拌下将酒石酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后未观察到沉淀。在平衡两天后仍然观察到溶液,并且用氮气流蒸发溶剂。在4小时后,获得湿残留物并添加1.0mL乙酸乙酯。在振荡后获得溶液。在搅拌过夜后,形成悬浮液,然后使用离心单元过滤器(PTFE, 0.22 μ m, 5min, 5000rpm, 室温)过滤。将获得的滤饼在室温、真空<5mbar下干燥2天。获得151.3mg物质。获得新的PXRD图案作为R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C,其中在14.8°处具有对应于游离碱的一个另外的峰。NMR谱与R-氯胺酮结构一致。

[0914] R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的PXRD图案描绘于图61中。图62示出了三种酒石酸盐的PXRD图案的重叠,并且图63示出了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C与R-氯胺酮游离碱的重叠。

[0915] 对R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C样品进行¹H-NMR测量并呈现于图64中。在4.27ppm的酒石酸信号下检测到宽信号,因此难以积分。粗略估计,样品含有1至1.5当量的酒石酸。这不一定与X射线结果矛盾,因为新盐的化学计量可能有利于酒石酸。

[0916] R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的拉曼谱呈现于图65和图66中。所有三种D-酒石酸盐样品的拉曼谱的重叠如图67中所示并确认所有固体晶型在本质上是不同的。

[0917] 在环境条件下储存在封闭小瓶中12个月后对材料的重新分析得到对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的PXRD图案。TG-FTIR分析显示R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C基本上不含

残留溶剂;然而,热分解在约160°C下开始(图83)。

[0918] 实施例14.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C(乙醇)和向晶型D的转化

[0919] 在60°C下将481mg的R-氯胺酮游离碱(约2.0mmol)溶解于5.0mL乙醇中。添加6.0mL的D-酒石酸在乙醇(0.33M)中的储备溶液。溶液保持澄清并置于温度控制器中以冷却至4°C。在约四小时后,溶液已变成厚悬浮液。因为看起来固体可能是无定形的,所以将2.5mL悬浮液在40°C下搅拌过夜,然后使用离心单元过滤器(PTFE,0.22 μ m,5000rpm,2min,室温)过滤。将湿饼提交进行PXRD。PXRD图案对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。

[0920] 将200 μ L水添加到5.0mL的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的悬浮液中(水活性约0.3)。将获得的悬浮液搅拌一天,然后经烧结玻璃过滤(孔隙度4)。在过滤器上干燥几分钟后,将固体填充到小瓶中并提交进行PXRD。PXRD图案对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D。

[0921] 实施例15.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C(丙酮)和向晶型D的转化

[0922] 在40°C下将383mg的R-氯胺酮游离碱(约1.6mmol)溶解于3.0mL丙酮中。添加8.0mL的D-酒石酸在丙酮(0.20M)中的储备溶液。在40°C下获得浑浊溶液,然后在35°C下获得悬浮液。从温度控制器取出悬浮液,但在室温下搅拌几小时之后,通过光学显微镜的快速测试指示材料可能结晶不良。然后将悬浮液在40°C下搅拌过夜,然后使用离心单元过滤器(PTFE,0.22 μ m,5000rpm,5min,室温)过滤2.5mL。将湿饼提交进行PXRD。PXRD图案对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。如实施例12中所示,使用1:0.5比率的R-氯胺酮游离碱:D-酒石酸得到R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B。在本文中,使用1:1比率得到R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。

[0923] DVS测量揭示,高于70%的相对湿度,R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C开始吸收大量水,水含量上升至约8.3%(图85、图86)。在测量的过程中,这种水含量不再变化太大。在测试条件下,水吸附是不可逆的,并且对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的水含量。通过FT-拉曼研究DVS测试后回收的固体。FT-拉曼谱对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D。

[0924] 将水(500 μ L)添加到5.0mL的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C悬浮液(a_w 约0.75)中。将获得的悬浮液在室温下搅拌一天,并且经烧结玻璃过滤器(孔隙度4)过滤。在过滤器上进行几分钟干燥后,将固体填充到小瓶中并提交进行PXRD。PXRD图案对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D。

[0925] 实施例16.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C(IPA)和向晶型D的转化

[0926] 通过加热至约70°C,将R-氯胺酮游离碱(340mg)和D-酒石酸(212mg)溶解于4.0mL IPA中。通过从温度控制器中取出小瓶使溶液冷却至室温;获得悬浮液。因为通过光学显微镜的快速测试表明材料结晶不良,所以将悬浮液在40°C下搅拌过夜。然后使用离心单元过滤器过滤2.5mL悬浮液。将湿饼提交进行PXRD。蒸发2.0mL回收的滤液(在大约40°C下的异丙醇中的饱和溶液),并且将残留物真空干燥。获得7.2mg固体残留物。PXRD图案对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。

[0927] 向剩余的悬浮液中添加2.0mL IPA。将悬浮液的主要部分(5.0mL)转移到新的小瓶中。然后添加约40 μ L水(0.8%, a_w 约0.1)并将悬浮液在室温下搅拌三天。在经烧结玻璃过滤器过滤后,使固体产物干燥几分钟,然后提交进行PXRD。PXRD图案示出了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C和晶型D的混合物。

[0928] 实施例17.R-氯胺酮富马酸盐晶型B

[0929] 在室温下在超声处理下将R-氯胺酮游离碱(263.9mg,1.11mmol)溶解于1mL THF

中。在室温下在超声处理下将64.4mg富马酸(0.56mmol, 0.5当量)溶解于2mL THF中。然后在搅拌下将富马酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,获得澄清溶液,但将其快速转化为悬浮液。在搅拌两天后,光学显微镜检查揭示结晶材料,并且使用离心单元过滤器(PTFE, 0.22 μ m, 5min, 5000rpm, 室温)过滤悬浮液。将获得的滤饼在室温、真空<5mbar下干燥过夜。回收129.5mg物质。可能含有晶型A的一些反射的新PXRD图案(晶型B)。NMR谱与结构一致。检测到0.5当量的富马酸。检测到0.2当量的THF。

[0930] 选择富马酸用于生产游离碱与酸的比率为2:1的盐的扩大规模实验。第一次实验产生结晶半富马酸盐晶型A,其特征不在于PXRD、¹H-NMR、FT-拉曼、TG-FTIR、DSC、DVS和在室温下的水溶性。

[0931] 令人惊讶的是,当在不同的溶剂中进行第二次实验时,所获得的材料似乎含有另一种结晶晶型——晶型B。因此,似乎半富马酸盐以至少两种不同的结晶晶型存在。

[0932] 从这个实验获得显示结晶材料的新的PXRD图案并描绘于图68中。R-氯胺酮富马酸盐晶型B不同于如图69中所示的富马酸。图70示出了R-氯胺酮富马酸盐晶型B与游离碱和R-氯胺酮富马酸盐晶型A的这种新的PXRD图案的比较。似乎R-氯胺酮富马酸盐晶型B的图案含有少量的R-氯胺酮富马酸盐晶型A的晶型。

[0933] ¹H-NMR揭示0.5当量的富马酸并证实游离碱与酸的比率为2:1。¹H-NMR描绘于图71中;在3.6ppm处检测到残留THF(0.2当量)。因此,似乎可以设想半富马酸盐以至少两种不同的结晶晶型存在。

[0934] 记录R-氯胺酮富马酸盐晶型B的样品的FT-拉曼谱。图72示出了谱的整个范围,并且图73示出了放大指纹区(200cm⁻¹至2000cm⁻¹)。

[0935] 在环境条件下在密封小瓶中储存11个月后,PXRD对材料进行了重新测试,这得到了R-氯胺酮富马酸盐晶型A和B的混合物(约1:1)。

[0936] 实施例18.R-氯胺酮L-酒石酸盐晶型A(乙醇)

[0937] 在40°C下在超声处理将R-氯胺酮游离碱(202.6mg, 0.85mmol)溶解于3mL乙醇中。在40°C下将64.1mg L-酒石酸(0.43mmol, 0.5当量)溶解于1.5mL乙醇中。然后将酒石溶液在室温下在搅拌下缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,观察到澄清溶液。在室温下搅拌过夜后,未观察到沉淀,并且用两个针刺穿反应器的盖以允许缓慢溶剂蒸发。在室温下搅拌三天后,获得非常细的悬浮液。打开反应器,并且在室温下进一步搅拌悬浮液。蒸发所有溶剂并获得干燥的结晶残留物。向残留物中添加2mL异丙醇并获得悬浮液。在搅拌一周后,使用离心单元过滤器(PTFE, 0.22 μ m, 5000rpm, 5min, 室温)过滤悬浮液。将回收的滤饼真空干燥1小时,然后使用PXRD和¹H-NMR进行分析(图98、图101)。

[0938] 实施例19.R-氯胺酮L-酒石酸盐晶型B(THF)

[0939] 在40°C下在超声处理下将R-氯胺酮游离碱(195.8mg, 0.82mmol)溶解于2mL THF中。在40°C下将62.1mg的L-酒石酸(0.41mmol, 0.5当量)溶解于1.5mL THF中。然后将酒石溶液在室温下在搅拌下缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,观察到澄清溶液,但将其快速转化为悬浮液。在室温下搅拌过夜后,使用离心单元过滤器(PTFE, 0.22 μ m, 5000rpm, 5min, 室温)过滤白色悬浮液。将回收的滤饼在空气中干燥过周末。NMR谱与R-氯胺酮结构一致(图102)。检测到1当量的L-酒石酸。仅可见痕量的THF。获得新的结晶PXRD(图99)。

[0940] 实施例20.R-氯胺酮L-酒石酸盐(丙酮)

[0941] 在40°C下在超声处理下将R-氯胺酮游离碱(199.4mg, 0.84mmol)溶解于2mL丙酮中。在40°C下将62.8mg L-酒石酸(0.42mmol, 0.5当量)溶解于3mL丙酮中。然后将酒石溶液在室温下在搅拌下缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,观察到澄清溶液,但将其快速转化为悬浮液。在室温下搅拌过夜后,使用离心单元过滤器(PTFE, 0.22 μ m, 5000rpm, 5min, 室温)过滤白色悬浮液。将回收的滤饼在空气中干燥过周末。PXRD图案对应于R-氯胺酮L-酒石酸盐晶型A,其具有小的另外的较小强度反射(13°、16°、18.7°、21.2°、21.3°、22.5°和23°2 θ)。NMR谱与R-氯胺酮结构一致。检测到1当量的L-酒石酸。仅可见痕量的丙酮(0.012当量)。

[0942] 实施例21.R-氯胺酮L-酒石酸盐(IPA)

[0943] 通过加热至约78°C将400mg的R-氯胺酮游离碱和250mg的L-酒石酸溶解于5.0mL IPA中。获得澄清溶液,所述澄清溶液通过将温度控制器设定为40°C并搅拌过夜来冷却。获得白色悬浮液,然后使用离心单元过滤器过滤。

[0944] 蒸发2.0mL滤液(在大约40°C下的异丙醇中的饱和溶液),并且将残留物真空干燥。称取15.4mg固体残留物。PXRD图案对应于R-氯胺酮L-酒石酸盐晶型B。重量溶解度:S约7.7mg/mL

[0945] 实施例22.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D(1-丙醇)

[0946] 在40°C下在超声处理下将R-氯胺酮游离碱(203.8mg, 0.86mmol)溶解于4mL的1-丙醇中。在40°C下将64.2mg D-酒石酸(0.43mmol, 0.5当量)溶解于2mL的1-丙醇中。然后将酒石溶液在室温下在搅拌下缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,观察到澄清溶液。在室温下搅拌过夜后,未观察到沉淀,并且用两个针刺穿反应器的盖以允许缓慢溶剂蒸发。在室温下搅拌三天后,获得细悬浮液。打开反应器,并且在室温下进一步搅拌悬浮液1天。然后使用离心单元过滤器(PTFE, 0.22 μ m, 5000rpm, 5min, 室温)进行过滤。将回收的滤饼在空气中干燥过夜。PXRD图案是新的R-氯胺酮晶型D。NMR谱与R-氯胺酮结构一致(图95)。检测到1.3当量的D-酒石酸(3至6ppm的大信号)。R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的PXRD图案与先前公开的S-氯胺酮L-酒石酸盐二水合物的PXRD图案的比较(根据在-130°C下测量的SC-XRD数据计算。取自E.Ratti-Moberg, P.Groth, A.J.Aasen, Acta Chem.Scand., 1991, 45, 108)指示R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D与S-氯胺酮L-酒石酸盐二水合物的已知晶型等构(图97)。

[0947] 在环境条件下在封闭小瓶中储存6个月后对材料的重新分析得到对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的PXRD图案。

[0948] 记录R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的样品的FT-拉曼谱。图88示出了谱的整个范围,并且图89示出了放大指纹区(200cm⁻¹至1800cm⁻¹)。

[0949] TG-FTIR分析显示7.6%的质量损失,这可归因于水(图90)。

[0950] DSC测量显示98°C下的熔化峰,其中相关的焓为147J/g(图91)。DVS测量显示在整个测量过程中水含量的小变化(图92和图93)。在高相对湿度下吸收约0.4%的另外的水,并且在0%湿度下的四小时平衡时间内损失约0.1%至0.2%的水。通过FT-拉曼研究DVS测试后回收的固体。FT-拉曼对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D。

[0951] 实施例23.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D(THF)

[0952] 在40°C下在超声处理下将R-氯胺酮游离碱(200.3mg, 0.84mmol)溶解于2mL THF中。在40°C下将63.7mg D-酒石酸(0.42mmol, 0.5当量)溶解于1.5mL THF中。然后将酒石溶液在室温下在搅拌下缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,观察到澄清溶液,但将其快速转

化为悬浮液。在室温下搅拌过夜后,使用离心单元过滤器(PTFE,0.22 μ m,5000rpm,5min,室温)过滤白色悬浮液。将回收的滤饼在空气中干燥过夜。PXRD图案是结晶的并且对应于晶型C和晶型D的组合。NMR谱与R-氯胺酮结构一致。检测到1.2当量的D-酒石酸。未检测到残留的THF。

[0953] 实施例24.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D(2-丙醇)

[0954] 在40 $^{\circ}$ C下在超声处理下将R-氯胺酮游离碱(214.5mg,0.90mmol)溶解于5mL 2-丙醇中。在40 $^{\circ}$ C下将68mg的D-酒石酸(0.45mmol,0.5当量)溶解于2mL 2-丙醇中。然后将酒石溶液在室温下在搅拌下缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,观察到澄清溶液,但在搅拌两小时后转化成悬浮液。在室温下搅拌过夜后,使用离心单元过滤器(PTFE,0.22 μ m,5000rpm,5min,室温)过滤白色悬浮液。将回收的滤饼在空气中干燥过夜。PXRD图案对应于晶型C和晶型D与取向效应的组合。NMR谱与R-氯胺酮结构一致。检测到1.3当量的D-酒石酸(3至6ppm的大信号)。未检测到残留的THF。痕量的2-丙醇。

[0955] 实施例25.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D(MeCN)

[0956] 在室温下将R-氯胺酮游离碱(207mg,0.87mmol)溶解于2mL乙腈中。在室温下将65mg的D-酒石酸(0.44mmol,0.5当量)溶解于0.5mL水中。然后将酒石溶液在室温下在搅拌下缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,观察到澄清溶液。在室温下搅拌过夜后,未观察到沉淀,并且打开反应器的盖以允许缓慢溶剂蒸发。在三天后,获得湿残留物并用氮气流进一步干燥。将0.5mL乙腈添加到干燥的残留物中。获得良好的悬浮液,并且在室温下搅拌一天后,使用离心单元过滤器(PTFE,0.22 μ m,5000rpm,5min,室温)过滤悬浮液。将回收的滤饼在空气中干燥过夜。PXRD图案是新的R-氯胺酮晶型D。

[0957] 在环境条件下在封闭小瓶中储存4个月后对材料的重新分析得到对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的PXRD图案。25至105 $^{\circ}$ C的水损失为7.55%。

[0958] 实施例26.R-氯胺酮富马酸盐扩大规模和重复实验

[0959] 在室温下在超声处理下将R-氯胺酮游离碱(1.50g,6.32mmol)溶解于20mL乙醇中。在室温下在超声处理下将366.16mg富马酸(3.14mmol,0.5当量)溶解于10mL乙醇中。然后在搅拌下将富马酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。悬浮液开始非常缓慢地形成。打开小瓶进一步干燥混合物,以便允许溶剂蒸发。在搅拌过夜后,将悬浮液通过玻璃料过滤器(孔隙率4)过滤。将回收的湿滤饼在真空(<10mbar,室温)下干燥过夜。回收0.253g材料。PXRD图案对应于具有两个另外的反射(12.9和14.2 $^{\circ}$ 2 θ)的晶型A。NMR谱与结构R-氯胺酮结构一致。检测到0.63当量的富马酸。2.7ppm的小信号无法归因。

[0960] 在过滤后在母液中观察到沉淀。将母液用N₂流蒸发至体积的1/3;获得白色悬浮液。在搅拌过夜后,将悬浮液通过玻璃料过滤器(孔隙率4)过滤。将回收的湿滤饼在真空(<10mbar,室温)下干燥过夜。回收0.87g材料。PXRD图案对应于晶型A。

[0961] 在室温下在超声处理下将R-氯胺酮游离碱(1.506g,6.32mmol)溶解于6mL THF中。在室温下在超声处理下将366.20mg富马酸(3.14mmol,0.5当量)溶解于12mL THF中。然后在搅拌下将富马酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,获得澄清溶液,但将其快速转化为悬浮液。在室温下搅拌过夜后,将悬浮液通过烧结玻璃过滤器(孔隙度4)过滤。将回收的湿滤饼在真空(<10mbar,室温)下干燥过夜。回收0.816g材料。PXRD图案对应于晶型A,在14.8 $^{\circ}$ 2 θ 下具有一个另外的反射。NMR谱与R-氯胺酮结构一致。检测到0.5当量的富马酸。检

测到0.08当量的THF。

[0962] 在过滤后在母液中观察到沉淀,并且将固体通过烧结玻璃过滤器(孔隙率4)过滤。将回收的湿滤饼在真空(<10mbar,室温)下干燥过夜。回收0.349g材料。PXRD图案对应于晶型A。

[0963] 在室温下将R-氯胺酮游离碱(263.77mg,1.11mmol)溶解于1mL THF中。获得浑浊溶液,添加另外的1mL THF。在超声处理后获得溶液。在室温下在超声处理下将64.35mg富马酸(0.56mmol,0.5当量)溶解于2mL THF中。然后在搅拌下将富马酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加后,获得浑浊溶液。在室温下搅拌过夜后,观察到细悬浮液,并且打开小瓶以允许溶剂蒸发。形成悬浮液并进一步在室温下搅拌过夜。使用离心单元过滤器(PTFE,0.22 μ m,5000rpm,5min,室温)过滤白色悬浮液。将回收的滤饼在空气中干燥过夜。PXRD图案对应于不太结晶的晶型A。

[0964] 实施例27.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C扩大规模

[0965] 在室温下在搅拌下将R-氯胺酮游离碱(3.04g,12.8mmol)溶解于21mL乙酸乙酯中。在室温下在搅拌和超声处理下将1.92g D-酒石酸(12.8mmol,1当量)溶解于24mL乙醇中。然后在搅拌下将酒石酸溶液缓慢添加到游离碱溶液中。在添加约2.0mL酒石酸溶液之后观察到浑浊溶液。用R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B和R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C接种浑浊溶液。继续添加并形成良好的悬浮液。在室温下搅拌一天后,将悬浮液通过烧结玻璃过滤器(孔隙度4)过滤。母液是澄清溶液。使用约3mL母液冲洗反应器。然后用10mL乙酸乙酯/乙醇7:8混合物洗涤滤饼。将滤饼在过滤器上用施加的真空干燥1小时。然后,在真空(<10mbar,室温)下进行进一步干燥。在干燥两天后,回收4.13g白色粉末。PXRD图案对应于在7°、8.3°和15.2° 2θ 下具有较小强度反射的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。NMR谱与R-氯胺酮结构一致。在4.27ppm下检测到估计的1.15当量的D-酒石酸,然而应注意,观察到4ppm至6.5ppm的宽肩部。

[0966] 实施例28.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C在水中的溶解度

[0967] 将R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C(50mg)悬浮在0.5mL水中。在25°C、700rpm下振荡悬浮液。在一小时后,在23°C下测量pH为3.48。在搅拌24小时后,几乎所有材料都溶解;在悬浮液中只有很少的颗粒。在23°C下pH为3.42。几乎澄清的溶液。在3.42的pH和23°C下S>100mg/mL。

[0968] 实施例29.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的近似溶解度

[0969] 确定R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的近似溶解度并在下表21中示出。除非另有说明,否则在将溶剂或溶剂混合物的小等分试样添加到约10mg固体中并在环境条件下振荡/超声处理短时间后,通过目视检查确定这些值。因此,应注意,这些值仅是近似值,并且在一些情况下,这些数据中的误差可能相当大。通常,真实热力学值大于使用此方案发现的动力学值。这些测量的目的是提供用于设计结晶实验以发现新晶型的有用信息。

[0970] 表21.R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的溶解度数据

[0971]

溶剂体系	溶解度 [mg·mL ⁻¹]
2-丙醇	~ 4
丙酮	~ 9
乙腈	~ 2

乙醇	~ 14
约40°C下的乙醇	~ 31
乙酸乙酯	<1
异丙醇	3 ~ 4
甲醇	>92
THF	~ 12
水	52 ~ 104

[0972] 实施例30. 使用R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的悬浮液实验

[0973] 在室温下将R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C (118.6mg) 悬浮于1.0mL的2-丙醇中。获得白色悬浮液。在室温下搅拌1周后,使用离心单元过滤器 (PVDF, 0.22 μ m, 5000rpm, 5min, 室温) 过滤悬浮液。将回收的滤饼在空气中干燥30分钟,然后提交给PXRD。PXRD图案指定为R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。从实施例13、27和30获得的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C的PXRD图案的比较示于图94中,示出了游离碱晶型在14.8°2 θ 处的峰。

[0974] 然后将材料在真空 (<10mbar) 下干燥过周末。DSC测量得到在151.3°C下的熔化峰,在150.2°C下开始,并且融合焓 ΔH 为约117.8J/g (图84)。

[0975] 在室温下将R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C (123.8mg) 悬浮于1.0mL的2-丙醇/水98.4/1.6混合物 (水活性约0.2) 中。获得白色悬浮液。在室温下搅拌1周后,使用离心单元过滤器 (PVDF, 0.22 μ m, 5000rpm, 5min, 室温) 过滤悬浮液。将回收的滤饼在空气中干燥30分钟,然后提交给PXRD。PXRD图案对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C和R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D的混合物。

[0976] 在室温下将R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C (108.7mg) 悬浮于1.0mL的2-丙醇/水94.7/5.3混合物 (水活性约0.5) 中。获得白色悬浮液。在室温下搅拌1周后,使用离心单元过滤器 (PVDF, 0.22 μ m, 5000rpm, 5min, 室温) 过滤悬浮液。将回收的滤饼在空气中干燥30分钟,然后提交给PXRD。PXRD图案对应于在12.3°、13.5°、16.6°、20.8°、33.7°和37.2°2 θ 下没有小反射的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型D。

[0977] 在室温下将R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C (123.9mg) 悬浮于1.0mL丙酮中。获得白色悬浮液。在室温下搅拌1周后,使用离心单元过滤器 (PTFE, 0.22 μ m, 5000rpm, 5min, 室温) 过滤悬浮液。将回收的滤饼在空气中干燥30分钟,然后提交给PXRD。PXRD图案对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。

[0978] 实施例31. 使用R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B和C的竞争性悬浮液实验

[0979] 将3.0mL丙酮添加到101.4mg的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C中。将获得的悬浮液在室温下搅拌约一小时,然后添加35mg的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B。将混合物放入温度控制器中并将温度设置为2°C,然后在2°C下搅拌一周。将悬浮液使用离心单元过滤器 (PTFE, 0.22 μ m, 4500rpm, 3min, 室温) 过滤,并且将固体粉末在室温下在通风橱下干燥15分钟,然后提交进行PXRD。PXRD图案对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。

[0980] 将4.0mL乙醇添加到197.4mg的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C中,并且将混合物加热至60°C。快速且容易地获得澄清溶液,并且将一滴水 (约15 μ L) 添加到澄清溶液中。将溶液通过注射器过滤器过滤到新的玻璃小瓶中并在室温下静置。在五天后,在小瓶底部发现结晶材料。收集液体的主要部分,并且将具有晶体的悬浮液的其余部分留在打开的小瓶中以在

通风柜下使溶剂蒸发过夜。然后收集固体并提交进行PXRD。PXRD图案示出了R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B和C的混合物。

[0981] 向这个混合物中添加2.0mL庚烷和1.0mL乙醇的溶剂混合物。将浆料在封闭小瓶在75°C下搅拌过夜。获得具有粘在小瓶的玻璃壁上的晶体的澄清溶液。将材料重悬,并在打开的小瓶中在75°C下搅拌1小时。在观察到细结晶颗粒的情况下,然后使用离心单元过滤器(PVDF, 0.22 μ m, 4500rpm, 3min, 室温)过滤悬浮液,然后将固体粉末在室温下在通风柜下干燥15分钟,然后提交进行PXRD。PXRD对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。

[0982] 将R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B(47mg)和R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C(42.9mg)悬浮于1.0mL乙酸乙酯中并将获得的悬浮液在室温下搅拌。在25°C下搅拌两天后,使用离心单元过滤器(PTFE, 0.22 μ m, 5000rpm, 5min, 室温)过滤悬浮液。将回收的滤饼提交给PXRD。PXRD图案对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B和C的混合物。将从PXRD支架回收的材料悬浮在回收的母液中,并且在室温下进一步搅拌。在室温下搅拌两周后,使用离心单元过滤器(PTFE, 0.22 μ m, 5000rpm, 5min, 室温)过滤一半悬浮液。将回收的滤饼提交给PXRD。PXRD图案对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B和C的混合物。虽然转化似乎非常缓慢,但似乎R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B消失并且生成更多的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。

[0983] 将R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型B(60.8mg)和60.4mg的R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C悬浮于2.0mL乙酸正丁酯中。然后将悬浮液在封闭小瓶中在100°C下搅拌过夜。然后使用离心单元过滤器(PTFE, 0.22 μ m, 4500rpm, 3min, 室温)过滤悬浮液,然后将固体粉末在室温下在通风橱下干燥15分钟,然后提交进行PXRD。PXRD对应于R-氯胺酮D-酒石酸盐晶型C。

[0984] 实施例32.R-氯胺酮富马酸盐晶型A在水性介质中的精确溶解度测试

[0985] 在这种情况下,接近pH 7的pH值是感兴趣的,并且选择pH 5、6和7用于这些溶解度实验。根据近似溶解度测试已知,半富马酸盐在纯水中的溶解产生约5.7的pH。对于本文进行的溶解度测试,在水中平衡R-氯胺酮富马酸盐晶型A,并且通过添加0.1M或1M NaOH水溶液或HCl溶液来进行pH调节。将获得的悬浮液在25°C下平衡一天。然后进行过滤,并且将回收的饱和溶液提交进行HPLC。结果汇总于表22中,并且显示溶解度通过增加pH而快速降低。过滤后获得的固体残留物的PXRD显示,在平衡期间,固相转化为游离碱晶型。

[0986] 表22.R-氯胺酮富马酸盐晶型A在室温下的水溶解度数据。

pH	溶解度 [mg/mL]
5.23	304
6.14	15.1
7.21	1.76

[0988] 等效内容

[0989] 虽然结合上文阐述的具体实施方案描述了本发明,但对于本领域普通技术人员来说,其许多替代方案、修改和其他变型将是显而易见的。所有此类替代方案、修改和变型旨在落入本发明的精神和范围内。

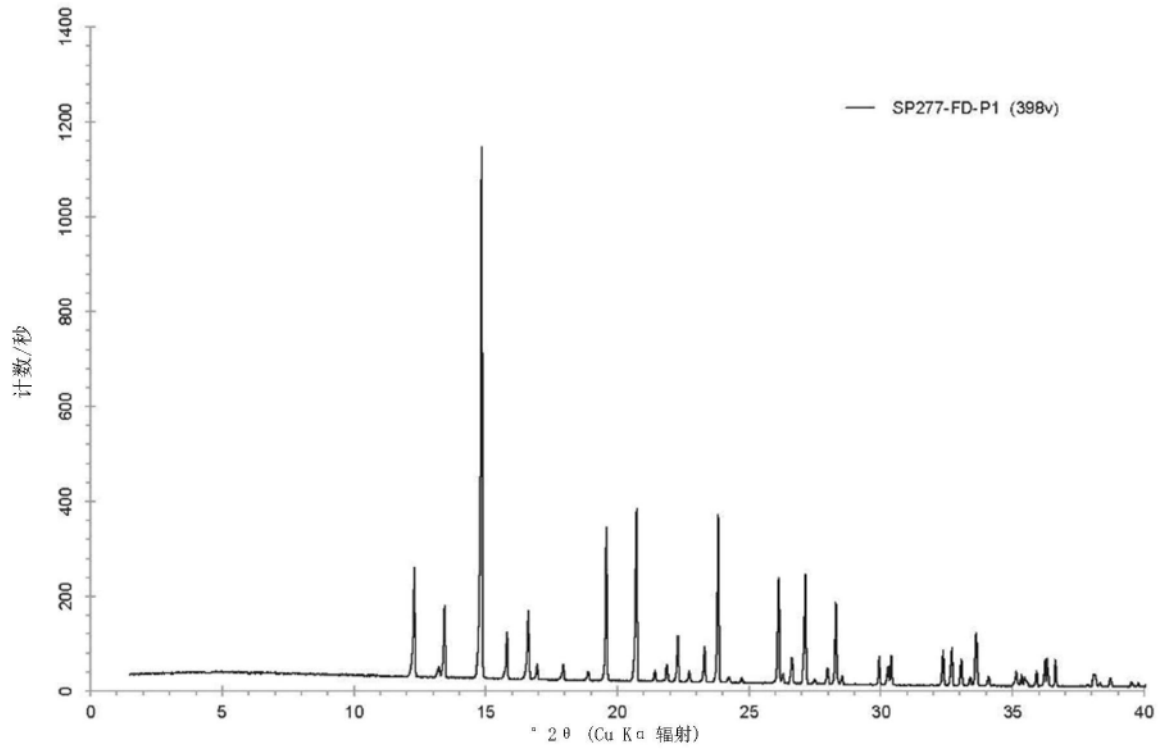


图1

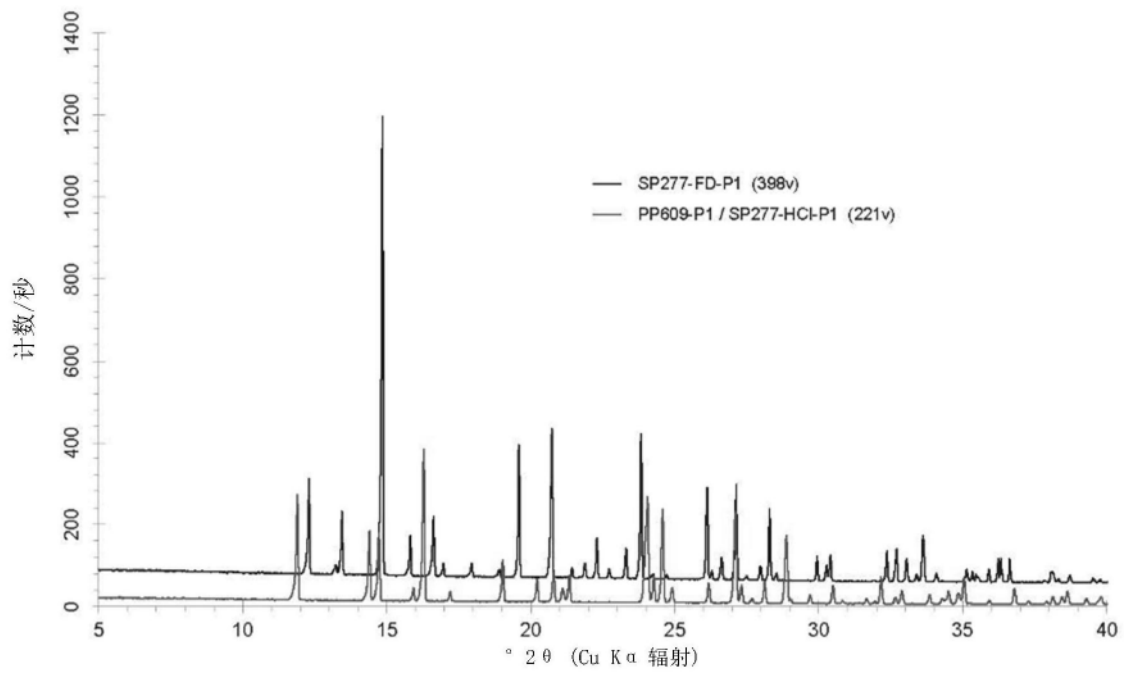


图2

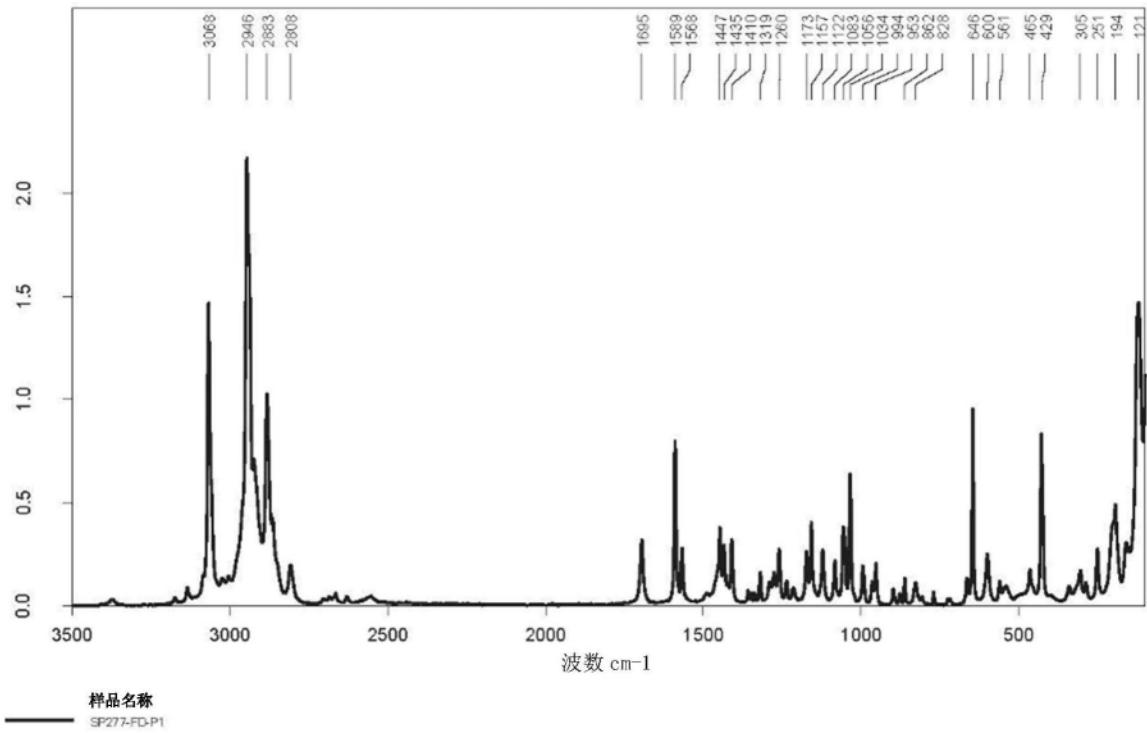


图3

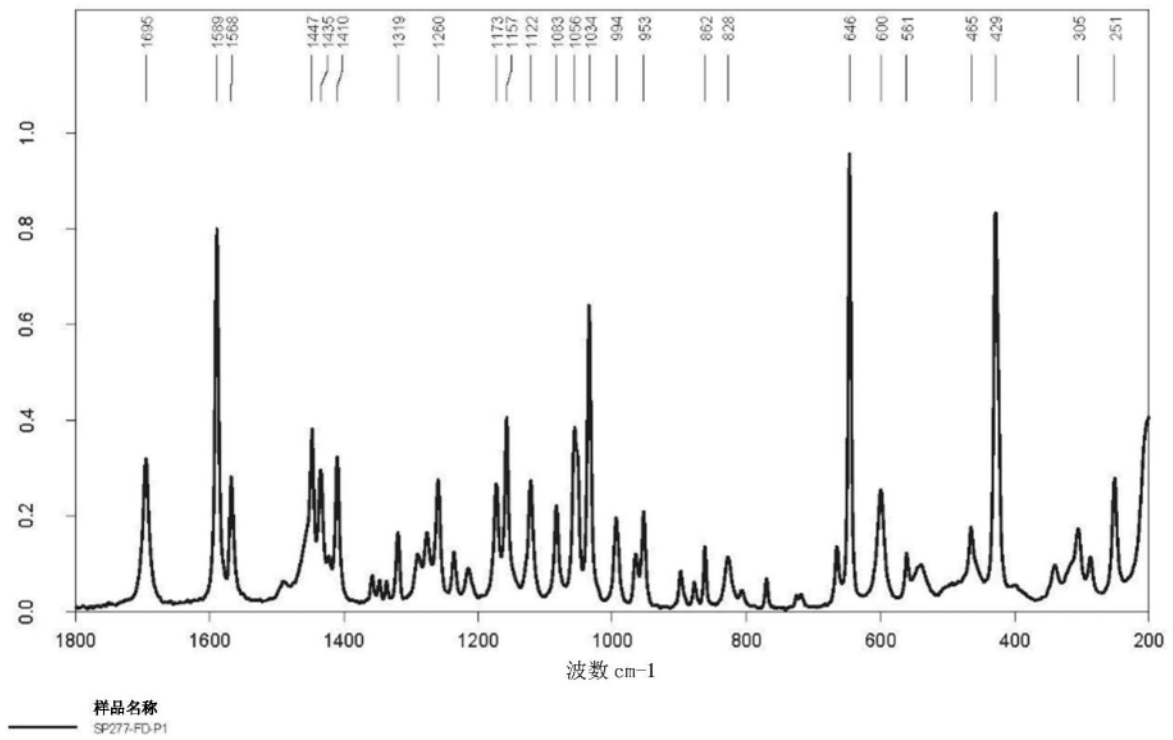


图4

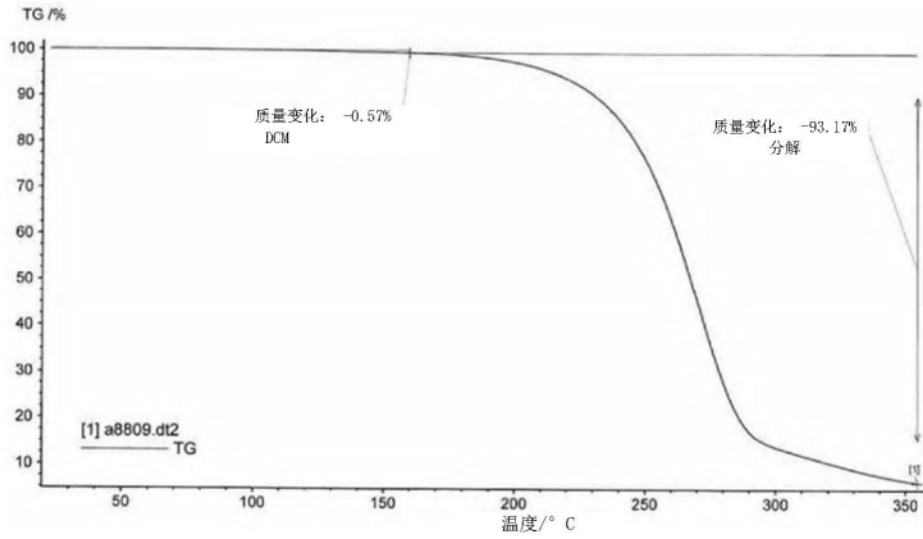
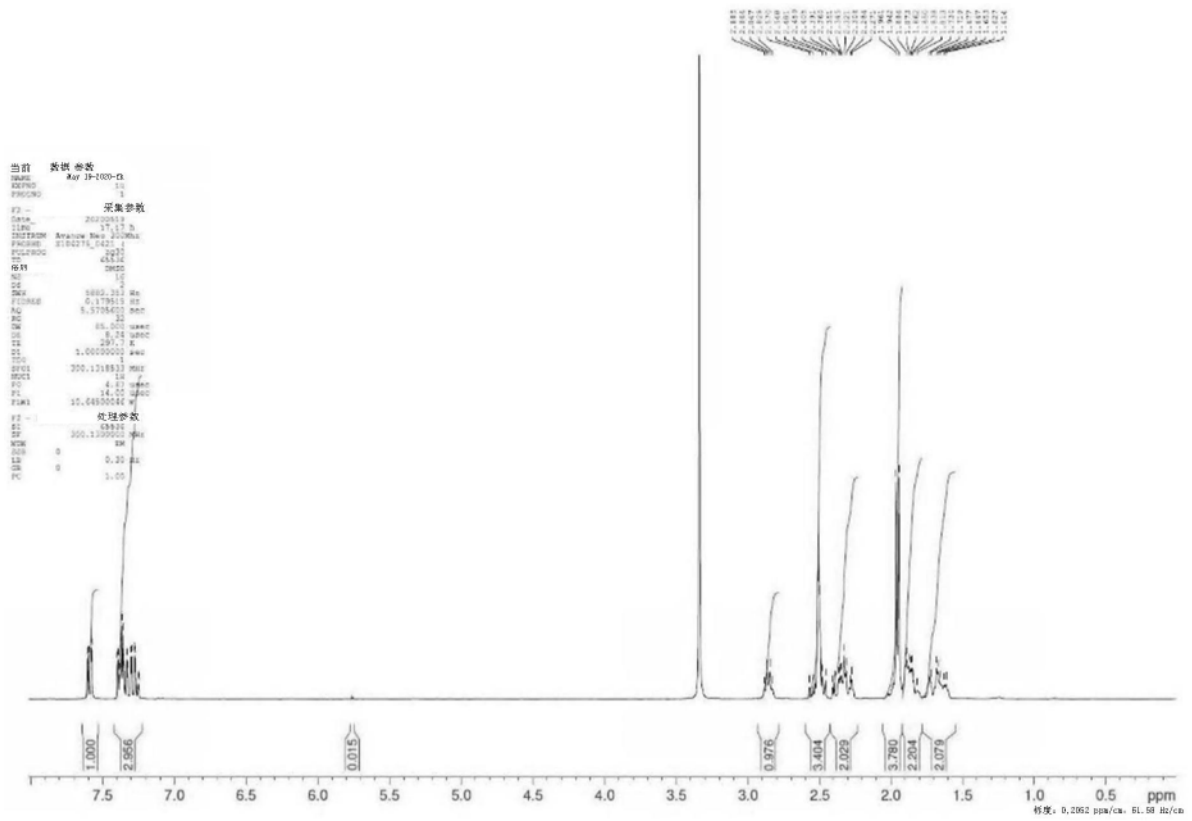


图5



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	FD	MLA	BNZ	FD	MLA	BNZ	FD	MLA	BNZ	FD	MLA	BNZ
B	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4	FUM
C	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC	GLT
D	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC	MLE
E	BNZ	FD	MLA	BNZ	FD	MLA	BNZ	FD	MLA	BNZ	FD	MLA
F	FUM	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4
G	GLT	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC
H	MLE	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC

图7A

SP277-X-P1 的溶剂	颜色
乙醇	A1 至 H3
丙酮	A4 至 H6
THF	A7 至 H9
甲醇	A10 至 H12
水(盐形成物)	
2-丙醇(用于盐形成物)	

图7B

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	FD	MLA	BNZ	FD	MLA	BNZ	FD	MLA	BNZ	FD	MLA	BNZ
B	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4	FUM
C	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC	GLT
D	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC	MLE
E	BNZ	FD	MLA	BNZ	FD	MLA	BNZ	FD	MLA	BNZ	FD	MLA
F	FUM	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4	FUM	ACG	PO4
G	GLT	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC	GLT	ADI	SAC
H	MLE	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC	MLE	ASP	SUC

图8A

SP277-X-P2 的溶剂	颜色
乙酸乙酯	A1 至 D2
乙腈	E2 至 H3
乙醇/TBME 1:1	A4 至 D5
THF/庚烷 1:1	E5 至 H6
1-丙醇/水 2:1	A7 至 D8
MEK	E8 至 H9
丙酮/水 95:5	A10 至 D11
1,4-二噁烷	E11 至 H12

图8B

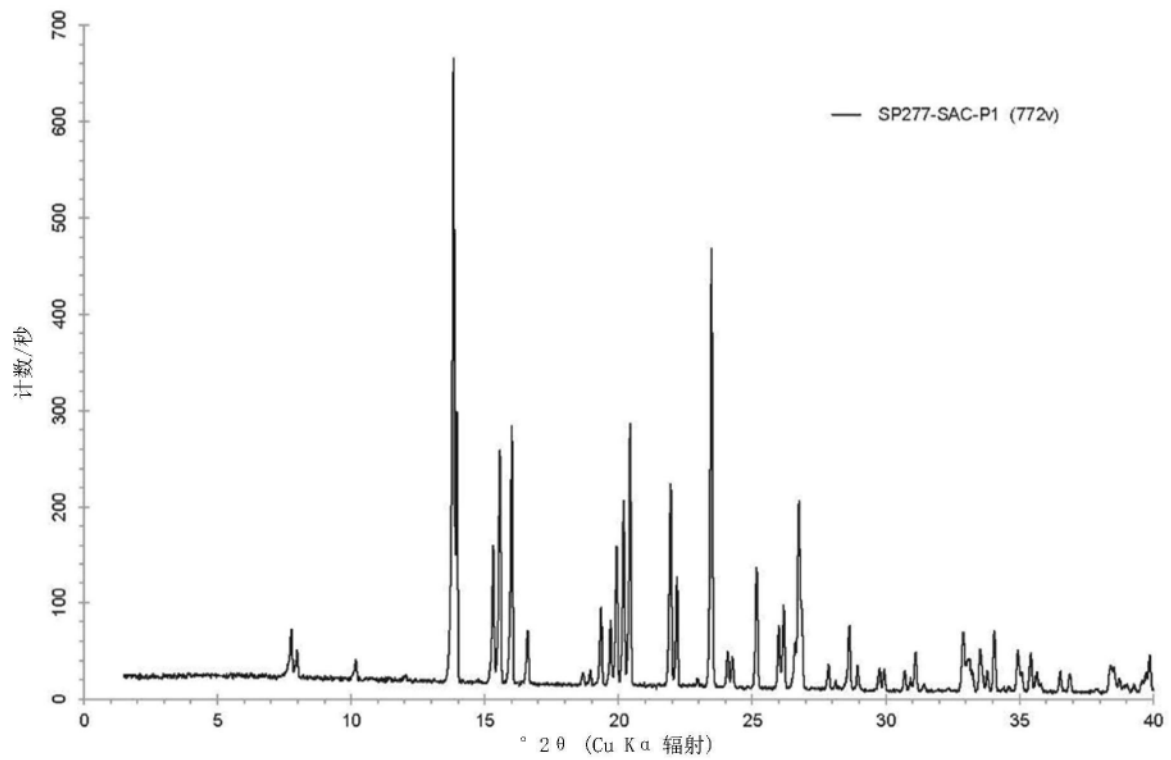


图9

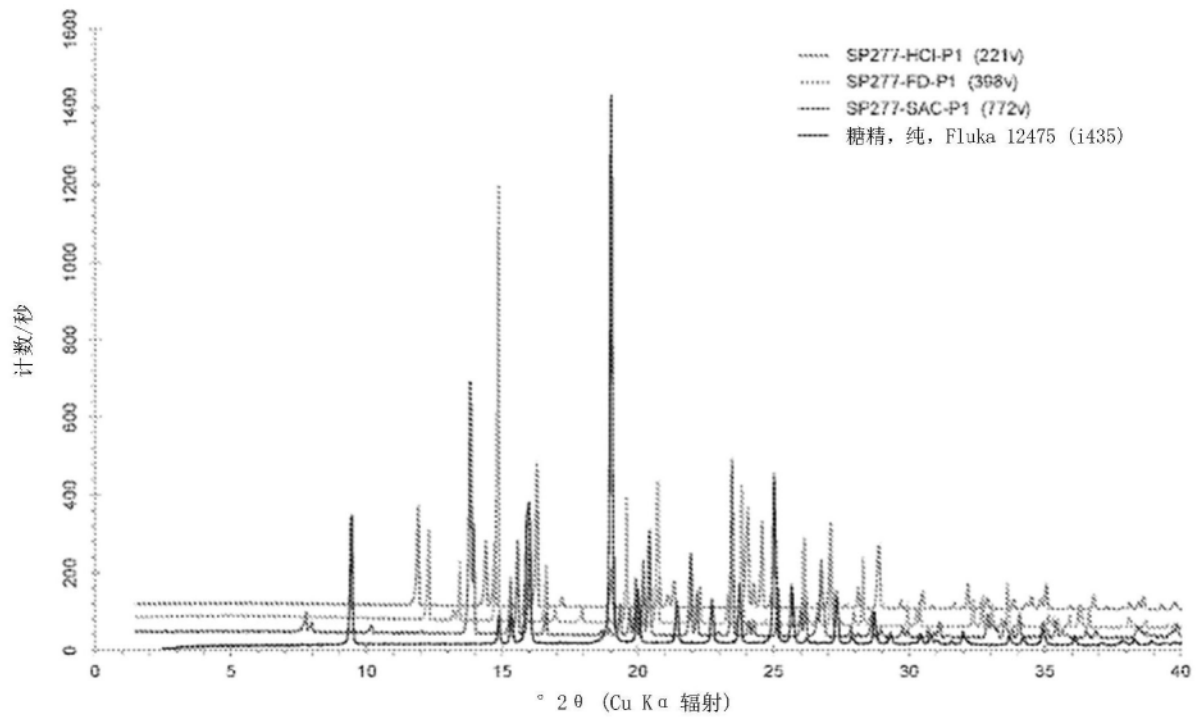


图10

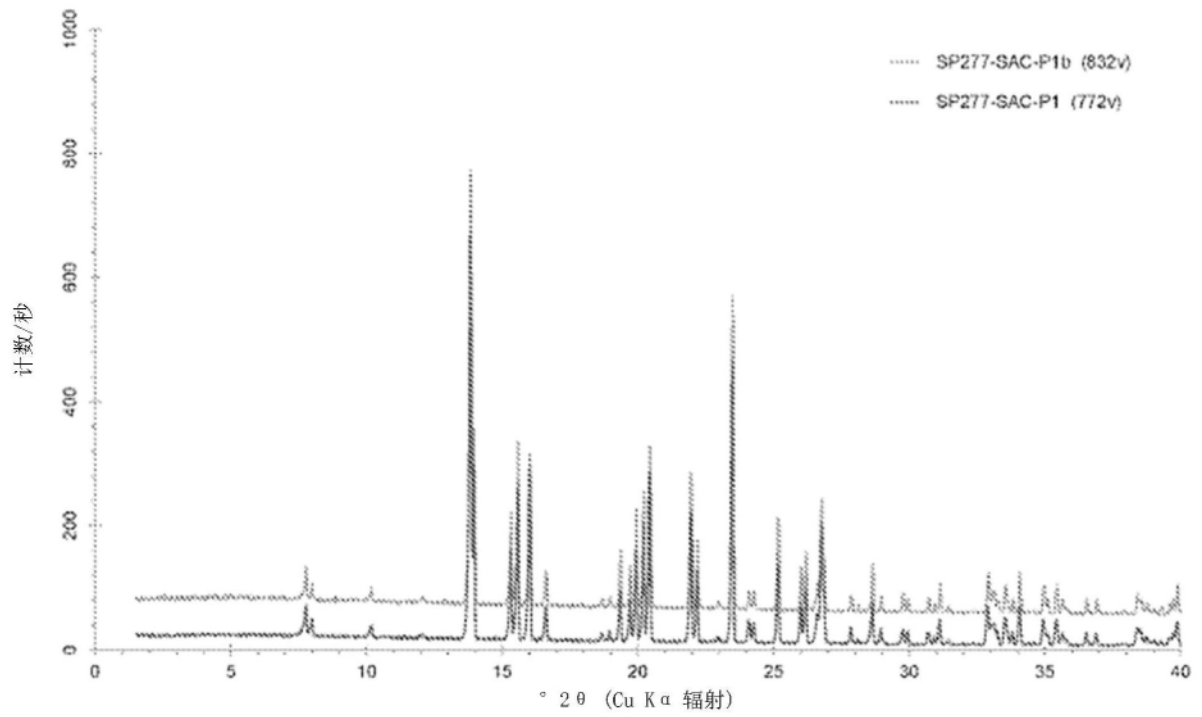


图11

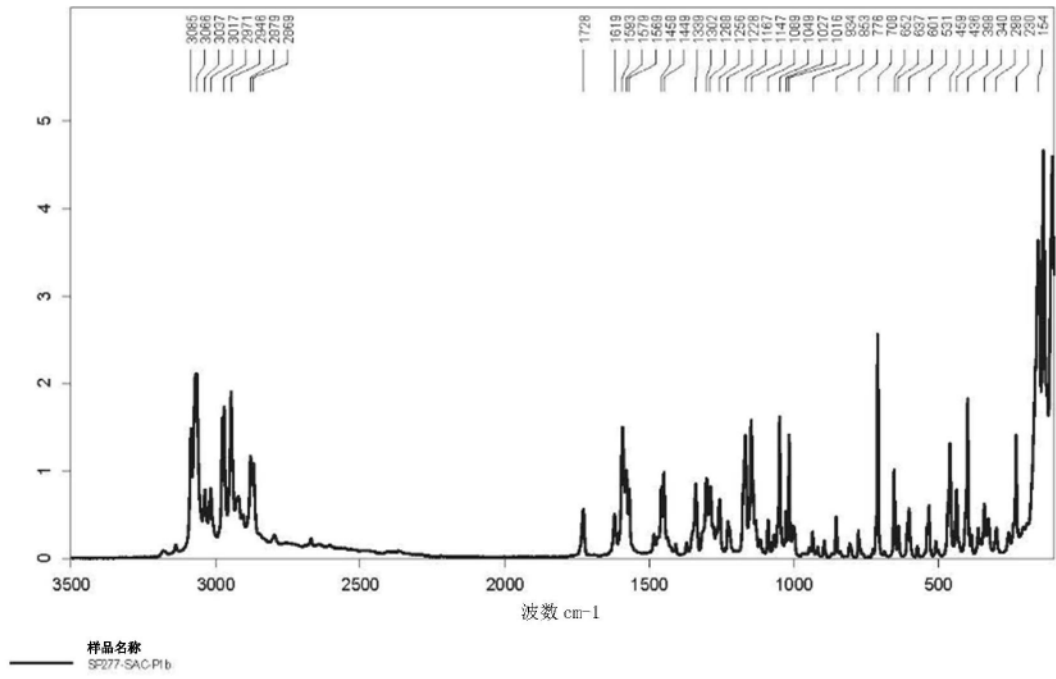


图12

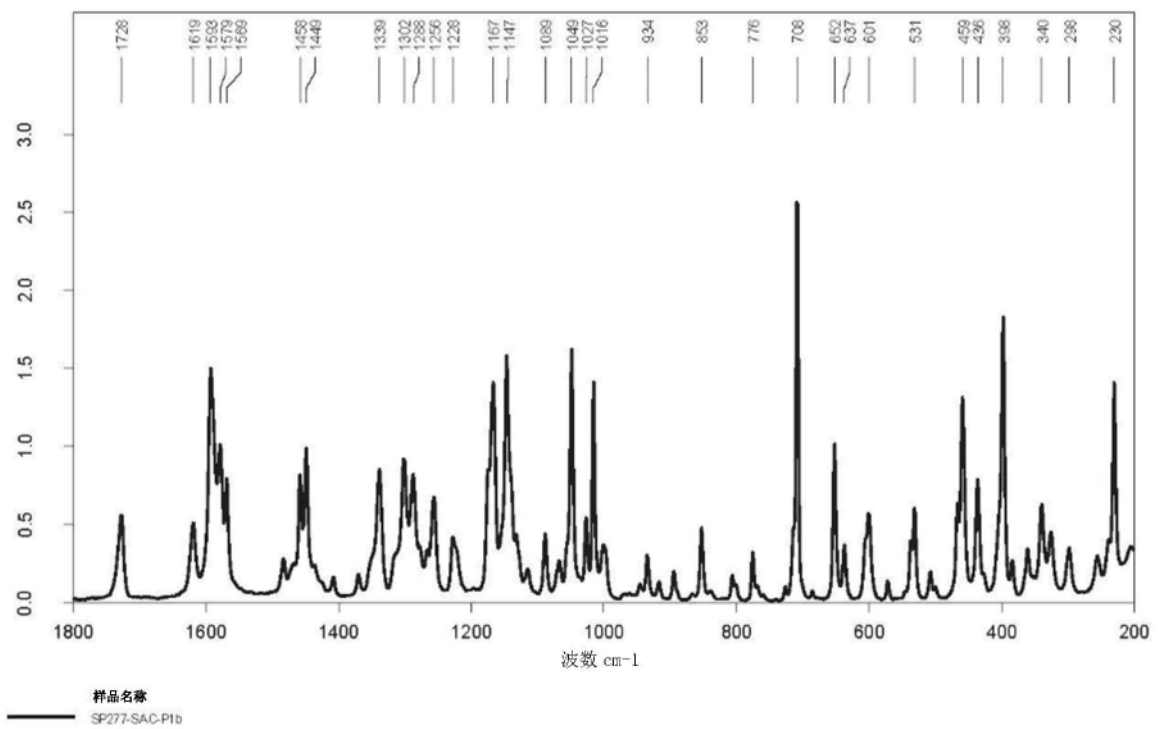


图13

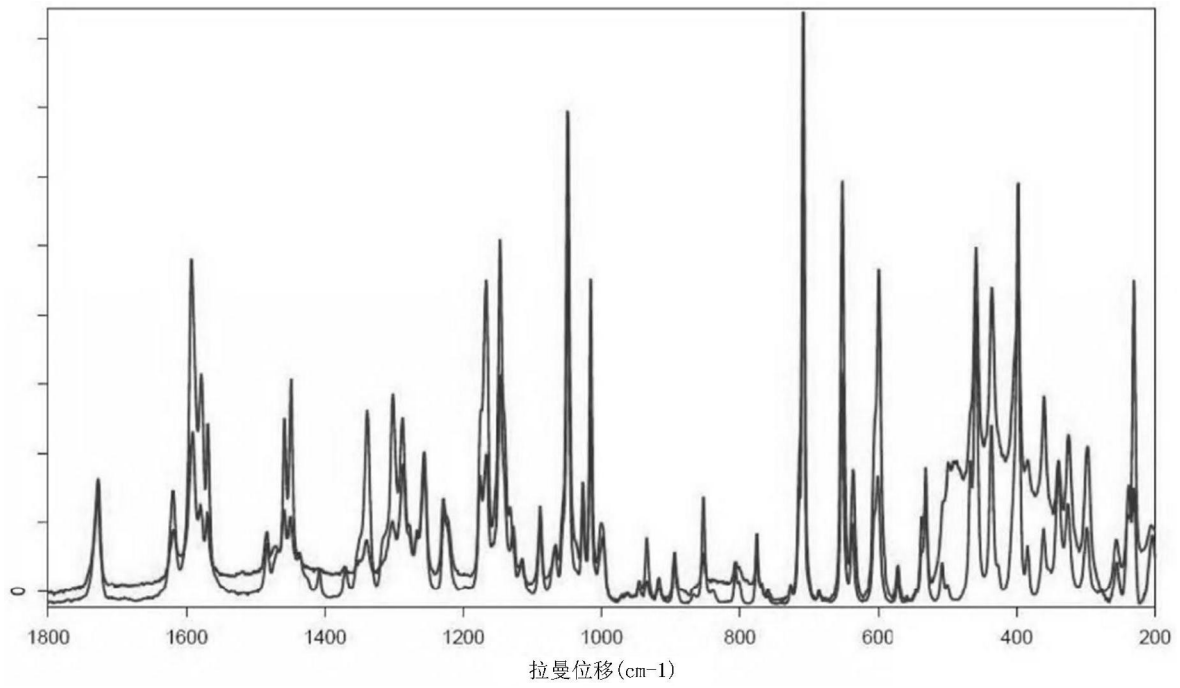


图14

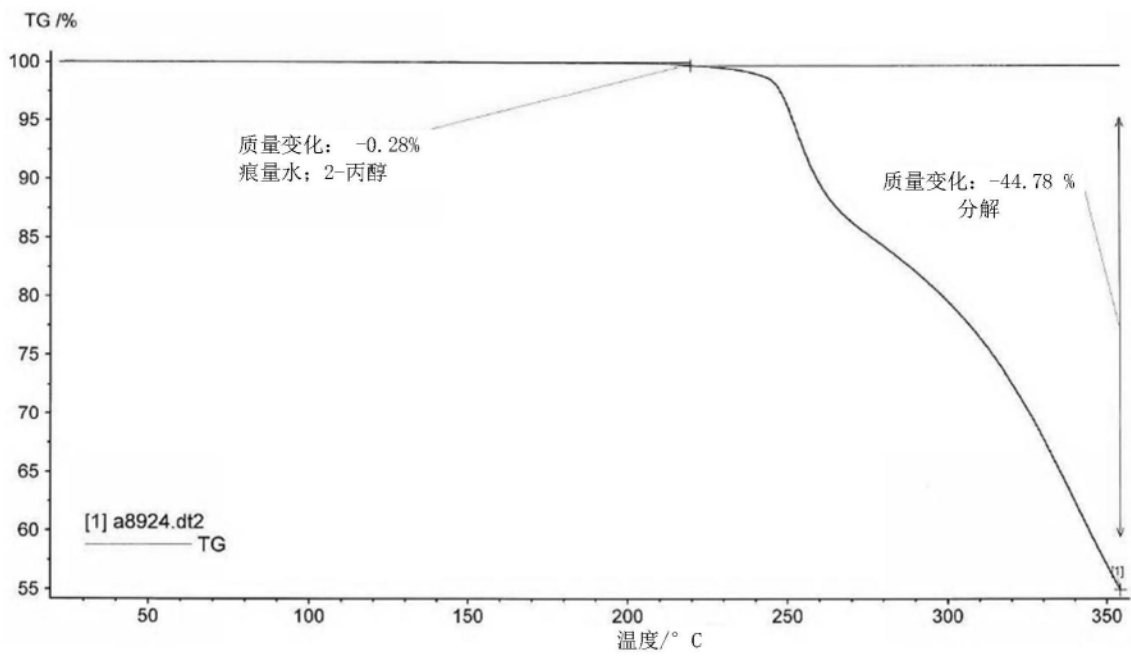


图15

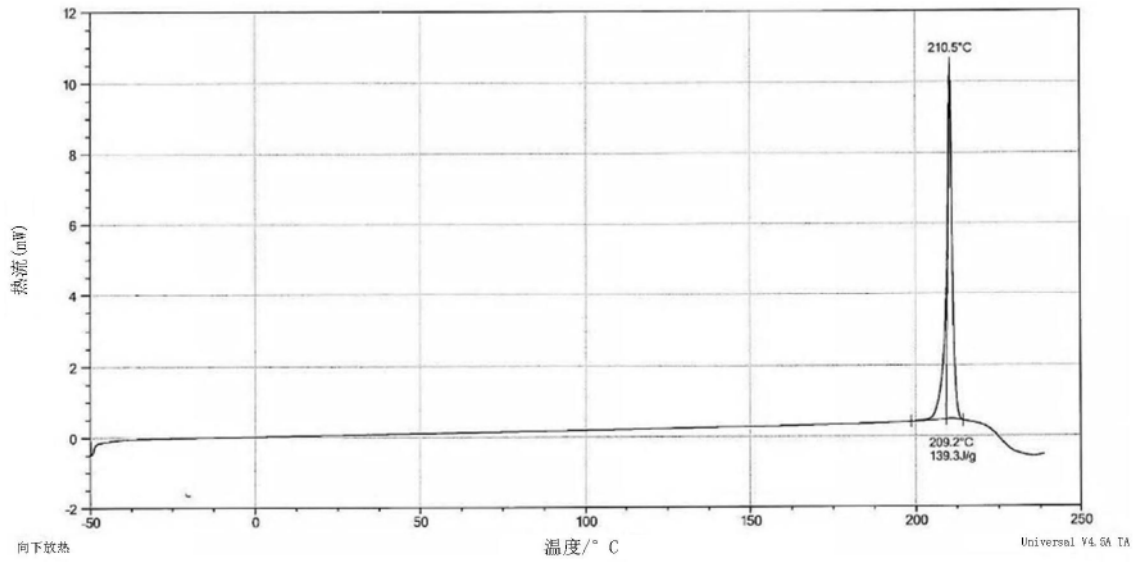


图16

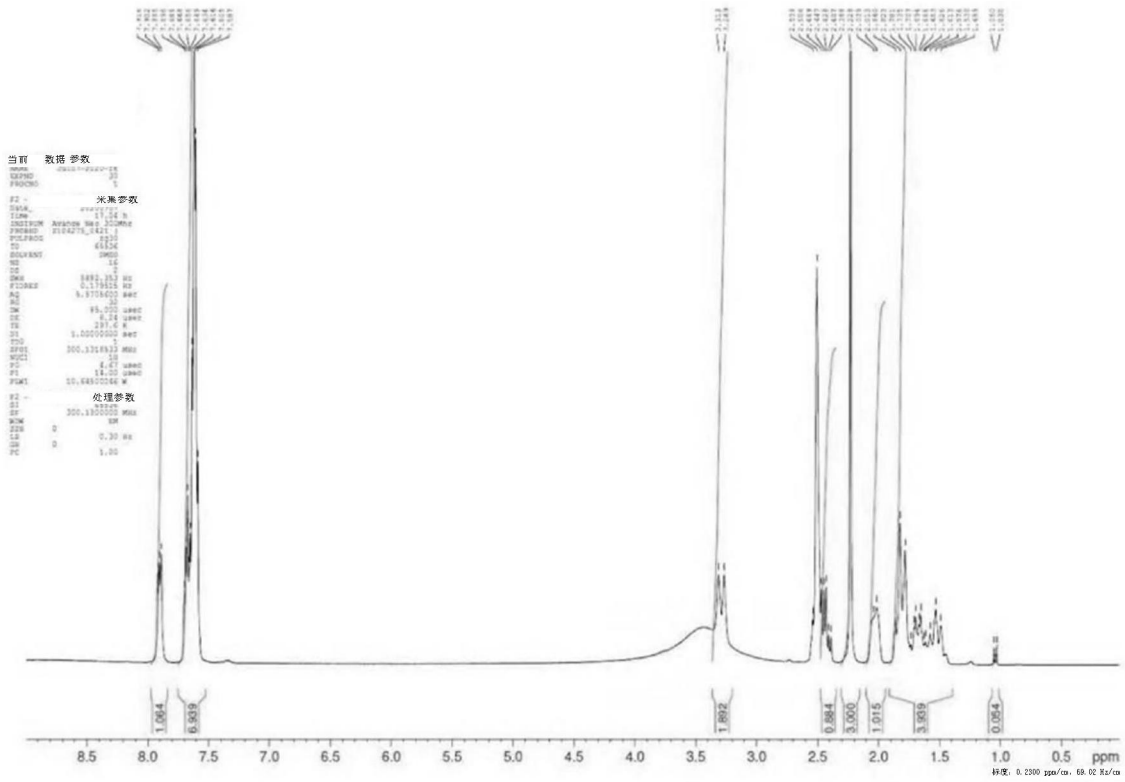


图17

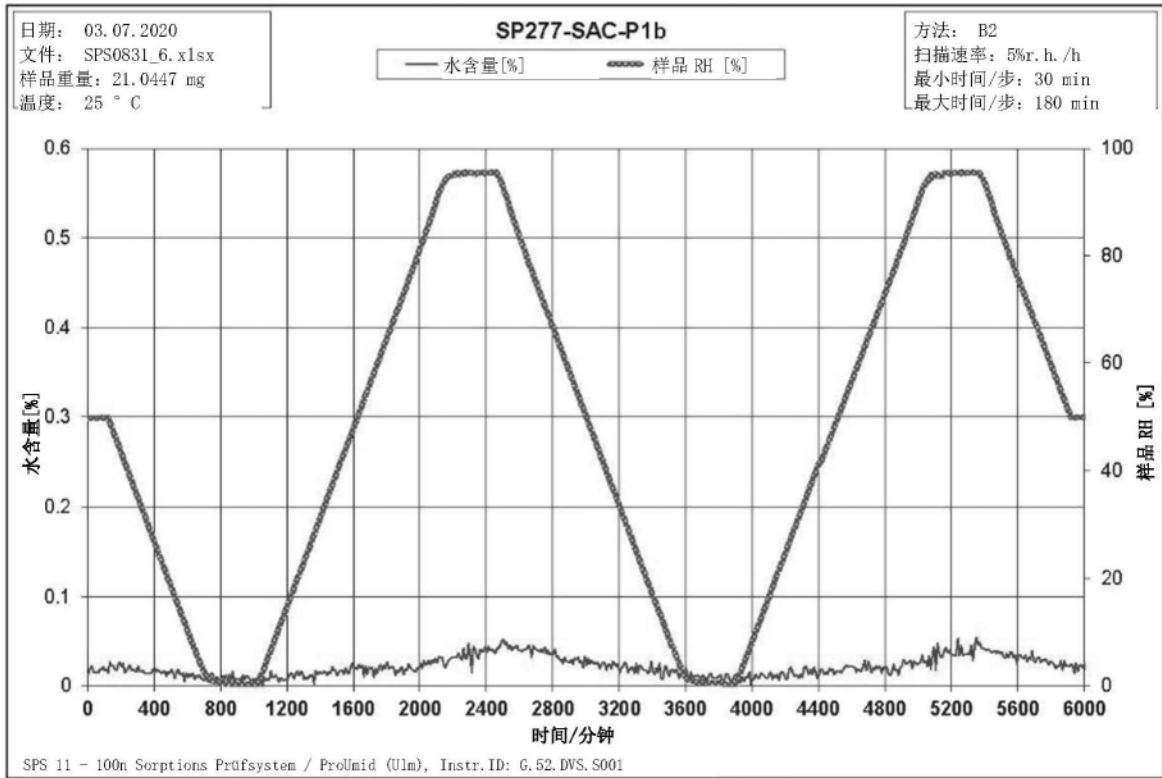


图18

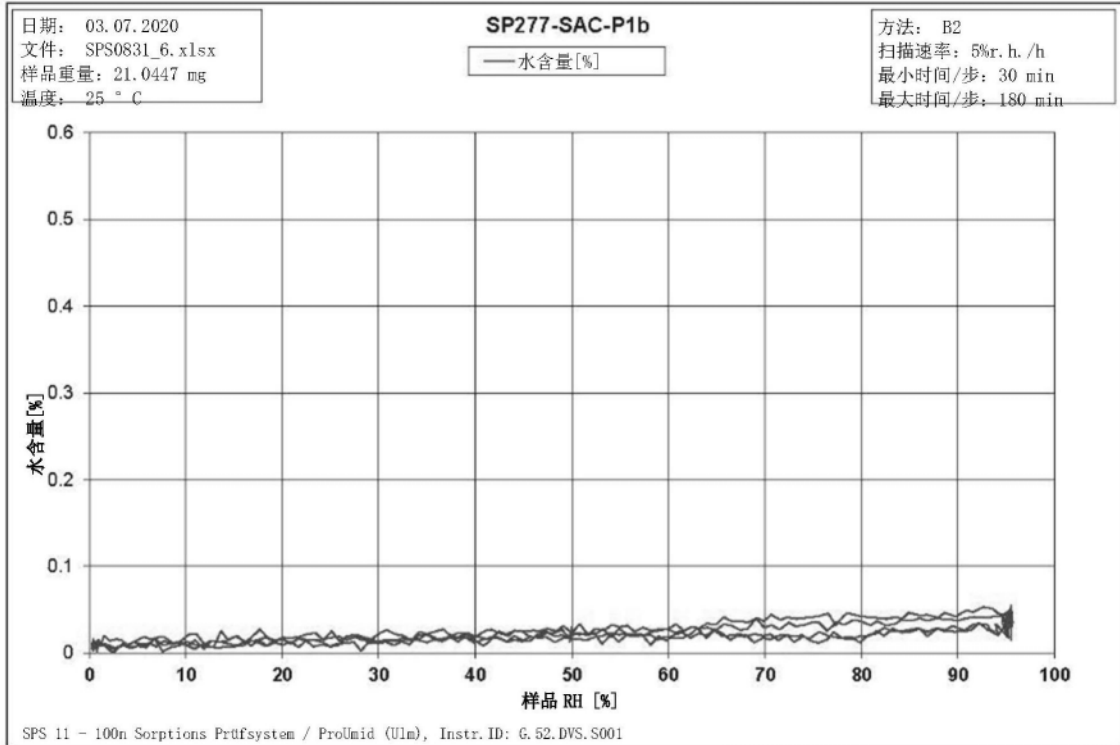


图19

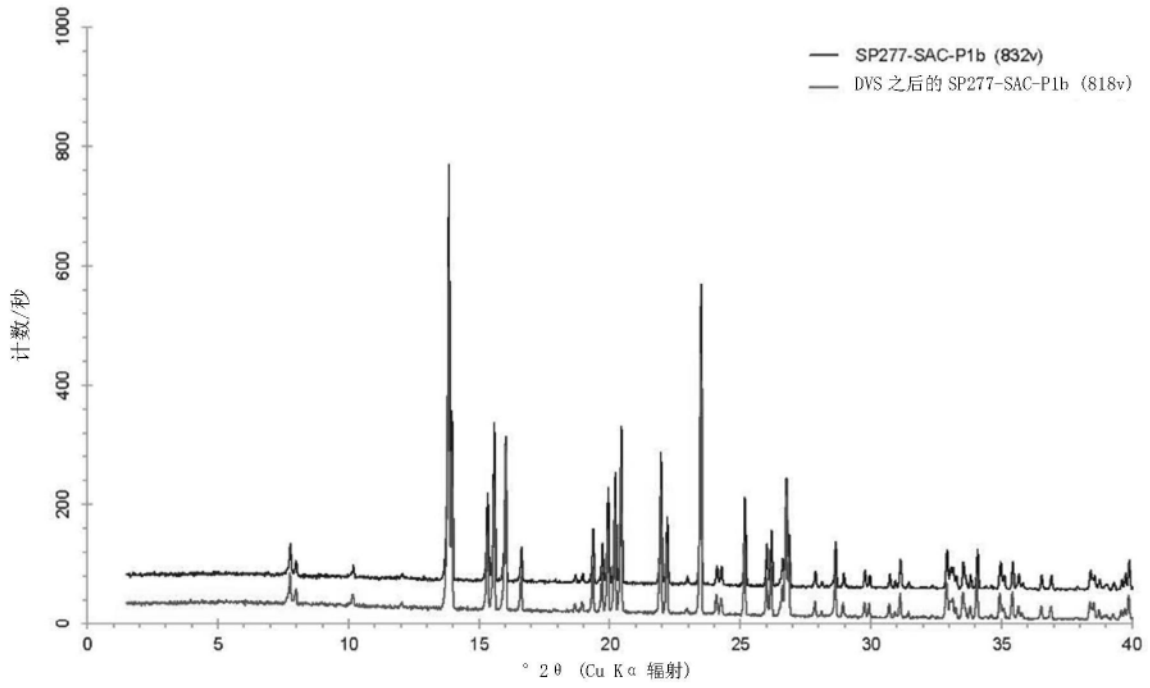


图20

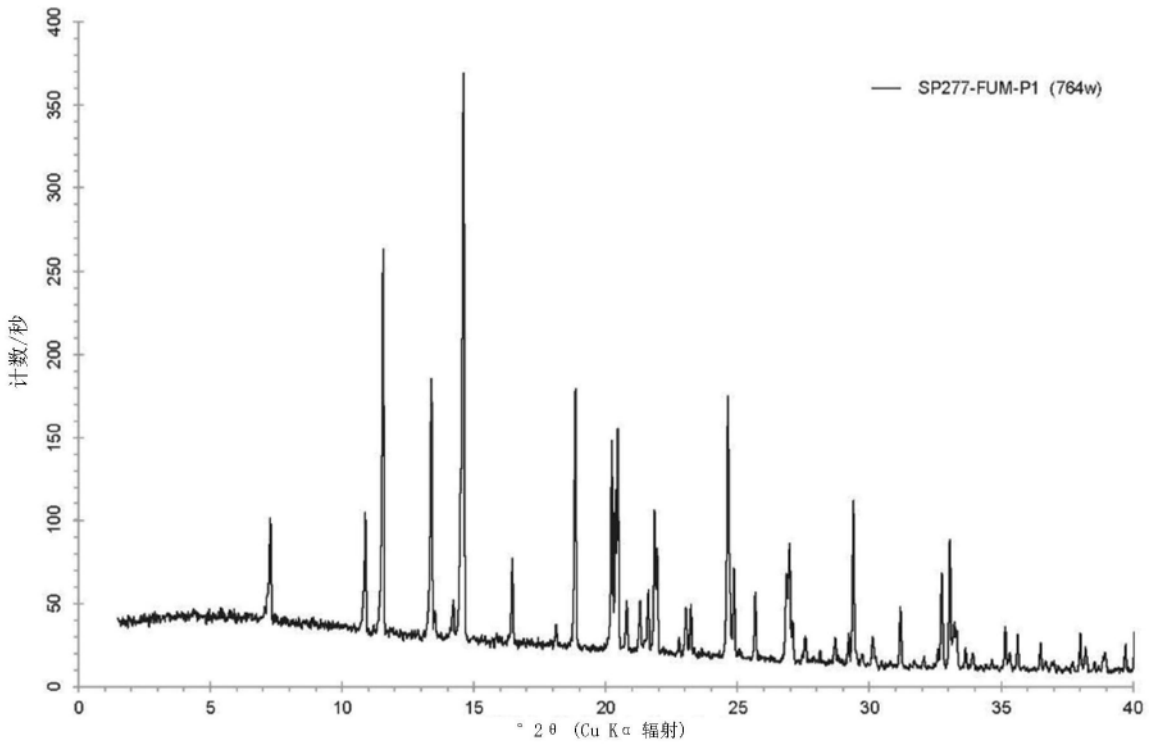


图21

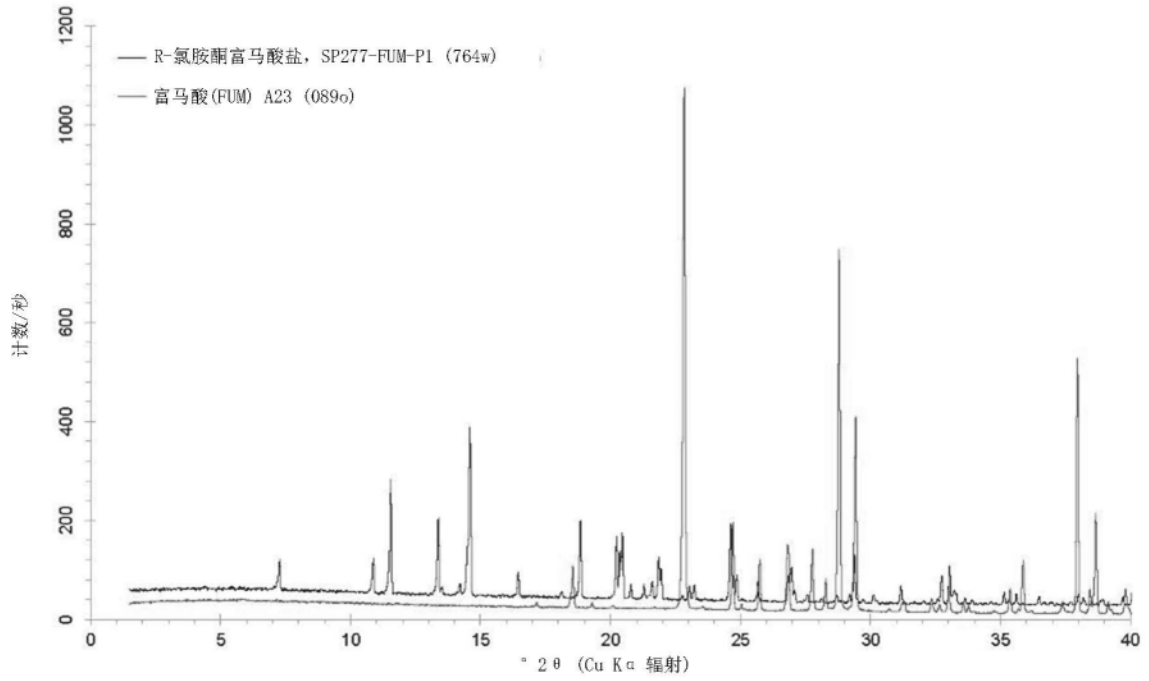


图22

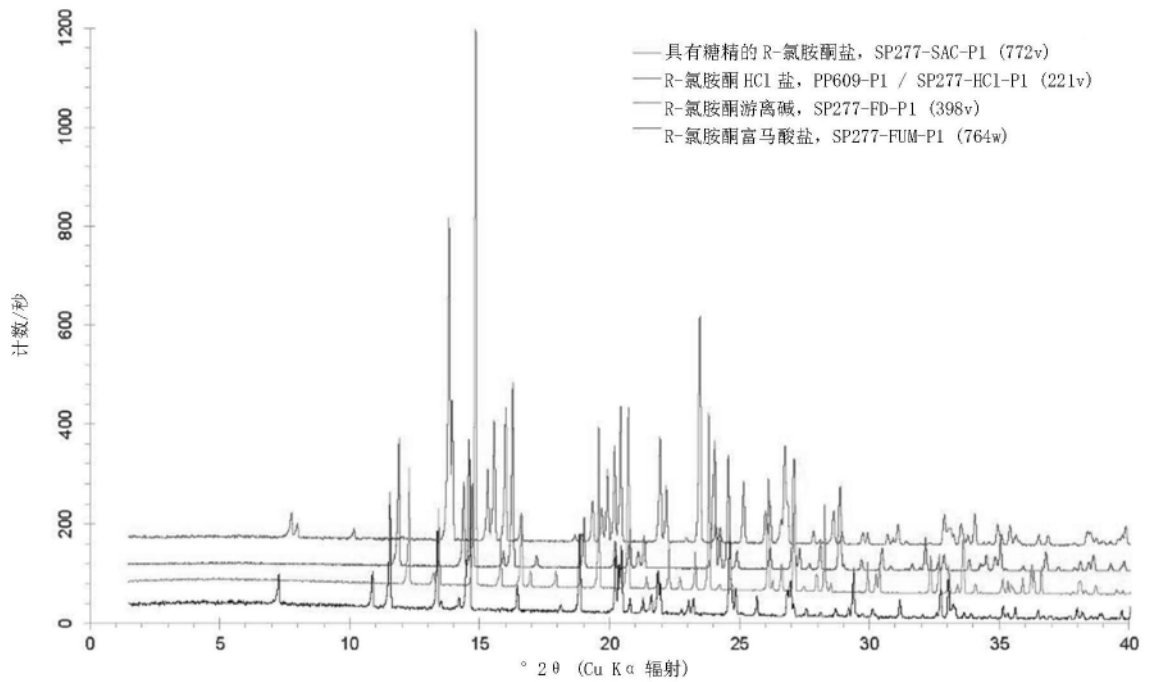


图23

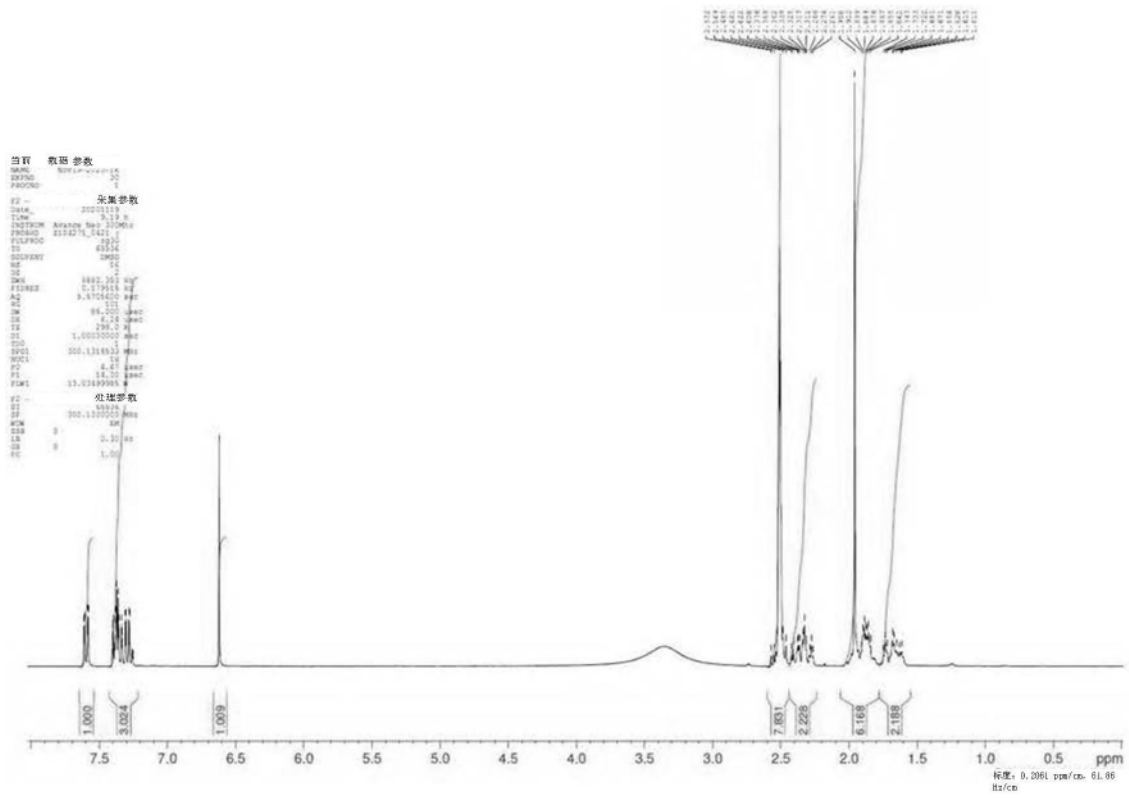


图24

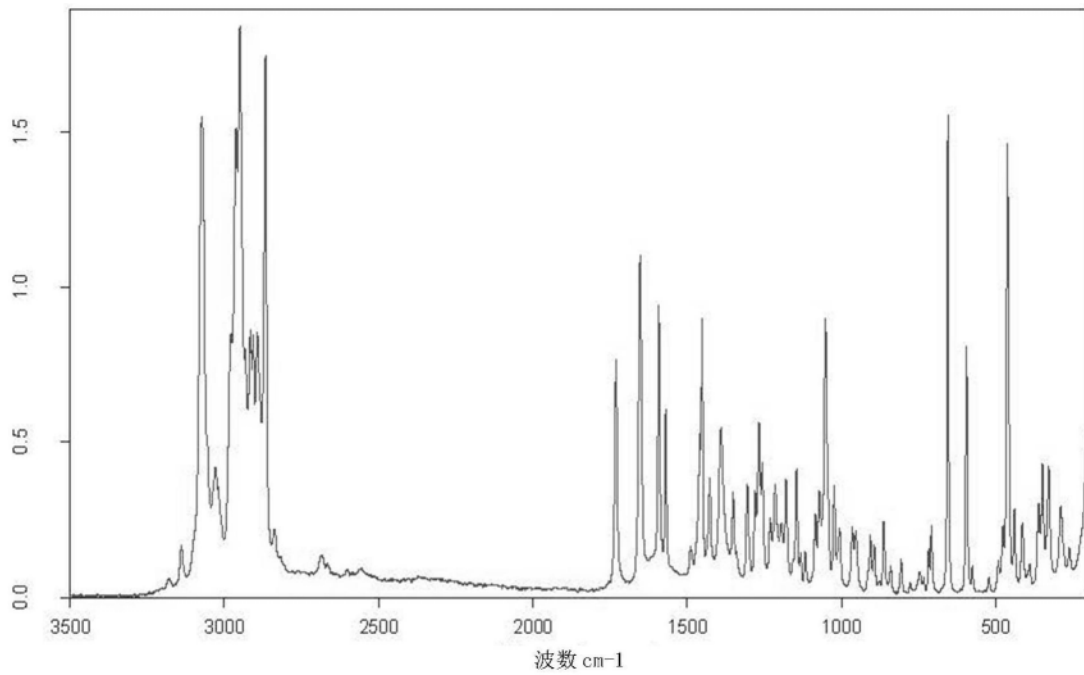


图25

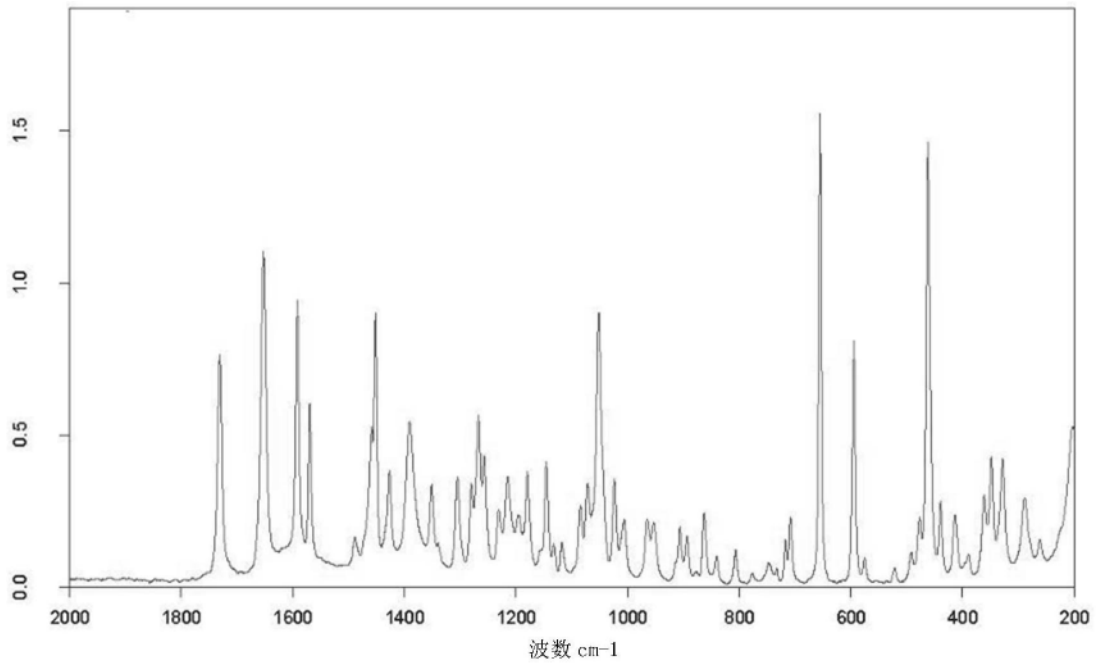


图26

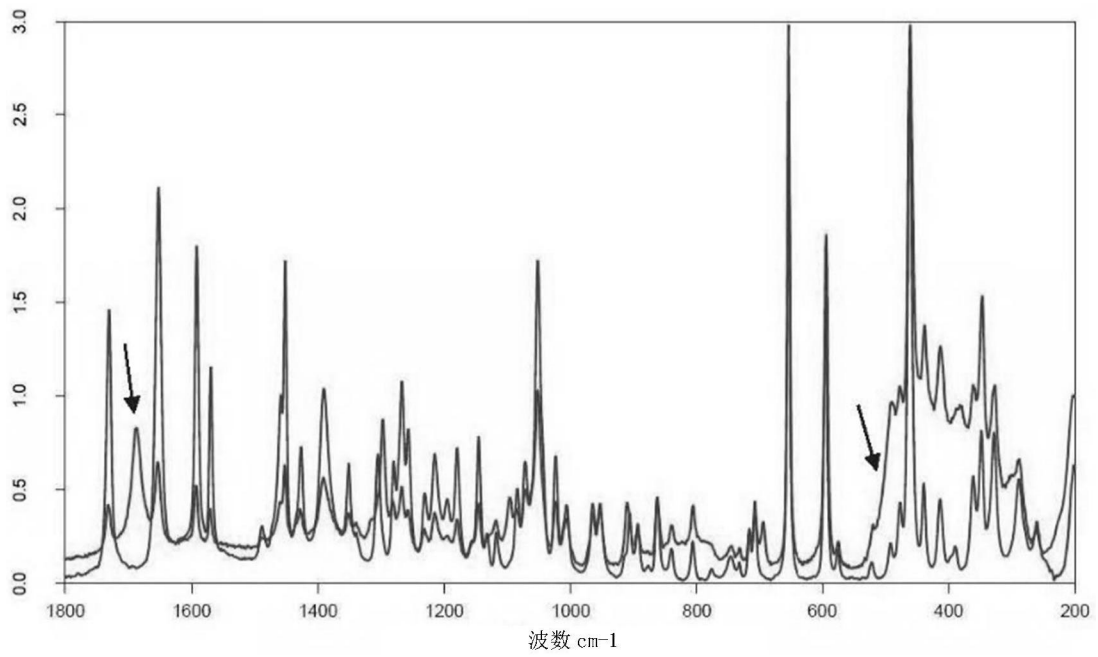


图27

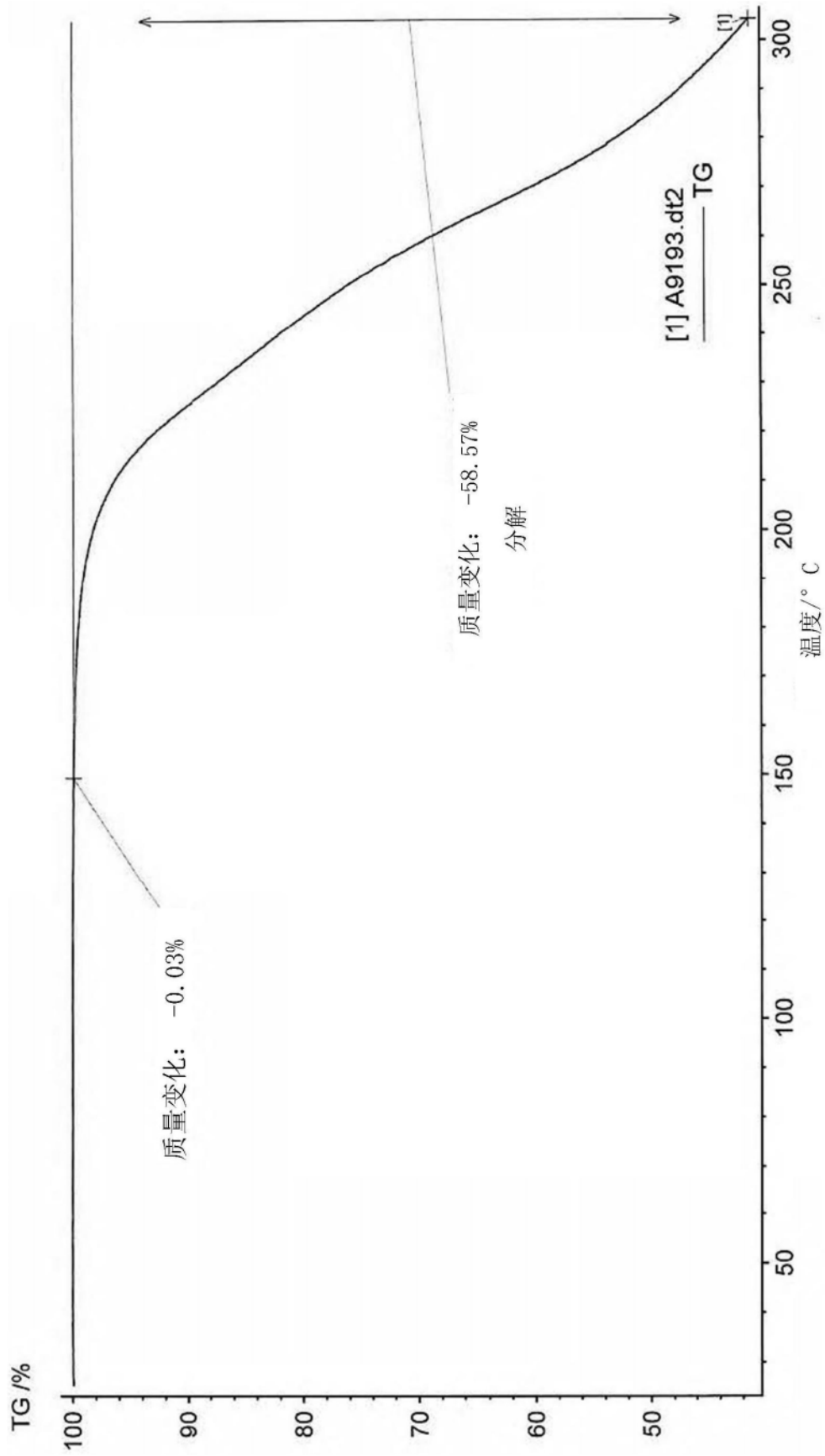


图28A

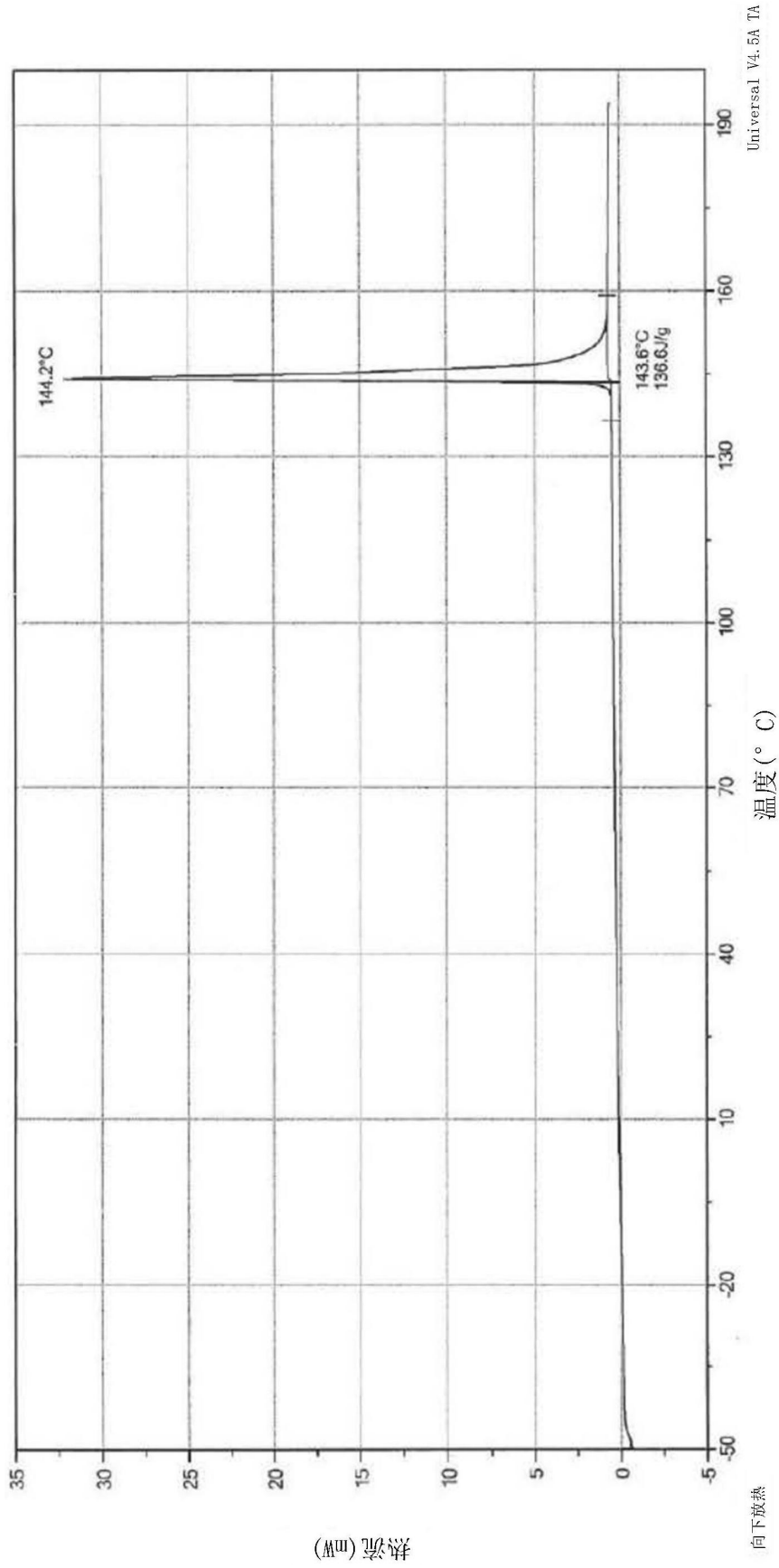


图28B

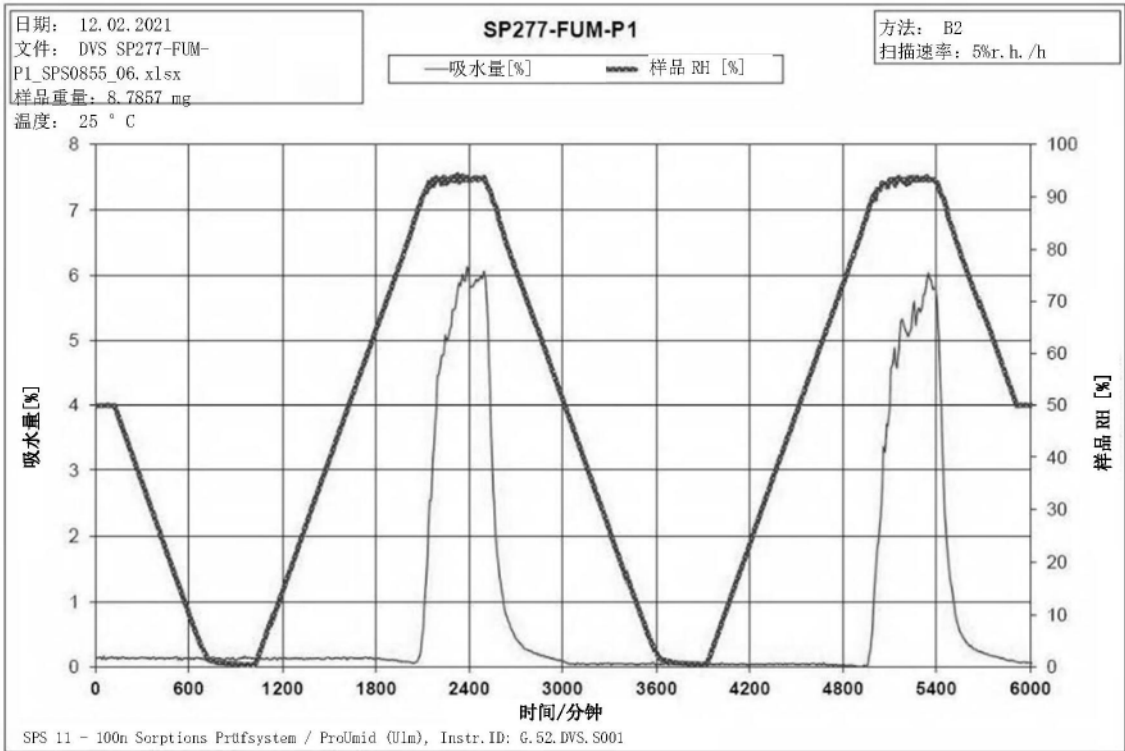


图28C

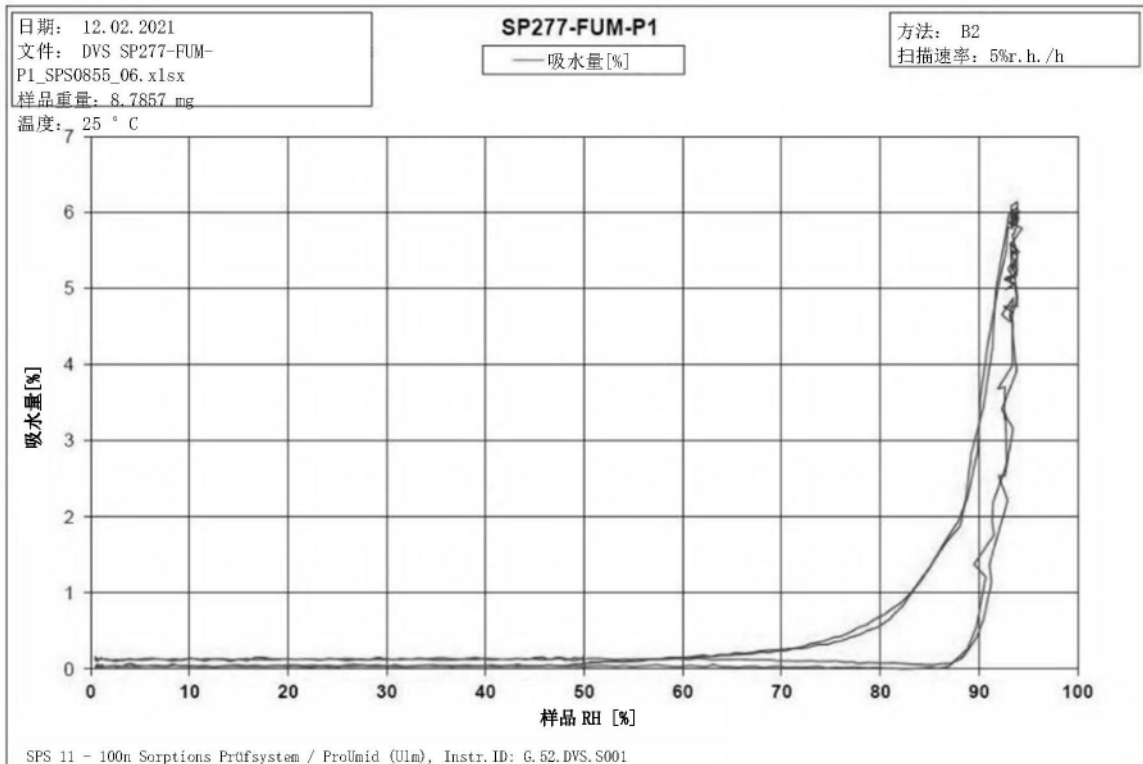


图28D

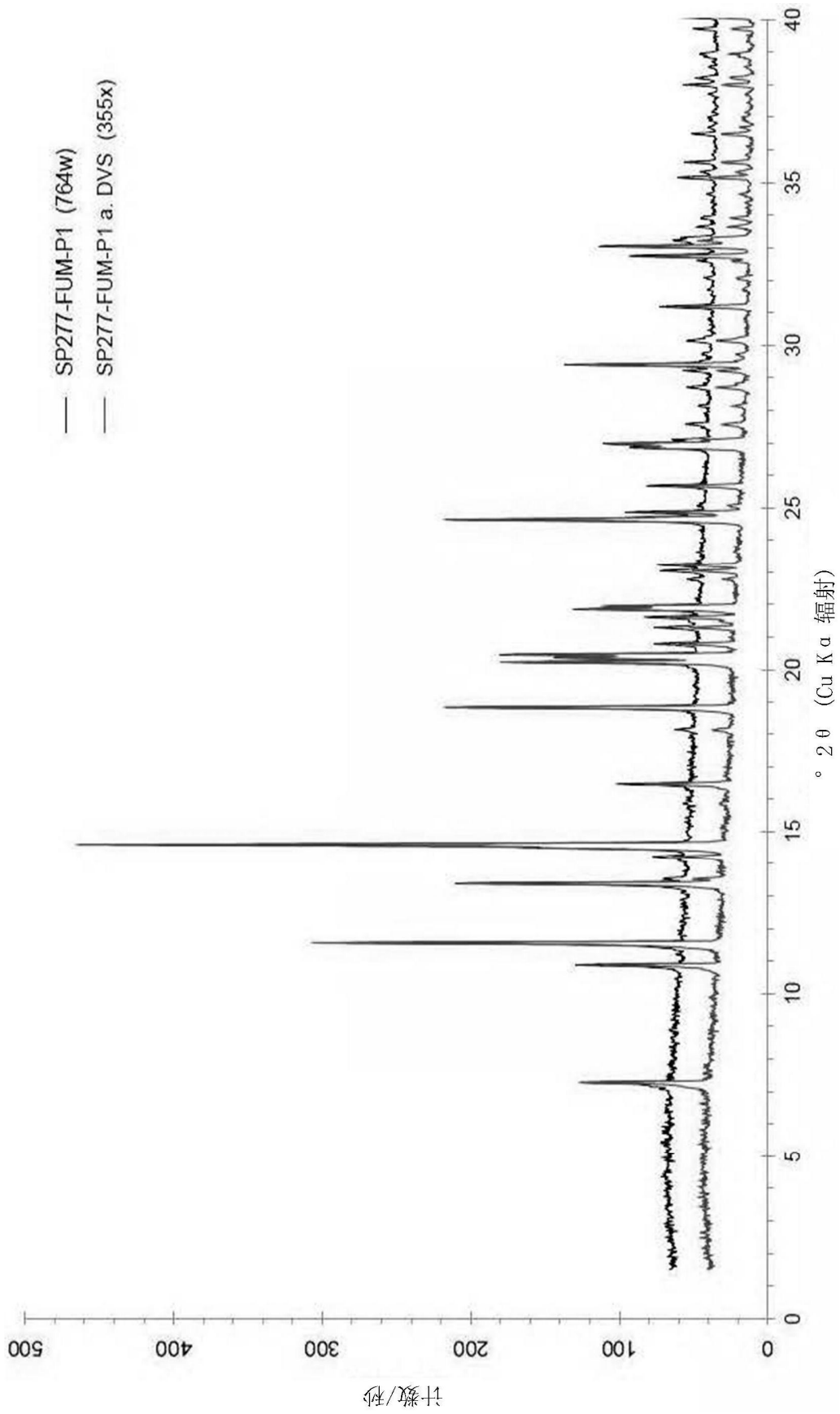


图28E

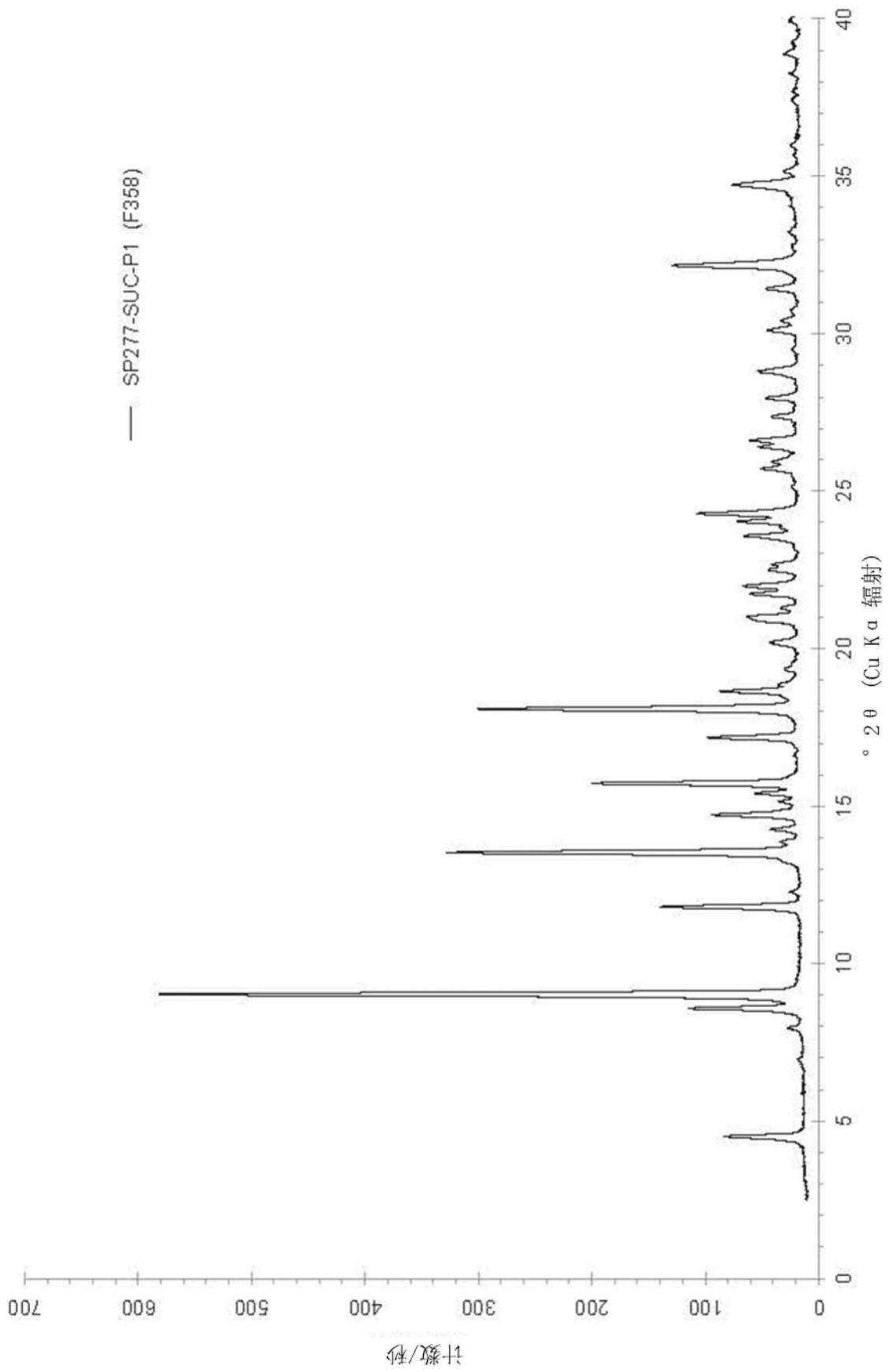


图29

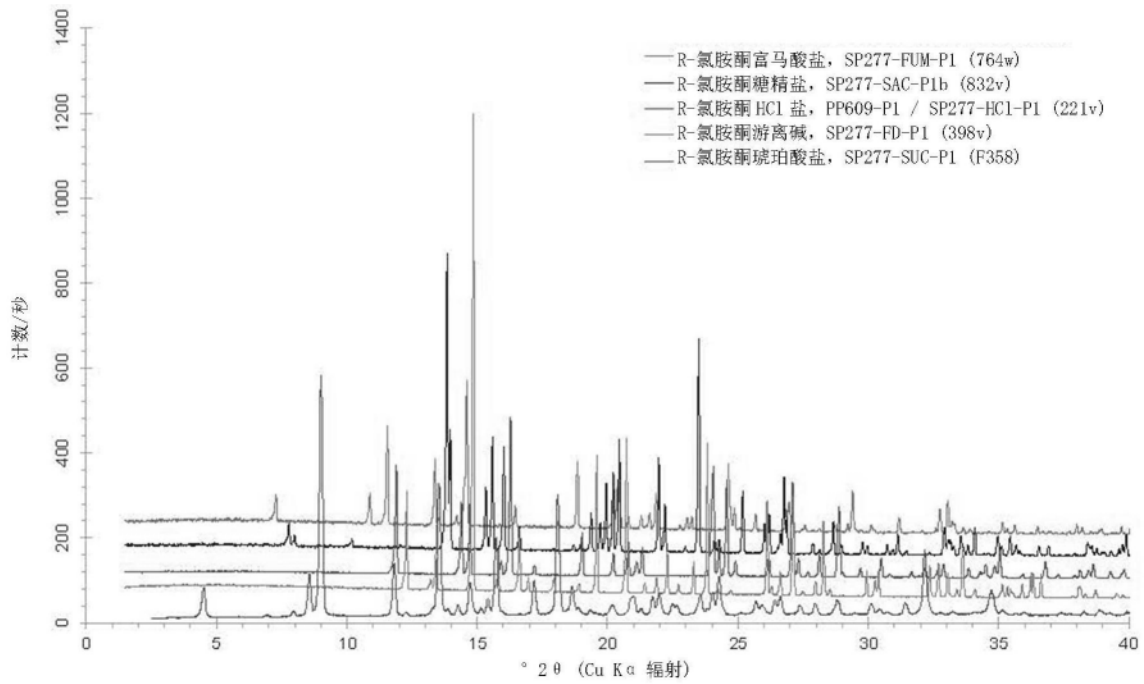


图30

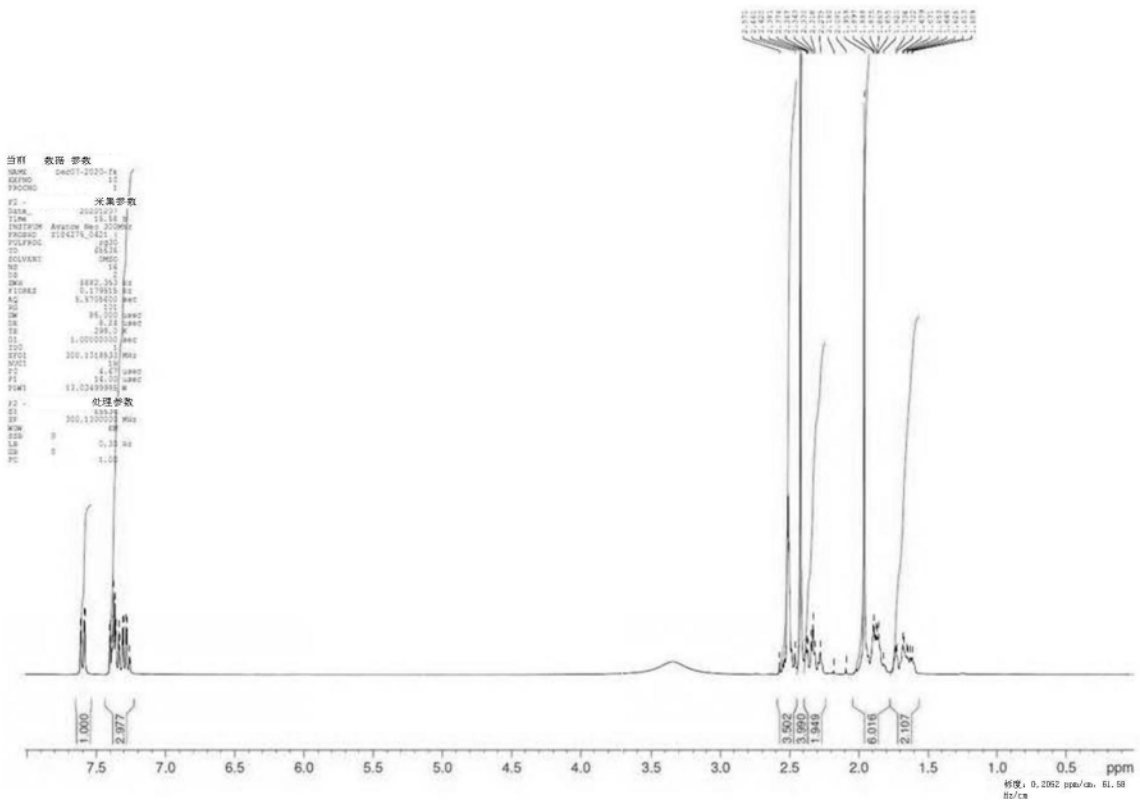


图31

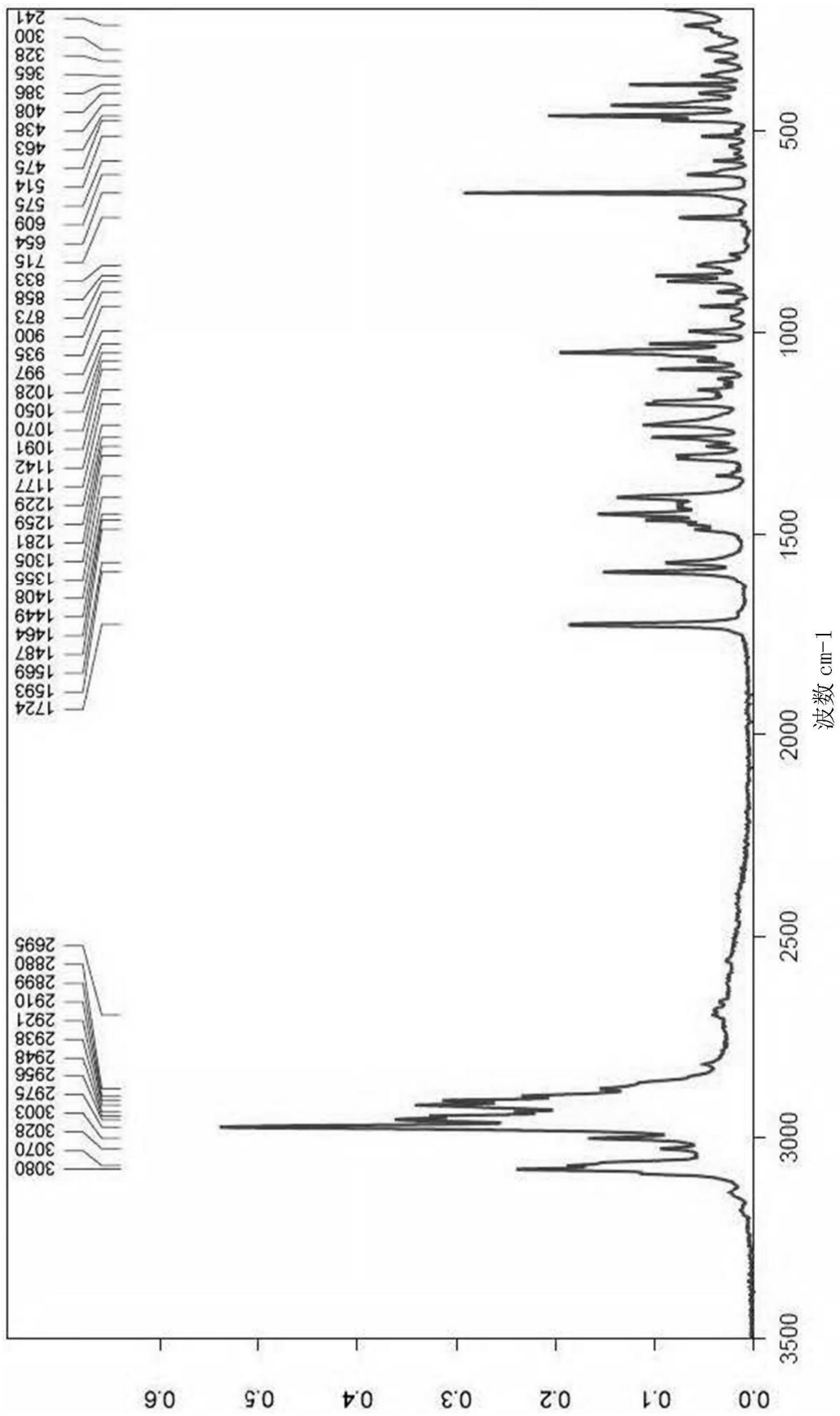


图32

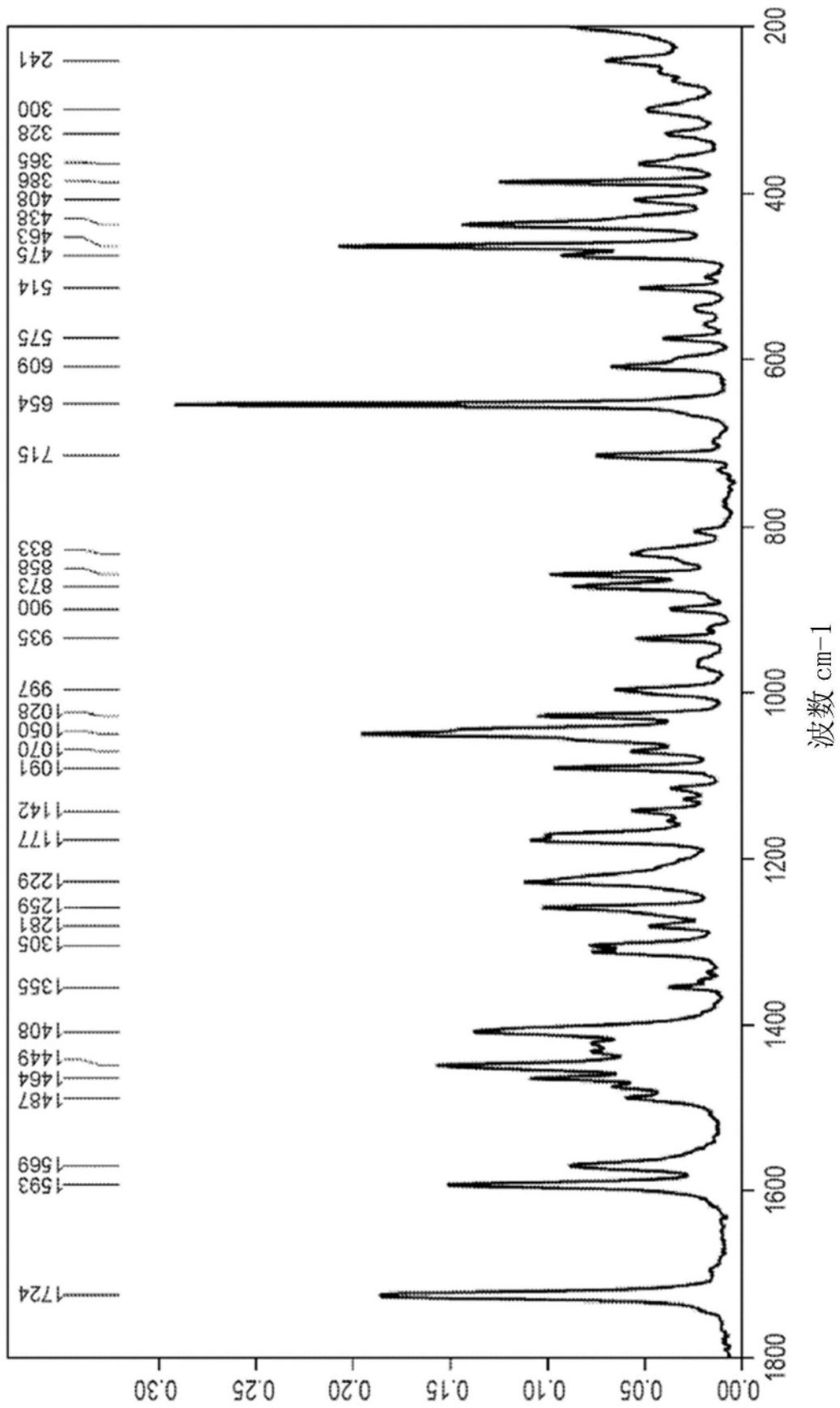


图33

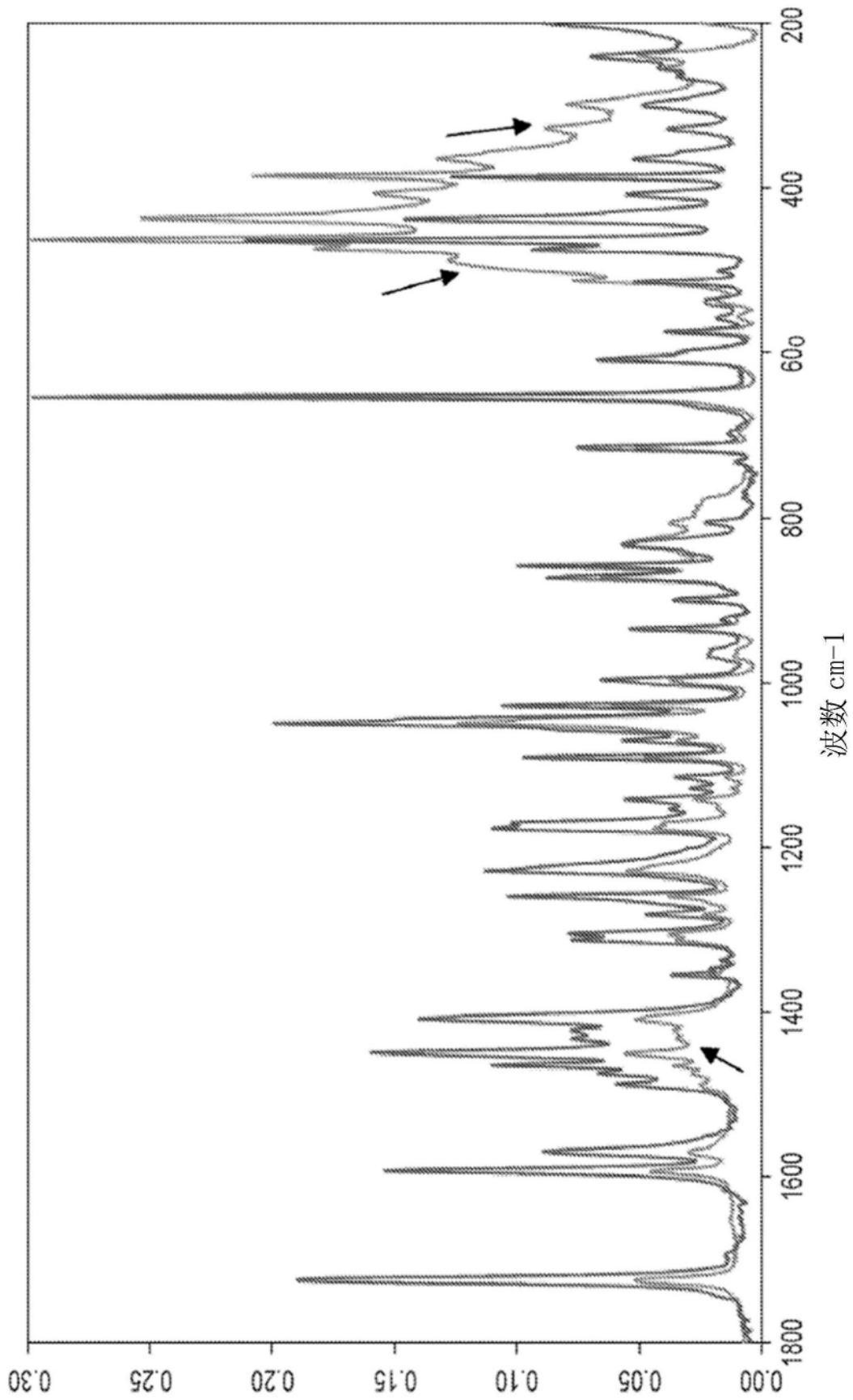


图34

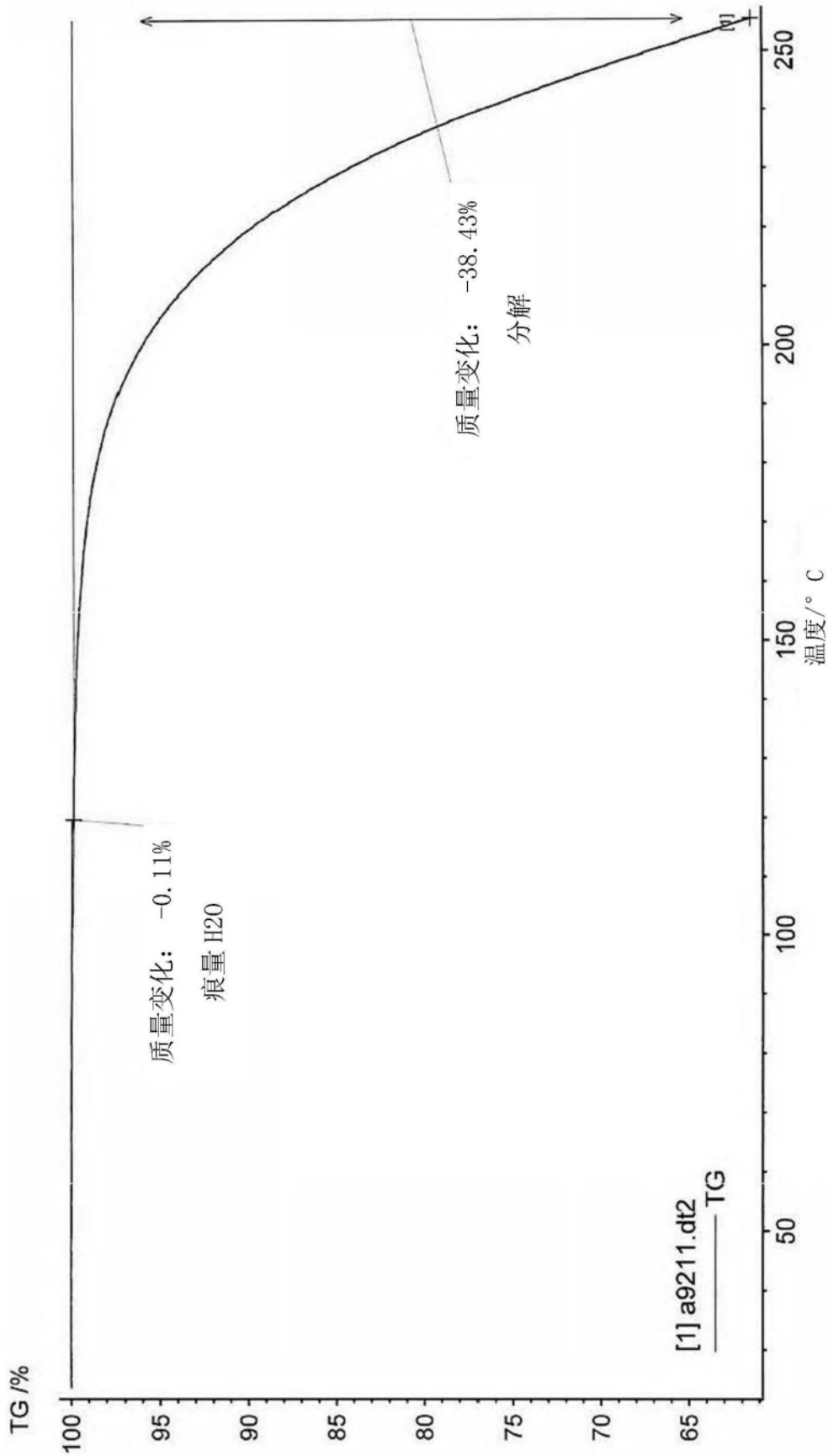


图35

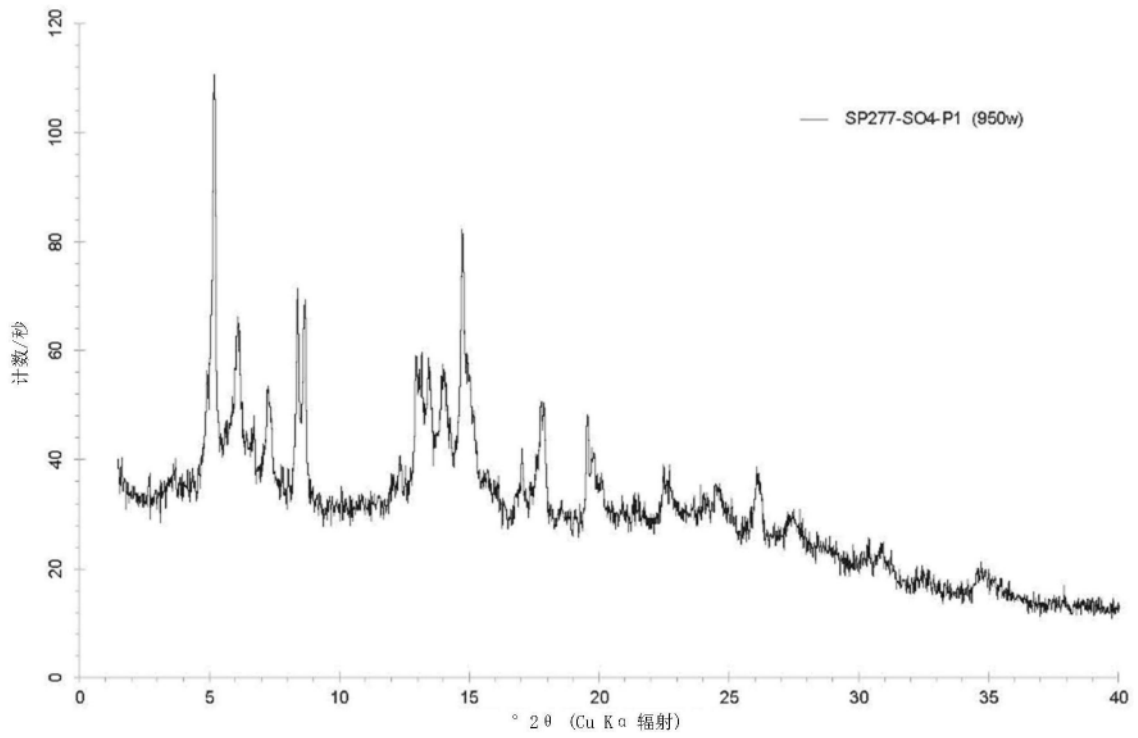


图36

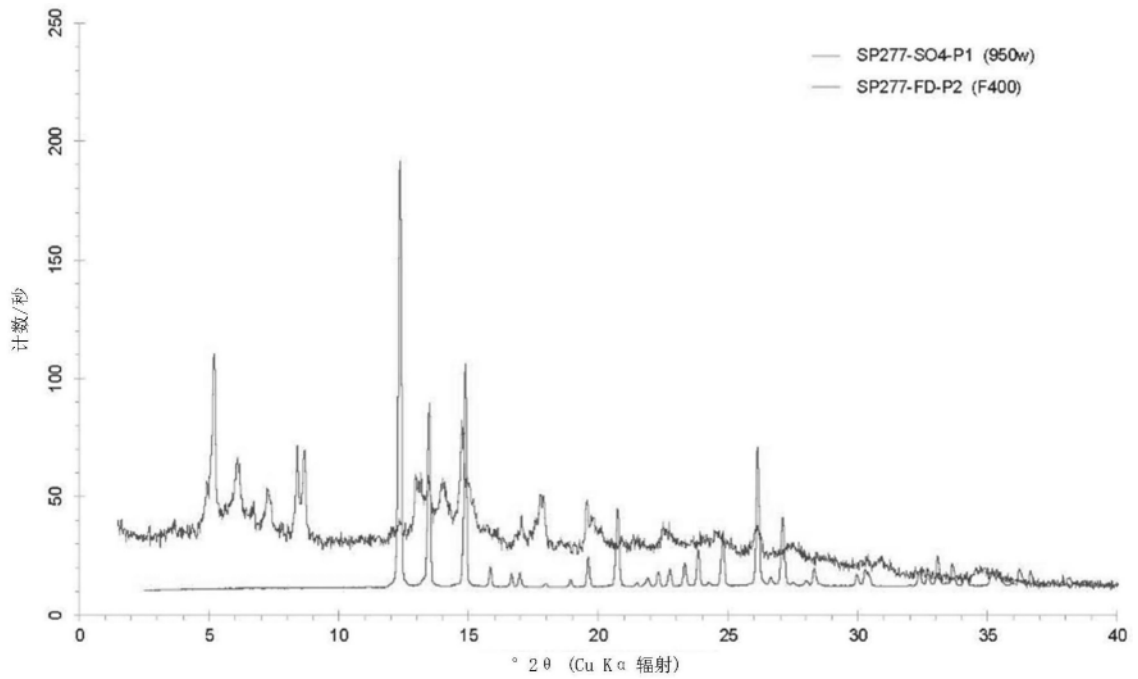


图37

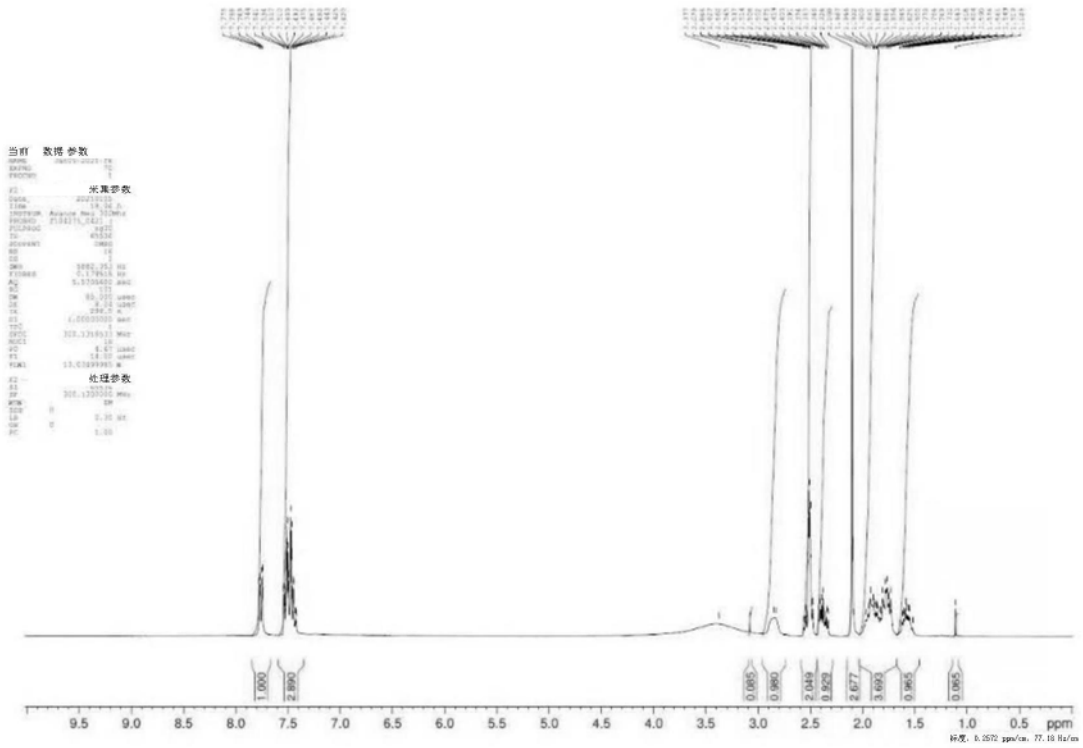


图38

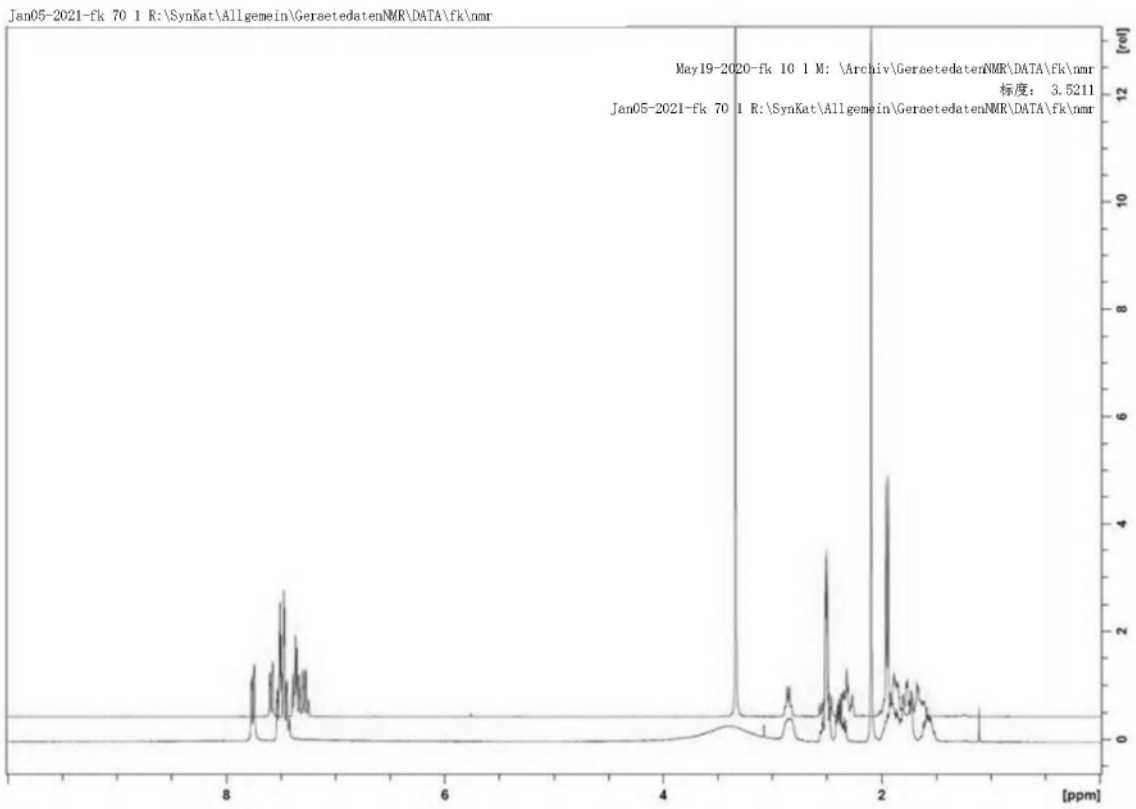


图39

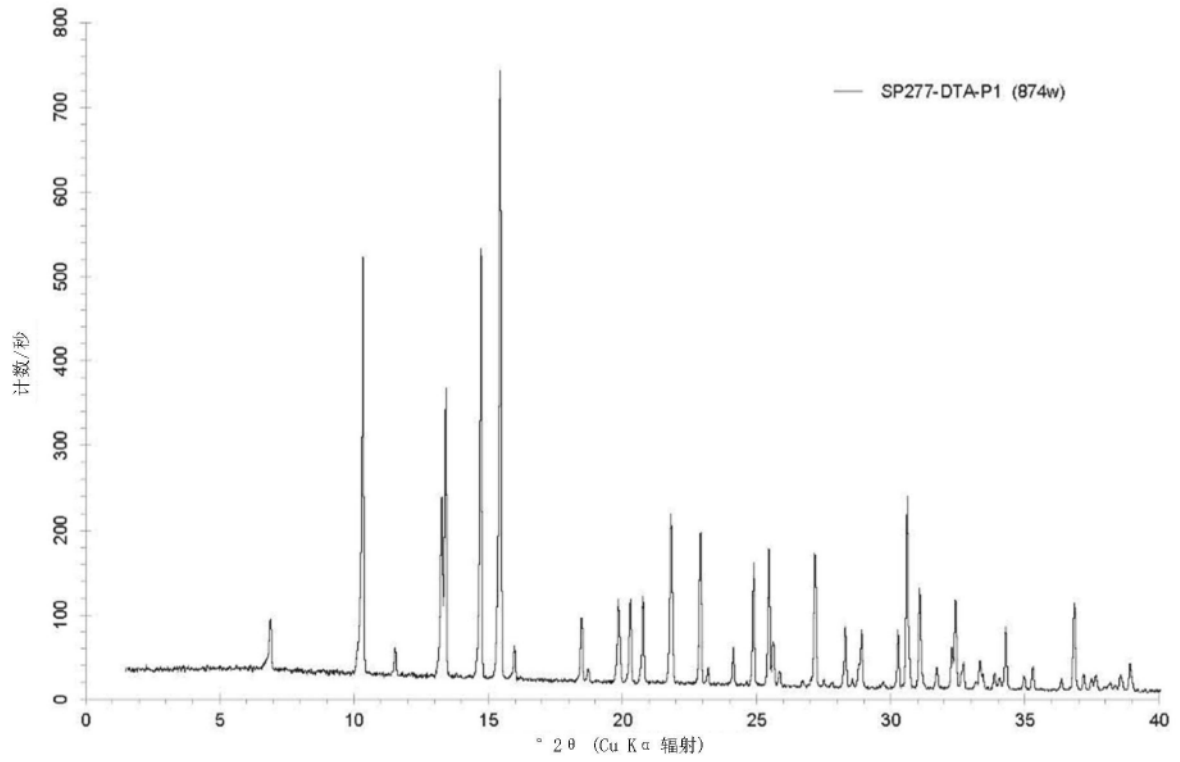


图40

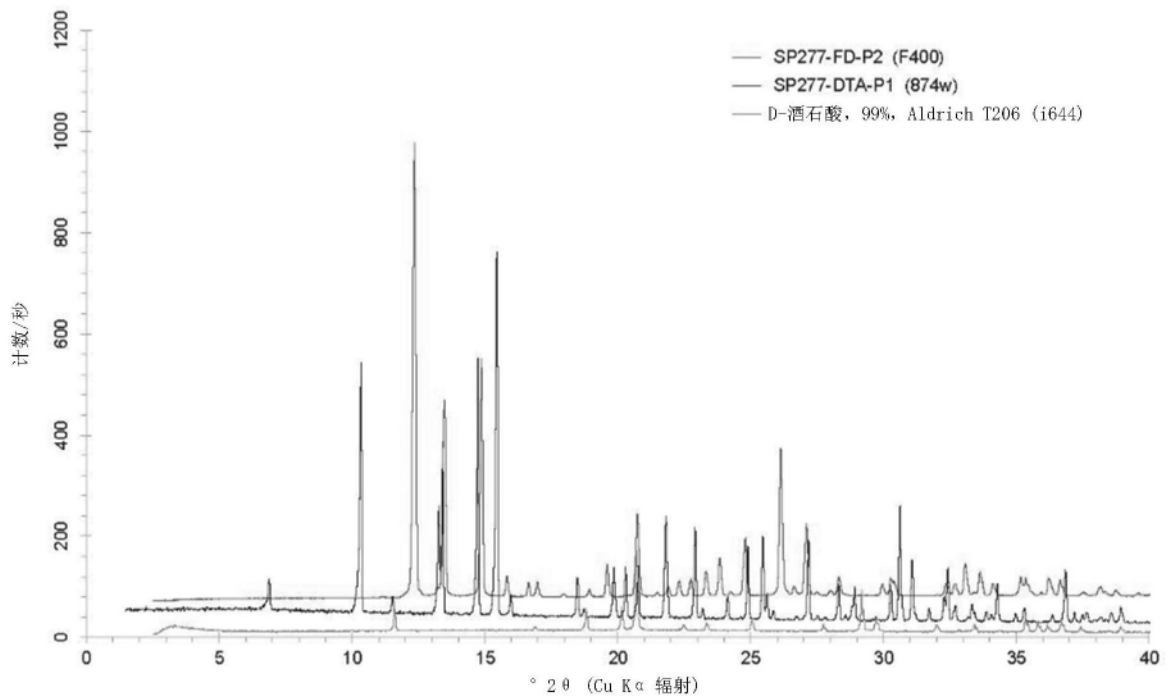


图41

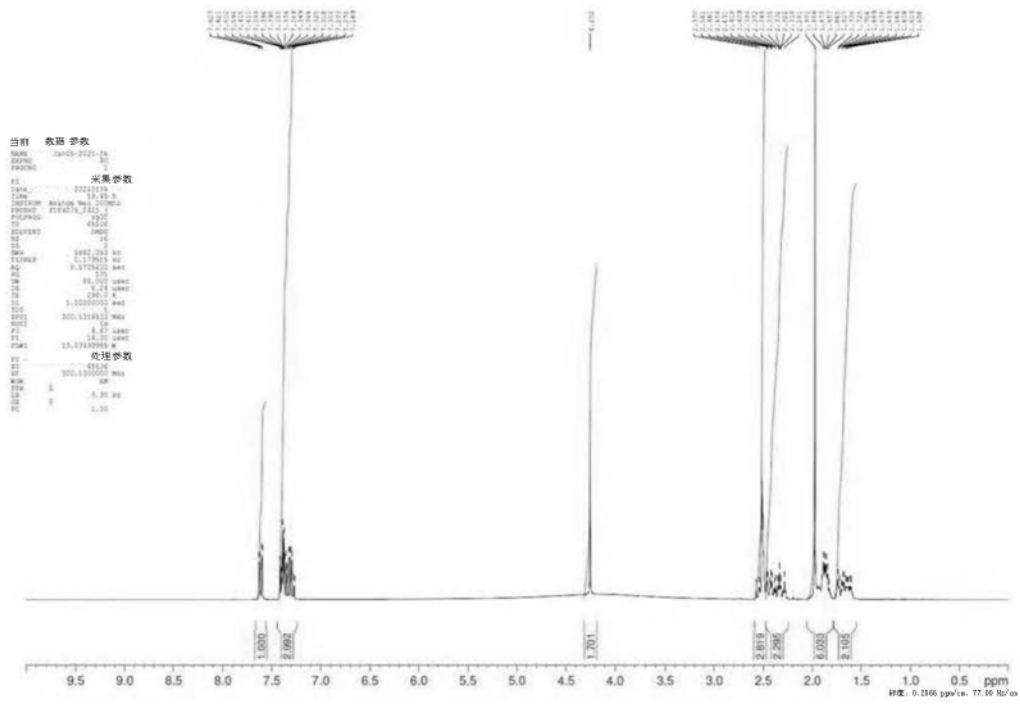


图42

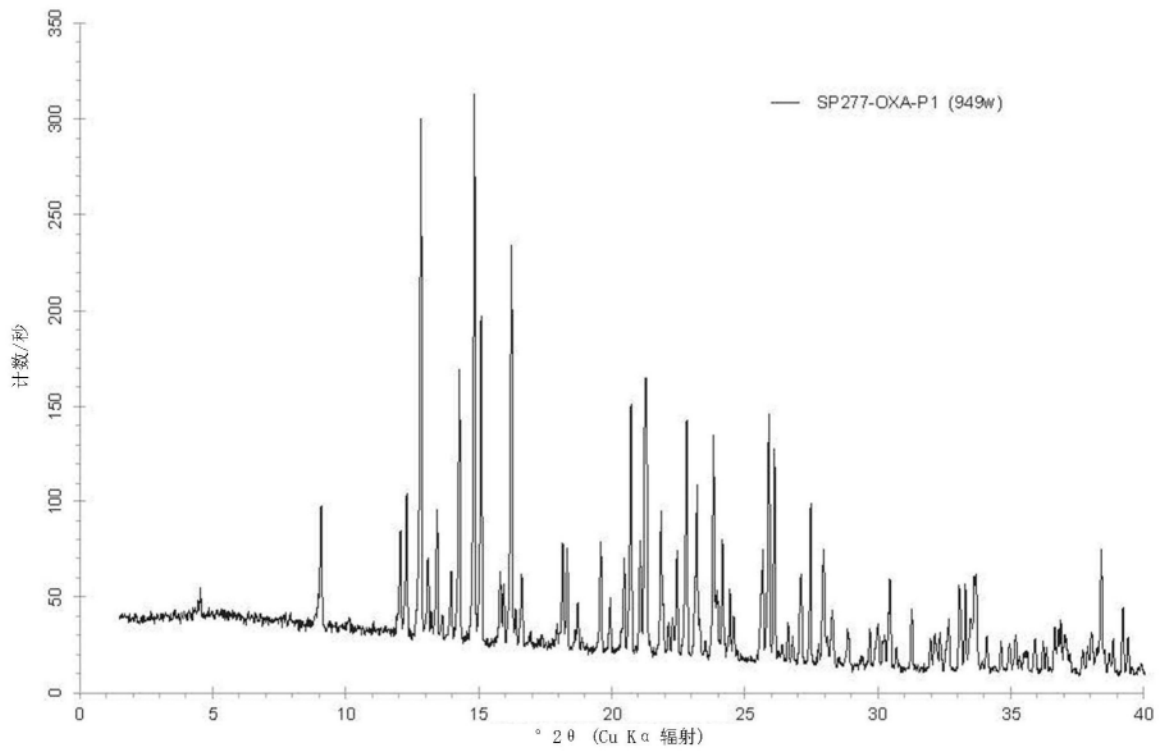


图43

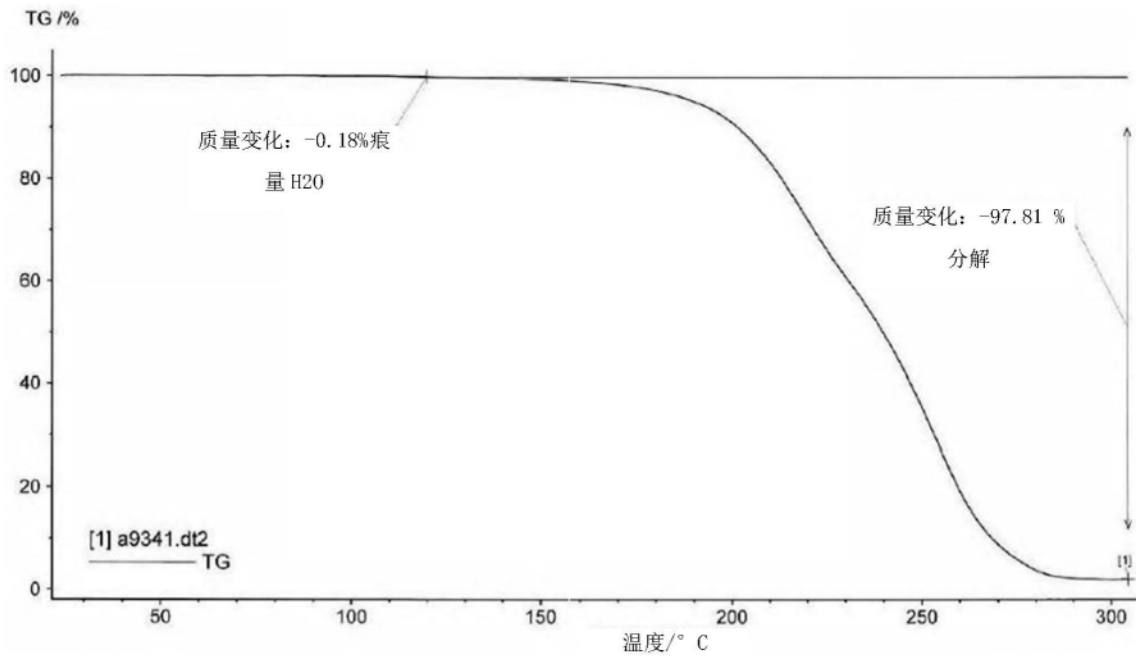


图45B

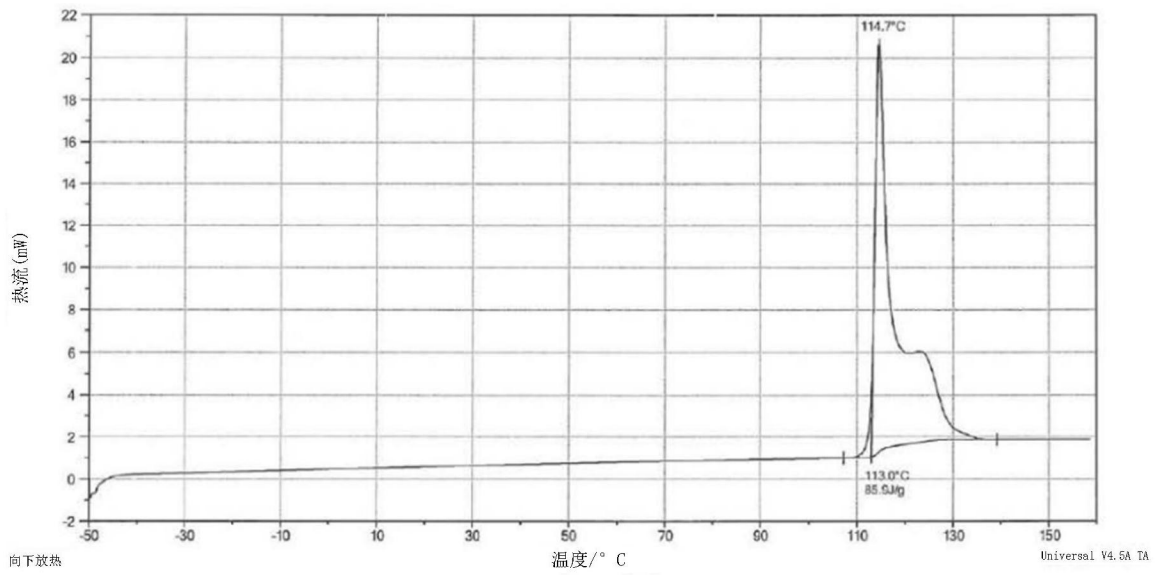


图45C

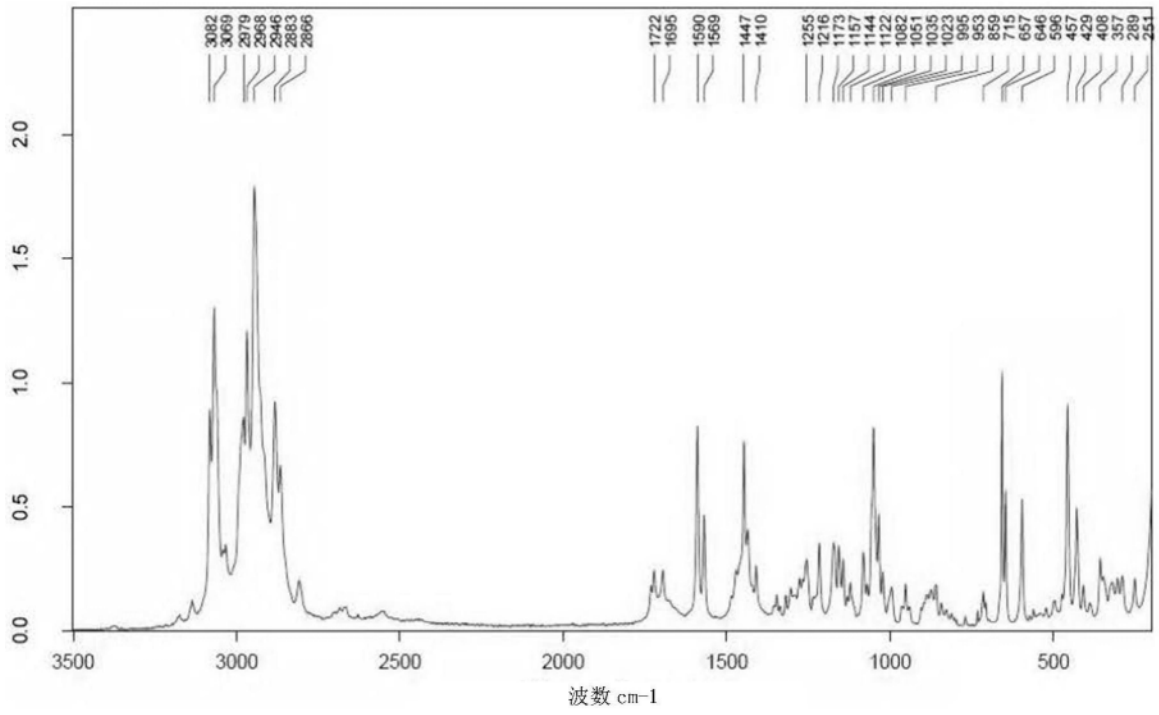


图45D

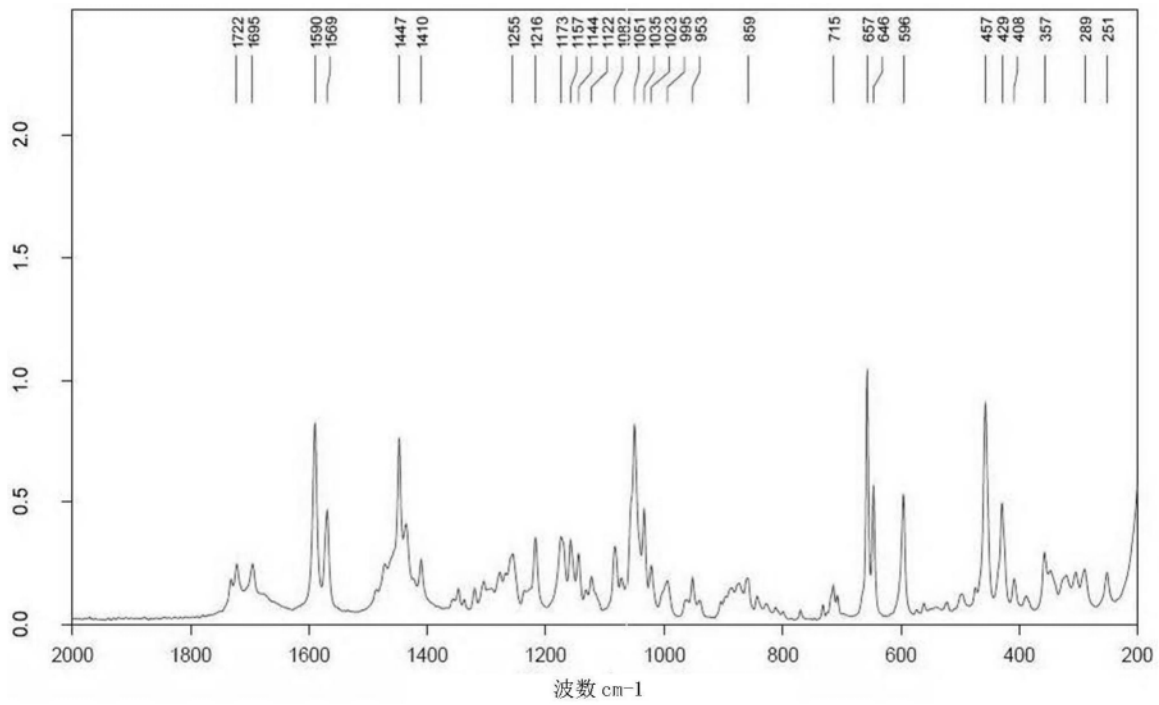


图45E

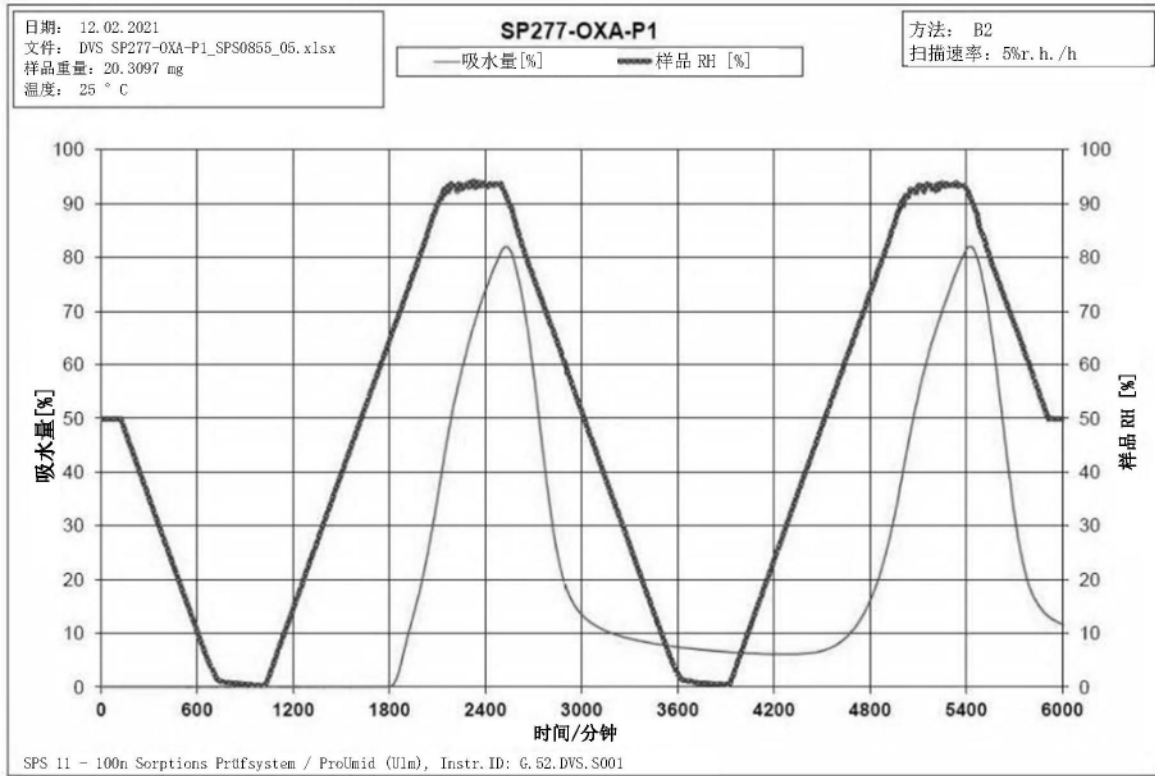


图45F

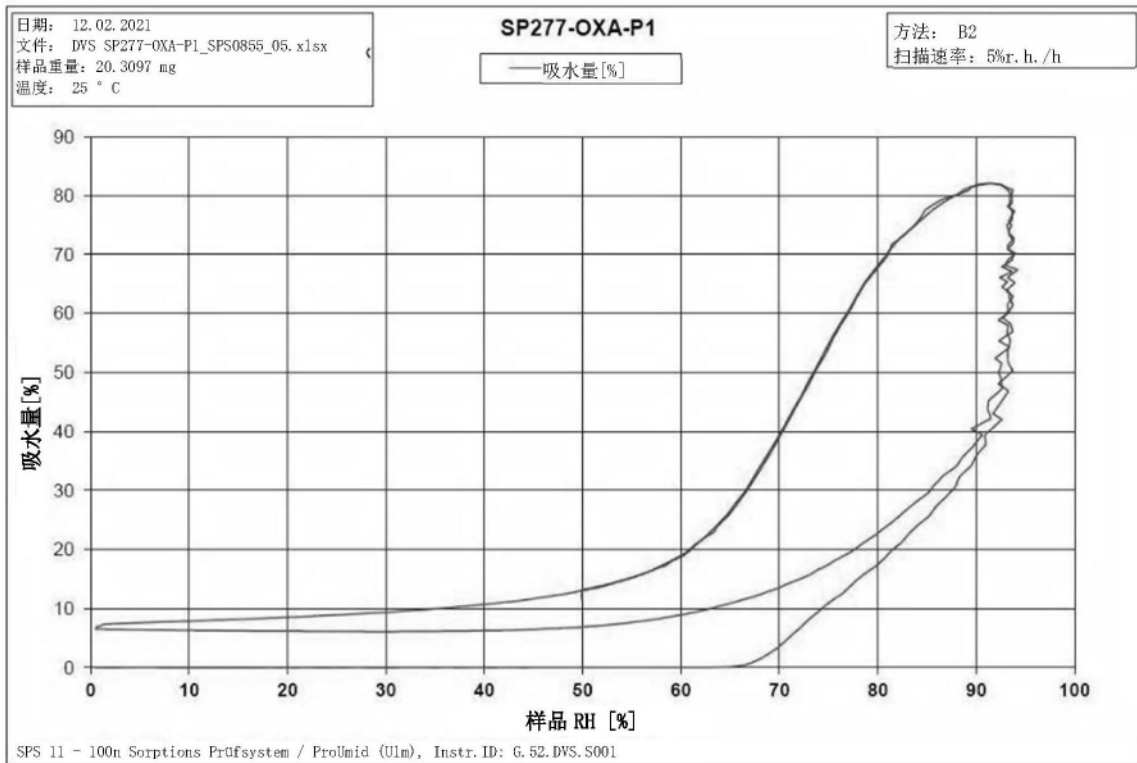


图45G

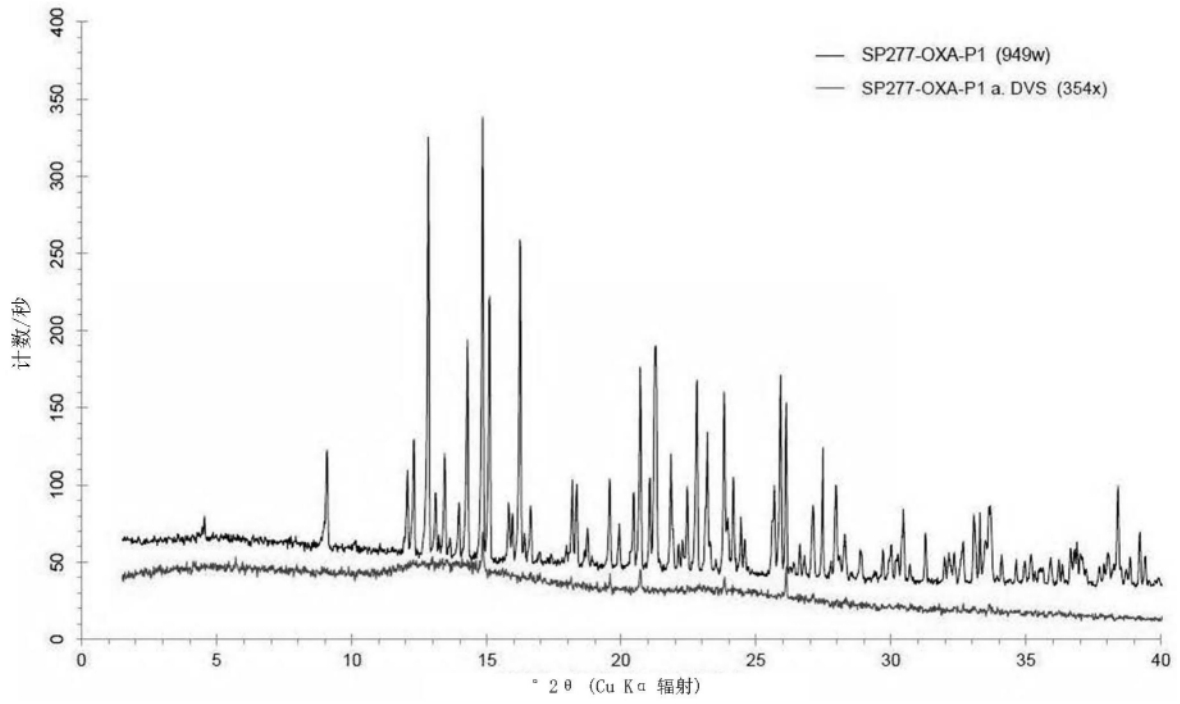


图45H

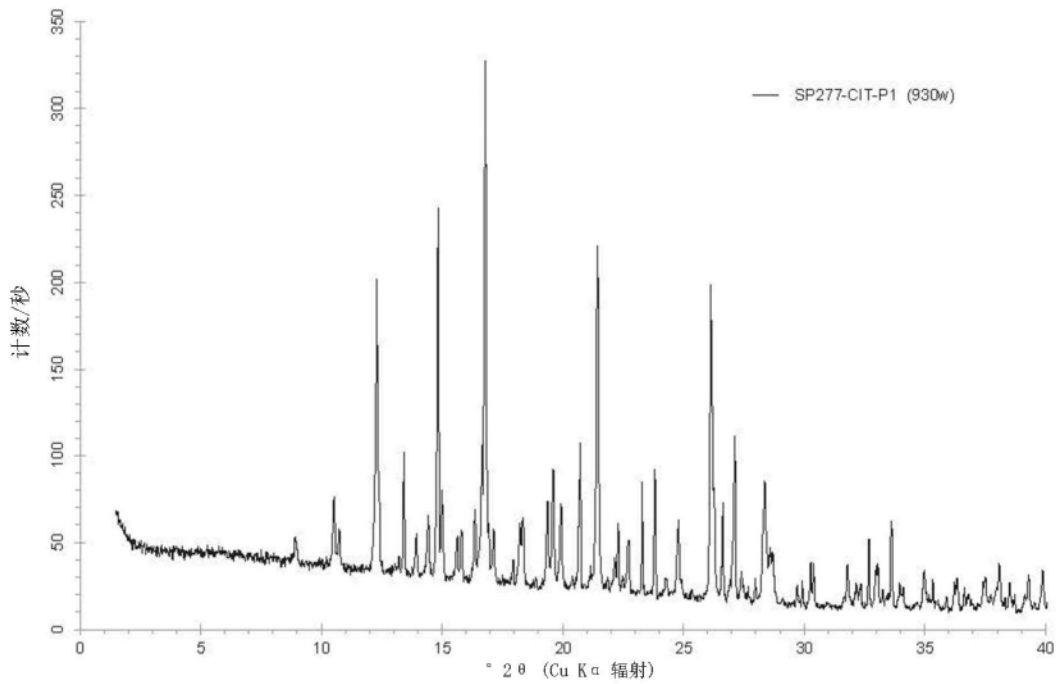


图46

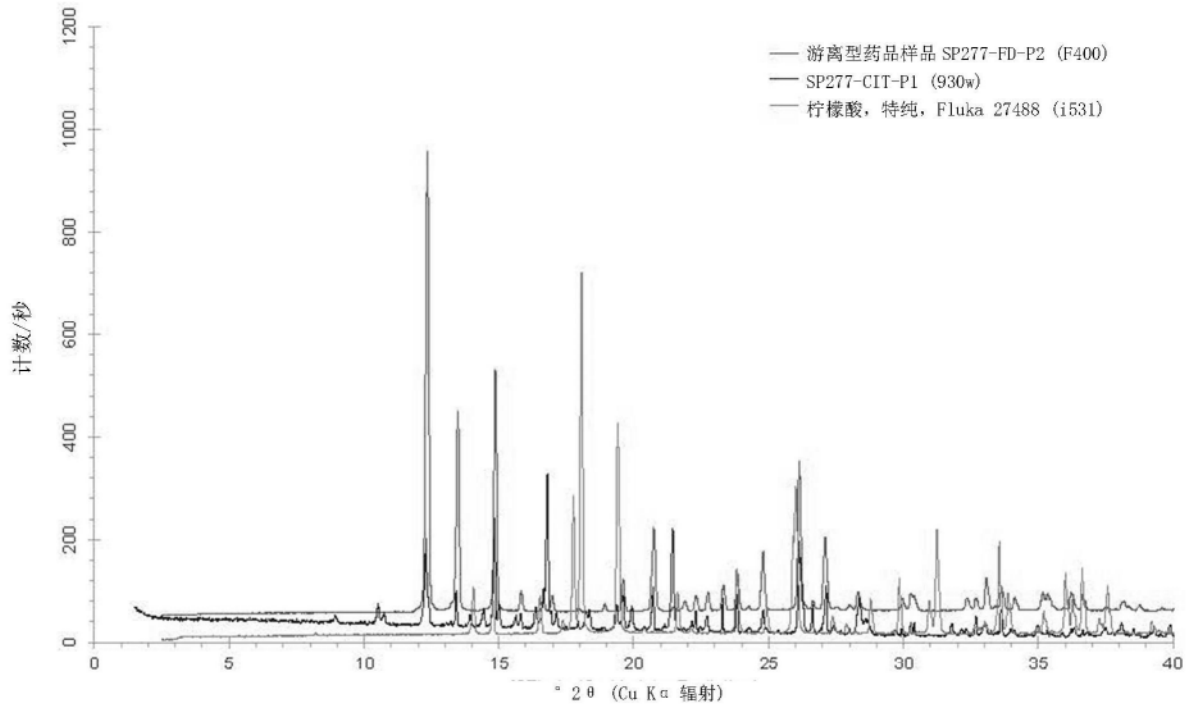


图47

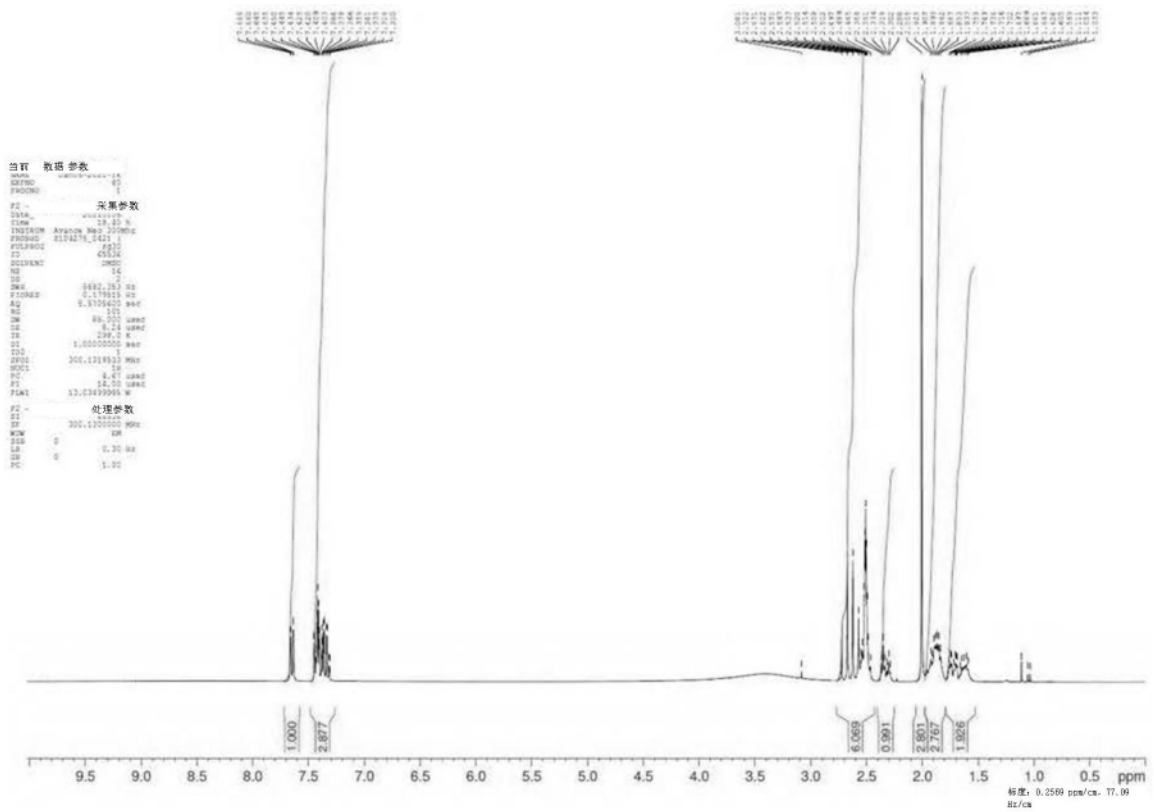


图48

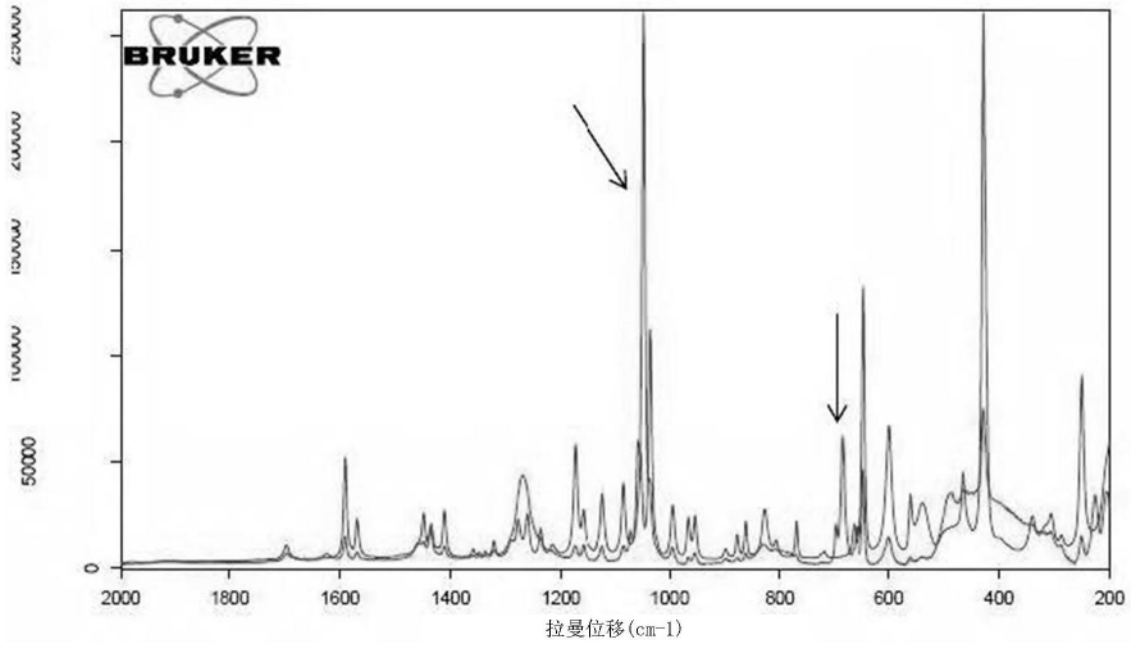


图49

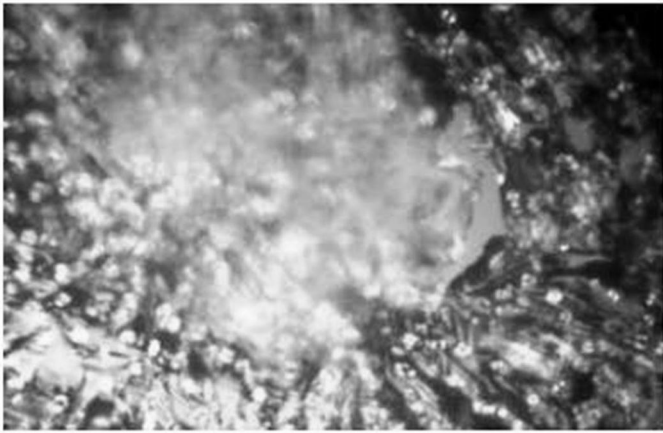
盐 ADI	代码	孔数 C1c	
----------	----	--------	---

图50A

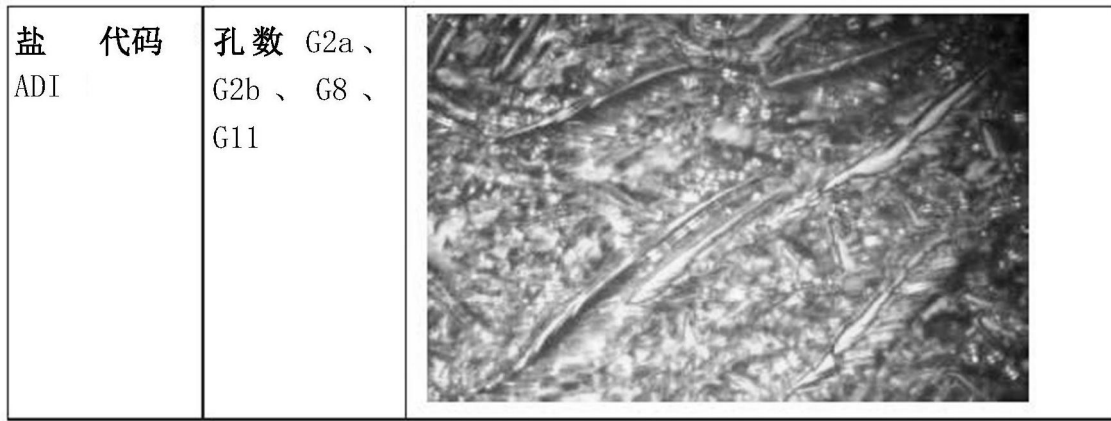


图50B

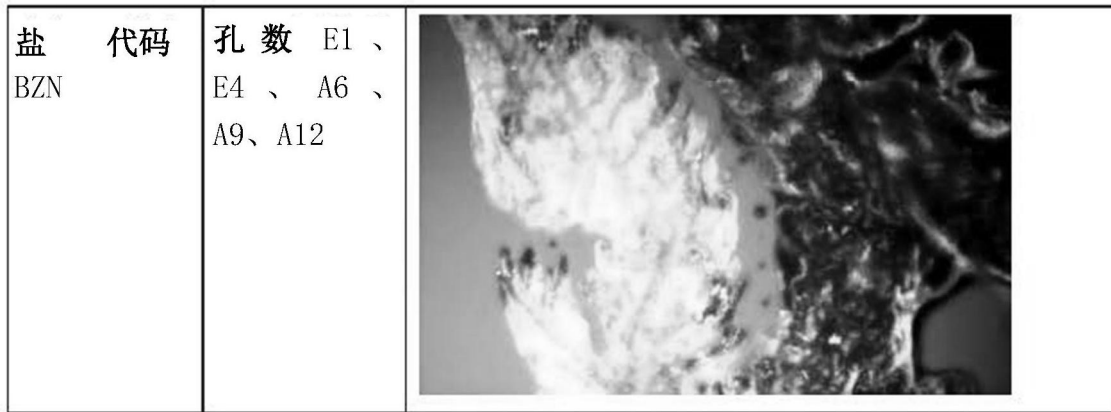


图50C

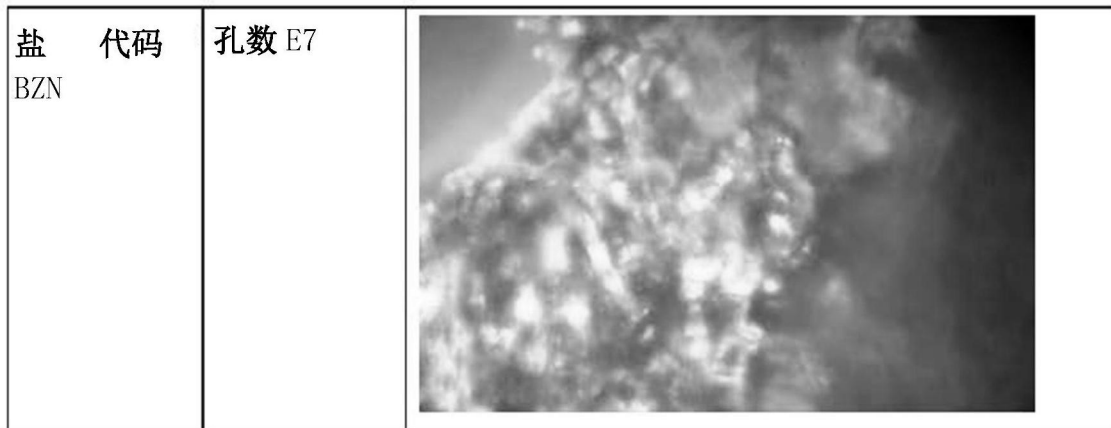


图50D

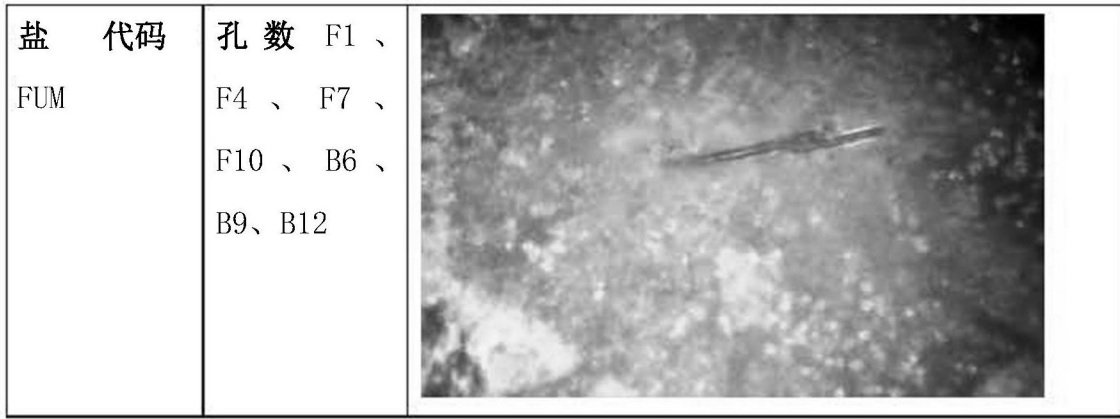


图50E

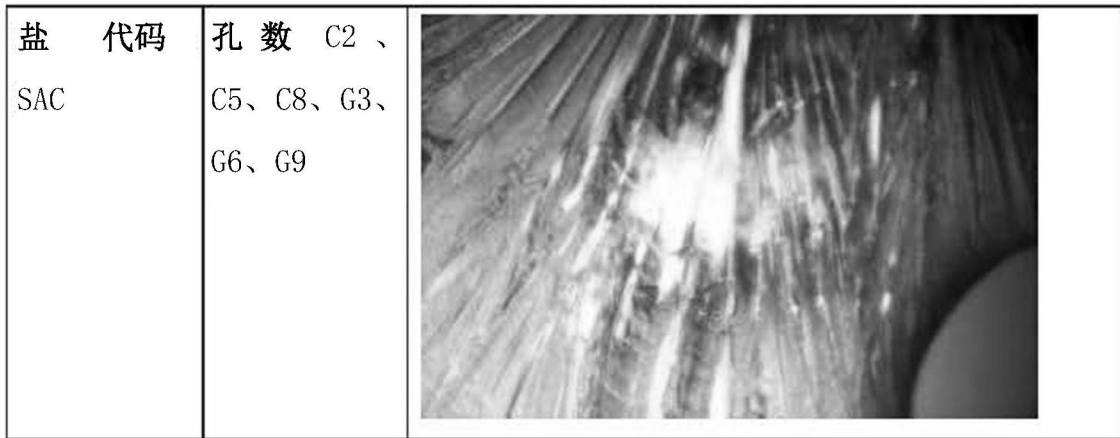


图50F

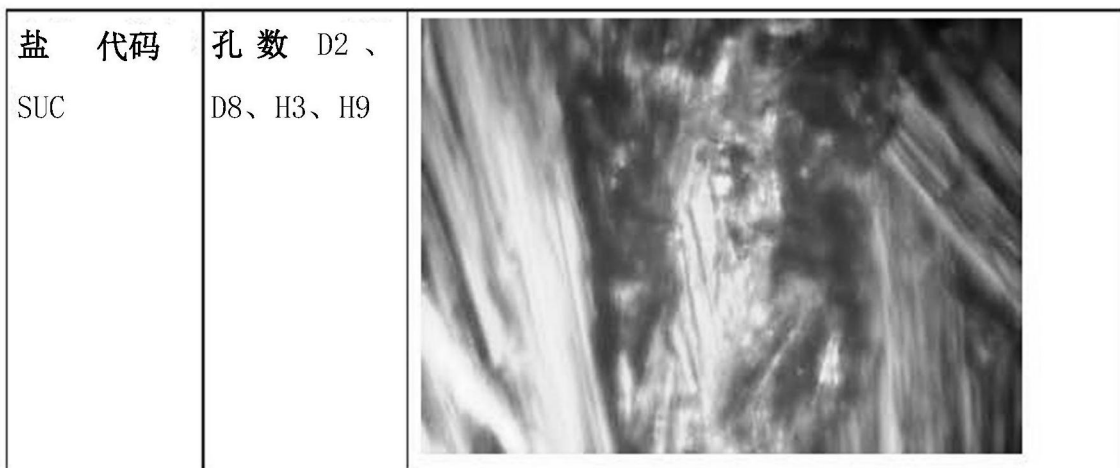


图50G

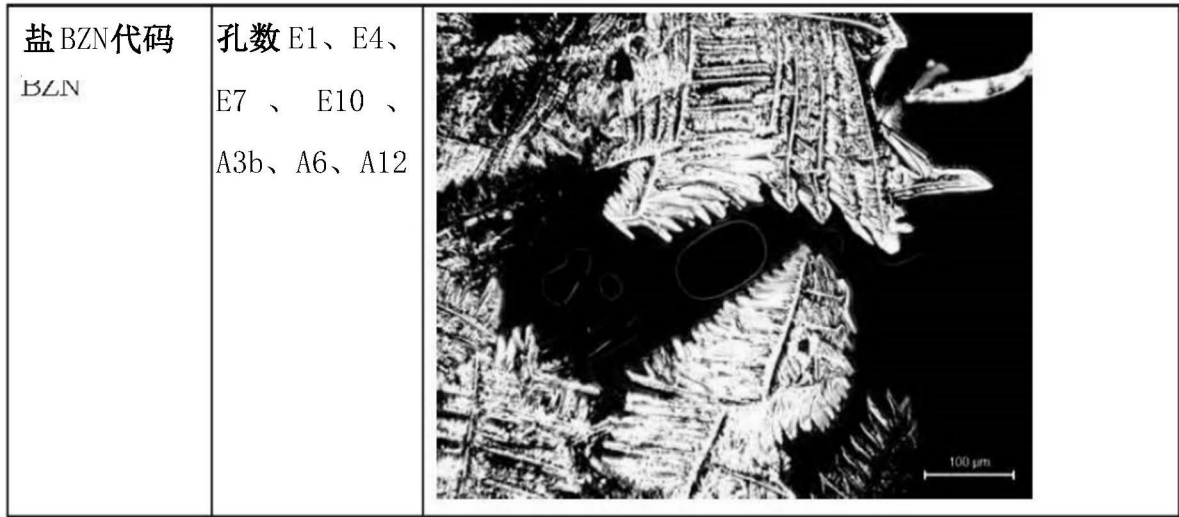


图51A

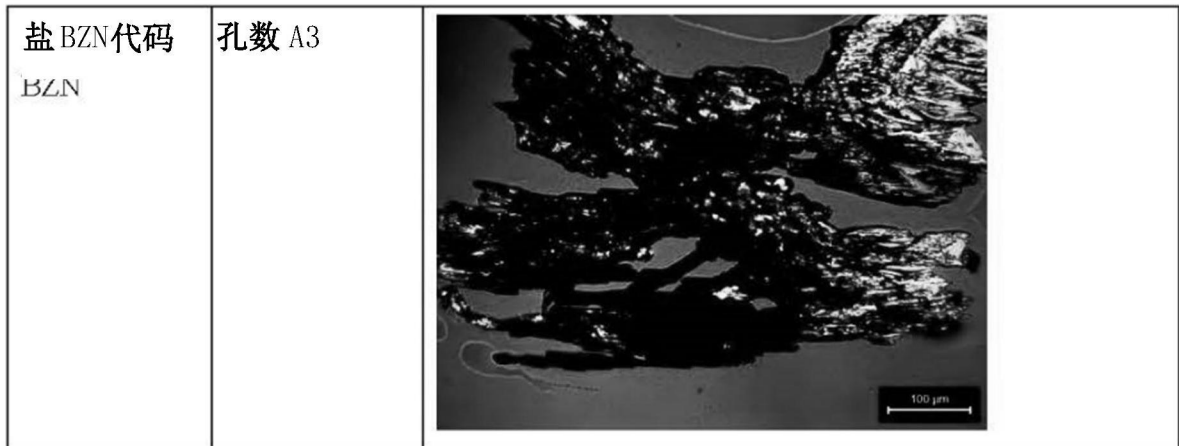


图51B

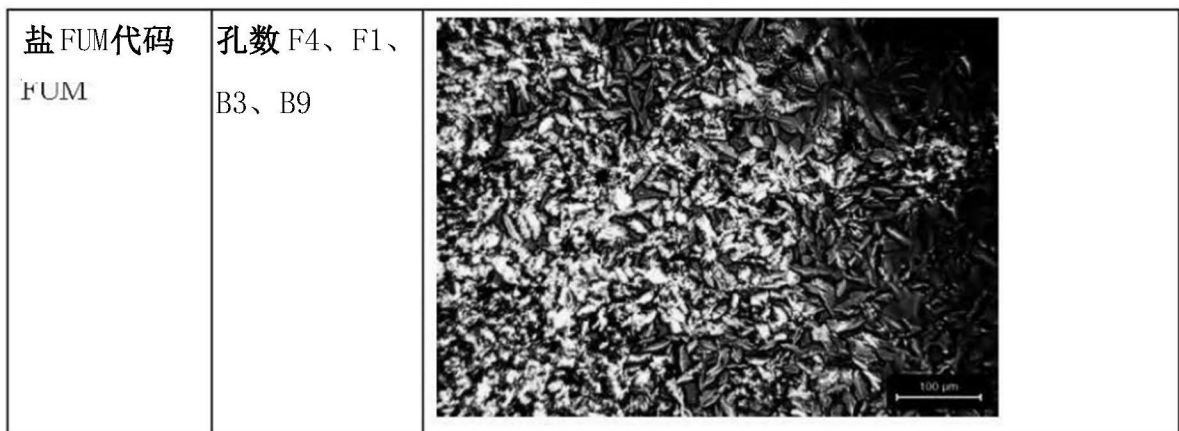


图51C

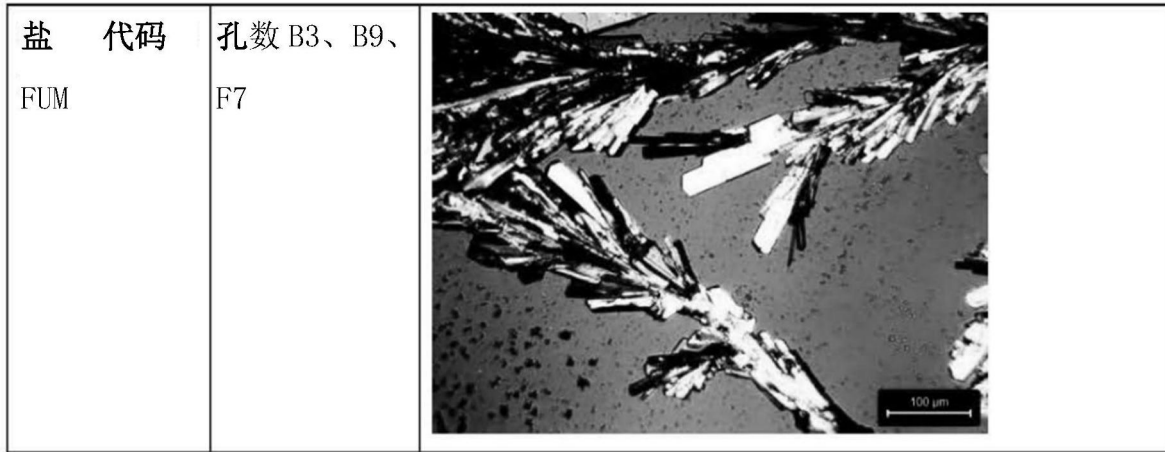


图51D

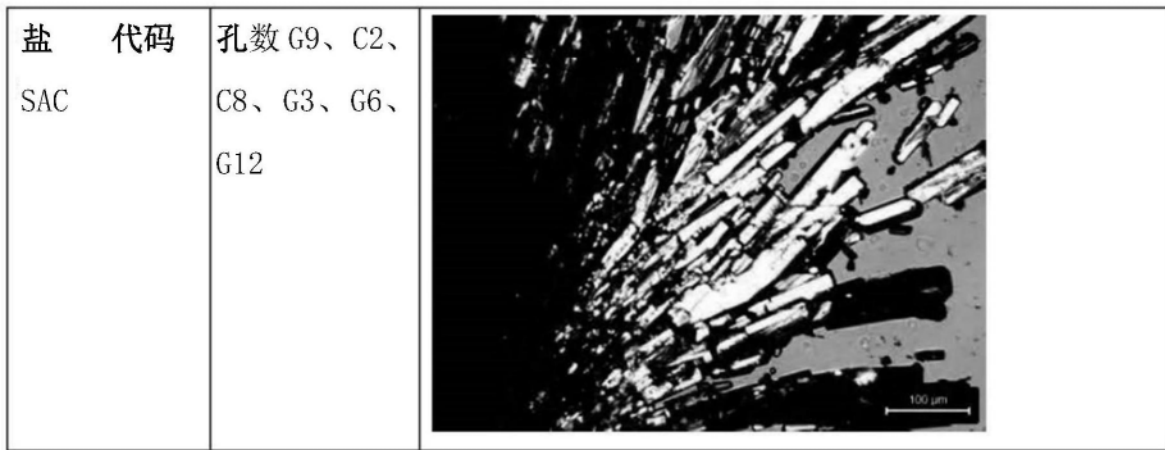


图51E

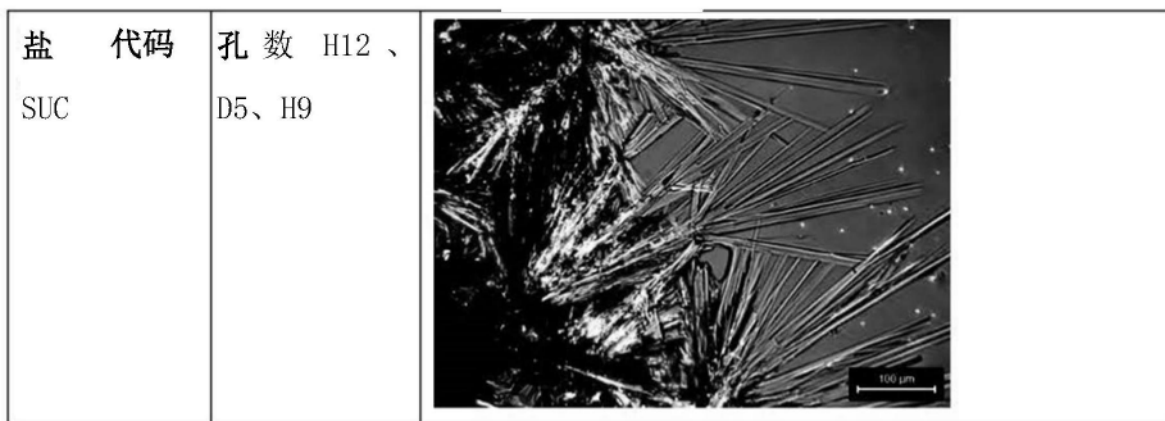


图51F

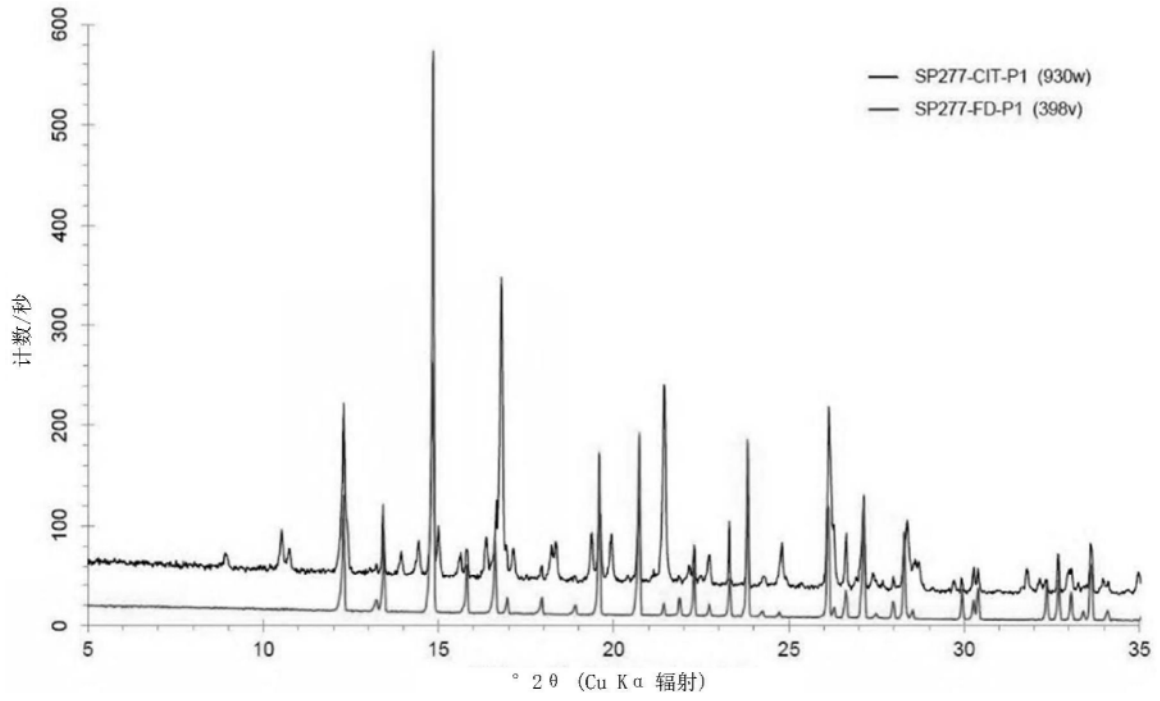


图52

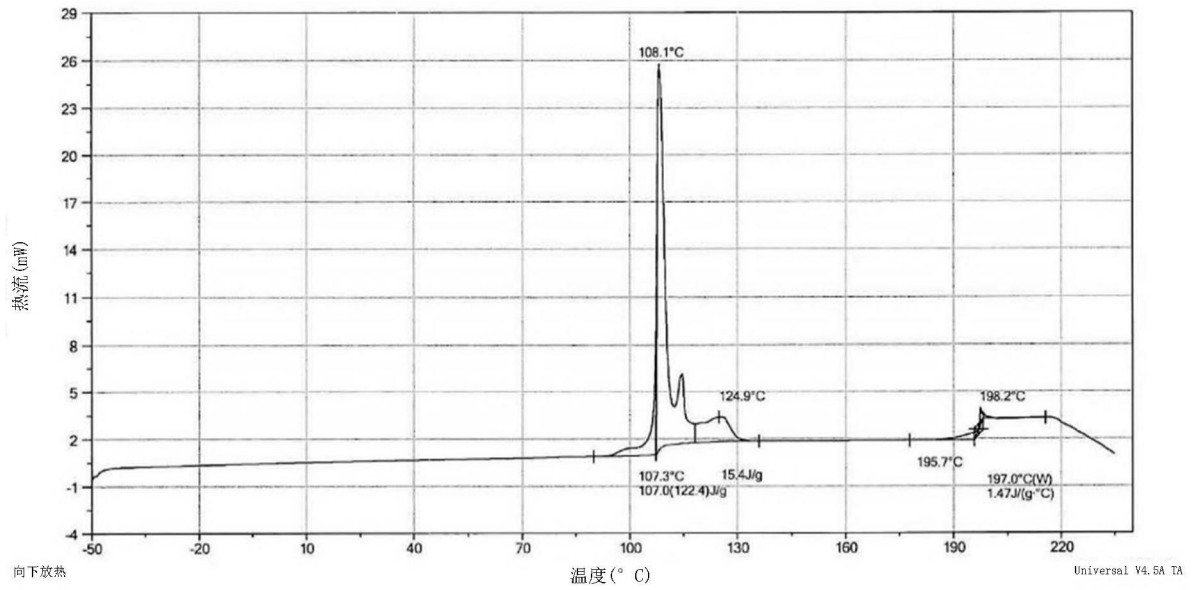


图53

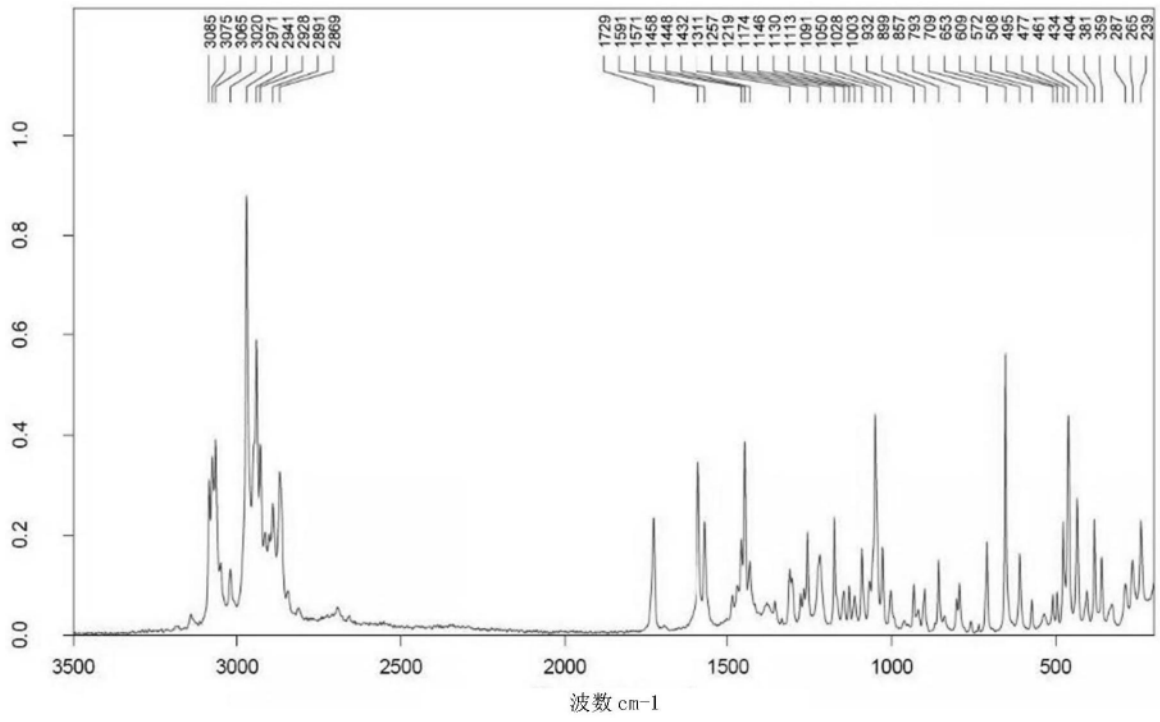


图54

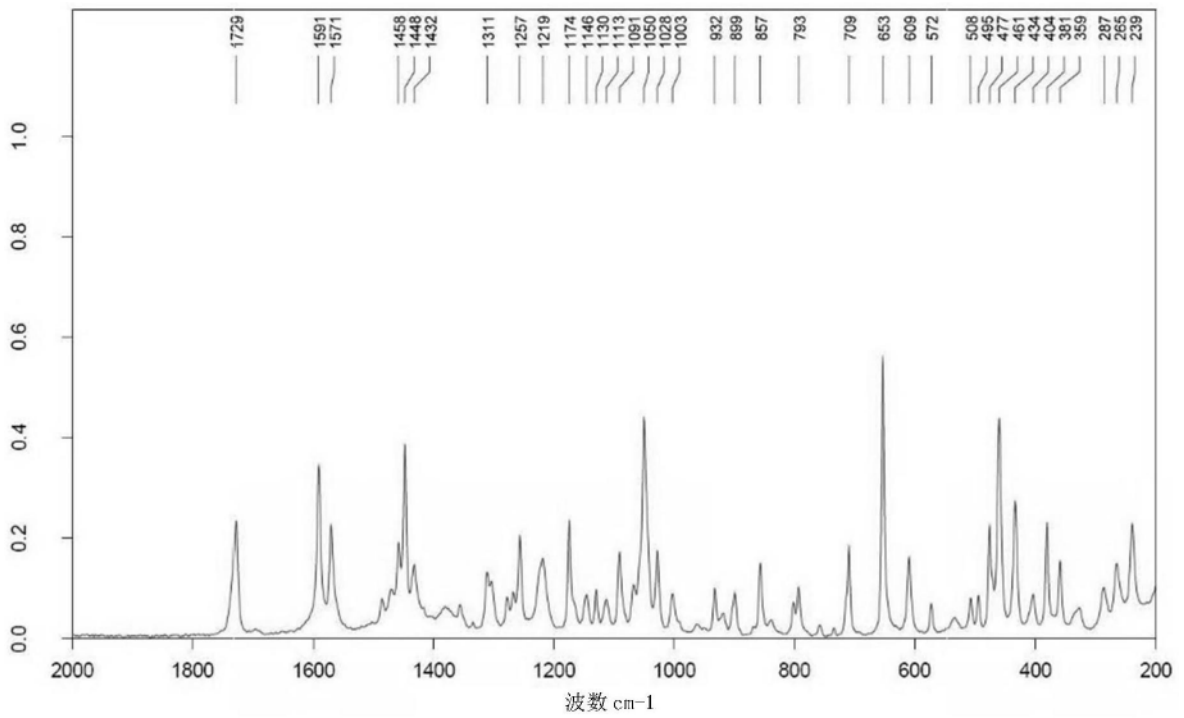


图55

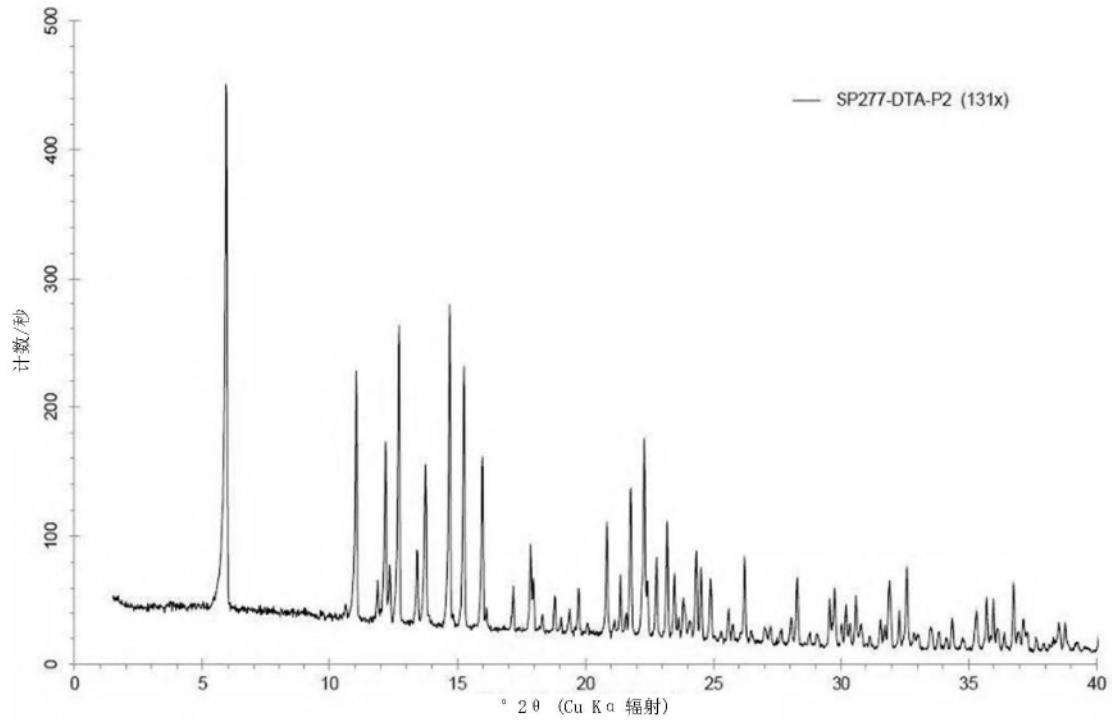


图56

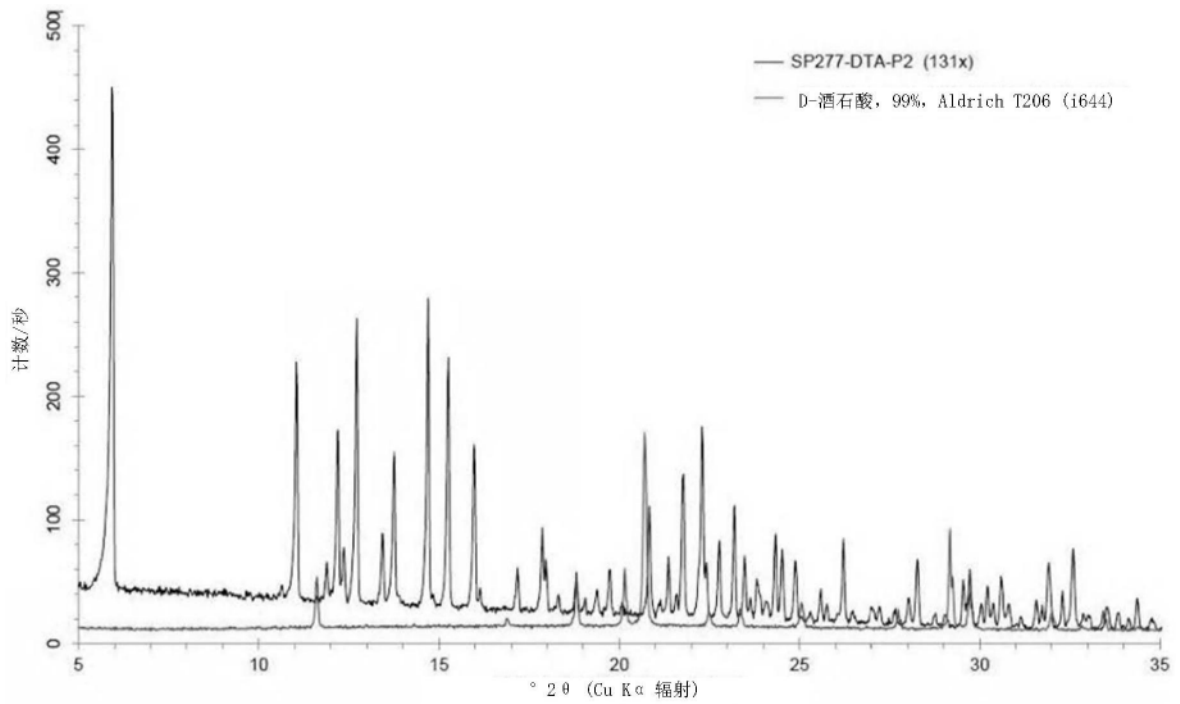


图57

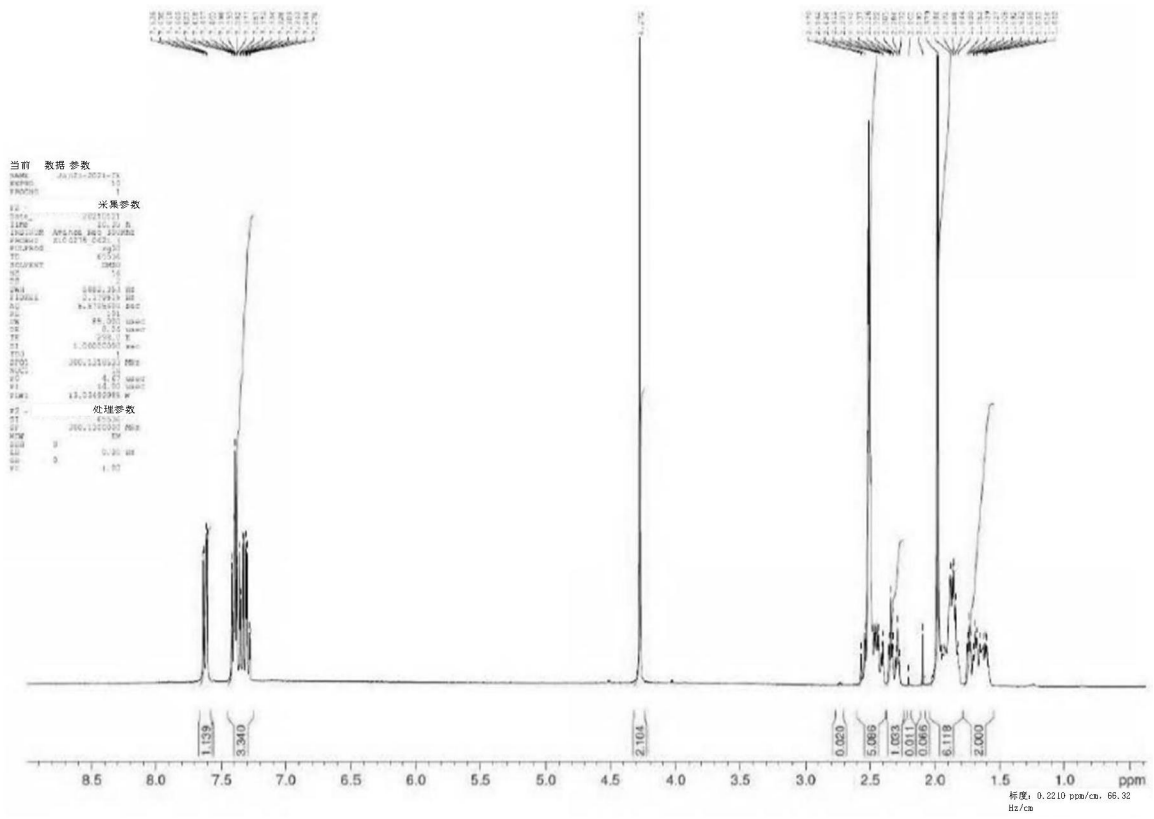


图58

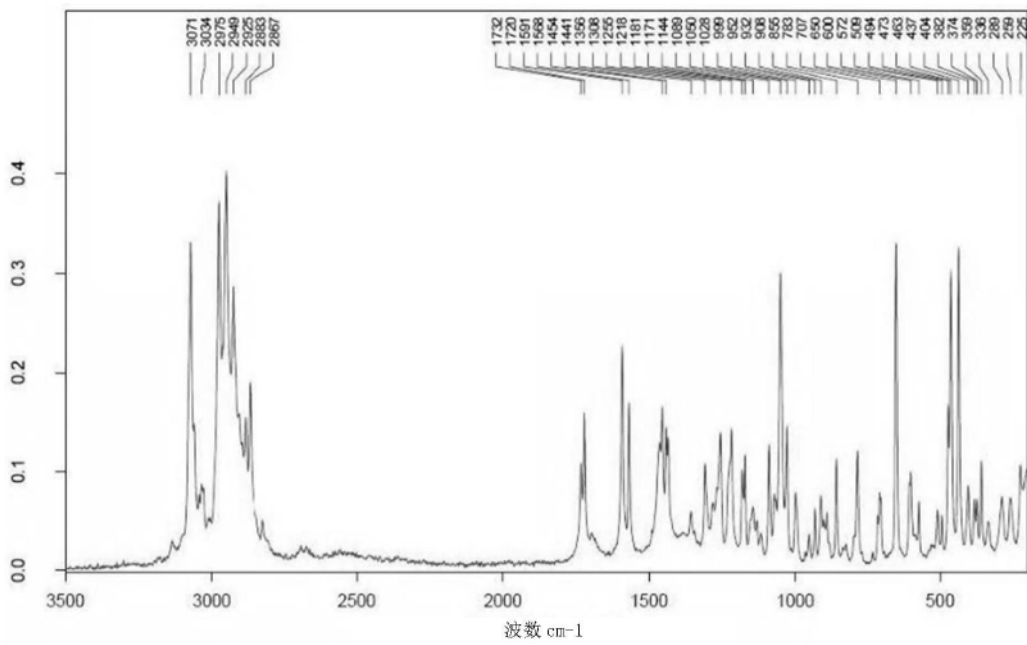


图59

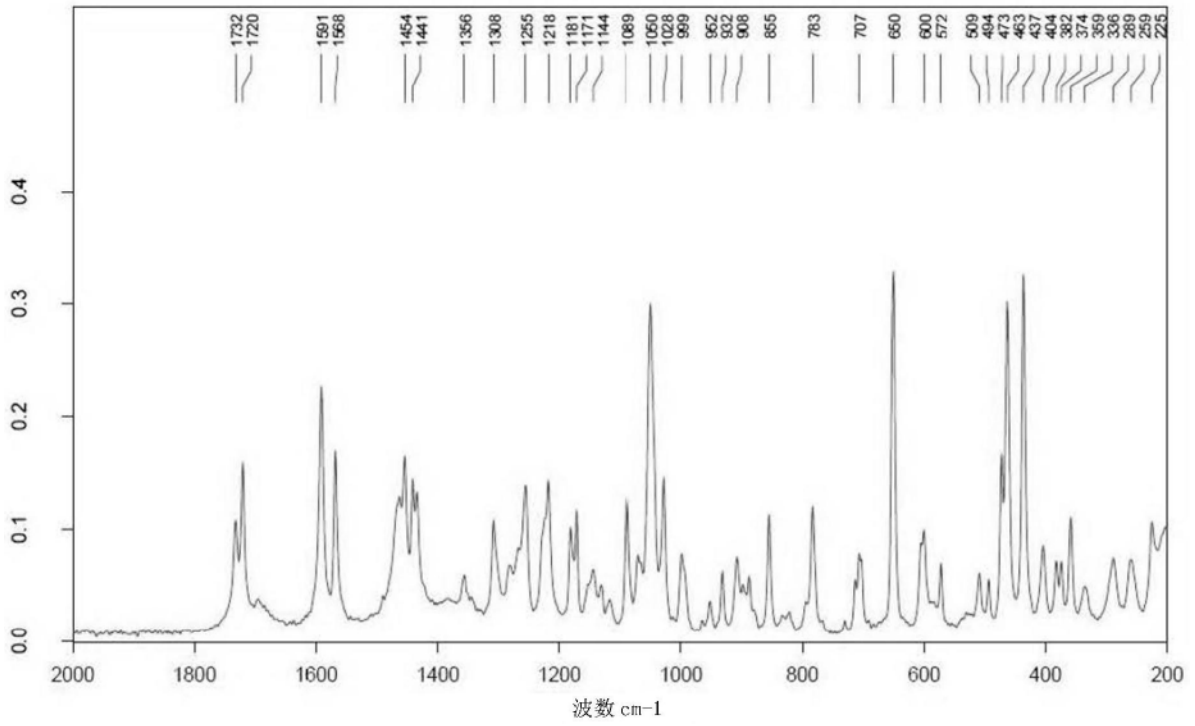


图60

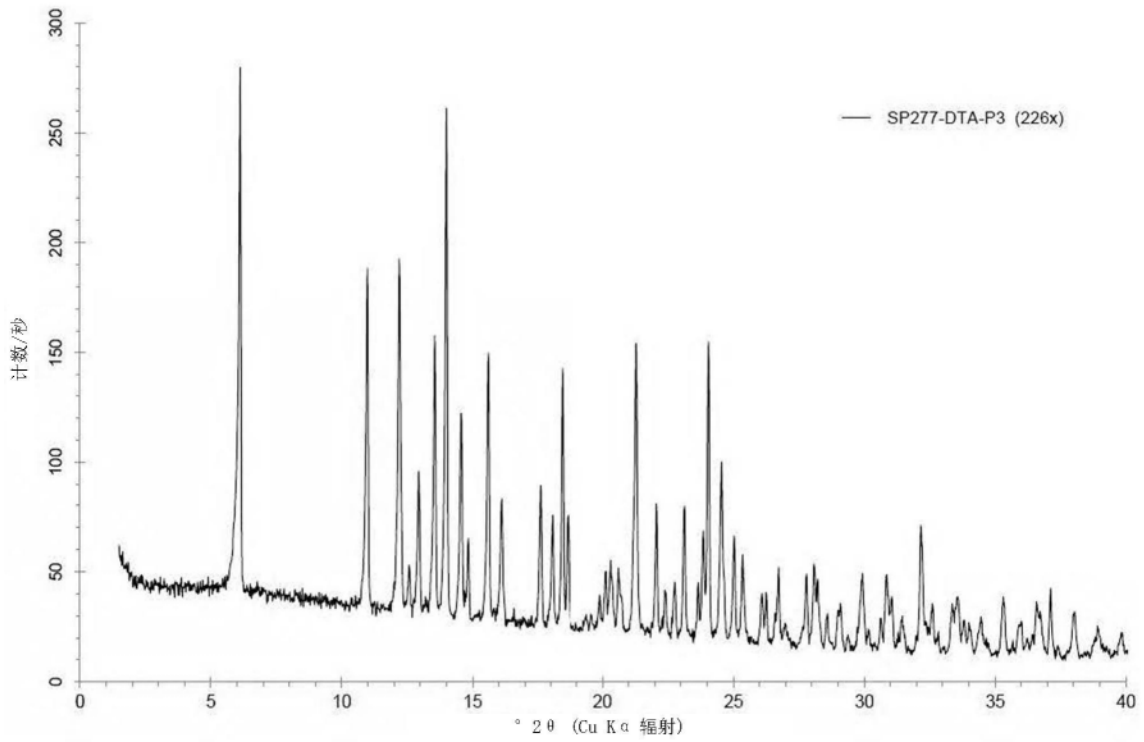


图61

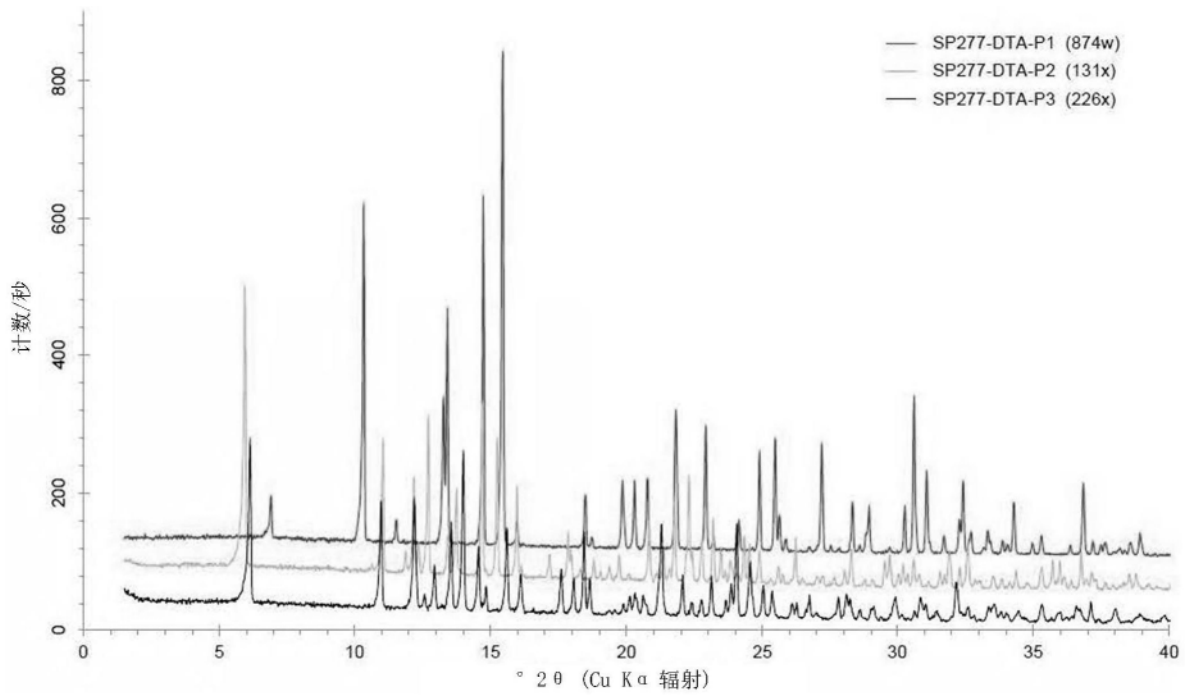


图62

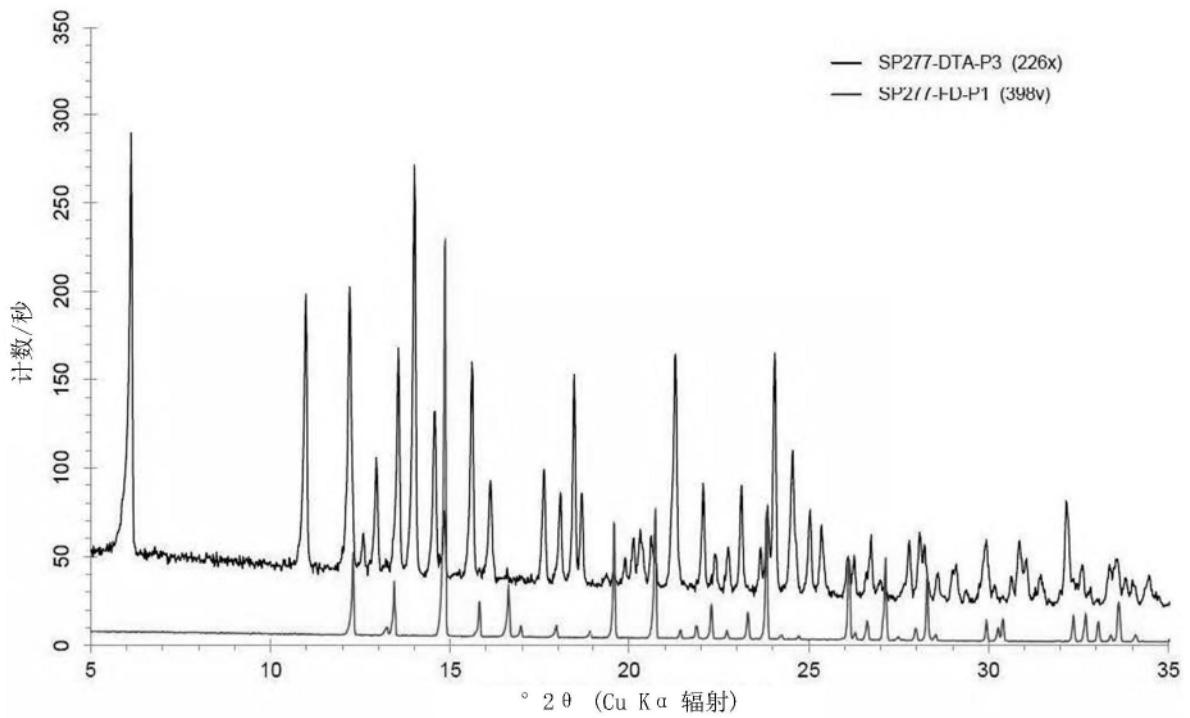


图63

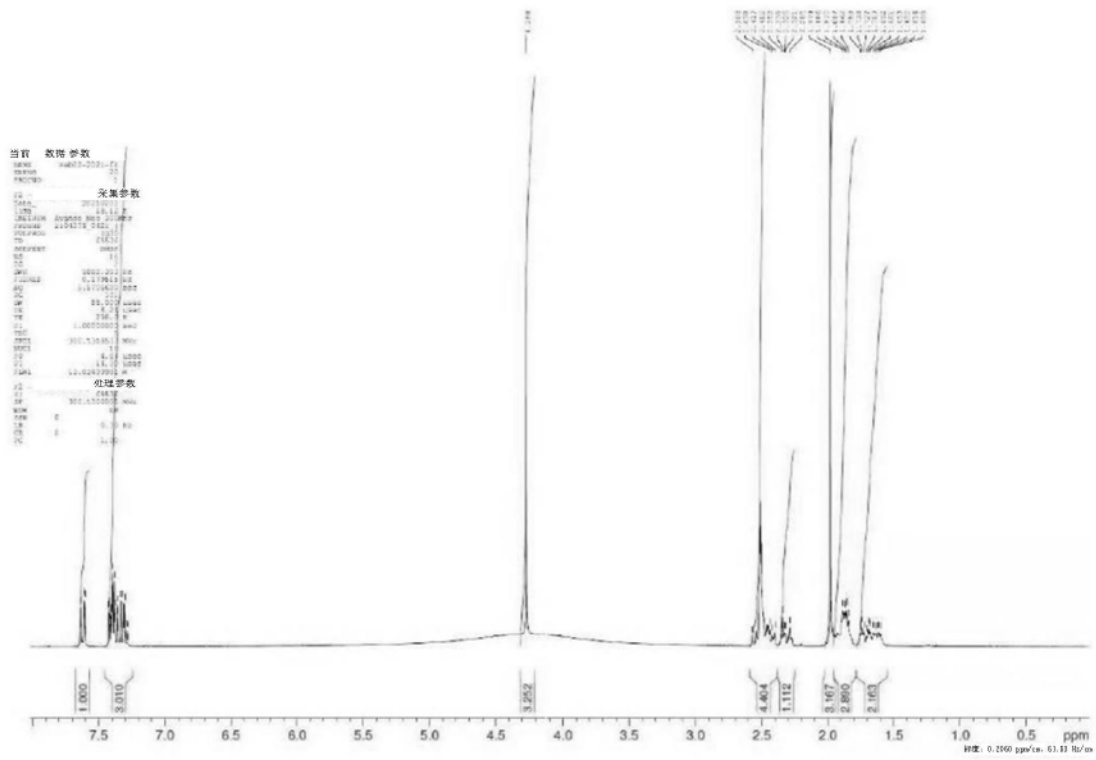


图64

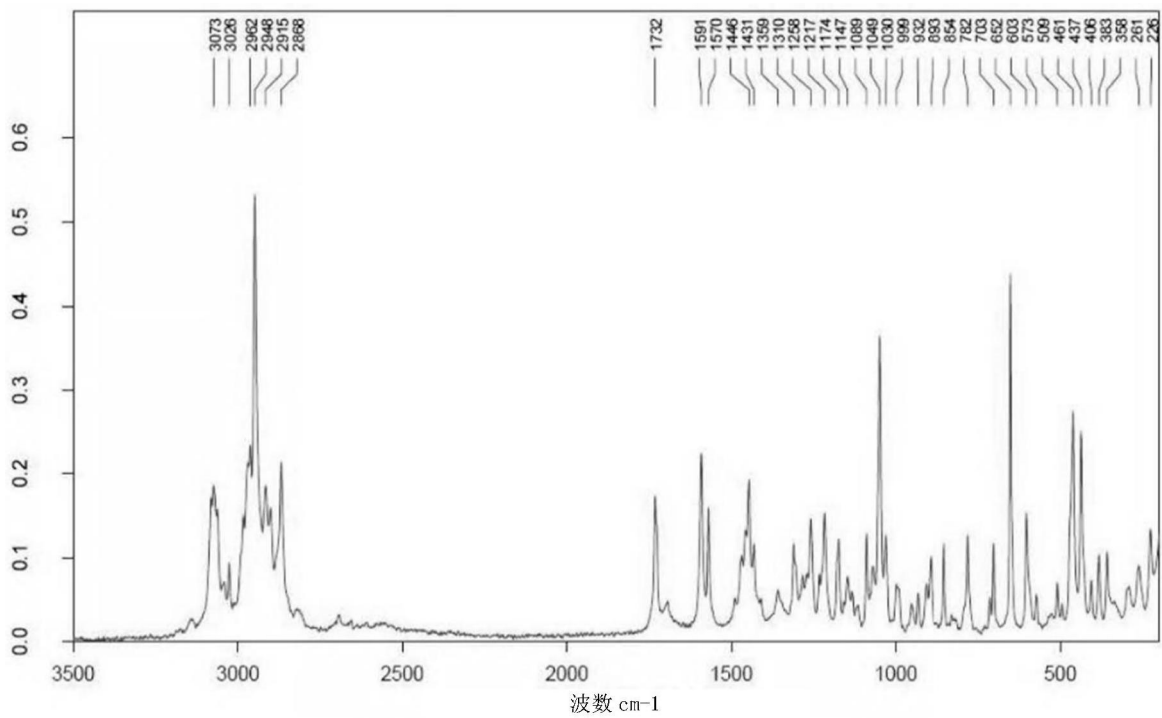


图65

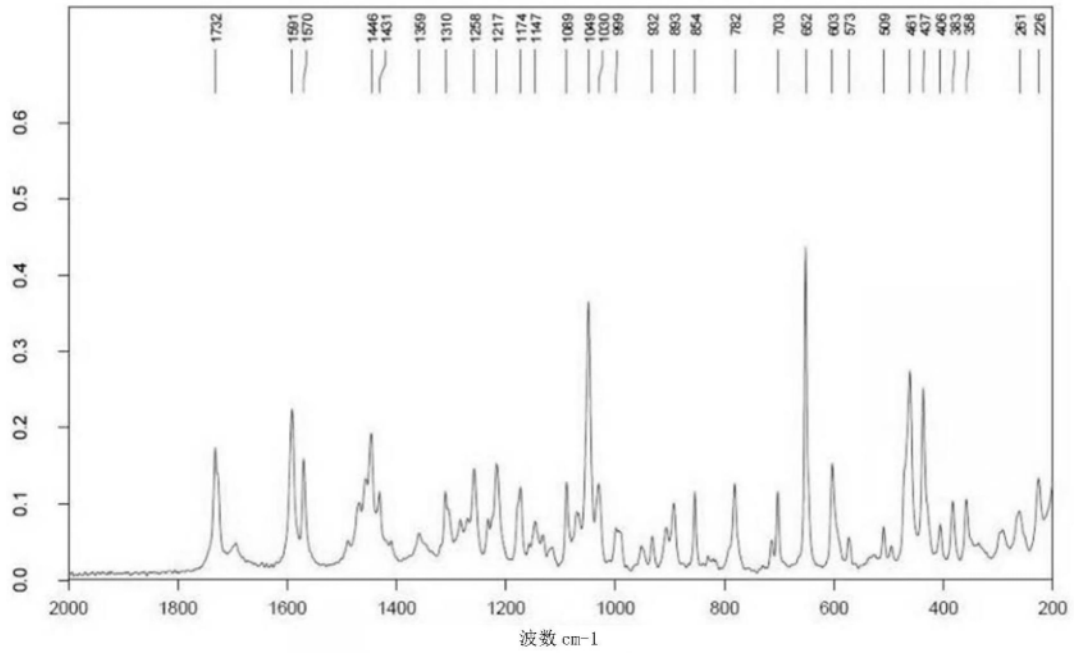


图66

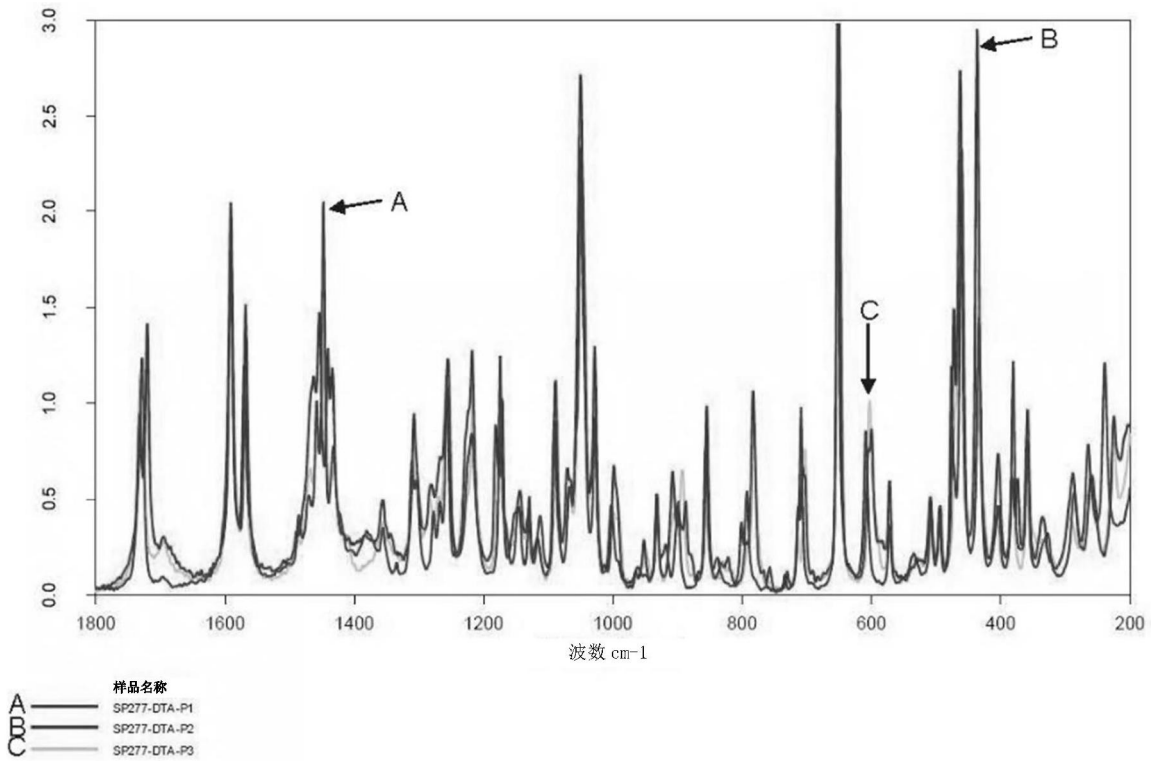


图67

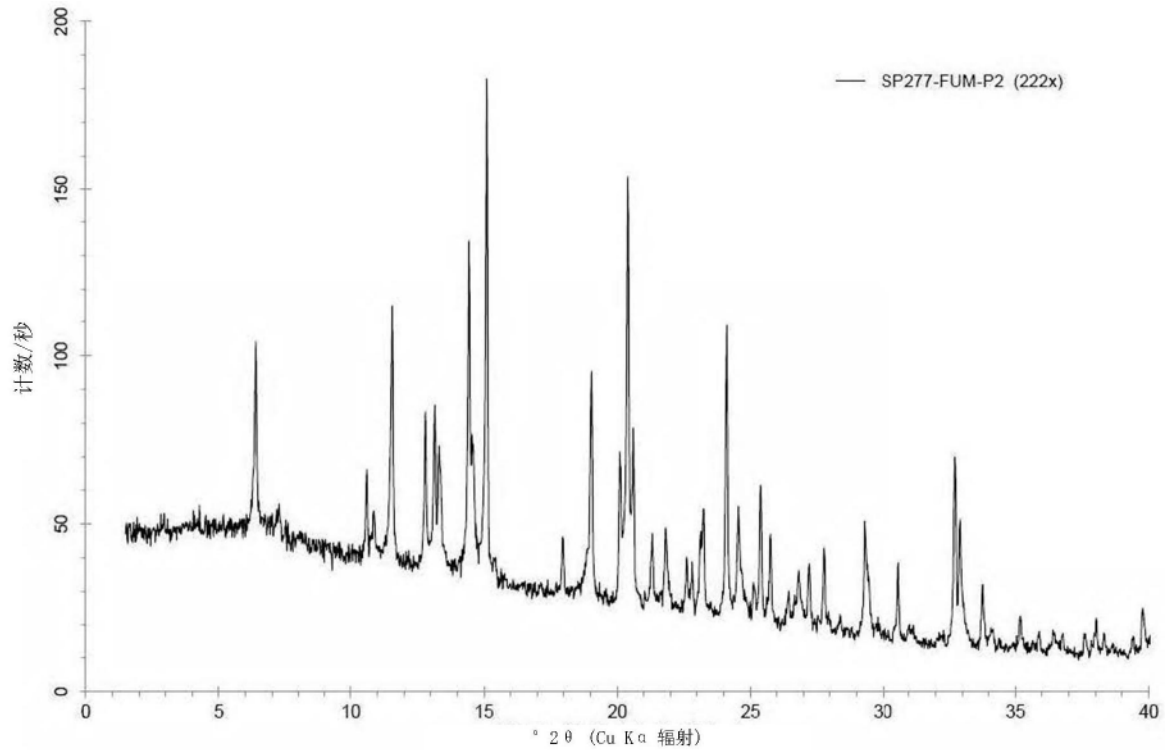


图68

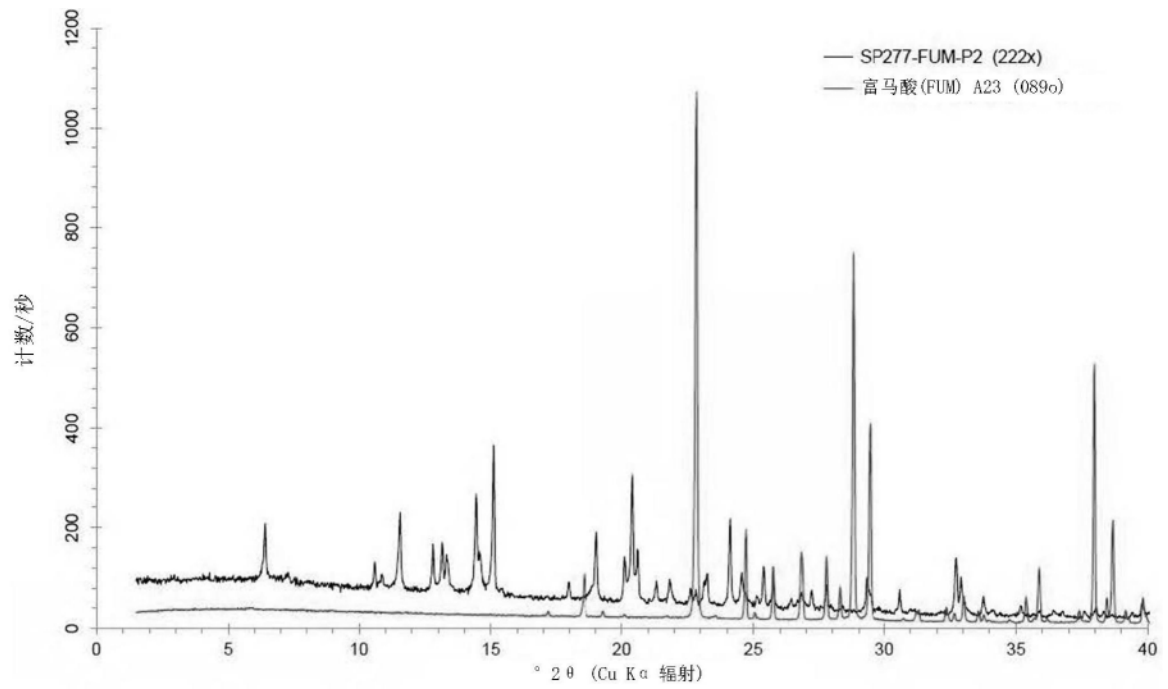


图69

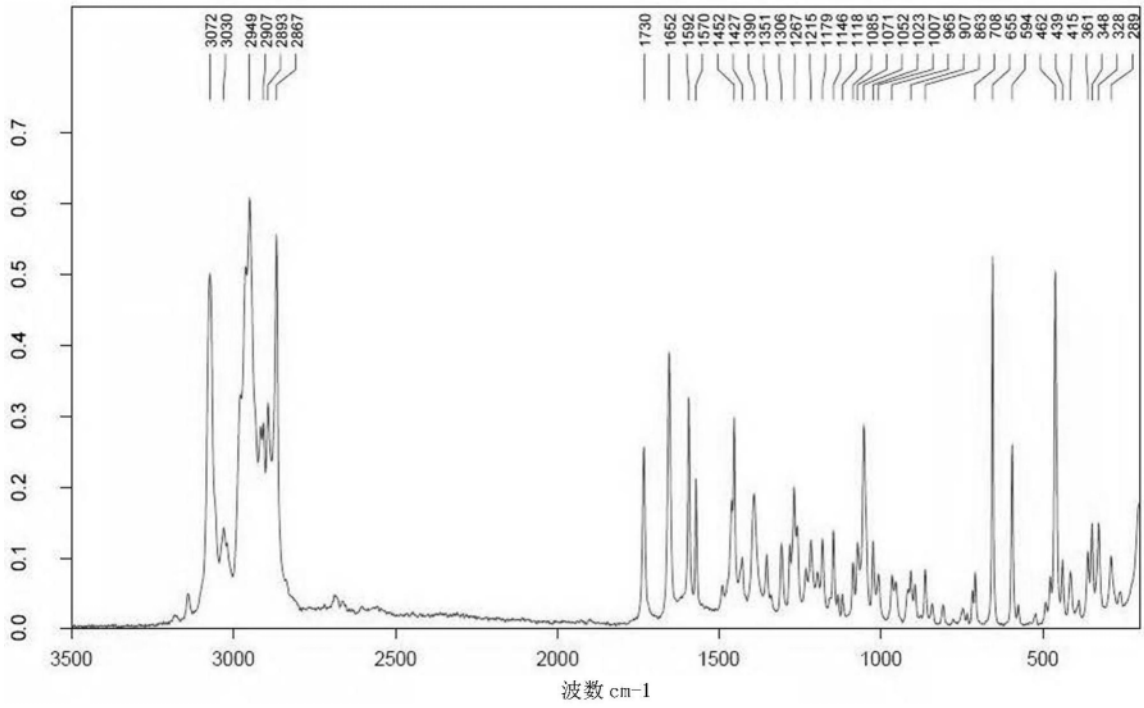


图72

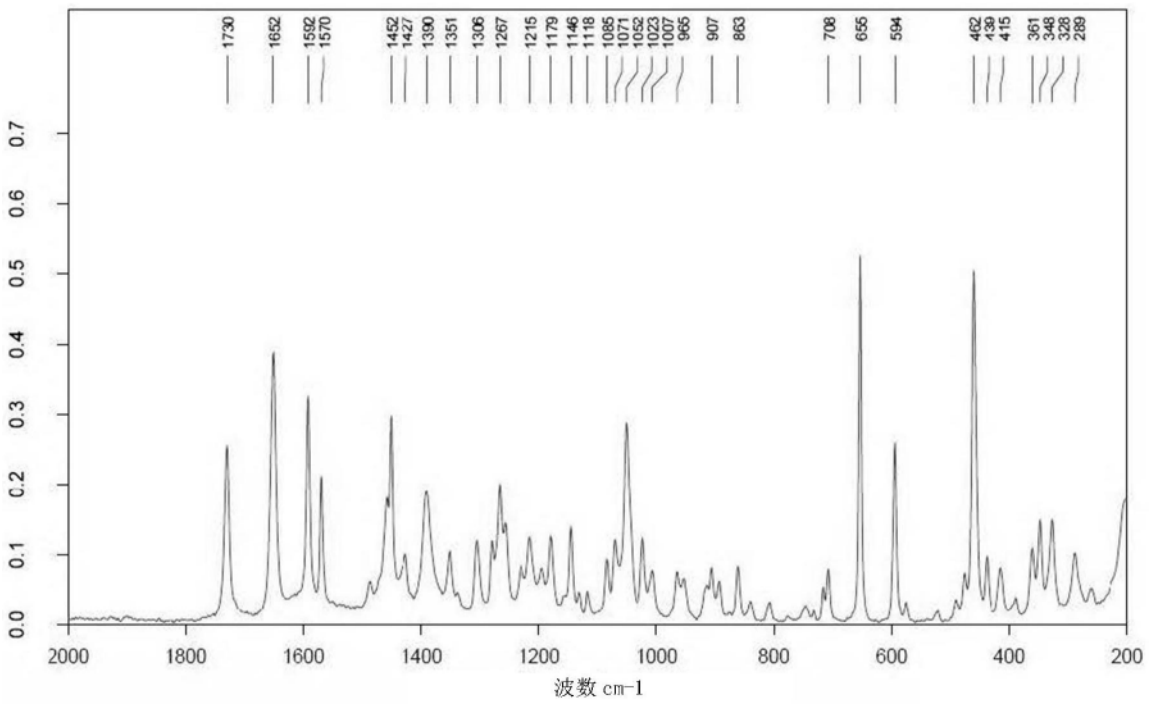


图73

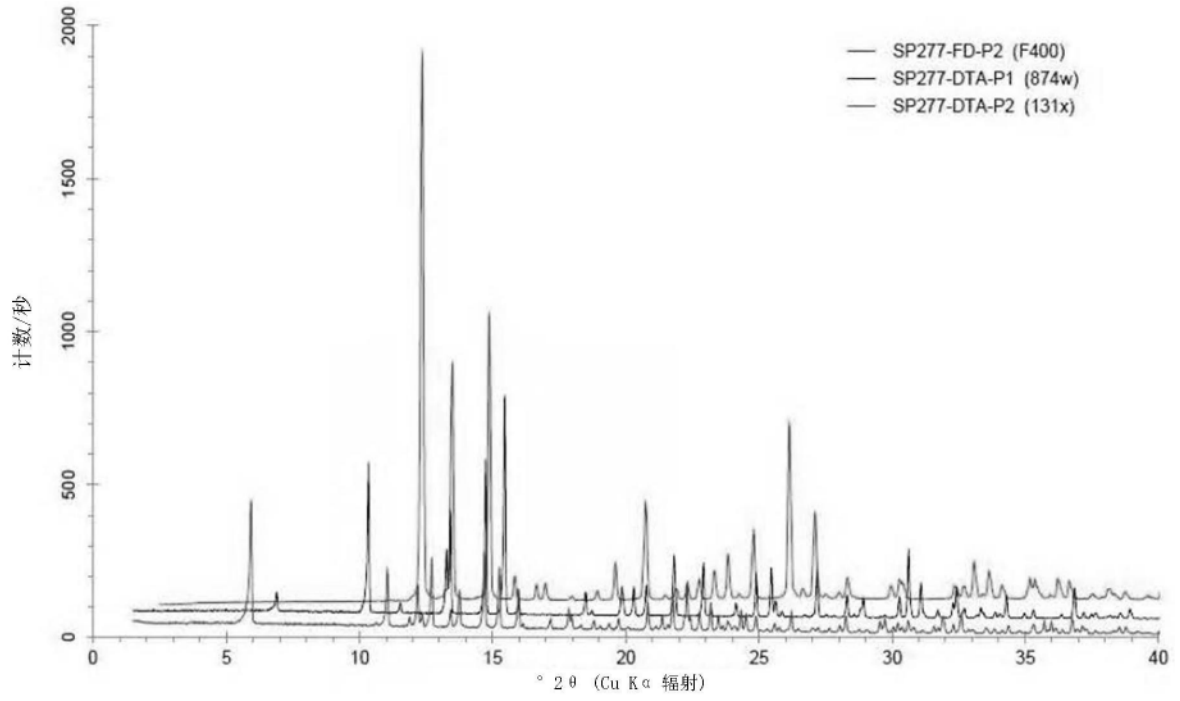


图74

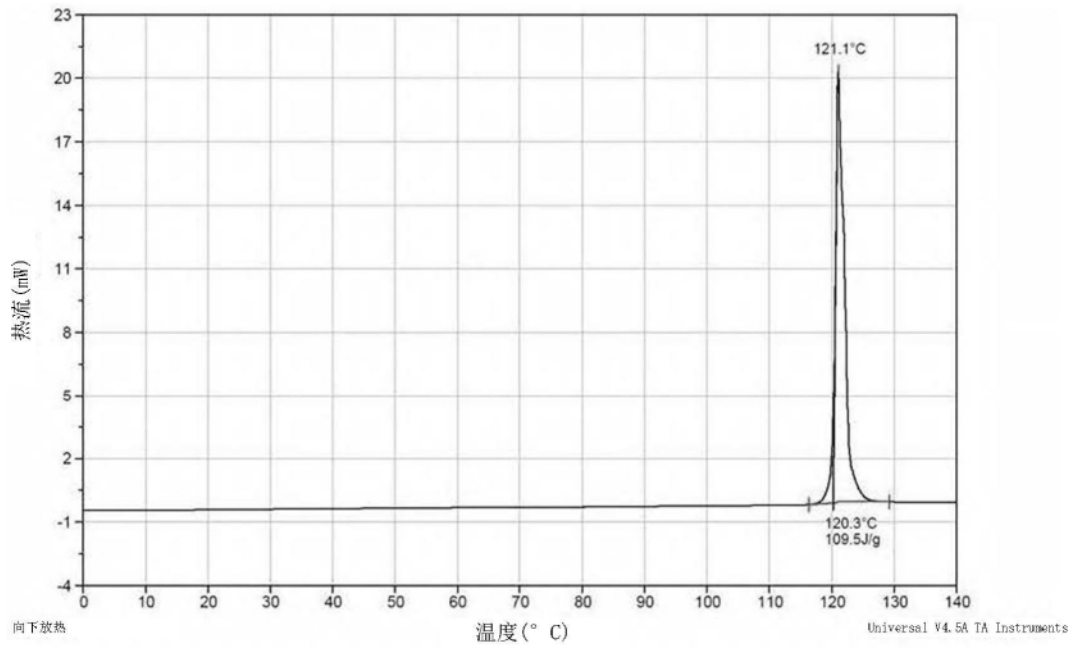


图75

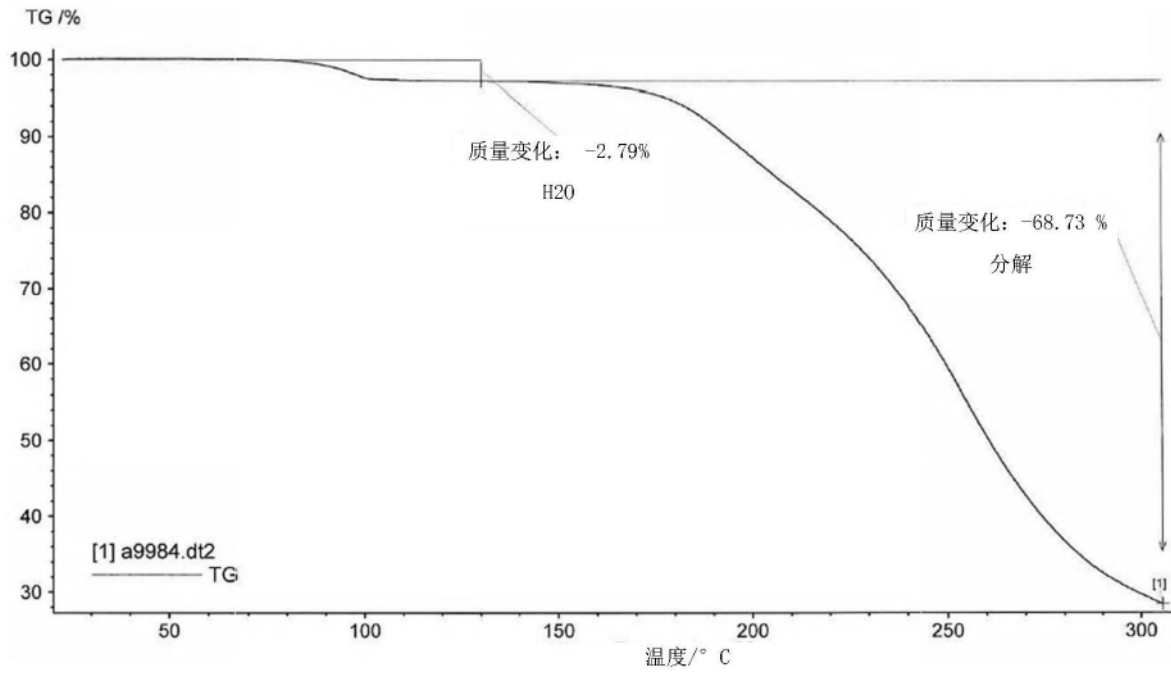


图76

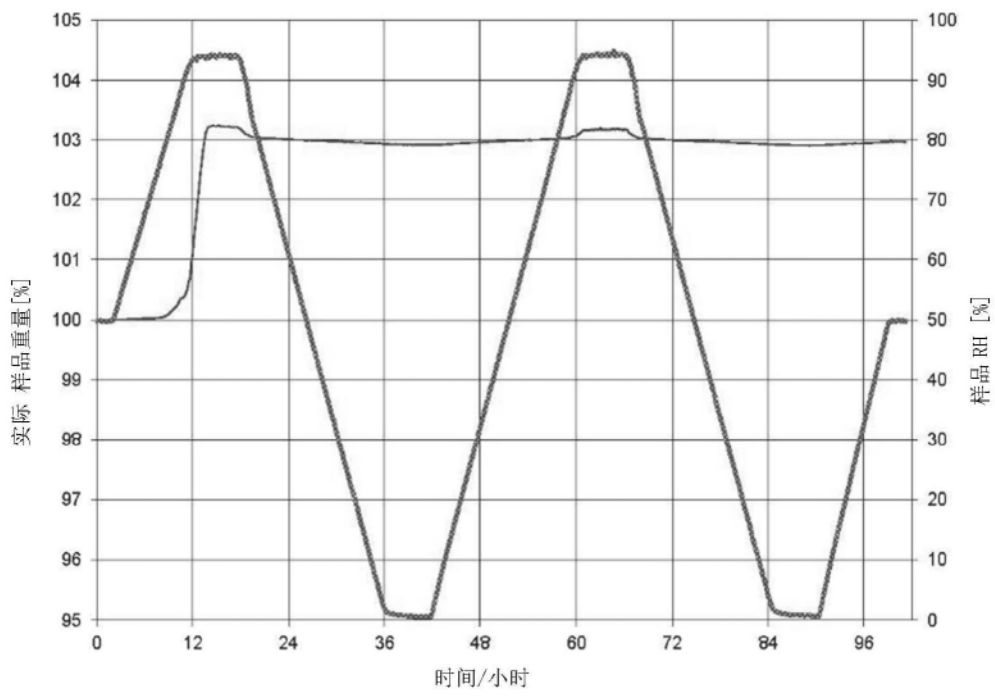


图77

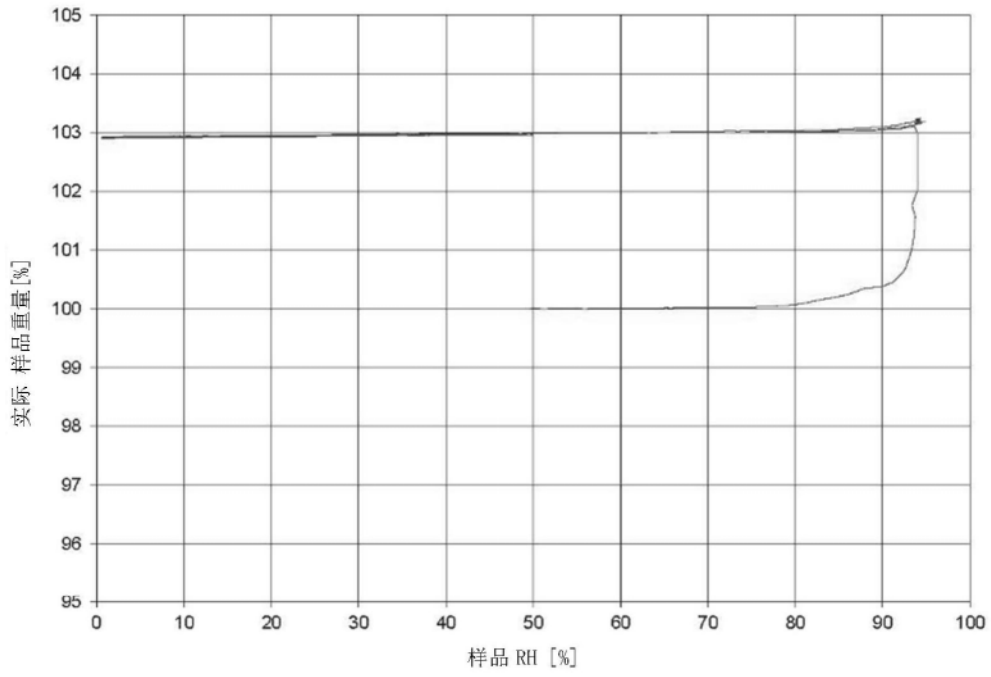


图78

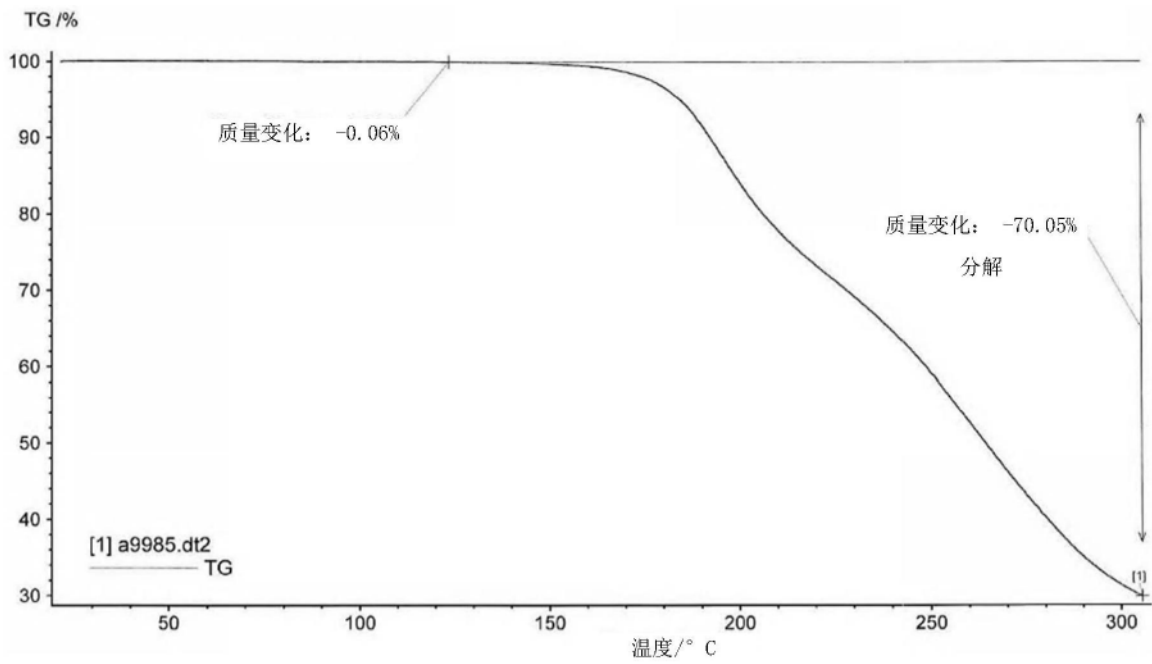


图79

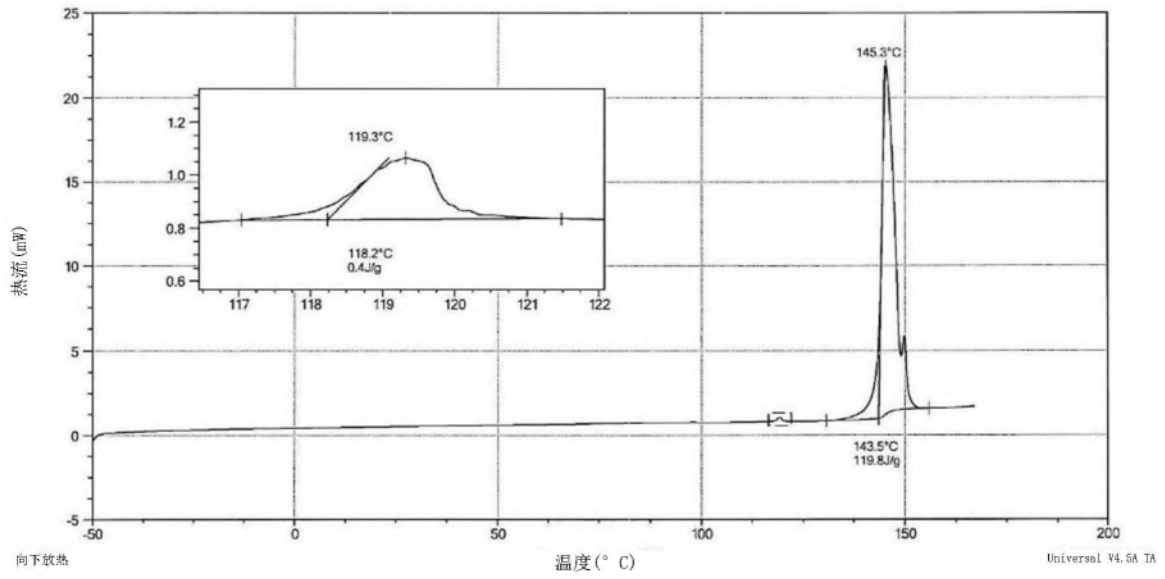


图80

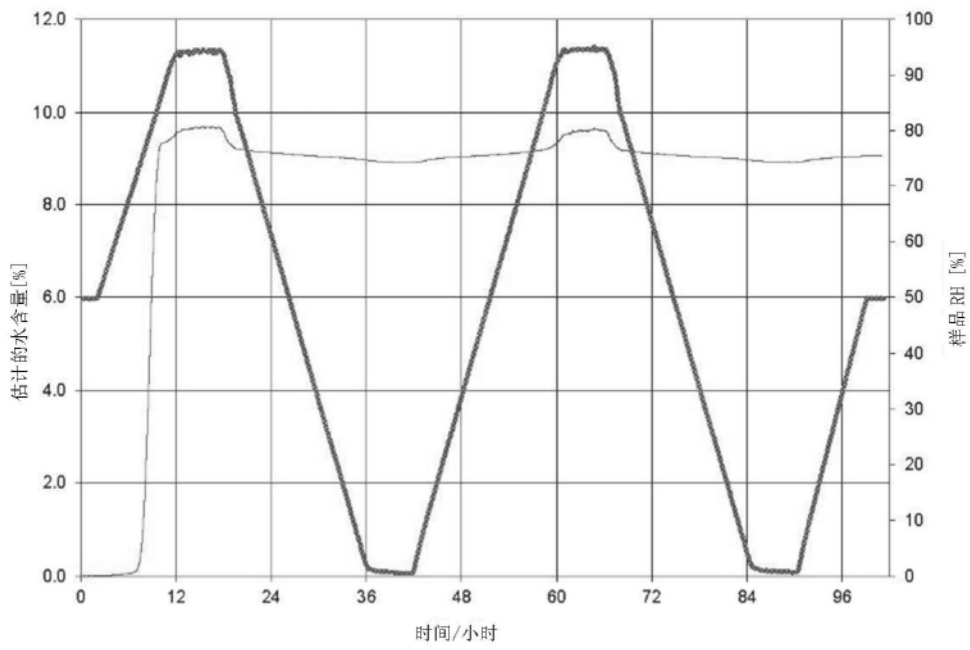


图81

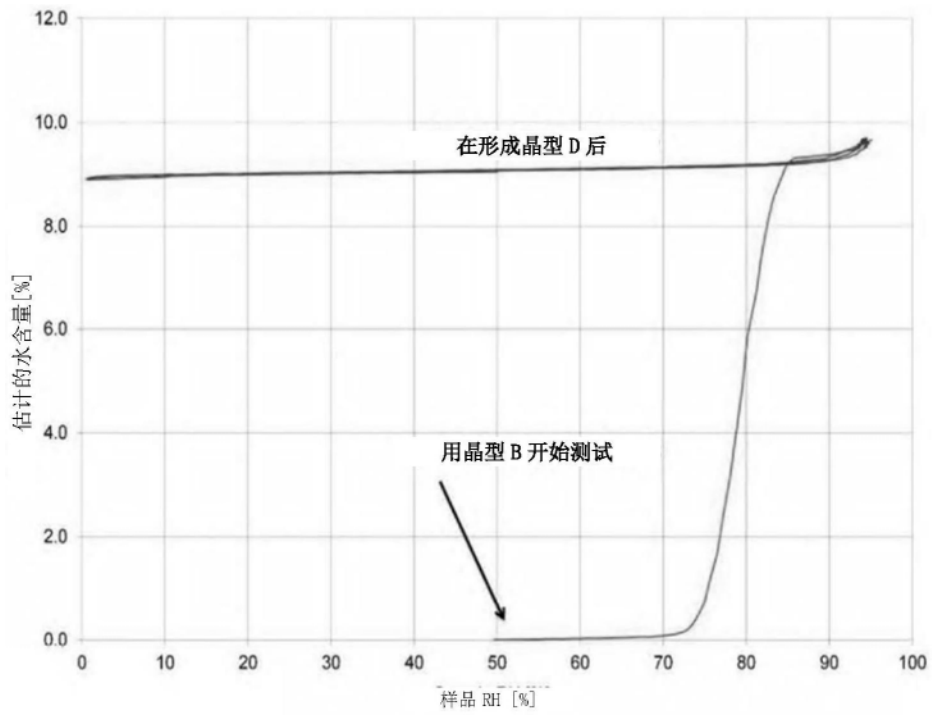


图82

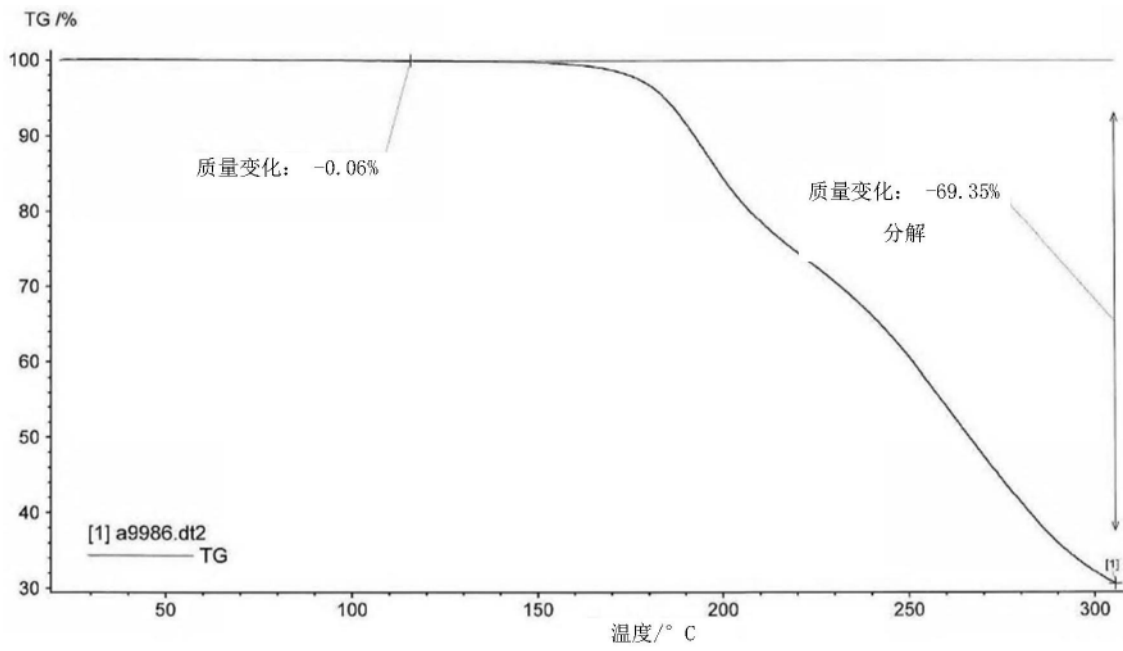


图83

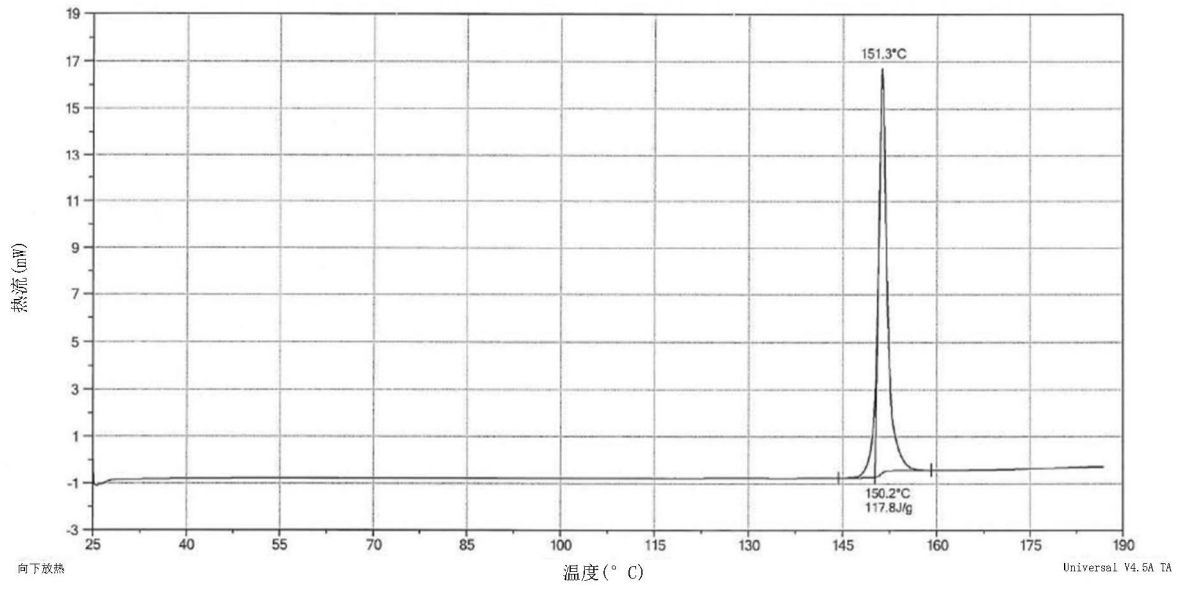


图84

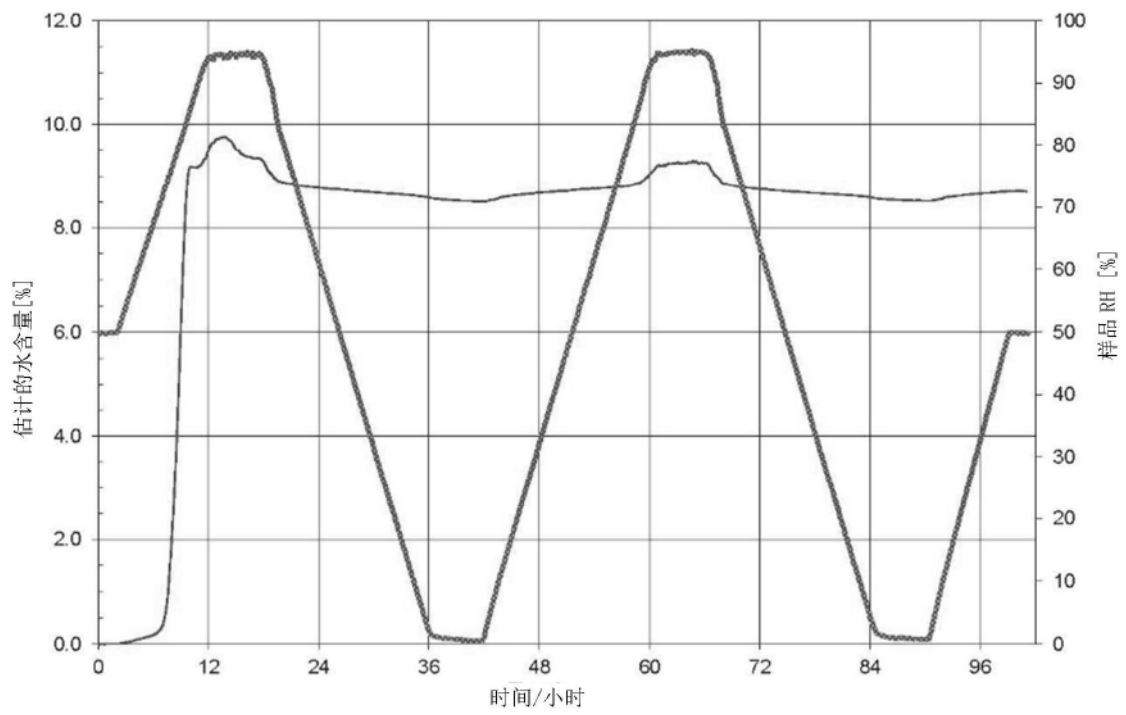


图85

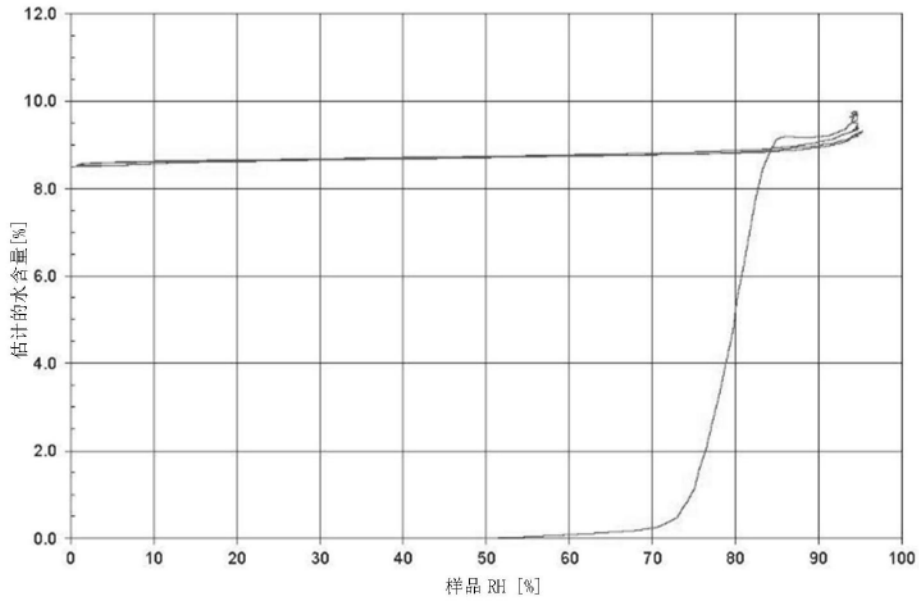


图86

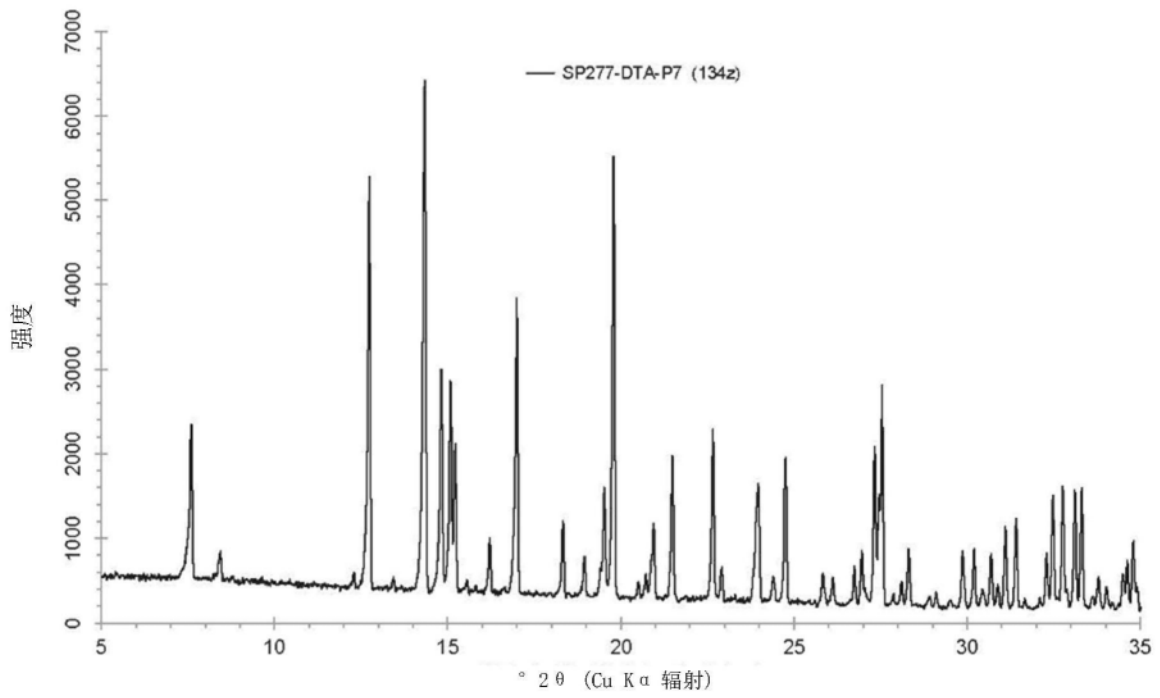


图87

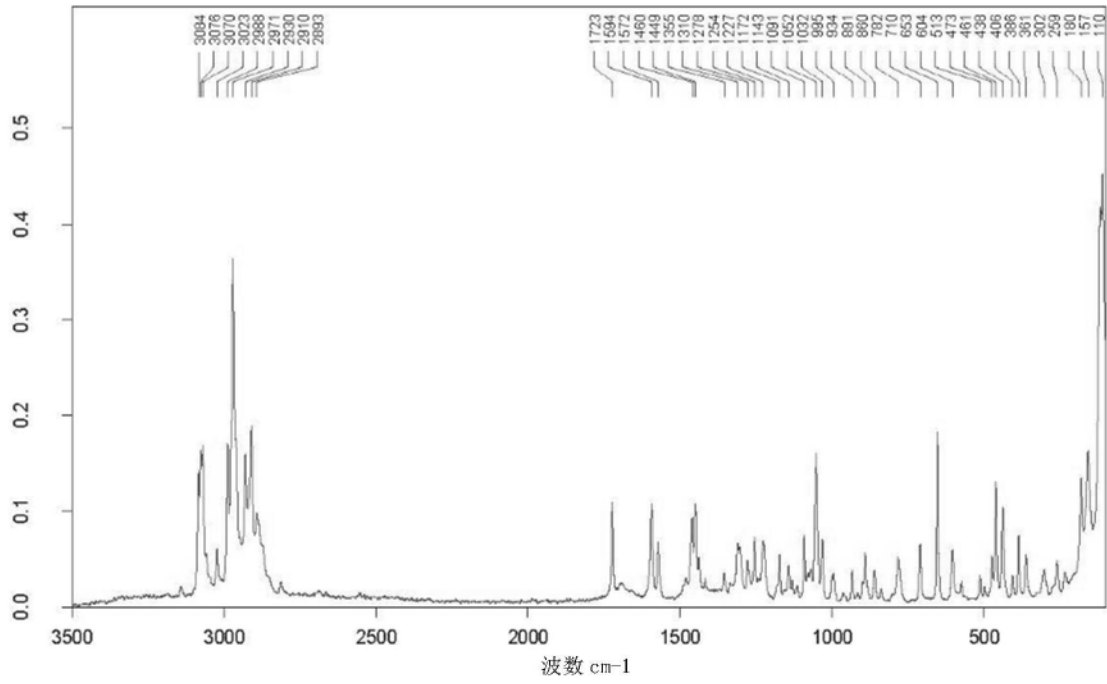


图88

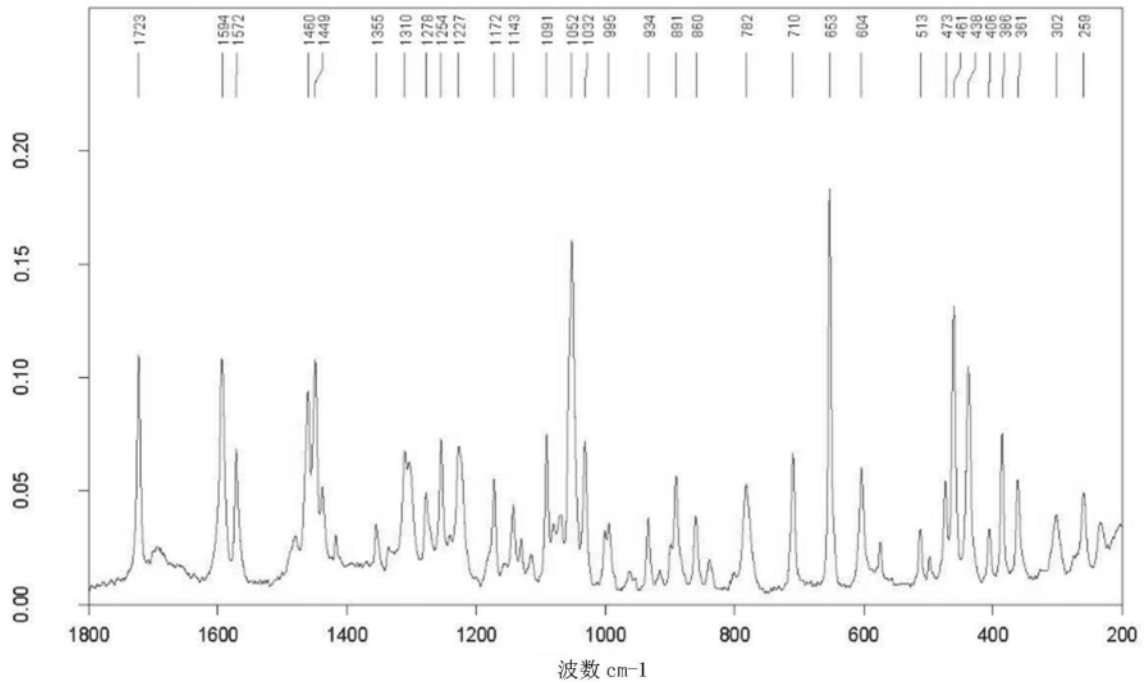


图89

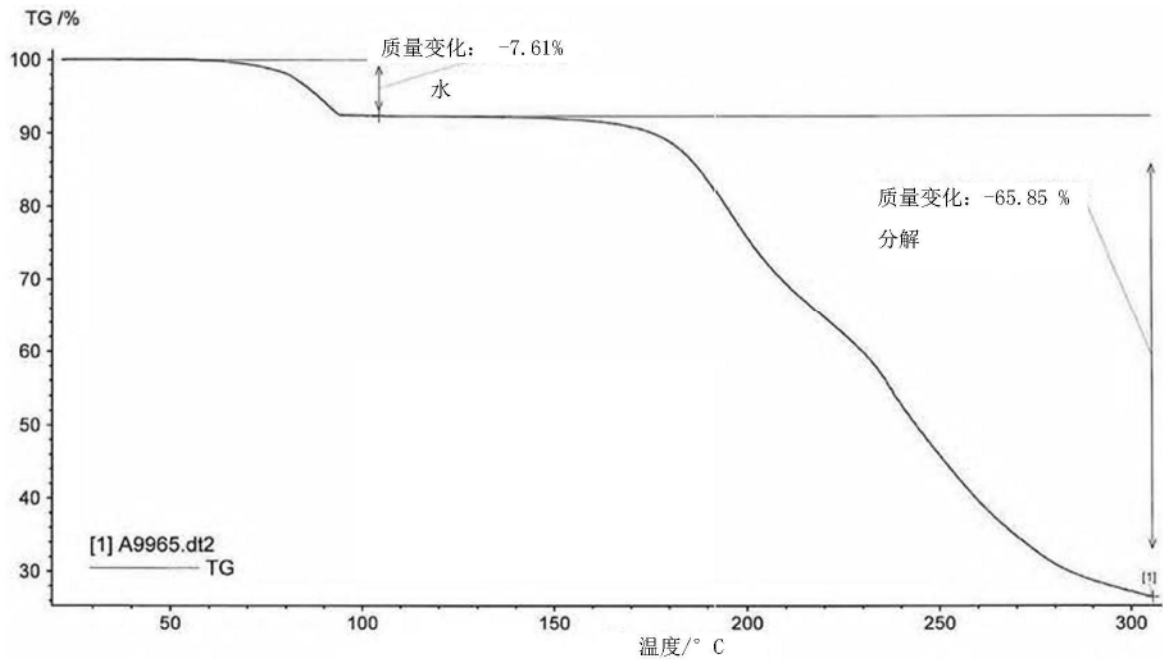


图90

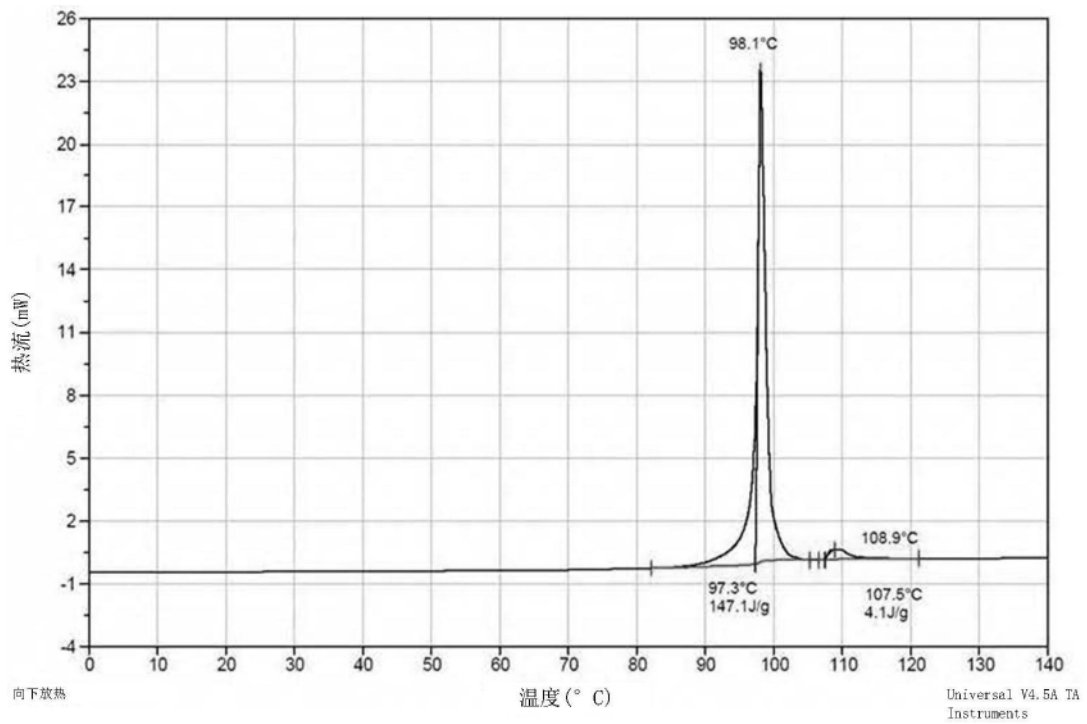


图91

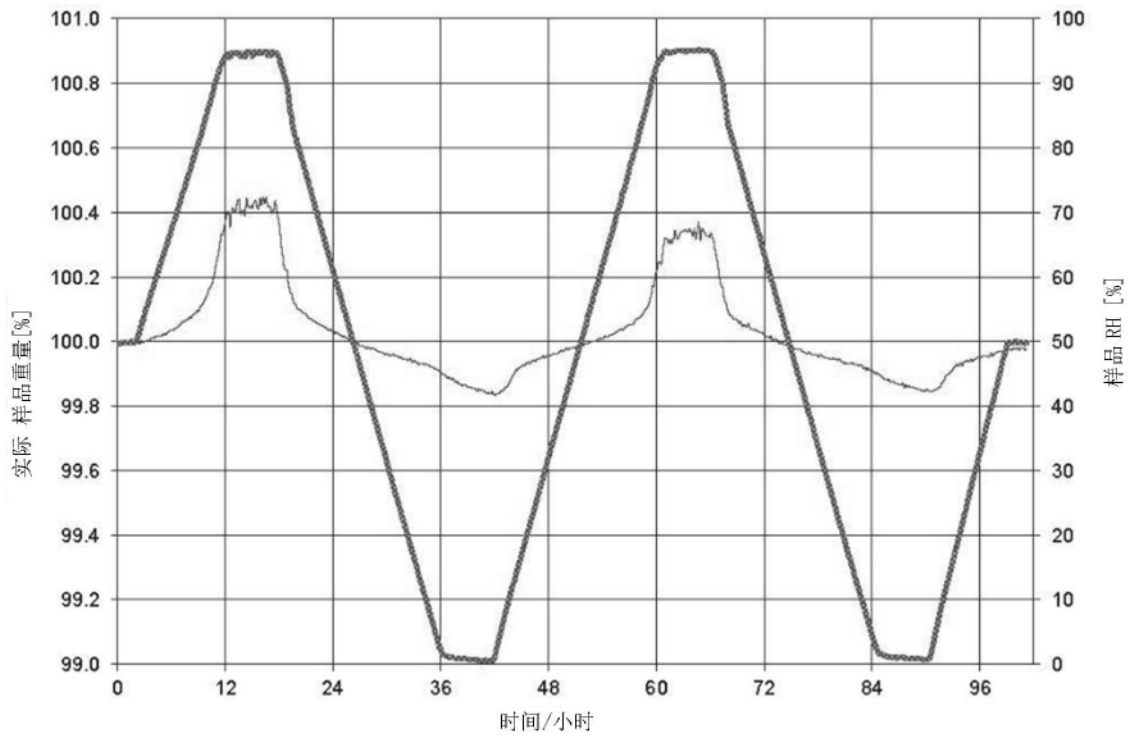


图92

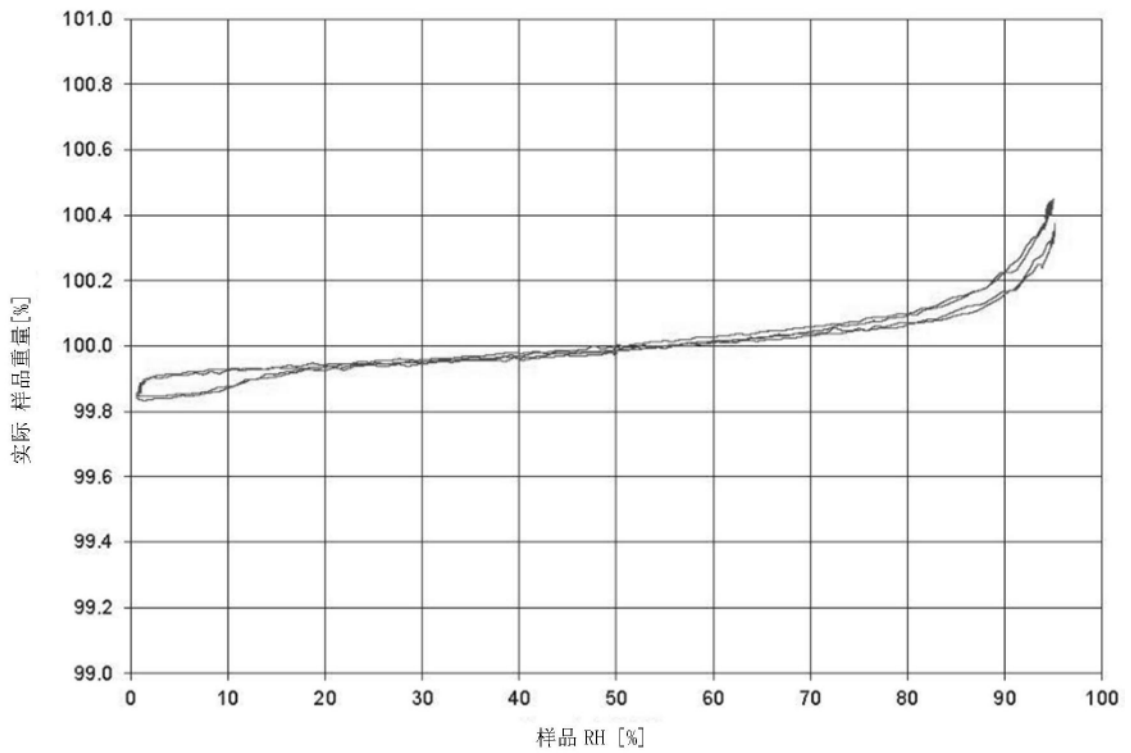


图93

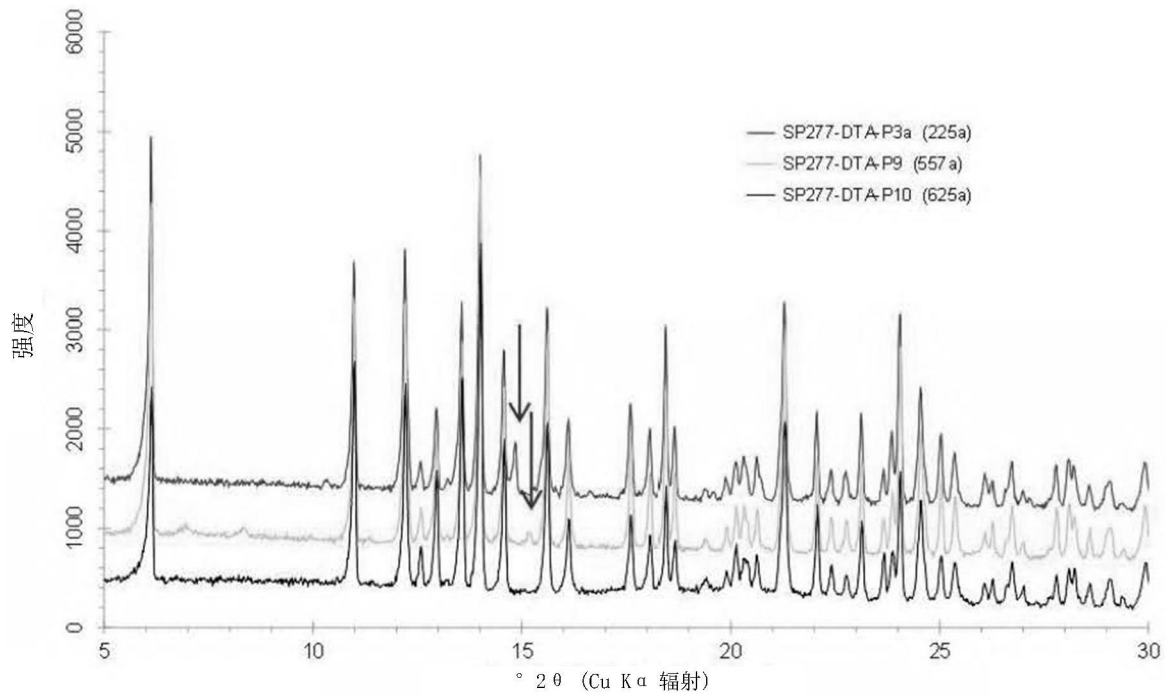


图94

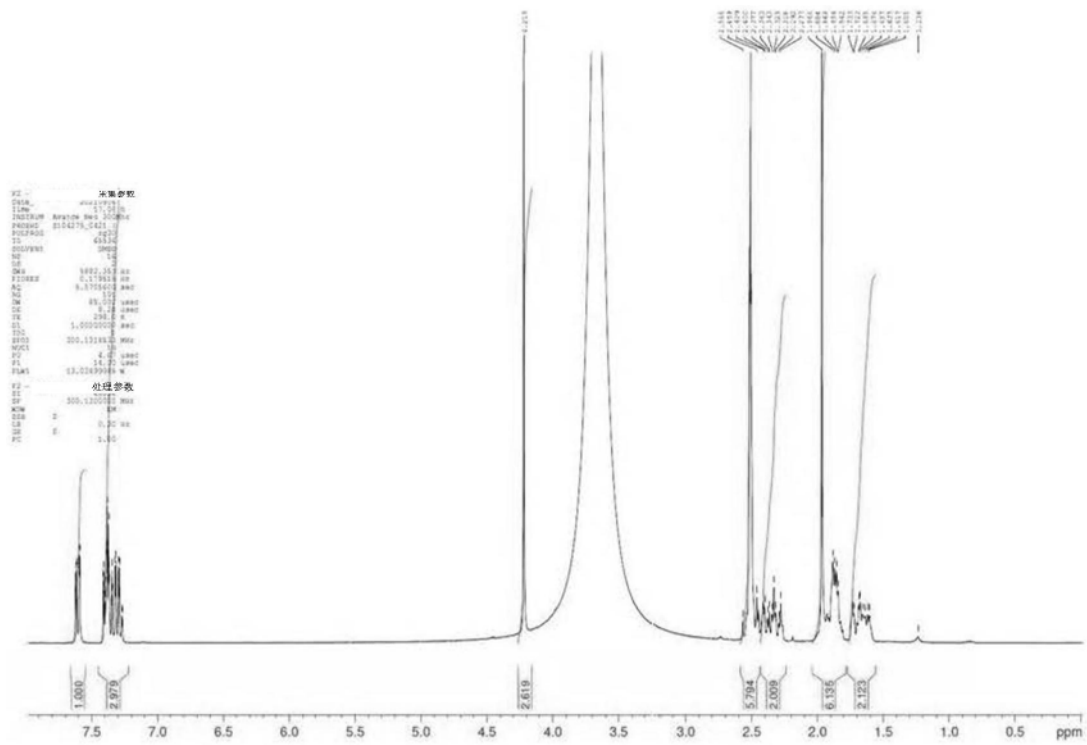


图95

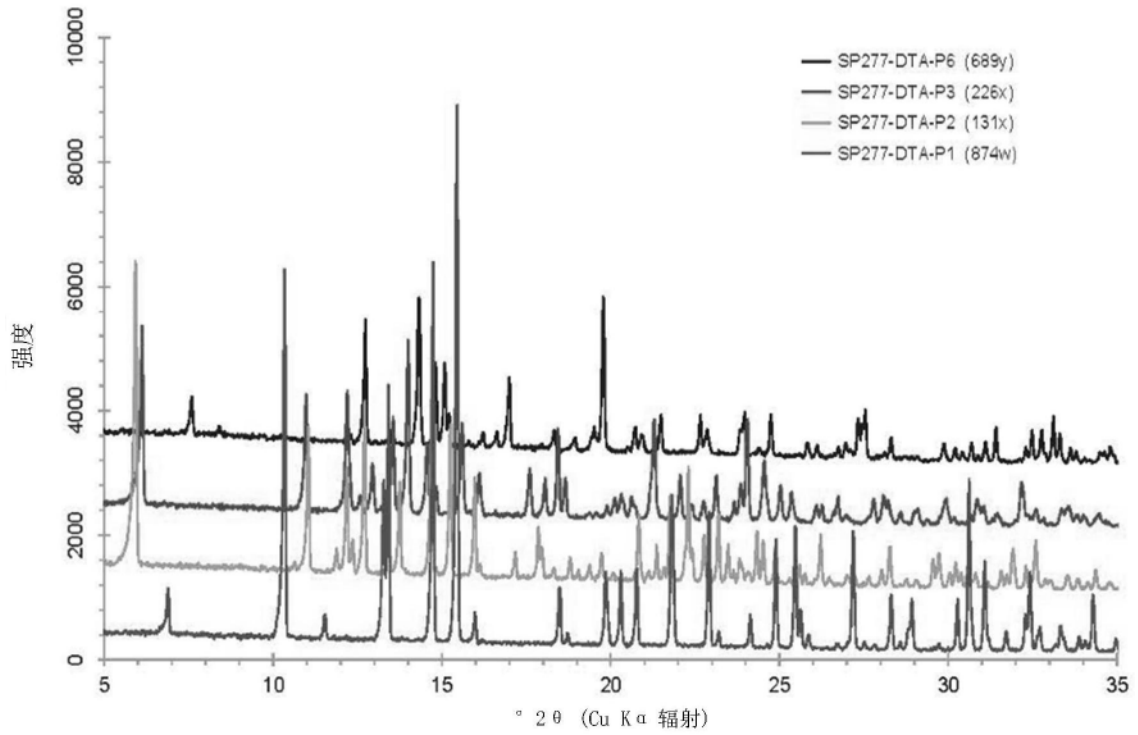


图96

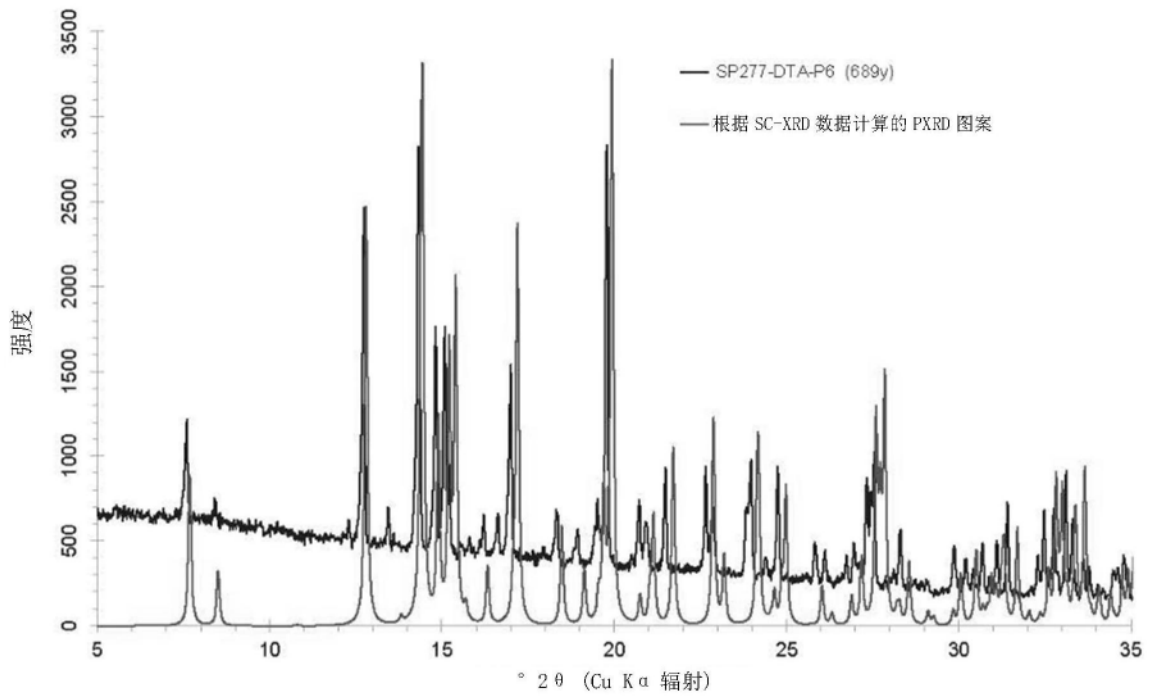


图97

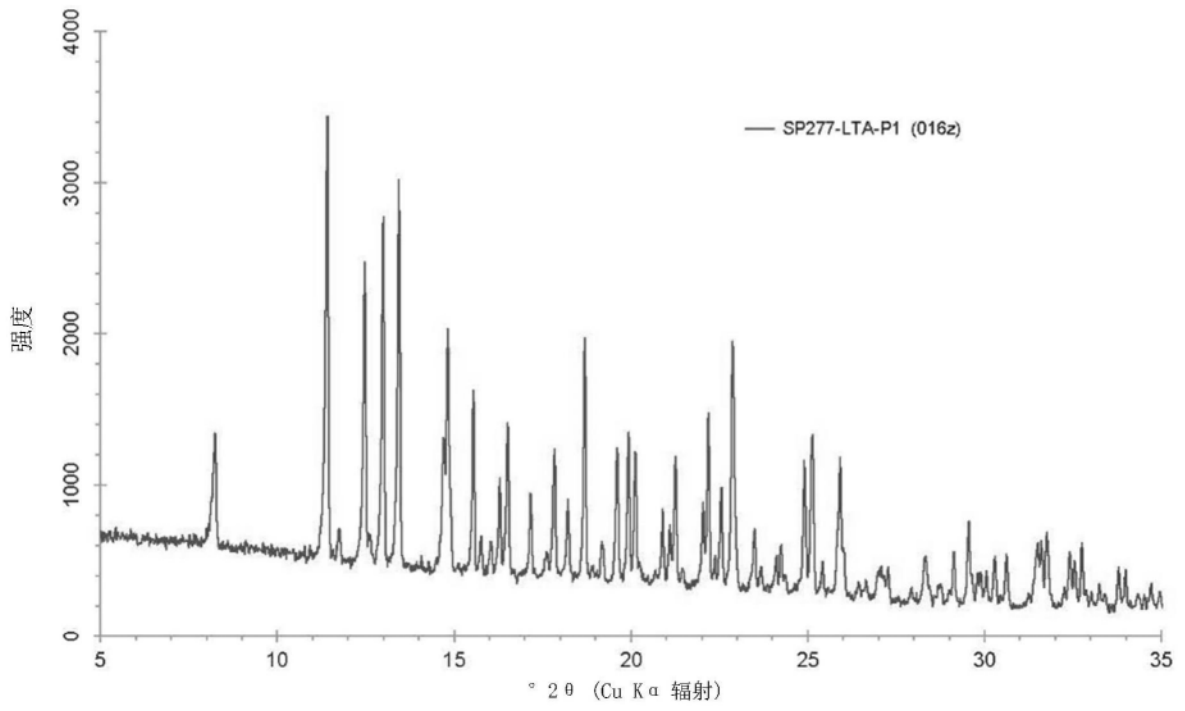


图98

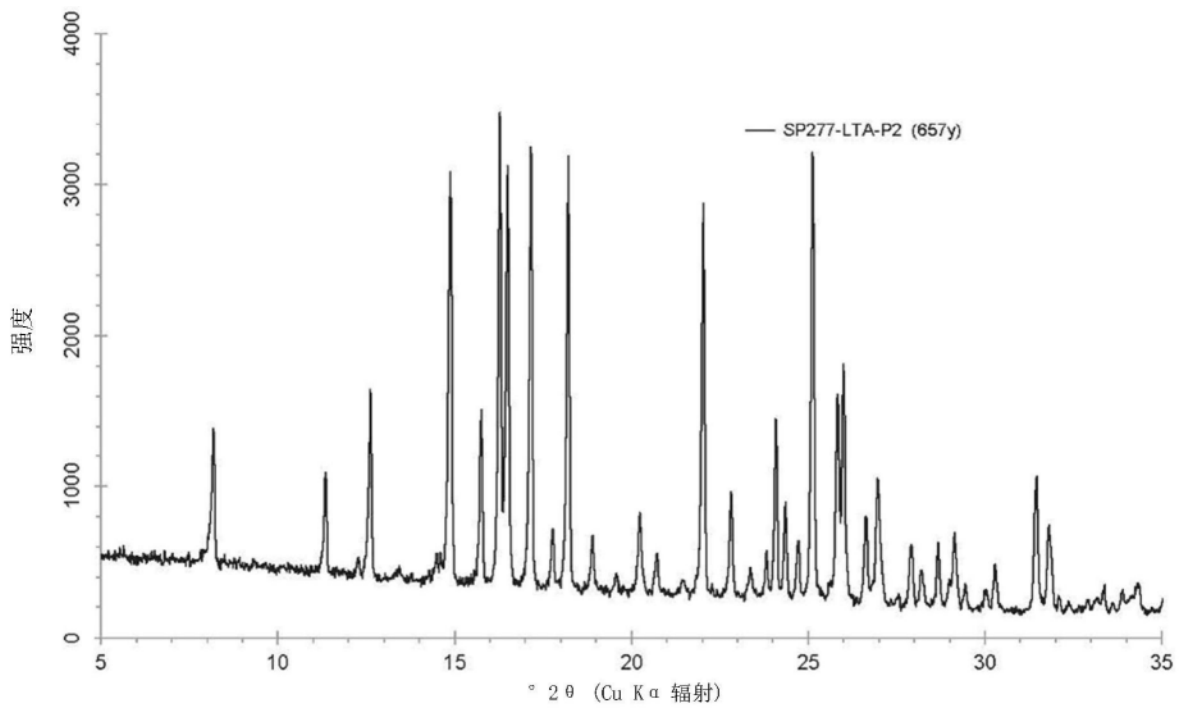


图99

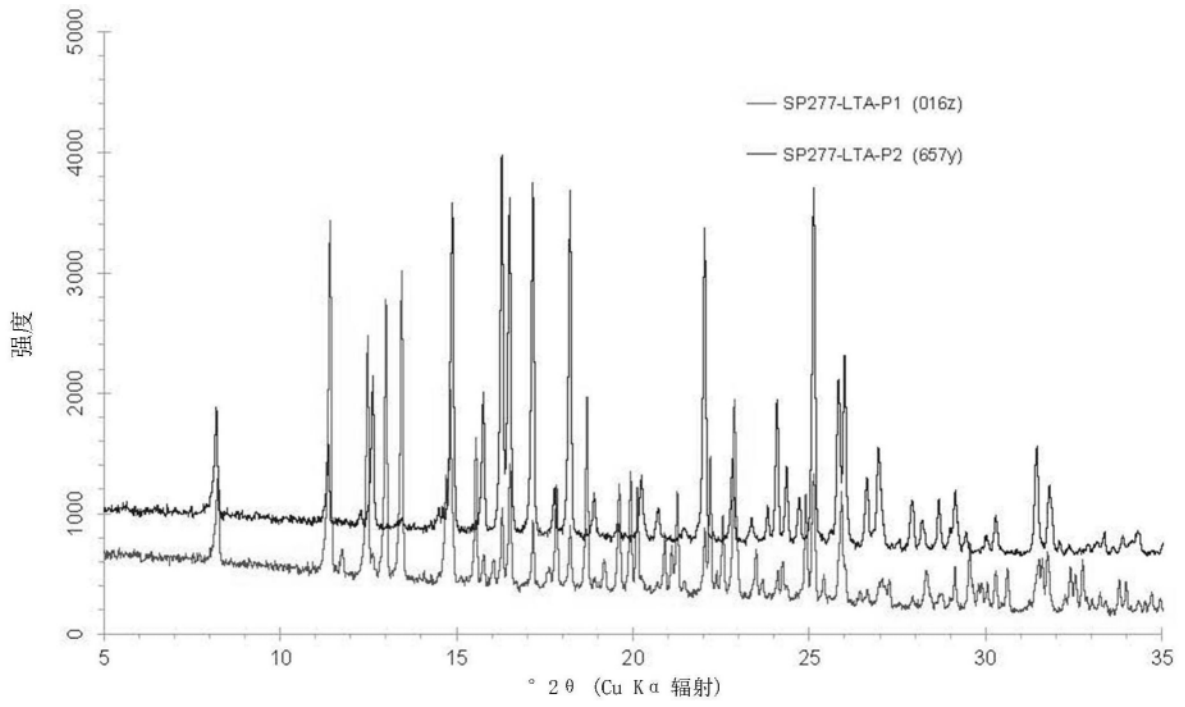


图100

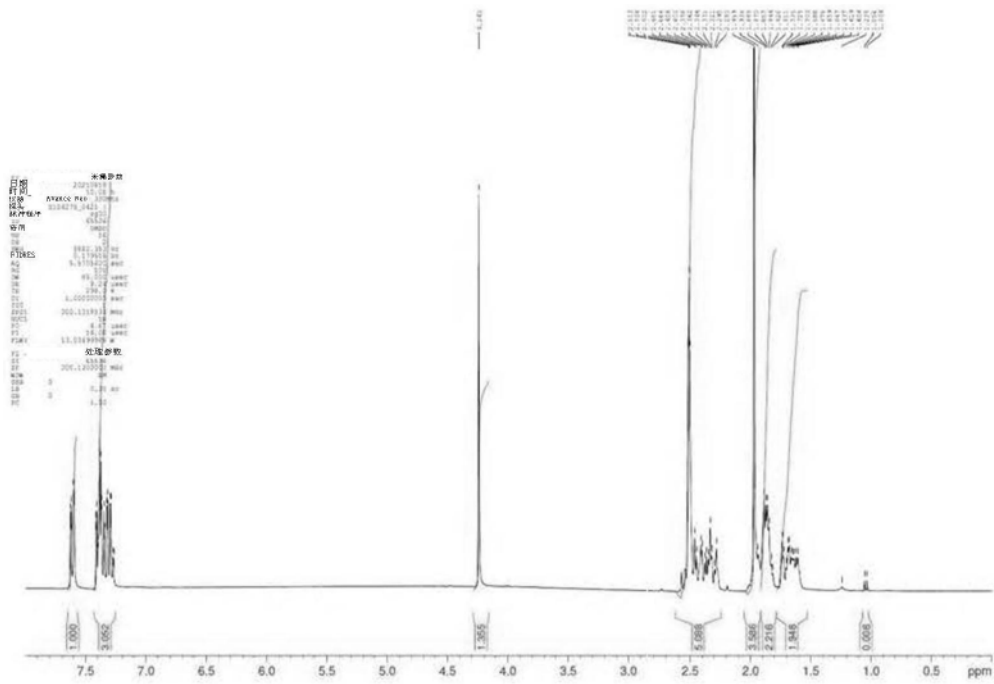


图101

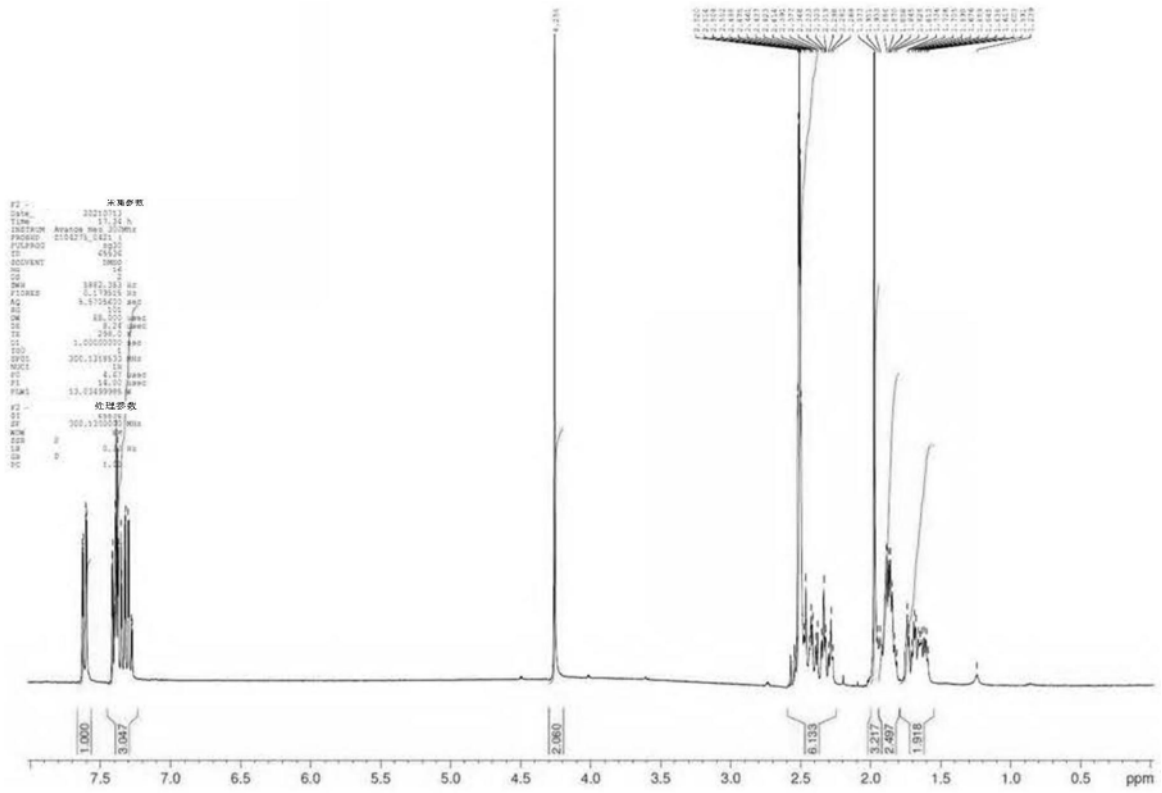


图102