



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115093382 A

(43) 申请公布日 2022. 09. 23

(21) 申请号 202210681321.7

(22) 申请日 2017.11.15

(30) 优先权数据

62/423,126 2016.11.16 US

(62) 分案原申请数据

201780083644.3 2017.11.15

(71) 申请人 H.隆德贝克有限公司

地址 丹麦渥尔比

(72) 发明人 谢丽尔·A·格莱斯

托德·K·琼斯

库尔特·G·格林姆

杰奎琳·洛拉尼·布莱克曼

钱宁·罗德尼·比尔斯

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 凌翠 郑霞

(51) Int.Cl.

C07D 295/205 (2006.01)

C07C 57/15 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

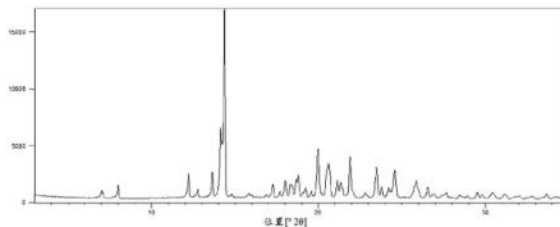
权利要求书1页 说明书79页 附图33页

(54) 发明名称

MAGL抑制剂的结晶形式

(57) 摘要

本申请涉及MAGL抑制剂的结晶形式。本文描述了MAGL抑制剂4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯例如4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐,包括其结晶形式以及药学上可接受的盐和溶剂化物。



1. 一种4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐的结晶形式,具有在 $7.1^{\circ}2\theta$ 、 $8.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.2^{\circ}2\theta$ 、 $12.8^{\circ}2\theta$ 、 $14.2^{\circ}2\theta$ 、 $14.4^{\circ}2\theta$ 、 $17.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta$ 、 $18.0^{\circ}2\theta$ 、 $18.4^{\circ}2\theta$ 、 $18.8^{\circ}2\theta$ 、 $20.0^{\circ}2\theta$ 、 $20.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.7^{\circ}2\theta$ 、 $21.3^{\circ}2\theta$ 、 $23.4^{\circ}2\theta$ 、 $24.4^{\circ}2\theta$ 、 $26.0^{\circ}2\theta$ 、 $27.6^{\circ}2\theta$ 、 $29.5^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。

2. 一种药物组合物,包含根据权利要求1所述的结晶形式,以及选自药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂的至少一种非活性成分。

3. 根据权利要求1所述的结晶形式或根据权利要求2所述的药物组合物在制备用于治疗多发性硬化的药物中的用途。

4. 根据权利要求1所述的结晶形式或根据权利要求2所述的药物组合物在制备用于治疗与多发性硬化相关的疼痛或痉挛的药物中的用途。

MAGL抑制剂的结晶形式

[0001] 本申请是申请日为2017年11月15日,申请号为201780083644.3,发明名称为“MAGL抑制剂的结晶形式”的申请的分案申请。

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求于2016年11月16日提交的第62/423,126号美国临时申请的权益,该临时申请通过引用以其全文并入本文。

背景技术

[0004] 单酰基甘油脂肪酶(MAGL)是神经系统中负责水解内源性大麻素类如2-AG(2-花生四烯酰甘油)——一种基于花生四烯酸酯的脂质——的酶。丝氨酸水解酶水解酶结构域6(ABHD6)是另一种脂质介质。

发明内容

[0005] 本申请提供如下内容:

[0006] 1).一种4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0007] 2).根据1)所述的结晶形式,其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯是游离碱。

[0008] 3).根据2)所述的结晶形式,其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱的结晶形式具有以下性质中的至少一种:

[0009] (a)与图1中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0010] (b)在 $7.8^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 、 $19.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.6^{\circ}2\theta$ 和 $21.2^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0011] (c)与图2中所示基本上相似的热解重量分析(TGA);

[0012] (d)与图3中所示基本上相似的热分析图;

[0013] (e)吸热在约 80°C 处具有起始的DSC热分析图;

[0014] (f)与图6中所示基本上相似的红外(IR)光谱;

[0015] (g)在约 1735cm^{-1} 、 1427cm^{-1} 、 1102cm^{-1} 、 982cm^{-1} 和 888cm^{-1} 处具有峰的红外(IR)光谱;

[0016] (h)非吸湿性;或

[0017] (i)其组合。

[0018] 4).根据3)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图1中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0019] 5).根据3)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有在 $7.8^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 、 $19.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.6^{\circ}2\theta$ 和 $21.2^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0020] 6).根据3)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图2中所示基本上相似的热

解重量分析 (TGA)。

[0021] 7). 根据3) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有与图3中所示基本上相似的 DSC 热分析图。

[0022] 8). 根据3) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有吸热在约 80°C 处具有起始的 DSC 热分析图。

[0023] 9). 根据3) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有与图6中所示基本上相似的红外 (IR) 光谱。

[0024] 10). 根据3) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有在约 1735cm^{-1} 、 1427cm^{-1} 、 1102cm^{-1} 、 982cm^{-1} 和 888cm^{-1} 处具有峰的红外 (IR) 光谱。

[0025] 11). 根据3) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式是非吸湿的。

[0026] 12). 根据3) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式的特征在于具有 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g) 和 (h) 的性质。

[0027] 13). 根据3) -12) 中任一项所述的结晶形式, 其中所述结晶形式从丙酮、丙酮/水、乙腈、苯甲醚、二氯甲烷、二异丙醚、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、1,4-二氧杂环己烷、乙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、甲醇/水、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-丙醇、2-丙醇/水、叔丁基甲基酮、四氢呋喃、甲苯、水、1-丁醇、2-乙氧基乙醇、2-甲基四氢呋喃、苄腈、氯苯、庚烷、己烷或叔戊醇获得。

[0028] 14). 根据1) 所述的结晶形式, 其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯是单盐酸盐、双盐酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐或甲磺酸盐; 或其溶剂化物。

[0029] 15). 根据14) 所述的结晶形式, 其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐是单盐酸盐或其溶剂化物。

[0030] 16). 根据15) 所述的结晶形式, 其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单盐酸盐的结晶形式是形式1, 其具有以下性质中的至少一种:

[0031] (a) 与图9中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0032] (b) 在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.9^{\circ}2\theta$ 、 $16.9^{\circ}2\theta$ 、 $18.4^{\circ}2\theta$ 和 $20.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0033] (c) 与图10中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA);

[0034] (d) 与图11中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0035] (e) 吸热在约 182°C 处具有起始的DSC热分析图;

[0036] (f) 非吸湿性; 或

[0037] (g) 其组合。

[0038] 17). 根据16) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有与图9中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0039] 18). 根据16) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.9^{\circ}2\theta$ 、 $16.9^{\circ}2\theta$ 、 $18.4^{\circ}2\theta$ 和 $20.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0040] 19). 根据16) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有与图10中所示基本上相似

的热解重量分析 (TGA)。

[0041] 20). 根据16)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图11中所示基本上相似的DSC热分析图。

[0042] 21). 根据16)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有吸热在约182°C处具有起始的DSC热分析图。

[0043] 22). 根据16)所述的结晶形式,其中所述结晶形式是非吸湿的。

[0044] 23). 根据16)所述的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于具有(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)的性质。

[0045] 24). 根据16)-23)中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式从乙腈、1,4-二氧杂环己烷、乙酸乙酯、甲醇、叔丁基甲基醚或2-丙醇获得。

[0046] 25). 根据15)所述的结晶形式,其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单盐酸盐的结晶形式是形式2,其具有以下性质中的至少一种:

[0047] (a) 与图28中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0048] (b) 在 $8.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $15.6^{\circ}2\theta$ 、 $19.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.8^{\circ}2\theta$ 和 $20.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0049] (c) 与图26中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) ;

[0050] (d) 与图27中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0051] (e) 吸热在约201°C处具有起始的DSC热分析图;

[0052] (f) 与图29中所示基本上相似的红外光谱;

[0053] (g) 在约 1729cm^{-1} 、 1426cm^{-1} 、 1102cm^{-1} 、 984cm^{-1} 和 907cm^{-1} 处具有峰的红外 (IR) 光谱;

[0054] (h) 非吸湿性;或

[0055] (i) 其组合。

[0056] 26). 根据25)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图28中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0057] 27). 根据25)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有在 $8.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $15.6^{\circ}2\theta$ 、 $19.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.8^{\circ}2\theta$ 和 $20.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0058] 28). 根据25)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图26中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA)。

[0059] 29). 根据25)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图27中所示基本上相似的DSC热分析图。

[0060] 30). 根据25)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有吸热在约201°C处具有起始的DSC热分析图。

[0061] 31). 根据25)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图29中所示基本上相似的红外 (IR) 光谱。

[0062] 32). 根据25)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有在约 1729cm^{-1} 、 1426cm^{-1} 、 1102cm^{-1} 、 984cm^{-1} 和 907cm^{-1} 处具有峰的红外 (IR) 光谱。

[0063] 33). 根据25)所述的结晶形式,其中所述结晶形式是非吸湿的。

- [0064] 34). 根据25)所述的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于具有(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)和(h)的性质。
- [0065] 35). 根据25) -34)中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式从丙酮、乙腈、苯甲醚、二氯甲烷、二异丙醚、乙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、叔丁基甲基醚、2-丙醇、四氢呋喃、甲苯、2-乙氧基乙醇、2-甲基四氢呋喃或叔戊醇获得。
- [0066] 36). 根据14)所述的结晶形式,其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐是双盐酸盐或其溶剂化物。
- [0067] 37). 根据36)所述的结晶形式,其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双盐酸盐的结晶形式具有以下性质中的至少一种:
- [0068] (a) 与图17中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0069] (b) 在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.5^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 和 $22.8^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0070] (c) 与图18中所示基本上相似的热解重量分析(TGA);
- [0071] (d) 与图19中所示基本上相似的DSC热分析图;
- [0072] (e) 吸热在约 154°C 处具有起始的DSC热分析图;或
- [0073] (f) 其组合。
- [0074] 38). 根据37)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图17中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。
- [0075] 39). 根据37)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.5^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 和 $22.8^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。
- [0076] 40). 根据37)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图18中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)。
- [0077] 41). 根据37)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图19中所示基本上相似的DSC热分析图。
- [0078] 42). 根据37)所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有吸热在约 154°C 处具有起始的DSC热分析图。
- [0079] 43). 根据37)所述的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于具有(a)、(b)、(c)、(d)和(e)的性质。
- [0080] 44). 根据37) -43)中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式从叔丁基甲基醚和5当量的HCl获得。
- [0081] 45). 根据14)所述的结晶形式,其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐是富马酸盐或其溶剂化物。
- [0082] 46). 根据45)所述的结晶形式,其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐的结晶形式具有以下性质中的至少一种:
- [0083] (a) 与图42中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图;

- [0084] (b) 在 $13.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $20.0^{\circ}2\theta$ 和 $21.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图；
- [0085] (c) 与图44中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) ；
- [0086] (d) 与图45中所示基本上相似的DSC热分析图；
- [0087] (e) 吸热在约 126°C 处具有起始的DSC热分析图；
- [0088] (f) 非吸湿性；或
- [0089] (g) 其组合。
- [0090] 47) .根据46) 所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图42中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。
- [0091] 48) .根据46) 所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有在 $13.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $20.0^{\circ}2\theta$ 和 $21.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。
- [0092] 49) .根据46) 所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图44中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 。
- [0093] 50) .根据46) 所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图45中所示基本上相似的DSC热分析图。
- [0094] 51) .根据46) 所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有吸热在约 126°C 处具有起始的DSC热分析图。
- [0095] 52) .根据46) 所述的结晶形式,其中所述结晶形式是非吸湿的。
- [0096] 53) .根据46) 所述的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于具有 (a) 、(b) 、(c) 、(d) 、(e) 和 (f) 的性质。
- [0097] 54) .根据46) -53) 中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式从1-丁醇、1-丙醇、2-丙醇、丙酮/水混合物、乙腈/水混合物、乙醇、乙酸甲酯/水、甲基乙基酮/水、甲醇/乙腈和2-甲氧基乙醇/乙腈获得。
- [0098] 55) .根据14) 所述的结晶形式,其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐是甲磺酸盐或其溶剂化物。
- [0099] 56) .根据55) 所述的结晶形式,其中所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯甲磺酸盐的结晶形式具有以下性质中的至少一种：
- [0100] (a) 与图38中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图；
- [0101] (b) 在 $8.6^{\circ}2\theta$ 、 $12.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.6^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta$ 和 $19.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图；
- [0102] (c) 与图40中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图；
- [0103] (d) 与图41中所示基本上相似的DSC热分析图；
- [0104] (e) 吸热在约 179°C 处具有起始的DSC热分析图；或
- [0105] (f) 其组合。
- [0106] 57) .根据56) 所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有与图38中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。
- [0107] 58) .根据56) 所述的结晶形式,其中所述结晶形式具有在 $8.6^{\circ}2\theta$ 、 $12.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.6^{\circ}2\theta$

0、16.5°2θ、17.7°2θ和19.7°2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0108] 59). 根据56) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有与图40中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA)。

[0109] 60). 根据56) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有与图41中所示基本上相似的热分析图。

[0110] 61). 根据56) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有吸热在约179°C处具有起始的热分析图。

[0111] 62). 根据56) 所述的结晶形式, 其中所述结晶形式的特征在于具有 (a)、(b)、(c)、(d) 和 (e) 的性质。

[0112] 63). 根据56) -62) 中任一项所述的结晶形式, 其中所述结晶形式从叔丁基甲基醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、水/丙酮、水/乙腈或水/2-丙醇获得。

[0113] 64). 根据3) -63) 中任一项所述的结晶形式, 其中所述结晶形式是非溶剂化的。

[0114] 65). 根据3) -64) 中任一项所述的结晶形式, 其中所述结晶形式是无水的。

[0115] 66). 一种药物组合物, 包含根据1) -65) 中任一项所述的结晶形式, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 以及选自药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂的至少一种非活性成分。

[0116] 67). 根据1) -65) 中任一项所述的结晶形式, 用于在医药中使用。

[0117] 68). 一种治疗有需要的患者的疼痛的方法, 其包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据1) -65) 中任一项所述的结晶形式或根据66) 所述的药物组合物。

[0118] 69). 根据68) 所述的方法, 其中所述疼痛是神经性疼痛。

[0119] 70). 根据68) 所述的方法, 其中所述疼痛是炎性痛。

[0120] 71). 一种治疗有需要的患者的癫痫/癫痫发作病症、多发性硬化、视神经脊髓炎 (NMO)、Tourette综合征、阿尔茨海默病或与肠易激综合征相关的腹痛的方法, 其包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据1) -65) 中任一项所述的结晶形式或根据66) 所述的药物组合物。

[0121] 72). 一种治疗有需要的患者的急性疼痛、炎性痛、癌症疼痛、由周围神经病引起的疼痛、中枢性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、镰状细胞病中的血管闭塞性疼痛性危象、与多发性硬化相关的痉挛或疼痛、功能性胸痛、类风湿性关节炎、骨关节炎或功能性消化不良的方法, 其包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据1) -65) 中任一项所述的结晶形式或根据66) 所述的药物组合物。

[0122] 73). 一种治疗有需要的患者的肌张力障碍的方法, 其包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据1) -65) 中任一项所述的结晶形式或根据66) 所述的药物组合物。

[0123] 74). 4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 用于在医药中使用。

[0124] 75). 一种4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯 (化合物1) 的药学上可接受的盐, 其中所述药学上可接受的盐是单盐酸盐、双盐酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐或甲磺酸盐。

[0125] 76). 根据75) 所述的药学上可接受的盐, 其中所述药学上可接受的是单盐酸盐。

[0126] 77). 根据75) 所述的药学上可接受的盐, 其中所述药学上可接受的盐是双盐酸盐。

- [0127] 78).根据75)所述的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是富马酸盐。
- [0128] 79).根据75)所述的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是苯磺酸盐。
- [0129] 80).根据75)所述的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是甲磺酸盐。
- [0130] 81).根据75)-80)中任一项所述的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是结晶的。
- [0131] 82).根据75)-80)中任一项所述的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是无定形的。
- [0132] 本文描述了MAGL抑制剂4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯,包括药学上可接受的溶剂化物(包括水合物)、多晶型物和无定形相,及其使用方法。本文还描述了MAGL抑制剂4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐,包括药学上可接受的溶剂化物(包括水合物)、多晶型物和无定形相,以及其使用方法。4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯,以及其药学上可接受的盐,用于制备用于治疗与MAGL活性有关的疾病或病症的药物。
- [0133] 本文还描述了用于制备4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式的方法。进一步描述了包含结晶形式的药物组合物,以及使用所述MAGL抑制剂治疗疾病或病症(包括其中MAGL的不可逆抑制为患有该疾病或病症的哺乳动物提供治疗益处的疾病或病症)的方法。
- [0134] 在一些实施方案中是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式,或药学上可接受的盐,包括其溶剂化物。
- [0135] 在另一实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式是游离碱。
- [0136] 在另一方面,本文描述了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱的结晶形式,其具有以下性质中的至少一种:
- [0137] (a) 与图1中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0138] (b) 在 $7.8^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 、 $19.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.6^{\circ}2\theta$ 和 $21.2^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0139] (c) 与图2中所示基本上相似的热解重量分析(TGA);
- [0140] (d) 与图3中所示基本上相似DSC热分析图;
- [0141] (e) 吸热在约 80°C 处具有起始的DSC热分析图;
- [0142] (f) 与图6中所示基本上相似的红外(IR)光谱;
- [0143] (g) 在约 1735cm^{-1} 、 1427cm^{-1} 、 1102cm^{-1} 、 982cm^{-1} 和 888cm^{-1} 处具有峰的红外(IR)光谱;
- [0144] (h) 非吸湿性;或
- [0145] (i) 其组合。
- [0146] 在一些实施方案中,所述结晶游离碱具有与图1中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,所述结晶游离碱具有在 $7.8^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 、 $19.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.6^{\circ}2\theta$ 和 $21.2^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,所述结晶游离碱具有与图2中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)热分析图。在一些实施方案

中,所述结晶游离碱具有与图3中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶游离碱具有吸热在约80°C处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶游离碱具有吸热在约80°C处具有起始且在约83°C处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶游离碱具有与图6中所示基本上相似的红外(IR)光谱。在一些实施方案中,所述结晶游离碱具有在约1735 cm^{-1} 、1427 cm^{-1} 、1102 cm^{-1} 、982 cm^{-1} 和888 cm^{-1} 处的红外(IR)光谱弱峰。在一些实施方案中,所述结晶游离碱是非吸湿的。在一些实施方案中,所述结晶游离碱的特征在于具有(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)和(h)的性质。在一些实施方案中,所述结晶游离碱从丙酮、丙酮/水、乙腈、苯甲醚、二氯甲烷、二异丙醚、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、1,4-二氧杂环己烷、乙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、甲醇/水、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-丙醇、2-丙醇/水、叔丁基甲基酮、四氢呋喃、甲苯、水、1-丁醇、2-乙氧基乙醇、2-甲基四氢呋喃、苄腈、氯苯、庚烷、己烷或叔戊醇获得。在一些实施方案中,所述结晶游离碱是溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶游离碱是非溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶游离碱是无水的。

[0147] 在另一实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯盐。在一些实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯是单盐酸盐、双盐酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐或甲磺酸盐;或其溶剂化物。

[0148] 在另一实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单盐酸盐;或其溶剂化物。

[0149] 在另一实施方案中,本文描述了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单盐酸盐的结晶形式1,其具有以下性质中的至少一种:

[0150] (a) 与图9中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0151] (b) 在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.9^{\circ}2\theta$ 、 $16.9^{\circ}2\theta$ 、 $18.4^{\circ}2\theta$ 和 $20.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0152] (c) 与图10中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)热分析图;

[0153] (d) 与图11中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0154] (e) 吸热在约182°C处具有起始的DSC热分析图;

[0155] (f) 非吸湿性;

[0156] 或

[0157] (g) 其组合。

[0158] 在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1具有与图9中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1具有在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.9^{\circ}2\theta$ 、 $16.9^{\circ}2\theta$ 、 $18.4^{\circ}2\theta$ 和 $20.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1具有与图10中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)热分析图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1具有与图11中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1具有吸热在约182°C处具有起始的DSC热

分析图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1具有吸热在约182°C处具有起始且在约187°C处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1是非吸湿性的。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1的特征在于具有(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)的性质。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1从乙腈、1,4-二氧杂环己烷、乙酸乙酯、甲醇、叔丁基甲基醚或2-丙醇获得。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1是溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1是非溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式1是无水的。

[0159] 在另一实施方案中,本文描述了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单盐酸盐的结晶形式2,其具有以下性质中的至少一种:

[0160] (a) 与图28中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0161] (b) 在 $8.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $15.6^{\circ}2\theta$ 、 $19.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.8^{\circ}2\theta$ 和 $20.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0162] (c) 与图26中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)热分析图;

[0163] (d) 与图27中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0164] (e) 吸热在约201°C处具有起始的DSC热分析图;

[0165] (f) 与图29中所示基本上相似的红外(IR)光谱;

[0166] (g) 在约 1729cm^{-1} 、 1426cm^{-1} 、 1102cm^{-1} 、 984cm^{-1} 和 907cm^{-1} 处具有峰的红外(IR)光谱;

[0167] (h) 非吸湿性;或

[0168] (i) 其组合。

[0169] 在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2具有与图28中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2具有在 $8.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $15.6^{\circ}2\theta$ 、 $19.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.8^{\circ}2\theta$ 和 $20.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2具有与图26中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)热分析图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2具有与图27中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2具有吸热在约201°C处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2具有吸热在约201°C处具有起始且在约205°C处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2具有与图29中所示基本上相似的红外(IR)光谱。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2具有在约 1729cm^{-1} 、 1426cm^{-1} 、 1102cm^{-1} 、 984cm^{-1} 和 907cm^{-1} 处具有峰的红外(IR)光谱。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2是非吸湿性的。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2的特征在于具有(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)和(h)的性质。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2从丙酮、乙腈、苯甲醚、二氯甲烷、二异丙醚、乙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、叔丁基甲基醚、2-丙醇、四氢呋喃、甲苯、2-乙氧基乙醇、2-甲基四氢呋喃或叔戊醇获得。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2是溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2是非溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶单盐酸盐形式2是无水的。

[0170] 在另一实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸

1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双盐酸盐;或其溶剂化物。

[0171] 在另一实施方案中,本文描述了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双盐酸盐的结晶形式,其具有以下性质中的至少一种:

[0172] (a) 与图17中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0173] (b) 在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.5^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 和 $22.8^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0174] (c) 与图18中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图;

[0175] (d) 与图19中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0176] (e) 吸热在约 154°C 处具有起始的DSC热分析图;或

[0177] (f) 其组合。

[0178] 在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐具有与图17中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐具有在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.5^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 和 $22.8^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐具有与图18中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐具有与图19中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐具有吸热在约 154°C 处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐具有吸热在约 154°C 处具有起始且在约 164°C 处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐的特征在于具有(a)、(b)、(c)、(d)和(e)的性质。在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐从叔丁基甲基醚和5当量的HCl获得。在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐是溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐是非溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶双盐酸盐是无水的。

[0179] 在另一实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐;或其溶剂化物。

[0180] 在另一实施方案中,本文描述了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐的结晶形式1,其具有以下性质中的至少一种:

[0181] (a) 与图42中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0182] (b) 在 $13.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $20.0^{\circ}2\theta$ 和 $21.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0183] (c) 与图44中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图;

[0184] (d) 与图45中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0185] (e) 吸热在约 126°C 处具有起始的DSC热分析图;

[0186] (f) 非吸湿性;或

[0187] (g) 其组合。

[0188] 在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1具有与图42中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1具有在 $13.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.1^{\circ}2\theta$

0、14.3°2θ、20.0°2θ和21.9°2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1具有与图44中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1具有与图45中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1具有吸热在约126°C处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1具有吸热在约126°C处具有起始且在约132°C处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1是非吸湿性的。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1的特征在于具有(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)的性质。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐从1-丁醇、1-丙醇、2-丙醇、丙酮/水混合物、乙腈/水混合物、乙醇、乙酸甲酯/水、甲基乙基酮/水、甲醇/乙腈和2-甲氧基乙醇/乙腈获得。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1是溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1是非溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式1是无水的。

[0189] 在另一实施方案中,本文描述了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐的结晶形式2,其具有以下性质中的至少一种:

[0190] (a) 与图46中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0191] (b) 在9.2°2θ、12.1°2θ、15.2°2θ、17.4°2θ、18.2°2θ、19.1°2θ和19.7°2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0192] (c) 与图48中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图;或

[0193] (d) 其组合。

[0194] 在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式2具有与图46中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式2具有在9.2°2θ、12.1°2θ、15.2°2θ、17.4°2θ、18.2°2θ、19.1°2θ和19.7°2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式2具有与图48中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式2的特征在于具有(a)、(b)和(c)的性质。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式2从丙酮/水获得。

[0195] 在另一实施方案中,本文描述了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐的结晶形式3,其具有以下性质中的至少一种:

[0196] (a) 与图49中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0197] (b) 在6.7°2θ、9.5°2θ、12.0°2θ、13.9°2θ、14.6°2θ、17.6°2θ、19.4°2θ和20.3°2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0198] (c) 与图51中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图;

[0199] (d) 与图52中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0200] (e) 吸热在约107°C处具有起始的DSC热分析图;或

[0201] (f) 其组合。

[0202] 在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式3具有与图49中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式3具有在6.7°2θ、9.5°2θ、12.0°2θ、13.9°2θ、14.6°2θ、17.6°2θ、19.4°2θ和20.3°2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式3具有与图51中所示基本上相似的热

解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式3具有与图52中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式3具有吸热在约107°C处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式3具有吸热在约107°C处具有起始且在约115°C处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式3的特征在于具有(a)、(b)、(c)、(d)和(e)的性质。在一些实施方案中,所述结晶富马酸盐形式3从二氧杂环己烷/水获得。

[0203] 在另一实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯甲磺酸盐;或其溶剂化物。

[0204] 在另一实施方案中,本文描述了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯甲磺酸盐的结晶形式,其具有以下性质中的至少一种:

[0205] (a) 与图38中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0206] (b) 在 $8.6^{\circ}2\theta$ 、 $12.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.6^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta$ 和 $19.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0207] (c) 与图40中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图;

[0208] (d) 与图41中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0209] (e) 吸热在约179°C处具有起始的DSC热分析图;或

[0210] (f) 其组合。

[0211] 在一些实施方案中,结晶甲磺酸盐具有与图38中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,结晶甲磺酸盐具有在 $8.6^{\circ}2\theta$ 、 $12.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.6^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta$ 和 $19.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,所述结晶甲磺酸盐具有与图40中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中,所述结晶甲磺酸盐具有与图41中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶甲磺酸盐具有吸热在约179°C处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶甲磺酸盐具有吸热在约179°C处具有起始且在约182°C处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,所述结晶甲磺酸盐的特征在于具有(a)、(b)、(c)、(d)和(e)的性质。在一些实施方案中,所述结晶甲磺酸盐从叔丁基甲基醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、水/丙酮、水/乙腈或水/2-丙醇获得。在一些实施方案中,所述结晶甲磺酸盐是溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶甲磺酸盐是非溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶甲磺酸盐是无水的。

[0212] 在另一实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐;或其溶剂化物。

[0213] 在一些实施方案中,结晶苯磺酸盐形式1具有与图30中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,结晶苯磺酸盐形式1具有在 $13.2^{\circ}2\theta$ 、 $15.2^{\circ}2\theta$ 、 $18.2^{\circ}2\theta$ 、 $19.3^{\circ}2\theta$ 和 $21.6^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,所述结晶苯磺酸盐从丙酮、乙腈、乙酸乙酯、2-丙醇和THF获得。在一些实施方案中,所述结晶苯磺酸盐形式1是溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶苯磺酸盐形式1是非溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶苯磺酸盐形式1是无水的。

[0214] 在另一实施方案中,本文描述了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐的结晶形式2,其具有以下性质中的至少一种:

[0215] (a) 与图31中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0216] (b) 在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $15.9^{\circ}2\theta$ 、 $17.8^{\circ}2\theta$ 、 $18.8^{\circ}2\theta$ 和 $19.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0217] (c) 与图33中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)热分析图;或

[0218] (d) 其组合。

[0219] 在一些实施方案中,结晶苯磺酸盐形式2具有与图31中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,结晶苯磺酸盐形式2具有在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $15.9^{\circ}2\theta$ 、 $17.8^{\circ}2\theta$ 、 $18.8^{\circ}2\theta$ 和 $19.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,所述结晶苯磺酸盐的特征在于具有(a)、(b)和(c)的性质。在一些实施方案中,所述结晶苯磺酸盐形式2从叔丁基甲基醚获得。在一些实施方案中,所述结晶苯磺酸盐形式2是溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶苯磺酸盐形式2是非溶剂化的。在一些实施方案中,所述结晶苯磺酸盐形式2是无水的。

[0220] 在进一步的方面提供了药物组合物,其包含如本文所述的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯,以及至少一种另外的成分,其选自药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱。在一些实施方案中,所述药物组合物包含结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式1。在一些实施方案中,所述药物组合物包含结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式2。在一些实施方案中,所述药物组合物包含结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双HCl盐。在一些实施方案中,所述药物组合物包含结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐。在一些实施方案中,所述药物组合物包含结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯甲磺酸盐。在一些实施方案中,所述药物组合物包含结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐形式1。在一些实施方案中,所述药物组合物包含结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐形式2。在一些实施方案中,所述药物组合物是适于向哺乳动物口服施用的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物是口服固体剂型。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约0.5mg至约1000mg的结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯。

[0221] 在另一方面,本文提供了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用于在医药中使用。

[0222] 在另一方面,本文提供了治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所述的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸

1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式。在一些实施方案中是治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所述的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药物组合物。在一些实施方案中,所述疼痛是神经性疼痛。在一些实施方案中,所述疼痛是炎性痛。

[0223] 在另一方面,本文提供了治疗有需要的患者的癫痫/癫痫发作病症、多发性硬化、视神经脊髓炎(NMO)、Tourette综合征、阿尔茨海默病或与肠易激综合征相关的腹痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所述的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式。在一些实施方案中是治疗有需要的患者的癫痫/癫痫发作病症、多发性硬化、视神经脊髓炎(NMO)、Tourette综合征、阿尔茨海默病或与肠易激综合征相关的腹痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所述的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药物组合物。

[0224] 在另一方面,本文公开了治疗有需要的患者的急性疼痛、炎性痛、癌症疼痛、由周围神经病引起的疼痛、中枢性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、镰状细胞病中的血管闭塞性疼痛性危象、与多发性硬化相关的痉挛或疼痛、功能性胸痛、类风湿性关节炎、骨关节炎或功能性消化不良的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所述的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式。在一些实施方案中是治疗有需要的患者的急性疼痛、炎性痛、癌症疼痛、由周围神经病引起的疼痛、中枢性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、镰状细胞病中的血管闭塞性疼痛性危象、与多发性硬化相关的痉挛或疼痛、功能性胸痛、类风湿性关节炎、骨关节炎或功能性消化不良的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所述的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药物组合物。

[0225] 在另一方面,本文提供了治疗有需要的患者的肌张力障碍的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所述的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式。在一些实施方案中是治疗有需要的患者的肌张力障碍的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所述的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药物组合物。

[0226] 在另一方面,本文提供了4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯(化合物1)的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是单盐酸盐、双盐酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐或甲磺酸盐。在一些实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐是单盐酸盐(化合物2)。在一些实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐是双盐酸盐(化合物3)。在一些实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐是富马酸盐(化合物6)。在一些实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐是甲磺酸盐(化合物5)。在一些实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可

接受的盐是苯磺酸盐(化合物4)。

[0227] 在另一实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐是结晶的。在另一实施方案中,所述4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的药学上可接受的盐是无定形的。

[0228] 本文所述的方法和组合物的其他目标、特征和优点将通过以下的详细描述而变得明显。然而,应当理解,详细描述和具体实例在指出具体实施方案的时仅以说明性的方式给出,因为在本公开内容的精神和范围内的各种变化和修改对于本领域技术人员而言从该详细描述中将变得显而易见。本文使用的章节标题仅用于组织的目的,而不应解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或文件的部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文,出于任何目的通过引用以其全文明确地并入本文。

[0229] 援引并入

[0230] 本说明书中提及的所有出版物和专利申请以适用且相关的程度通过引用并入本文。

附图说明

[0231] 图1图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0232] 图2图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱的热解重量分析(TGA)热分析图。

[0233] 图3图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱的差示扫描量热法(DSC)热分析图。

[0234] 图4图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱的重量蒸汽吸收(GVS)分析。

[0235] 图5图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱在GVS前和GVS后的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0236] 图6图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱的红外(IR)光谱。

[0237] 图7图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱的NMR波谱。

[0238] 图8图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱的HPLC纯度。

[0239] 图9图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式1的XRPD图。

[0240] 图10图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式1的TGA热分析图。

[0241] 图11图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式1的DSC热分析图。

[0242] 图12图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,

- 3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式1在加热至140℃并冷却后的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。
- [0243] 图13图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式1的重量蒸汽吸收 (GVS) 分析。
- [0244] 图14图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式1在GVS后的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。
- [0245] 图15图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式1的NMR波谱。
- [0246] 图16图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式1的HPLC纯度。
- [0247] 图17图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双HCl盐的XRPD图。
- [0248] 图18图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双HCl盐的TGA热分析图。
- [0249] 图19图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双HCl盐的DSC热分析图。
- [0250] 图20图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双HCl盐的GVS分析。
- [0251] 图21图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双HCl盐在GVS后的XRPD图。
- [0252] 图22图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双HCl盐的NMR波谱。
- [0253] 图23图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双HCl盐的HPLC纯度。
- [0254] 图24A-图24D图示了从溶剂溶解度筛选获得的结果的XRPD分析。
- [0255] 图25图示了从主要多晶型物筛选获得的结果的XRPD分析。
- [0256] 图26图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式2的TGA热分析图。
- [0257] 图27图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式2的DSC热分析图。
- [0258] 图28图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式2的XRPD图。
- [0259] 图29图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐形式2的红外 (IR) 光谱。
- [0260] 图30图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐形式1的XRPD图。
- [0261] 图31图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐形式2的XRPD图。
- [0262] 图32图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐形式1和形式2的XRPD图。

[0263] 图33图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐形式2的TGA热分析图。

[0264] 图34和图35图示了来自集中盐筛选的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯甲磺酸盐获得的结果的XRPD图。

[0265] 图36和图37图示了来自集中盐筛选的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐获得的结果的XRPD图。

[0266] 图38图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯甲磺酸盐的XRPD图。

[0267] 图39图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯甲磺酸盐的NMR波谱。

[0268] 图40图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯甲磺酸盐的TGA热分析图。

[0269] 图41图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯甲磺酸盐的DSC热分析图。

[0270] 图42图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式1的XRPD图。

[0271] 图43图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式1的NMR波谱。

[0272] 图44图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式1的TGA热分析图。

[0273] 图45图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式1的DSC热分析图。

[0274] 图46图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式2的XRPD图。

[0275] 图47图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式2的NMR波谱。

[0276] 图48图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式2的TGA热分析图。

[0277] 图49图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式3的XRPD图。

[0278] 图50图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式3的NMR波谱。

[0279] 图51图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式3的TGA热分析图。

[0280] 图52图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式3的DSC热分析图。

[0281] 图53图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式1的重量蒸汽吸收(GVS)分析。

[0282] 图54图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,

3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式3的重量蒸汽吸收 (GVS) 分析。

[0283] 图55图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式1在GVS前和GVS后的XRPD图。

[0284] 图56图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式1的NMR波谱。

[0285] 图57图示了结晶4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐形式1的HPLC纯度。

具体实施方式

[0286] 单酰基甘油脂肪酶 (MAGL) 是神经系统中负责水解内源性大麻素类如2-AG (2-花生四烯酰甘油) ——一种基于花生四烯酸酯的脂质——的主要酶。内源性大麻素系统调节一系列生理过程,包括例如痛觉、炎症和记忆。此外,诸如肥胖、慢性疼痛、焦虑和抑郁等病症已经与内源性大麻素系统信号传导活性的调节相联系。

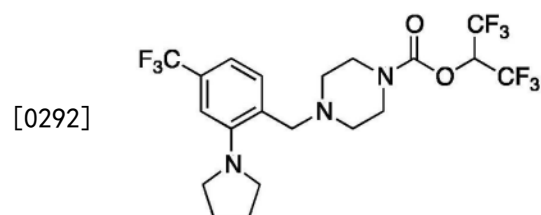
[0287] 例如,MAGL调节化合物可用于刺激2-AG介导的信号传导活性,以及与这样的信号传导活性相关的病症,包括疼痛、炎症、代谢紊乱等。

[0288] 然而,迄今为止,MAGL调节化合物通常缺乏作为体内药学上可接受的药剂的一般用途所需的选择性,特别是对脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH) ——一种N-花生四烯酰乙醇酰胺 (AEA) 水解酶——具有选择性的药剂。FAAH的遗传或药理学破坏可导致一种或多种大麻素依赖性行为作用,例如炎症、焦虑、抑郁或痛觉减轻。

[0289] 此外,最近发现MAGL及其游离脂肪酸产物在侵袭性癌细胞和原发性肿瘤中上调,在该细胞和肿瘤中其调节促进癌细胞迁移和肿瘤生长的脂肪酸网络。因此,MAGL的新的选择性抑制剂可用于治疗癌症。

[0290] 化合物1及其药学上可接受的盐

[0291] 本文所述的MAGL抑制剂化合物,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯对MAGL有选择性。化合物1是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的游离碱形式。“化合物1”或“4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯游离碱”是指具有以下结构的化合物:



[0293] 多种药学上可接受的盐由化合物1形成,并且包括:

[0294] -通过使化合物1与有机酸反应形成的酸加成盐,所述有机酸包括脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族和芳香族磺酸、氨基酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等;

[0295] -通过使化合物1与无机酸反应形成的酸加成盐,所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等。

[0296] 关于化合物1的术语“药学上可接受的盐”是指化合物1的盐,其不对所施用的哺乳动物产生显著的刺激,并且基本上不消除化合物的生物活性和性质。

[0297] 应当理解,提及药学上可接受的盐包括溶剂加成形式(溶剂化物)。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且溶剂化物在产物形成或用药学上可接受的溶剂如水、乙醇、甲醇、甲基叔丁基醚(MTBE)、二异丙基醚(DIPE)、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、异丙醇、甲基异丁基酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、丙酮、硝基甲烷、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二氧杂环己烷、庚烷、甲苯、苯甲醚、乙腈等分离的过程中形成。在一个方面,使用但不限于3类溶剂形成溶剂化物。溶剂类别在例如国际人用药物注册技术要求协调会议(ICH)“Impurities:Guidelines for Residual Solvents,Q3C(R3),(2005年11月)”中定义。当溶剂是水时形成水合物,或者当溶剂是醇时形成醇化物。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐的溶剂化物在本文所述的过程中方便地制备或形成。在一些实施方案中,化合物1的溶剂化物是无水的。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以非溶剂化形式存在。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以非溶剂化形式存在并且是无水的。

[0298] 在其他实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐以各种形式制备,包括但不限于无定形相、结晶形式、研磨形式和纳米颗粒形式。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐是无定形的。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐是无定形的且无水的。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐是结晶的。在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐是结晶的且无水的。

[0299] 尽管不意在受任何特定理论的束缚,但某些固体形式的特征在于适合于药学和治疗剂型的物理性质,例如稳定性、溶解度和溶解速率。此外,虽然不希望受任何特定理论的束缚,但某些固体形式的特征在于影响特定过程(例如,产生、过滤、洗涤、干燥、研磨、混合、压片、流动性、溶解、配制和冻干)的物理性质(例如,密度、可压缩性、硬度、形态、裂解、粘性、溶解度、吸水性、电性质、热行为、固态反应性、物理稳定性和化学稳定性),其使得某些固体形式适于制造固体剂型。此类性质可使用特定的分析化学技术,包括如本文所述和本领域已知的固态分析技术(例如,X射线衍射、显微术、光谱学和热分析)来确定。

[0300] 无定形化合物1

[0301] 在一些实施方案中,化合物1是无定形的且无水的。在一些实施方案中,化合物1是无定形的。在一些实施方案中,无定形化合物1具有显示缺乏结晶度的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0302] MAGL抑制剂的结晶形式

[0303] 药物化合物的固体形式的鉴别和选择是复杂的,考虑到固体形式的变化可影响可在加工、配制、稳定性、生物利用度、储存、处理(例如,装运)以及其他重要的药学特性方面提供益处或缺点的各种物理和化学性质。有用的药物固体包括结晶固体和无定形固体,这取决于产品及其施用模式。无定形固体的特征在于缺乏长程结构有序性,而结晶固体的特征在于结构周期性。药物固体的所需种类取决于具体应用;有时根据例如增强的溶解曲线选择无定形固体,而结晶固体对于诸如物理或化学稳定性等性质可能是合乎需要的。

[0304] 无论是结晶还是无定形, 药物化合物的固体形式包括单组分和多组分固体。单组分固体基本上由不存在其他化合物的药物化合物或活性成分组成。单组分结晶材料中的多样性可潜在地由多晶型现象引起, 在多晶型现象中对于特定的药物化合物存在多种三维布置。

[0305] 值得注意的是, 如果化合物的结晶形式实际上存在, 不可能预测先验, 更不用说如何成功地制备它们(参见例如, Braga和Grepioni, 2005, “Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism,” Chem. Commun.: 3635-3645 (关于晶体工程, 如果指示不是很精确以及/或者如果其他外部因素影响过程, 结果可能是不可预测的); Jones等人, 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement,” MRS Bulletin 31:875-879 (目前, 通常不可能在计算上预测即使最简单分子的可观察多晶型物的数目); Price, 2004, “The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism,” Advanced Drug Delivery Reviews 56:301-319 (“Price”); 以及 Bernstein, 2004, “Crystal Structure Prediction and Polymorphism,” ACA Transactions 39:14-23 (在人们能够以任何程度的置信度说明预测晶体结构的能力之前, 仍有大量工作需要学习和完成, 更不用说多晶型形式))。

[0306] 各种可能的固体形式在物理和化学性质方面对给定药物化合物产生了潜在的多样性。固体形式的发现和选择在开发有效、稳定且可销售的药物产品方面具有重要意义。

[0307] 结晶化合物1

[0308] 在一些实施方案中, 化合物1是结晶的。在一些实施方案中, 结晶化合物1的特征在于具有以下性质中的至少一种:

[0309] (a) 与图1中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0310] (b) 在 $7.8^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 、 $19.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.6^{\circ}2\theta$ 和 $21.2^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0311] (c) 与图2中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA);

[0312] (d) 与图3中所示基本上相似的热分析图;

[0313] (e) 吸热在约 80°C 处具有起始的DSC热分析图;

[0314] (f) 与图6中所示基本上相似的红外 (IR) 光谱;

[0315] (g) 在约 1735cm^{-1} 、 1427cm^{-1} 、 1102cm^{-1} 、 982cm^{-1} 和 888cm^{-1} 处的红外 (IR) 光谱弱峰;

[0316] (h) 非吸湿性; 或

[0317] (i) 其组合。

[0318] 在一些实施方案中, 结晶化合物1的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少两种。在一些实施方案中, 结晶化合物1的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少三种。在一些实施方案中, 结晶化合物1的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少四种。在一些实施方案中, 结晶化合物1的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少五种。在一些实施方案中, 结晶化合物1的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少六种。在一些实施方案中, 结晶化合物1的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少七种。在一些实施方案中, 结晶化合物1的特征在于具有 (a) 至 (h) 的性质。

[0319] 在一些实施方案中, 结晶化合物1具有与图1中所示基本上相同的X射线粉末衍射

(XRPD)图。在一些实施方案中,结晶化合物1具有在 $7.8^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 、 $19.0^{\circ}2\theta$ 、 $19.6^{\circ}2\theta$ 和 $21.2^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,结晶化合物1具有与图2中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)热分析图。在一些实施方案中,结晶化合物1具有与图3中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,结晶化合物1具有吸热在约 80°C 处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,结晶化合物1具有吸热在约 80°C 处具有起始且在约 83°C 处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,结晶化合物1具有与图6中所示基本上相似的红外(IR)光谱。在一些实施方案中,结晶化合物1具有在约 1735cm^{-1} 、 1427cm^{-1} 、 1102cm^{-1} 、 982cm^{-1} 和 888cm^{-1} 处的红外(IR)光谱弱峰。在一些实施方案中,结晶化合物1是非吸湿的。在一些实施方案中,结晶化合物1从丙酮、丙酮/水、乙腈、苯甲醚、二氯甲烷、二异丙醚、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、1,4-二氧杂环己烷、乙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、甲醇/水、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-丙醇、2-丙醇/水、叔丁基甲基酮、四氢呋喃、甲苯、水、1-丁醇、2-乙氧基乙醇、2-甲基四氢呋喃、苄腈、氯苯、庚烷、己烷或叔戊醇获得。在一些实施方案中,所述结晶游离碱是溶剂化的。在一些实施方案中,结晶化合物1是非溶剂化的。在一些实施方案中,结晶化合物1是无水的。

[0320] 化合物2,单HCl盐

[0321] 化合物2是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐是结晶形式1。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯单HCl盐是结晶形式2。

[0322] 化合物2形式1

[0323] 在一些实施方案中,化合物2是结晶的。在一些实施方案中,化合物2是结晶形式1。化合物2的结晶形式1的特征在于具有以下性质中的至少一种:

[0324] (a) 与图9中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0325] (b) 在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.9^{\circ}2\theta$ 、 $16.9^{\circ}2\theta$ 、 $18.4^{\circ}2\theta$ 和 $20.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0326] (c) 与图10中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)热分析图;

[0327] (d) 与图11中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0328] (e) 吸热在约 182°C 处具有起始的DSC热分析图;

[0329] (f) 非吸湿性;或

[0330] (g) 其组合。

[0331] 在一些实施方案中,化合物2形式1的特征在于具有选自(a)至(f)的性质中的至少两种。在一些实施方案中,化合物2形式1的特征在于具有选自(a)至(f)的性质中的至少三种。在一些实施方案中,化合物2形式1的特征在于具有选自(a)至(f)的性质中的至少四种。在一些实施方案中,化合物2形式1的特征在于具有选自(a)至(f)的性质中的至少五种。在一些实施方案中,化合物2形式1的特征在于具有(a)至(f)的性质。

[0332] 在一些实施方案中,化合物2形式1具有与图9中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,化合物2形式1具有在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.9^{\circ}2\theta$ 、 $16.9^{\circ}2\theta$ 、 $18.4^{\circ}2\theta$ 和

20.9°2 θ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,化合物2形式1具有与图10中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中,化合物2形式1具有与图11中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物2形式1具有吸热在约182°C处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物2形式1具有吸热在约182°C处具有起始且在约187°C处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物2形式1是非吸湿的。在一些实施方案中,化合物2形式1从乙腈、1,4-二氧杂环己烷、乙酸乙酯、甲醇、叔丁基甲基醚或2-丙醇获得。在一些实施方案中,化合物2形式1是溶剂化的。在一些实施方案中,化合物2形式1是非溶剂化的。在一些实施方案中,化合物2形式1是无水的。

[0333] 化合物2形式2

[0334] 在一些实施方案中,化合物2是结晶的。在一些实施方案中,化合物2是结晶形式2。化合物2的结晶形式2的特征在于具有以下性质中的至少一种:

[0335] (a) 与图28中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0336] (b) 在8.6°2 θ 、14.3°2 θ 、15.6°2 θ 、19.0°2 θ 、19.8°2 θ 和20.7°2 θ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0337] (c) 与图26中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图;

[0338] (d) 与图27中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0339] (e) 吸热在约201°C处具有起始的DSC热分析图;

[0340] (f) 与图29中所示基本上相似的红外 (IR) 光谱;

[0341] (g) 在约1729 cm^{-1} 、1426 cm^{-1} 、1102 cm^{-1} 、984 cm^{-1} 和907 cm^{-1} 处具有峰的红外 (IR) 光谱;

[0342] (h) 非吸湿性;或

[0343] (i) 其组合。

[0344] 在一些实施方案中,化合物2形式2的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少两种。在一些实施方案中,化合物2形式2的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少三种。在一些实施方案中,化合物2形式2的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少四种。在一些实施方案中,化合物2形式2的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少五种。在一些实施方案中,化合物2形式2的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少六种。在一些实施方案中,化合物2形式2的特征在于具有选自 (a) 至 (h) 的性质中的至少七种。在一些实施方案中,化合物2形式2的特征在于具有 (a) 至 (h) 的性质。

[0345] 在一些实施方案中,化合物2形式2具有与图28中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,化合物2形式2具有在8.6°2 θ 、14.3°2 θ 、15.6°2 θ 、19.0°2 θ 、19.8°2 θ 和20.7°处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,化合物2形式2具有与图26中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中,化合物2形式2具有与图27中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物2形式2具有吸热在约201°C处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物2形式2具有吸热在约201°C处具有起始且在约205°C处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物2形式2具有与图29中所示基本上相似的红外 (IR) 光谱。在一些实施方案中,化合物2形式2具有在约1729 cm^{-1} 、1426 cm^{-1} 、1102 cm^{-1} 、984 cm^{-1} 和907 cm^{-1} 处具有峰的红外 (IR) 光谱。在一些实施方案中,化合物2形式2从丙酮、乙腈、苯甲醚、二氯甲烷、二异丙醚、乙醇、乙酸乙酯、

乙酸异丙酯、甲醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、叔丁基甲基醚、2-丙醇、四氢呋喃、甲苯、2-乙氧基乙醇、2-甲基四氢呋喃或叔戊醇获得。在一些实施方案中，化合物2形式2是溶剂化的。在一些实施方案中，化合物2形式2是非溶剂化的。在一些实施方案中，化合物2形式2是无水的。

[0346] 化合物3, 双HCl盐

[0347] 化合物3是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯双HCl盐。在一些实施方案中，化合物3是结晶的。在一些实施方案中，化合物3是结晶的，其具有以下性质中的至少一种：

[0348] (a) 与图17中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图；

[0349] (b) 在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.5^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 和 $22.8^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图；

[0350] (c) 与图18中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图；

[0351] (d) 与图19中所示基本上相似的DSC热分析图；

[0352] (e) 吸热在约 154°C 处具有起始的DSC热分析图；或

[0353] (f) 其组合。

[0354] 在一些实施方案中，化合物3的特征在于具有选自 (a) 至 (e) 的性质中的至少两种。在一些实施方案中，化合物3的特征在于具有选自 (a) 至 (e) 的性质中的至少三种。在一些实施方案中，化合物3的特征在于具有选自 (a) 至 (e) 的性质中的至少四种。在一些实施方案中，化合物3的特征在于具有 (a) 至 (e) 的性质。

[0355] 在一些实施方案中，化合物3具有与图17中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中，化合物3具有在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $12.5^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 和 $22.8^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中，化合物3具有与图18中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中，所述结晶双盐酸盐具有与图19中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中，化合物3具有吸热在约 154°C 处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中，化合物3具有吸热在约 154°C 处具有起始且在约 164°C 处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中，化合物3从叔丁基甲基醚和5当量的HCl获得。在一些实施方案中，所述结晶双盐酸盐是溶剂化的。在一些实施方案中，化合物3是非溶剂化的。在一些实施方案中，化合物3是无水的。

[0356] 化合物4, 苯磺酸盐

[0357] 化合物4是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐。在一些实施方案中，4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐是结晶形式1。在一些实施方案中，4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯苯磺酸盐是结晶形式2。

[0358] 化合物4形式1

[0359] 在一些实施方案中，化合物4是结晶的。在一些实施方案中，化合物4是结晶形式1。在一些实施方案中，化合物4形式1具有与图30中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中，化合物4形式1具有在 $13.2^{\circ}2\theta$ 、 $15.2^{\circ}2\theta$ 、 $18.2^{\circ}2\theta$ 、 $19.3^{\circ}2\theta$ 和 $21.6^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中，化合物4形式1从丙酮、乙

腈、乙酸乙酯、2-丙醇和THF获得。在一些实施方案中,化合物4形式1是溶剂化的。在一些实施方案中,化合物4形式1是非溶剂化的。在一些实施方案中,化合物4形式1是无水的。

[0360] 化合物4形式2

[0361] 在一些实施方案中,化合物4是结晶的。在一些实施方案中,化合物4是结晶形式2。化合物4的结晶形式2的特征在于具有以下性质中的至少一种:

[0362] (a) 与图31中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0363] (b) 在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $15.9^{\circ}2\theta$ 、 $17.8^{\circ}2\theta$ 、 $18.8^{\circ}2\theta$ 和 $19.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0364] (c) 与图33中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图;或

[0365] (d) 其组合。

[0366] 在一些实施方案中,化合物4形式2的特征在于具有选自(a)至(c)的性质中的至少两种。在一些实施方案中,化合物4形式2的特征在于具有(a)至(c)的性质。 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $15.9^{\circ}2\theta$ 、 $17.8^{\circ}2\theta$ 、 $18.8^{\circ}2\theta$ 和 $19.9^{\circ}2\theta$ 。

[0367] 在一些实施方案中,化合物4形式2具有与图31中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,化合物4形式2具有在 $6.4^{\circ}2\theta$ 、 $15.9^{\circ}2\theta$ 、 $17.8^{\circ}2\theta$ 、 $18.8^{\circ}2\theta$ 和 $19.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,化合物4形式2从叔丁基甲基醚获得。在一些实施方案中,结晶苯磺酸盐形式2是溶剂化的。在一些实施方案中,化合物4形式2是非溶剂化的。在一些实施方案中,化合物4形式2是无水的。

[0368] 化合物5,甲磺酸盐

[0369] 化合物5是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯甲磺酸盐。在一些实施方案中,化合物5是结晶的。在一些实施方案中,化合物5是结晶的,其具有以下性质中的至少一种:

[0370] (a) 与图38中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0371] (b) 在 $8.6^{\circ}2\theta$ 、 $12.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.6^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta$ 和 $19.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0372] (c) 与图40中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图;

[0373] (d) 与图41中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0374] (e) 吸热在约 179°C 处具有起始的DSC热分析图;或

[0375] (f) 其组合。

[0376] 在一些实施方案中,化合物5的特征在于具有选自(a)至(e)的性质中的至少两种。在一些实施方案中,化合物5的特征在于具有选自(a)至(e)的性质中的至少三种。在一些实施方案中,化合物5的特征在于具有选自(a)至(e)的性质中的至少四种。在一些实施方案中,化合物5的特征在于具有(a)至(e)的性质。

[0377] 在一些实施方案中,化合物5具有与图38中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,化合物5具有在 $8.6^{\circ}2\theta$ 、 $12.4^{\circ}2\theta$ 、 $14.6^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta$ 和 $19.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,化合物5具有与图40中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中,化合物5具有与图41中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物5具有吸热在约 179°C 处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物5具有吸热在约 179°C 处具有起始且在

约182°C处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物5从叔丁基甲基醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、水/丙酮、水/乙腈或水/2-丙醇获得。在一些实施方案中,化合物5是溶剂化的。在一些实施方案中,化合物5是非溶剂化的。在一些实施方案中,化合物5是无水的。

[0378] 化合物6,富马酸盐

[0379] 化合物6是4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐是结晶形式1。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐是结晶形式2。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯富马酸盐是结晶形式3。

[0380] 化合物6形式1

[0381] 在一些实施方案中,化合物6是结晶的。在一些实施方案中,化合物6是结晶形式1。化合物6的结晶形式1的特征在于具有以下性质中的至少一种:

[0382] (a) 与图42中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0383] (b) 在 $13.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $20.0^{\circ}2\theta$ 和 $21.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图;

[0384] (c) 与图44中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)热分析图;

[0385] (d) 与图45中所示基本上相似的DSC热分析图;

[0386] (e) 吸热在约126°C处具有起始的DSC热分析图;

[0387] (f) 非吸湿性;或

[0388] (g) 其组合。

[0389] 在一些实施方案中,化合物6形式1的特征在于具有选自(a)至(f)的性质中的至少两种。在一些实施方案中,化合物6形式1的特征在于具有选自(a)至(f)的性质中的至少三种。在一些实施方案中,化合物6形式1的特征在于具有选自(a)至(f)的性质中的至少四种。在一些实施方案中,化合物6形式1的特征在于具有选自(a)至(f)的性质中的至少五种。在一些实施方案中,化合物6形式1的特征在于具有(a)至(f)的性质。

[0390] 在一些实施方案中,化合物6形式1具有与图42中所示基本上相同的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,化合物6形式1具有在 $13.6^{\circ}2\theta$ 、 $14.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.3^{\circ}2\theta$ 、 $20.0^{\circ}2\theta$ 和 $21.9^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,化合物6形式1具有与图44中所示基本上相似的热解重量分析(TGA)热分析图。在一些实施方案中,化合物6形式1具有与图45中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物6形式1具有吸热在约126°C处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物6形式1具有吸热在约126°C处具有起始且在约132°C处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物6是非吸湿的。在一些实施方案中,化合物6形式1从1-丁醇、1-丙醇、2-丙醇、丙酮/水混合物、乙腈/水混合物、乙醇、乙酸甲酯/水、甲基乙基酮/水、甲醇/乙腈和2-甲氧基乙醇/乙腈获得。在一些实施方案中,化合物6形式1是溶剂化的。在一些实施方案中,化合物6形式1是非溶剂化的。在一些实施方案中,化合物6形式1是无水的。

[0391] 化合物6形式2

[0392] 在一些实施方案中,化合物6是结晶的。在一些实施方案中,化合物6是结晶形式2。

化合物6的结晶形式2的特征在于具有以下性质中的至少一种：

[0393] (a) 与图46中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图；

[0394] (b) 在 $9.2^{\circ}2\theta$ 、 $12.1^{\circ}2\theta$ 、 $15.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.4^{\circ}2\theta$ 、 $18.2^{\circ}2\theta$ 、 $19.1^{\circ}2\theta$ 和 $19.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图；

[0395] (c) 与图48中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图；或

[0396] (d) 其组合。

[0397] 在一些实施方案中,化合物6形式2的特征在于具有选自(a)至(c)的性质中的至少两种。在一些实施方案中,化合物6形式2的特征在于具有(a)至(c)的性质。

[0398] 在一些实施方案中,化合物6形式2具有与图46中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,化合物6形式2具有在 $9.2^{\circ}2\theta$ 、 $12.1^{\circ}2\theta$ 、 $15.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.4^{\circ}2\theta$ 、 $18.2^{\circ}2\theta$ 、 $19.1^{\circ}2\theta$ 和 $19.7^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,化合物6形式2具有与图48中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中,化合物6形式2从丙酮/水获得。

[0399] 化合物6形式3

[0400] 在一些实施方案中,化合物6是结晶的。在一些实施方案中,化合物6是结晶形式3。化合物6的结晶形式3的特征在于具有以下性质中的至少一种：

[0401] (a) 与图49中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图；

[0402] (b) 在 $6.7^{\circ}2\theta$ 、 $9.5^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $13.9^{\circ}2\theta$ 、 $14.6^{\circ}2\theta$ 、 $17.6^{\circ}2\theta$ 、 $19.4^{\circ}2\theta$ 和 $20.3^{\circ}2\theta$ 处具有特征峰的X射线粉末衍射 (XRPD) 图；

[0403] (c) 与图51中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图；

[0404] (d) 与图52中所示基本上相似的DSC热分析图；

[0405] (e) 吸热在约 107°C 处具有起始的DSC热分析图；或

[0406] (f) 其组合。

[0407] 在一些实施方案中,化合物6形式3的特征在于具有选自(a)至(e)的性质中的至少两种。在一些实施方案中,化合物6形式3的特征在于具有选自(a)至(e)的性质中的至少三种。在一些实施方案中,化合物6形式3的特征在于具有选自(a)至(e)的性质中的至少四种。在一些实施方案中,化合物6形式3的特征在于具有(a)至(e)的性质。

[0408] 在一些实施方案中,化合物6形式3具有与图49中所示基本上相同的X射线粉末衍射 (XRPD) 图。在一些实施方案中,结晶 $6.7^{\circ}2\theta$ 、 $9.5^{\circ}2\theta$ 、 $12.0^{\circ}2\theta$ 、 $13.9^{\circ}2\theta$ 、 $14.6^{\circ}2\theta$ 、 $17.6^{\circ}2\theta$ 、 $19.4^{\circ}2\theta$ 和 $20.3^{\circ}2\theta$ 。在一些实施方案中,化合物6形式3具有与图51中所示基本上相似的热解重量分析 (TGA) 热分析图。在一些实施方案中,化合物6形式3具有与图52中所示基本上相似的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物6形式3具有吸热在约 107°C 处具有起始的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物6形式3具有吸热在约 107°C 处具有起始且在约 115°C 处具有峰的DSC热分析图。在一些实施方案中,化合物6形式3从二氧杂环己烷/水获得。

[0409] 结晶形式的制备

[0410] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯的结晶形式如实例中概述而制备。应当注意,本文提出的溶剂、温度和其他反应条件可有所变化。

[0411] 在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物1的固体形式的方法,包括1) 在第

一温度(例如,约60℃)下获得化合物1在溶剂中的饱和溶液;2)在第一温度下向饱和溶液添加反溶剂(anti-solvent);3)冷却至第二温度(例如,约-5℃至约15℃);和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地干燥。在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物1的固体形式的方法,包括1)在约60℃下获得化合物1在溶剂中的饱和溶液;2)在约60℃下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至约5℃;和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地风干。在某些实施方案中,溶剂与反溶剂的体积比为约1:9。在某些实施方案中,用于制备化合物1的固体形式的方法是反溶剂重结晶实验。

[0412] 在另一实施方案中,结晶化合物1是基本上纯的。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物1基本上不含其他固体形式,例如无定形固体。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物1的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%。

[0413] 在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物2的固体形式方法,包括1)在第一温度(例如,约60℃)下获得化合物2在溶剂中的饱和溶液;2)在第一温度下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至第二温度(例如,约-5℃至约15℃);和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地干燥。在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物2的固体形式的方法,包括1)在约60℃下获得化合物2在溶剂中的饱和溶液;2)在约60℃下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至约5℃;和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地风干。在某些实施方案中,溶剂与反溶剂的体积比为约1:9。在某些实施方案中,用于制备化合物2的固体形式的方法是反溶剂重结晶实验。在某些实施方案中,制备化合物2形式1。在某些实施方案中,制备化合物2形式2。

[0414] 在另一实施方案中,结晶化合物2形式1是基本上纯的。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物2形式1基本上不含其他固体形式,例如无定形固体。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物2形式1的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%。

[0415] 在另一实施方案中,结晶化合物2形式2是基本上纯的。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物2形式2基本上不含其他固体形式,例如无定形固体。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物2形式2的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%。

[0416] 在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物3的固体形式的方法,包括1)在第一温度(例如,约60℃)下获得化合物3在溶剂中的饱和溶液;2)在第一温度下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至第二温度(例如,约-5℃至约15℃);和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地干燥。在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物3的固体形式的方法,包括1)在约60℃下获得化合物3在溶剂中的饱和溶液;2)在约60℃下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至约5℃;和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地风干。在某些实施方案中,溶剂与反溶剂的体积比为约1:9。在某些实施方案中,用于制备化合物3的固体形式的方法是反溶剂重结晶实验。

[0417] 在另一实施方案中,结晶化合物3是基本上纯的。在某些实施方案中,基本上纯的

结晶化合物3基本上不含其他固体形式,例如无定形固体。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物3的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%。

[0418] 在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物4的固体形式的方法,包括1)在第一温度(例如,约60℃)下获得化合物4在溶剂中的饱和溶液;2)在第一温度下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至第二温度(例如,约-5℃至约15℃);和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地干燥。在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物4的固体形式的方法,包括1)在约60℃下获得化合物4在溶剂中的饱和溶液;2)在约60℃下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至约5℃;和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地风干。在某些实施方案中,溶剂与反溶剂的体积比为约1:9。在某些实施方案中,用于制备化合物4的固体形式的方法是反溶剂重结晶实验。在某些实施方案中,制备化合物4形式1。在某些实施方案中,制备化合物4形式2。

[0419] 在另一实施方案中,结晶化合物4形式1是基本上纯的。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物4形式1基本上不含其他固体形式,例如无定形固体。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物4形式1的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%。

[0420] 在另一实施方案中,结晶化合物4形式2是基本上纯的。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物4形式2基本上不含其他固体形式,例如无定形固体。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物4形式2的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%。

[0421] 在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物5的固体形式的方法,包括1)在第一温度(例如,约60℃)下获得化合物5在溶剂中的饱和溶液;2)在第一温度下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至第二温度(例如,约-5℃至约15℃);和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地干燥。在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物5的固体形式的方法,其包括1)在约60℃下获得化合物5在溶剂中的饱和溶液;2)在约60℃下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至约5℃;和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地风干。在某些实施方案中,溶剂与反溶剂的体积比为约1:9。在某些实施方案中,用于制备化合物5的固体形式的方法是反溶剂重结晶实验。

[0422] 在另一实施方案中,结晶化合物5是基本上纯的。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物5基本上不含其他固体形式,例如无定形固体。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物5的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%。

[0423] 在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物6的固体形式的方法,包括1)在第一温度(例如,约60℃)下获得化合物6在溶剂中的饱和溶液;2)在第一温度下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至第二温度(例如,约-5℃至约15℃);和4)如果有沉淀则收集固体,如果没有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5)任选地干燥。在某些实施方案中,本文提供了用于制备化合物6的固体形式的方法,包括1)在约60℃下获得化合物6在溶剂中的饱和溶液;2)在约60℃下向饱和溶液添加反溶剂;3)冷却至约5℃;和4)如果有沉淀则收集固体,如果没

有沉淀则蒸发溶剂以收集固体;以及5) 任选地风干。在某些实施方案中,溶剂与反溶剂的体积比为约1:9。在某些实施方案中,用于制备化合物6的固体形式的方法是反溶剂重结晶实验。在某些实施方案中,制备化合物6形式1。在某些实施方案中,制备化合物6形式2。在某些实施方案中,制备化合物6形式3。

[0424] 在另一实施方案中,结晶化合物6形式1是基本上纯的。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物6形式1基本上不含其他固体形式,例如无定形固体。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物6形式1的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%。

[0425] 在另一实施方案中,结晶化合物6形式2是基本上纯的。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物6形式2基本上不含其他固体形式,例如无定形固体。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物6形式2的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%。

[0426] 在另一实施方案中,结晶化合物6形式3是基本上纯的。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物6形式3基本上不含其他固体形式,例如无定形固体。在某些实施方案中,基本上纯的结晶化合物6形式3的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%。

[0427] 合适的溶剂

[0428] 必须通过遵循监管指南来制备可向哺乳动物如人施用的治疗剂。这样的政府监管指南称为良好生产规范(GMP)。GMP指南概述了活性治疗剂的可接受的污染水平,例如最终产品中残留溶剂的量。优选的溶剂是适于在GMP设施中使用并符合工业安全考虑的溶剂。溶剂类别在例如人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)“Impurities:Guidelines for Residual Solvents,Q3C(R3), (2005年11月)”中定义。

[0429] 溶剂分为三类。1类溶剂有毒,应进行避免。2类溶剂是在治疗剂的制造期间将被限制使用的溶剂。3类溶剂是具有低毒性可能和对人类健康风险较低的溶剂。3类溶剂的数据表明它们在急性或短期研究中毒性较小,且在遗传毒性研究中呈阴性。

[0430] 要避免的1类溶剂包括:苯;四氯化碳;1,2-二氯乙烷;1,1-二氯乙烯;和1,1,1-三氯乙烷。

[0431] 2类溶剂的实例是:乙腈、氯苯、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烯、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧杂环己烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲酰胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷、硝基甲烷、吡啶、环丁砜、四氢化萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烯和二甲苯。

[0432] 具有低毒性的3类溶剂包括:乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚(MTBE)、异丙基苯、二甲基亚砜、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯和四氢呋喃。

[0433] 活性药物成分(API)中的残留溶剂源自API的制造。在一些情况下,通过实际制造技术未完全去除溶剂。适当选择用于合成API的溶剂可提高产率或确定诸如晶形、纯度和溶解度等特性。因此,溶剂是合成过程中的关键参数。

[0434] 在一些实施方案中,包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6

的组合物包含有机溶剂。在一些实施方案中,包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的组合物包含残留量的有机溶剂。在一些实施方案中,包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的组合物包含残留量的3类溶剂。在一些实施方案中,有机溶剂是3类溶剂。在一些实施方案中,3类溶剂选自乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、异丙基苯、二甲基亚砷、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯和四氢呋喃。在一些实施方案中,3类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、叔丁基甲基醚、庚烷、异丙醇和乙醇。

[0435] 某些术语

[0436] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与要求保护的主体所属领域的技术人员通常所理解的相同的含义。应当理解,前面的一般性描述和以下的详细描述仅是示例性和说明性的,并不是对要求保护的主体任何主题的限制。在本申请中,除非另有特别说明,否则单数的使用包括复数。必须注意,如在说明书和随附权利要求中所使用的,除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物。除非另有说明,否则本说明书中“或”的使用意指“和/或”。此外,术语“包括(including)”及其他形式(如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”)的使用是非限制性的。

[0437] 本文使用的章节标题仅用于组织的目的,而不应解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或文件的部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文,出于任何目的通过引用以其全文明确地并入本文。

[0438] 关于本文所用的制剂、组合物或成分的术语“可接受的”或“药学上可接受的”意指对所治疗的受试者的一般健康没有持续的有害影响或不消除化合物的生物活性或性质,并且相对无毒。

[0439] 如本文所用的,通过施用特定的化合物或药物组合物而“改善”特定疾病、病症或病况的症状是指可归因于施用该化合物或组合物或者与施用该化合物或组合物相关的任何严重程度减轻、发作的延迟、进展的减缓或持续时间的缩短,无论是永久性的还是暂时的,持久的还是短暂的。

[0440] “生物利用度”是指给予的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6被递送到所研究的动物或人的全身循环中的百分比。当静脉内施用时,药物的总暴露量($AUC_{(0-\infty)}$)通常定义为100%生物利用度(F%)。“口服生物利用度”是指与静脉内注射相比,当口服药物组合物时,化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6被吸收到全身循环中的程度。

[0441] “血浆浓度”是指化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6在受试者血液的血浆组分中的浓度。应当理解,由于代谢方面的可变性和/或其他治疗剂的可能相互作用,化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的血浆浓度在受试者之间可显著变化。根据本文公开的一个实施方案,化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的血浆浓度可因受试者而异。同样地,诸如最大血浆浓度(C_{max})或达到最大血浆浓度的时间(T_{max})或血浆浓度时间曲线下的总面积($AUC_{(0-\infty)}$)等值可以因受试者而异。由于这种可变性,构成化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的“治疗有效量”所需的量可以因受试者而异。

[0442] 如本文所用的,术语“共同施用”等意在包括向单个患者施用选定的治疗剂,并且意在包括通过相同或不同的给药途径或者在相同或不同的时间施用药剂的治疗方案。

[0443] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指将会在某种程度上减轻所治疗的疾病或病况的一种或多种症状的所施用的药剂或化合物的足够量。结果可以是减少和/或减轻疾病的体征、症状或原因,或生物系统的任何其他期望的改变。例如,对于治疗性应用而言,“有效量”是在没有过度的不良副作用的情况下提供临床上显著的疾病症状的减少所需要的包含本文公开的化合物的组合物的量。可以使用诸如剂量递增研究等技术来确定任何个体病例中适当的“有效量”。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。本文公开的化合物的“有效量”是在没有过度的不良副作用的情况下对于实现期望的药理作用或治疗改善有效的量。应当理解,由于化合物1的代谢,受试者的年龄、体重、一般状况,所治疗的病况,所治疗的病况的严重程度,以及处方医师的判断的差异,“有效量”或“治疗有效量”可因受试者而异。仅举例而言,治疗有效量可通过常规实验确定,该实验包括但不限于剂量递增临床试验。

[0444] 术语“增强”意指增加或延长期望作用的效力或持续时间。举例而言,“增强”治疗剂的作用是指在效力或持续时间方面,增加或延长治疗剂在疾病、病症或病况的治疗期间的作用的能力。如本文所用,“增强有效量”是指足以增强治疗剂在疾病、病症或病况的治疗中的作用的量。当在患者中使用时,对于该应用有效的量将依赖于疾病、病症或病况的严重程度和病程,先前治疗,患者的健康状态和对药物的反应,以及治疗医师的判断。

[0445] 如本文所用,术语“相同”是指同样的两个或更多个序列或子序列。另外,如本文所用,术语“基本上相同”是指当在比较窗口或指定区域上比较和比对以获得最大对应性时,如使用比较算法或者通过手动比对和目视检查所测量的,具有同样的连续单元的百分比两个或更多个序列。仅举例而言,如果连续单元在指定的区域上约60%相同、约65%相同、约70%相同、约75%相同、约80%相同、约85%相同、约90%相同或约95%相同,则该两个或多个序列可“基本上相同”。此类百分比用于描述两个或更多个序列的“百分比同一性”。序列的同一性可存在于长度为至少约75-100个连续单元的区域上、长度为约50个连续单元的区域上或在未指定的情况下在整个序列上。该定义还涉及测试序列的互补体。仅举例而言,当氨基酸残基相同时,两个或更多个多肽序列是相同的,而如果氨基酸残基在指定的区域上约60%相同、约65%相同、约70%相同、约75%相同、约80%相同、约85%相同、约90%相同或约95%相同,则两个或更多个多肽序列“基本上相同”。同一性可存在于长度为至少约75-100个氨基酸基的区域上、长度为约50个氨基酸的区域上或在未指定的情况下在多肽序列的整个序列上。另外,仅举例而言,当核酸残基相同时,两个或更多个多核苷酸序列是相同的,而如果核酸残基在指定的区域上约60%相同、约65%相同、约70%相同、约75%相同、约80%相同、约85%相同、约90%相同或约95%相同,则两个或更多个多核苷酸序列“基本上相同”。序列的同一性可以存在于长度为至少约75-100个核酸的区域上、长度为约50个核酸的区域上或在未指定的情况下在多核苷酸序列的整个序列上。

[0446] 如本文所用,术语激酶的“抑制”或“抑制剂”是指酶活性的抑制。

[0447] 如本文所用,术语“分离”是指从不感兴趣的组分分隔和移取感兴趣的组分。分离的物质可以是干的或半干状态,或者是溶液,包括但不限于水溶液。分离的组分可以是均匀状态,或者分离的组分可以是包含另外的药学上可接受的载体和/或赋形剂的药物组合物

的一部分。仅举例而言,当核酸或蛋白质不含与天然状态相关的至少一些细胞组分或者核酸或蛋白质已被浓缩至高于其体内或体外产生的浓度的水平时,核酸或蛋白质是“分离的”。另外,举例而言,当从与基因侧翼和编码除感兴趣的基因之外的蛋白质的开放阅读框分隔时,基因被分离。

[0448] 如本文所用,术语“调节”意指直接或间接与靶标相互作用以改变靶标的活性,仅举例来说,包括为了增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延长靶标的活性。

[0449] 如本文所用,术语“调节剂”是指改变分子的活性的化合物。例如,与不存在调节剂时的活性量级相比,调节剂可以引起分子的某种活性的量级的增大或减小。在某些实施方案中,调节剂是降低分子的一种或多种活性的量级的抑制剂。在某些实施方案中,抑制剂完全阻止分子的一种或多种活性。在某些实施方案中,调节剂是增加分子的至少一种活性的量级的活化剂。在某些实施方案中,调节剂的存在导致在不存在调节剂的情况下不发生的活性。

[0450] 如本文所用,术语“预防有效量”是指向患者施用的将在一定程度上缓解所治疗的疾病、病况或病症的一种或多种症状的组合物的量。在这样的预防性应用中,这样的量可取决于患者的健康状态、体重等。通过常规实验,包括但不限于剂量递增临床试验确定这样的预防有效量被认为是本领域技术人员已知的。

[0451] 如本文所用的术语“受试者”是指作为治疗、观察或实验的对象的动物。仅举例而言,受试者可以是但不限于哺乳动物,包括但不限于人。

[0452] 如本文所用,术语“靶活性”是指能够被选择性调节剂调节的生物活性。某些示例性靶活性包括但不限于结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、炎症或炎症相关过程以及与疾病或病况相关的一种或多种症状的改善。

[0453] 如本文所用,术语“治疗”或“处理”包括缓和、减轻或改善疾病或病况的症状,预防另外的症状,改善或预防症状的潜在代谢起因,抑制疾病或病况,例如,阻止疾病或病况的发展、减轻疾病或病况、引起疾病或病况的消退、减轻由疾病或病况引起的状况或者停止疾病或病况的症状。术语“治疗”或“处理”包括但不限于预防性和/或治疗性治疗。

[0454] 如本文所用,IC₅₀指在测量这样的反应的测定中实现对最大响应的50%抑制如MAGL抑制时特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0455] 如本文所用,EC₅₀是指引发由特定测试化合物诱导、激发或加强的特定响应的最大表达的50%的剂量依赖性反应的特定测试化合物的剂量、浓度或量。

[0456] 药物组合物/制剂

[0457] 药物组合物可以使用一种或多种生理上可接受的载体以常规方式配制,所述载体包括有助于将活性化合物加工成可以药学上使用的制剂的赋形剂和助剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。可以适当地和如本领域所理解地使用任何公知的技术、载体和赋形剂。本文描述的药物组合物的概述可见于例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 和 Lachman, L., 编著, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery

Systems,第7版(Lippincott Williams&Wilkins1999)中找到。

[0458] 如本文所用,药物组合物是指化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与其他化学组分的混合物,该化学组分诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂。该药物组合物有利于向哺乳动物施用化合物。在实施本文提供的治疗方法或用途时,将治疗有效量的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6在药物组合物中向具有待治疗的疾病、病症或病况的哺乳动物施用。优选地,哺乳动物是人。治疗有效量可根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、所用化合物的效力和其他因素而变化很大。该化合物可单独使用或与一种或多种治疗剂组合作为混合物的组分使用。

[0459] 如本文所用的术语“药物组合”意指由多于一种活性成分的混合或组合产生的产物,包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”是指活性成分,例如,化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6和助剂以单一实体或剂量的形式同步向患者施用。术语“非固定组合”是指活性成分,例如,化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6和助剂作为单独的实体同步、同时或者不以特定间隔时间限制顺序地向患者施用,其中这样的施用在患者体内提供两种化合物的有效水平。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如,施用三种或更多种活性成分。

[0460] 在一些实施方案中,将结晶化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6掺入药物组合物中以提供固体口服剂型。在其他实施方案中,结晶化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6用于制备除口服固体剂型之外的药物组合物。本文所述的药物制剂可通过多种给药途径施用于受试者,包括但不限于口服、肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、颊、局部、直肠或经皮给药途径。本文所述的药物制剂包括但不限于水性液体分散体、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、气雾剂、固体剂型、粉末、立即释放制剂、控制释放制剂、快速融化制剂、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及立即释放和控制释放混合型制剂。

[0461] 包含本文所述的化合物的药物组合物可以以常规方式制造,诸如,仅举例而言,借助于常规混合、溶解、制粒、制糖衣、磨细、乳化、包封、包埋或压缩过程。

[0462] 剂型

[0463] 本文所述的药物组合物可配制用于经由任何常规手段施用于哺乳动物,该手段包括但不限于口服、肠胃外(例如,静脉内、皮下或肌肉内)、颊、鼻内、直肠或经皮给药途径。如本文所用的,术语“受试者”用于指动物,优选哺乳动物,包括人或非人。术语患者和受试者可互换使用。

[0464] 此外,本文所述的包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的药物组合物可被配制成任何合适的剂型,包括但不限于固体口服剂型、控制释放制剂、快速融化制剂、泡腾制剂、片剂、粉末、丸剂、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及立即释放和控制释放混合型制剂。

[0465] 用于口服使用的药物制剂可通过将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文所述的化合物混合,任选地研磨所得混合物,并在期望时在添加合适的助剂后处理颗粒剂混合物以获得片剂或糖衣核心。合适的赋形剂包括例如填充剂,如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他,诸如:聚乙烯吡

咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要,可添加崩解剂,如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或者藻酸或其盐,如藻酸钠。

[0466] 可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。推入配合胶囊可含有与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石粉或硬脂酸镁)以及任选地稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解在或悬浮在合适的液体中,如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可添加稳定剂。用于口服施用的所有制剂应当处于适于这样的施用的剂量。

[0467] 在一些实施方案中,本文公开的固体剂型可以是片剂(包括悬浮片剂、快速融化片剂、咬合崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂或囊片)、丸剂、粉末(包括无菌包装粉末、可分配的粉末或泡腾粉末)、胶囊(包括软胶囊或硬胶囊,如由动物衍生的明胶或植物衍生的HPMC制成的胶囊,或“撒布胶囊”)、固体分散体、固溶体、可生物蚀解的剂型、控制释放制剂、脉冲释放剂型、多颗粒剂型、丸剂、颗粒剂或气雾剂。在其他实施方案中,药物制剂是粉末形式。在其他实施方案中,药物制剂为片剂形式,包括但不限于快速融化片剂。另外,本文所述的药物制剂可以作为单个胶囊或以多个胶囊剂型施用。在一些实施方案中,药物制剂以两个或三个或四个胶囊或片剂施用。

[0468] 在一些实施方案中,通过将化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的颗粒与一种或多种药物赋形剂混合以形成大块共混组合物来制备固体剂型,例如片剂、泡腾片剂和胶囊。当将这些大块共混组合物称为均匀时,意指化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的颗粒均匀地分散在整个组合物中,使得组合物可以容易地细分成等效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。单个单位剂量还可包括在口服摄入时或在与稀释剂接触时崩解的薄膜包衣。这些制剂可以通过常规药理学技术制备。

[0469] 常规药理学技术包括例如以下方法中的一种或组合:(1)干法混合,(2)直接压缩,(3)研磨,(4)干法或非水制粒,(5)湿法制粒,或(6)熔融。参见,例如,Lachman等人,The Theory and Practice of Industrial Pharmacy(1986)。其他方法包括例如喷雾干燥、锅包衣、熔融造粒、造粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如,wurster包衣)、切向包衣、顶部喷涂、压片、压出等。

[0470] 本文所述的药物固体剂型可包括化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6,以及一种或多种药学上可接受的添加剂,如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合。在其他方面,使用标准包衣程序,诸如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中描述的那些程序,围绕化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的制剂提供薄膜包衣。在一个实施方案中,包覆化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的一些或全部颗粒。在另一实施方案中,将化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的一些或全部颗粒进行微胶囊化。在又一实施方案中,化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的颗粒不是微胶囊化的并且是未包衣的。

[0471] 用于本文所述固体剂型的合适的载体包括但不限于阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉、羟丙基甲基

纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露糖醇等。

[0472] 用于本文所述固体剂型的合适的填充剂包括但不限于乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯 (HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等。

[0473] 为了尽可能有效地从固体剂型基质释放化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6,通常在制剂中使用崩解剂,尤其是当剂型用粘合剂压缩时。当水分被吸收到剂型中时,崩解剂通过溶胀或毛细管作用帮助破坏剂型基质。用于本文所述固体剂型的合适的崩解剂包括但不限于天然淀粉如玉米淀粉或马铃薯淀粉、预胶化淀粉如National 1551或 Amijel[®] 或羟基乙酸淀粉钠如 Promogel[®] 或 Explotab[®]、纤维素如木制品、甲基结晶纤维素例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、MingTia[®] 和 Solka-Floc[®]、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联的纤维素如交联的羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol[®])、交联的羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素、交联的淀粉如羟基乙酸淀粉钠、交联的聚合物如交联聚维酮、交联的聚乙烯吡咯烷酮、藻酸盐如藻酸或藻酸的盐如藻酸钠、粘土如 Veegum[®] HV (硅酸镁铝)、树胶如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄芪胶、羟基乙酸淀粉钠、膨润土、天然海绵、表面活性剂、树脂如阳离子交换树脂、柑橘渣、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸钠与淀粉的组合等。在本文提供的一些实施方案中,崩解剂选自天然淀粉、预胶化淀粉、淀粉钠、甲基结晶纤维素、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联的羧甲基纤维素钠、交联的羧甲基纤维素、交联的交联羧甲基纤维素、交联的淀粉如羟基乙酸淀粉钠、交联的聚合物如交联聚维酮、交联的聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、粘土或树胶。在本文提供的一些实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0474] 粘合剂为固体口服剂型制剂赋予粘结性:对于粉末填充的胶囊制剂,它们有助于形成可填充到软壳或硬壳胶囊中的栓塞,并且对于片剂制剂,它们确保片剂在压缩后保持完整并帮助确保在压缩或填充步骤之前的共混均一性。适合用作本文所述固体剂型中的粘合剂的材料包括但不限于羧甲基纤维素、甲基纤维素 (例如, Methocel[®])、羟丙基甲基纤维素 (例如,羟丙基纤维素 USP Pharmaccoat-603)、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯 (Aquate HS-LF和HS)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素 (例如, Klucel[®])、乙基纤维素 (例如, Ethocel[®]) 和微晶纤维素 (例如, Avicel[®])、微晶右旋糖、直链淀粉、硅酸镁铝、多糖酸、膨润土、明胶、聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物、交联聚维酮、聚维酮、淀粉、预胶化淀粉、黄蓍胶、糊精、糖如蔗糖 (例如, Dipac[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇 (例如, Xylitab[®])、乳糖、天然或合成树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶、茄替胶、isapol husk的粘液、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮 (例如, Povidone[®] CL、Kollidon[®] CL、Polyplasdone[®] XL-10和 Povidone[®] K-12)、落叶松阿拉伯半乳聚糖、Veegum[®]、聚乙二醇、蜡、藻酸钠等。

[0475] 通常,在粉末填充的明胶胶囊制剂中使用20%-70%的粘合剂水平。片剂制剂中的粘合剂使用水平随直接压缩、湿法制粒、辊压或其他赋形剂如本身可作为中等粘合剂的填

料的使用而变化。本领域熟练配置者可确定制剂的粘合剂水平,但片剂制剂中最高达70%的粘合剂使用水平是常见的。

[0476] 用于本文所述固体剂型的合适的润滑剂或助流剂包括但不限于硬脂酸、氢氧化钙、滑石、玉米淀粉、硬脂酰富马酸钠、碱金属和碱土金属盐(如铝盐、钙盐、镁盐、锌盐)、硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌、蜡、Stearowet®、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇,如Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000、丙二醇、油酸钠、山嵛酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠等。在本文提供的一些实施方案中,润滑剂选自硬脂酸、氢氧化钙、滑石、玉米淀粉、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌和蜡。在本文提供的一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0477] 用于本文所述固体剂型的合适的稀释剂包括但不限于糖(包括乳糖、蔗糖和右旋糖)、多糖(包括葡萄糖结合剂和麦芽糖糊精)、多元醇(包括甘露糖醇、木糖醇和山梨糖醇)、环糊精等。在本文提供的一些实施方案中,稀释剂选自乳糖、蔗糖、右旋糖、葡萄糖结合剂、麦芽糖糊精、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、环糊精、磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改性淀粉、微晶纤维素、微纤维素和滑石。在本文提供的一些实施方案中,稀释剂是微晶纤维素。

[0478] 术语“非水溶性稀释剂”代表通常用于药物制剂中的化合物,诸如磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改性淀粉和微晶纤维素以及微纤维素(例如,密度为约0.45g/cm³,例如Avicel、粉末状纤维素)和滑石。

[0479] 用于本文所述固体剂型的合适的润湿剂包括例如,油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨醇单油酸酯、失水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯、季铵化合物(例如,Polyquat10®)、油酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS等。

[0480] 用于本文所述固体剂型的合适的表面活性剂包括例如,月桂基硫酸钠、失水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物例如Pluronic (BASF)等。在本文提供的一些实施方案中,表面活性剂选自月桂基硫酸钠、失水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物。在本文提供的一些实施方案中,表面活性剂是月桂基硫酸钠。

[0481] 用于本文所述固体剂型的合适的悬浮剂包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮,例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30、聚乙二醇(例如,聚乙二醇可具有约300至约6000,或约3350至约4000,或约7000至约5400的分子量)、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚山梨醇酯-80、羟乙基纤维素、藻酸钠、树胶例如黄蓍胶和阿拉伯树胶、瓜尔胶、黄原胶(包括黄原酸胶)、糖、纤维素制品例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚山梨醇酯-80、藻酸钠、聚乙氧基化失水山梨醇单月桂酸酯、聚乙氧基化失水山梨醇单月桂酸酯、聚维酮等。

[0482] 用于本文所述固体剂型的合适的抗氧化剂包括例如,丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸钠和生育酚。

[0483] 应当理解,在本文所述的固体剂型中使用的添加剂之间存在相当大的重叠。因此,

上文列出的添加剂应被视为仅仅是示例性的而非限制性可包含在本文所述的固体剂型中的添加剂的类型。根据所需的特定性质,本领域技术人员可容易地确定此类添加剂的量。

[0484] 在其他实施方案中,药物制剂的一个或多个层被塑化。说明性地,增塑剂通常是高沸点固体或液体。可按重量计(w/w)以包衣组合物重量的约0.01%至约50%添加合适的增塑剂。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯和蓖麻油。

[0485] 压缩片剂是通过压缩上述制剂的大块共混物制备的固体剂型。在各种实施方案中,设计用于在口中溶解的压缩片剂包含一种或多种调味剂。在其他实施方案中,压缩片剂包含围绕最终压缩片剂的膜。在一些实施方案中,薄膜包衣可提供化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6从制剂中的延迟释放。在其他实施方案中,薄膜包衣有助于患者依从性(例如,Opadry[®]包衣或糖衣)。包括Opadry[®]在内的薄膜包衣通常占片剂重量的约1%至约3%。在其他实施方案中,压缩片剂包包含一种或多种赋形剂。

[0486] 例如,可以通过将化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的制剂的大块共混物置于胶囊内来制备胶囊。在一些实施方案中,将制剂(非水悬浮液和溶液)置于软明胶胶囊中。在一些实施方案中,将制剂(非水悬浮液和溶液)置于硬壳明胶胶囊中。在其他实施方案中,将制剂置于标准明胶胶囊或非明胶胶囊如包含HPMC的胶囊中。在其他实施方案中,将制剂置于撒布胶囊中,其中该胶囊可整体吞咽胶囊,或可在进食之前打开胶囊并将内容物撒在食物上。在一些实施方案中,治疗剂量被分成多个(例如,两个、三个或四个)胶囊。在一些实施方案中,制剂的整个剂量以胶囊形式递送。

[0487] 在各种实施方案中,将化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的颗粒和一种或多种赋形剂干燥共混并压缩成块,如片剂,该块具有足以提供在口服后少于约30分钟、少于约35分钟、少于约40分钟、少于约45分钟、少于约50分钟、少于约55分钟或少于约60分钟内基本上崩解的药物组合物的硬度,从而将该制剂释放至胃肠液中。

[0488] 在另一方面,剂型可包括微胶囊化的制剂。在一些实施方案中,微胶囊化物质中存在一种或多种其他相容性物质。示例性物质包括但不限于pH调节剂、蚀解促进剂、消泡剂、抗氧化剂、调味剂和载体物质如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂和稀释剂。

[0489] 可用于本文所述的微胶囊化的物质包括与化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6相容的物质,其将化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与其他不相容的赋形剂充分分离。与化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6相容的物质是延迟非人化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的化合物的体内释放的物质。

[0490] 可用于延迟包含本文所述的化合物的制剂释放的示例性微胶囊化物质包括但不限于羟丙基纤维素醚(HPC)如Klucel[®]或Nisso HPC、低取代的羟丙基纤维素醚(L-HPC)、羟丙基甲基纤维素醚(HPMC)(如Seppifilm-LC、Pharmacoat[®]、Metolose SR、Methocel[®]-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824和Benecel MP843)、甲基纤维素聚合物如Methocel[®]-A、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯Acoat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)和

Metolose[®]、乙基纤维素 (EC) 及其混合物 (如E461、Ethocel[®]、Aqualon[®]-EC、Surelease[®])、聚乙烯醇 (PVA) 如Opadry AMB、羟乙基纤维素如Natrosol[®]、羧甲基纤维素和羧甲基纤维素的盐 (CMC) 如Aqualon[®]-CMC、聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物如Kollicoat IR[®]、甘油单酯 (Myverol)、甘油三酯 (KLX)、聚乙二醇、改性食品淀粉、丙烯酸聚合物和丙烯酸聚合物与纤维素醚的混合物 (如Eudragit[®] EP0、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S 100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、Eudragit[®] S 12.5、Eudragit[®] NE30D和Eudragit[®] NE 40D)、邻苯二甲酸乙酸纤维素、sepifilm如HPMC与硬脂酸的混合物、环糊精以及这些物质的混合物。

[0491] 在其他实施方案中,向微胶囊化物质掺入增塑剂如聚乙二醇,例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350和PEG 800、硬脂酸、丙二醇、油酸和三醋精。在其他实施方案中,可用于延迟药物组合物释放的微胶囊化物质来自USP或国家处方集 (NF)。在其他实施方案中,微胶囊化的物质是Klucel。在其他实施方案中,微胶囊化物质是甲基纤维素 (methocel)。

[0492] 微胶囊化的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6可以通过本领域普通技术人员已知的方法配制。这些已知方法包括例如喷雾干燥法、旋转盘-溶剂法、热熔法、喷雾冷却法、流化床、静电沉积、离心挤出、旋转悬浮分离、在液-气或固-气界面处聚合、压力挤出或喷雾溶剂萃取浴。除此之外,还可使用几种化学技术,例如复凝聚、溶剂蒸发、聚合物-聚合物不相容性、液体介质中的界面聚合、原位聚合、液体中干燥以及液体介质中的去溶剂化。此外,还可以使用其他方法,如辊压、挤出/滚圆、凝聚或纳米颗粒包覆。

[0493] 在一个实施方案中,化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的颗粒在配制成上述形式之一之前进行微胶囊化。在又一实施方案中,在通过使用标准包衣程序进一步配制之前,对一些或大部分颗粒进行包衣,该程序如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中描述的那些。

[0494] 在其他实施方案中,化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的固体剂型制剂用一个或多个层增塑(包衣)。说明性地,增塑剂通常是高沸点固体或液体。可按重量计(w/w)以包衣组合物重量的约0.01%至约50%添加合适的增塑剂。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯和蓖麻油。

[0495] 在其他实施方案中,包含具有化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的制剂的粉末可被配制为包含一种或多种药物赋形剂和调味剂。这样的粉末可通过例如将制剂和任选的药物赋形剂混合以形成大块共混组合物来制备。另外的实施方案还包括悬浮剂和/或润湿剂。该大块共混物均匀地细分为单位剂量包装或多剂量包装单位。

[0496] 在另外其他的实施方案中,还根据本公开内容制备泡腾粉末。泡腾盐已被用于将药物分散在水中以供口服施用。泡腾盐是含有在干燥混合物中的制剂的颗粒剂或粗粉,该混合物通常由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸组成。当将本文所述的组合物的盐添加至水中时,酸和碱反应释放出二氧化碳气体,从而引起“泡腾”。泡腾盐的实例包括例如以下成分:碳酸氢钠或碳酸氢钠和碳酸钠、柠檬酸和/或酒石酸的混合物。可以使用任何导致二氧化碳

释放的酸碱组合代替碳酸氢钠与柠檬酸和酒石酸的组合,只要这些成分适于药物用途并且产生约6.0或更高的pH。

[0497] 在一些实施方案中,本文所述的固体剂型可以配制为肠溶包衣的延迟释放口服剂型,即,配制为利用肠溶包衣来影响胃肠道的小肠中的释放的本文所述的药物组合物的口服剂型。肠溶包衣剂型可以是压缩的或模制的或挤出的片剂/模塑片(包衣的或未包衣的),其含有活性成分和/或其他组合物组分(其本身是包衣的或未包衣的)的颗粒剂、粉末、丸粒、珠粒或颗粒。肠溶包衣口服剂型还可以是包含本身包衣或未包衣的固体载体或组合物的丸粒、珠粒或颗粒剂的胶囊(包衣的或未包衣的)。

[0498] 如本文所用的术语“延迟释放”是指使得释放可以在肠道中的某些通常可预测的位置处完成的递送,所述位置比在没有延迟释放改变时释放会完成的位置更远。在一些实施方案中,延迟释放的方法是包衣。应将任何包衣施加到足够的厚度,使得整个包衣在pH低于约5的胃肠液中不溶解,但在约5和更高的pH下溶解。考虑任何表现出pH依赖性溶解度曲线的阴离子聚合物可用作本文所述的方法和组合物中的肠溶包衣,以实现向下胃肠道的递送。在一些实施方案中,本文所述的聚合物是阴离子羧酸聚合物。在其他实施方案中,聚合物及其相容的混合物以及它们的一些性质包括但不限于:

[0499] 虫胶,也称为纯化虫胶,是从昆虫的树脂样分泌物获得的精制产品。该包衣在pH>7的介质中溶解;

[0500] 丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物的性能(主要是它们在生物流体中的溶解度)可以根据取代的程度和类型而变化。合适的丙烯酸聚合物的实例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸铵共聚物。Eudragit系列E、L、S、RL、RS和NE (Rohm Pharma) 在溶于有机溶剂、作为水分散体或干粉时可用。Eudragit系列RL、NE和RS在胃肠道中不可溶,但可渗透的并且主要用于结肠靶向。Eudragit系列E在胃中溶解。Eudragit系列L、L-30D和S在胃中不可溶,但在肠中溶解;

[0501] 纤维素衍生物。合适的纤维素衍生物的实例是:乙基纤维素;纤维素的偏乙酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。性能可根据取代的程度和类型而有所不同。纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯(CAP)在pH>6时溶解。Aquateric (FMC) 是基于水的体系,并且是颗粒<1 μ m的喷雾干燥的CAP假胶乳。Aquateric中的其他组分可包括pluronic、吐温和乙酰化甘油单酯。其他合适的纤维素衍生物包括:纤维素乙酸酯偏苯三酸酯(Eastman);甲基纤维素(Pharmacoat; Methocel);羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP);羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCS);和羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(例如AQOAT (Shin Etsu))。性能可根据取代的程度和类型而有所不同。例如,HPMCP,如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F级是合适的。性能可根据取代的程度和类型而有所不同。例如,合适级别的羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯包括但不限于在pH 5溶解的AS-LG (LF)、在pH 5.5溶解的AS-MG (MF)以及在更高的pH下溶解的AS-HG (HF)。这些聚合物作为颗粒或作为细粉提供,以用于水性分散体;聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯(PVAP)。PVAP在pH>5时溶解,并且其对水汽和胃液具有相当低的渗透性。

[0502] 在一些实施方案中,包衣可以并且通常确实含有增塑剂和可能的其他包衣赋形剂,如着色剂、滑石和/或硬脂酸镁,该赋形剂是本领域公知的。合适的增塑剂包括柠檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三醋精(甘油三乙酸酯)、乙酰基柠檬酸三乙酯(Citroflex A2)、Carbowax 400(聚乙二醇400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化甘油单酯、甘油、

脂肪酸酯、丙二醇和邻苯二甲酸二丁酯。特别地,阴离子羧酸丙烯酸聚合物通常含有10-25重量%的增塑剂,尤其是邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯和三醋精。使用常规包衣技术如喷雾或锅包衣来施加包衣。包衣厚度必须足以确保口服剂型在到达肠道中的所需局部递送部位前保持完整。

[0503] 除了增塑剂之外,可以将着色剂、防粘剂、表面活性剂、消泡剂、润滑剂(例如,巴西棕榈蜡或PEG)添加到包衣中以溶解或分散包衣材料,并改善包衣性能和所包覆的产品。

[0504] 在其他实施方案中,使用脉冲剂型递送包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的本文所述的制剂。脉冲剂型能够在受控的延迟时间之后的预定时间点或在特定部位处提供一个或多个立即释放脉冲。本领域普通技术人员已知的许多其他类型的控制释放系统适合与本文所述的制剂一起使用。此类递送系统的实例包括例如基于聚合物的体系,如聚乳酸和聚乙醇酸、聚酰胺和聚己内酯;为脂质的基于非聚合物的多孔基质的体系,包括甾醇如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸,或中性脂肪如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;水凝胶释放体系;硅橡胶体系;基于肽的体系;蜡包衣、可生物蚀解的剂型、使用常规粘合剂的压缩片剂等。参见,例如,Lieberman等人,Pharmaceutical Dosage Forms,第2版,第1卷,209-214页(1990);Singh等人,Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,第2版,751-753页(2002);美国专利号4,327,725、4,624,848、4,968,509、5,461,140、5,456,923、5,516,527、5,622,721、5,686,105、5,700,410、5,977,175、6,465,014和6,932,983,以上每一个都通过引用明确地并入。

[0505] 在一些实施方案中,提供了药物制剂,其包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的颗粒,以及至少一种分散剂或悬浮剂,以供向受试者口服施用。制剂可以是用于悬浮的粉末和/或颗粒,并且在与水混合时获得基本上均匀的悬浮液。

[0506] 应当理解,在本文所述的水性分散体或悬浮液中使用的上述列举的添加剂之间存在重叠,因为给定添加剂通常由本领域的不同从业者进行不同分类,或通常用于几种不同功能中的任一种。因此,上文列出的添加剂应视为仅仅是示例性的而非限制性可包含在本文所述的制剂中的添加剂类型。根据所需的特定性质,本领域技术人员可以容易地确定此类添加剂的量。

[0507] 给药和治疗方案

[0508] 在一些实施方案中,向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约0.5mg/天至约1000mg/天。在一些实施方案中,向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约1mg/天至约500mg/天。在一些实施方案中,向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约2mg/天至约400mg/天。在一些实施方案中,向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约5mg/天至约300mg/天。在一些实施方案中,向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约10mg/天至约160mg/天。在一些实施方案中,向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约5mg/天至约100mg/天。在一些实施方案中,向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约1mg/天至约50mg/天。在一些实施方案中,向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约2mg/天至约50mg/天。在一些实施方案中,向哺乳动物施用的化合物1、化

物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约65mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约60mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约55mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约50mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约45mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约40mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约35mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约30mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约25mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约20mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约15mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约10mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约5mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约2mg/天。在一些实施方案中，向哺乳动物施用的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的量为约1mg/天。在一些实施方案中，口服施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中，每天一次、每天两次或每天三次施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中，每天施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中，每天一次施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中，每隔一天施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中，化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6是维持性疗法。

[0509] 化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6可用于制备用于抑制MAGL或用于治疗将至少部分地受益于MAGL抑制的疾病或病症(包括在炎性或神经性疼痛的治疗中)的药物。另外，用于治疗需要这样的治疗的受试者中的本文所述的任何疾病或病况的方法包括以治疗有效量向所述受试者施用包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6或其药学上可接受的溶剂化物的药物组合物。

[0510] 施用包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的组合物用于预防性、治疗性或维持性治疗。在一些实施方案中，施用包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的组合物用于治疗性应用。在一些实施方案中，施用包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6的组合物用于预防性应用。

[0511] 在一些实施方案中，每天施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中，每隔一天施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0512] 在一些实施方案中，每天一次施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中，每天两次施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物

5或化合物6。在一些实施方案中,每天三次施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,每天四次施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0513] 在一些实施方案中,施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6直至疾病进展、不可接受的毒性或个体选择。在一些实施方案中,每天施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6直至疾病进展、不可接受的毒性或个体选择。在一些实施方案中,每隔一天施用化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6直至疾病进展、不可接受的毒性或个体选择。

[0514] 在患者的状态确实得到改善的情况下,根据医生的判断,可继续给予化合物的施用;或者,可将所施用的药物的剂量暂时减少或暂时暂停一定时间长度(即“休药期”)。休药期的长度可在2天至1年之间变化,仅举例而言,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。休药期期间的剂量减少可为10% - 100%,仅举例而言,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0515] 一旦患者的病况出现改善,在必要时施用维持剂量。随后,可根据症状将施用的剂量或频率或两者降低至改善的疾病、病症或病况得以保持的水平。然而,在有任何症状复发时,患者可能需要长期的间歇治疗。

[0516] 将会对应于这样的量的给定药剂的量将根据诸如特定化合物、疾病的严重程度、需要治疗的受试者或宿主的身份(例如,体重)等因素而变化,但是仍然可以根据与该病例有关的具体情况,包括例如所施用的特定药剂、给药途径和所治疗的受试者或宿主,以本领域已知的方式常规确定。然而,一般而言,用于成人治疗的剂量通常将会在每天0.02-5000mg的范围内,或每天1-1500mg。期望剂量可方便地以单一剂量或作为分开的剂量呈现,该分开的剂量同步(或在短时间段内)施用或以适当间隔施用,例如每天两个、三个、四个或更多个亚剂量。

[0517] 本文所述的药物组合物可以是适于单次施用精确剂量的单位剂型。在单位剂型中,制剂被分成含有适当数量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可以是包含离散数量的制剂的包装形式。非限制性实例是包装的片剂或胶囊,以及小瓶或安瓿中的粉末。水性悬浮液组合物可以包装在单剂量不可重新封闭的容器中。或者,可以使用多剂量可重新封闭的容器,在该情况下,通常在组合物中包含防腐剂。前述范围仅仅是提示性的,因为关于个体治疗方案的变量的数目巨大,并且距离这些推荐值的相当大的偏移并不罕见。此类剂量可以根据许多变量而改变,该变量不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或病况、给药方式、个体受试者的要求、所治疗的疾病或病况的严重程度以及从业者的判断。

[0518] 此类治疗方案的毒性和治疗功效可通过细胞培养物或实验动物中的标准药序程序来确定,包括但不限于LD₅₀(对50%群体致死的剂量)和ED₅₀(在50%的群体中治疗有效的剂量)的确定。毒性与治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且其可以表示为LD₅₀和ED₅₀之间的比率。表现出高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养测定和动物研究获得的数据可用于配制用于在人中使用的一系列剂量。此类化合物的剂量优选地位于包括ED₅₀且具有最小毒性的循环浓度范围内。根据所采用的剂型和所利用的给药途径,剂量可以在该范围

内变化。

[0519] 方法

[0520] 在一些实施方案中,本文公开了调节MAGL的活性的方法。例如,考虑的方法包括将所述酶暴露于本文所述的化合物。本文所述化合物调节或抑制MAGL的能力通过本领域已知的和/或本文描述的方法进行评价。本公开内容的另一方面提供了治疗患者中与MAGL的表达或活性相关的疾病的方法。

[0521] 本文还公开了治疗和/或预防有需要的患者的病症(如急性或慢性疼痛和神经病变中的一种或多种)的方法。所公开的方法包括施用药学上有效量的本文所述的化合物。

[0522] 神经性疼痛和炎症

[0523] MAGL抑制剂在几种啮齿动物的疼痛模型,包括神经性疼痛的模型中是有效的。MAGL抑制剂还可以减少多种临床前模型中的疾病和炎症。在多发性硬化的小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中,MAGL抑制降低疾病严重程度、阻止脱髓鞘并减少炎症。在一些实施方案中是治疗有需要的患者的疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在另一实施方案中是治疗有需要的患者的神经性疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在另一实施方案中是治疗有需要的患者的炎性痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在另一实施方案中是治疗有需要的患者的炎症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0524] 急性疼痛、炎性痛、癌症疼痛和由周围神经病引起的疼痛

[0525] MAGL抑制剂已在几种啮齿动物的疼痛模型,包括急性疼痛、炎性痛、癌症疼痛和由化疗诱导的由周围神经病引起的疼痛的模型中显示出功效。

[0526] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的急性疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的炎性痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的癌症疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的由周围神经病引起的疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0527] 中枢性疼痛

[0528] 中枢性疼痛是由中枢神经系统的病变或功能障碍例如卒中后、多发性硬化、视神经脊髓炎、特发性炎性横贯性脊髓炎、脊髓损伤、肱-桡疼痛综合征和中枢性颅面疼痛引起的神经性疼痛。外源性大麻素已证明在与多发性硬化相关的中枢性疼痛中的活性。例如,具有MS和中枢性疼痛的第三方的4周随机双盲安慰剂对照平行组试验使用口腔粘膜喷雾、THC/CBD、含有CB1激动剂 δ -9-四氢大麻酚和大麻二酚(另一种大麻衍生的醇)表明,活性剂在降低疼痛平均强度(NRS-11)和睡眠障碍方面优于安慰剂。利用两阶段设计,在具有中枢神经性疼痛的更大的MS患者组中研究了相同的THC/CBD制剂;在该研究的第二阶段,达到治疗失败的时间(主要终点)在统计上有利于THC/CBD,疼痛NRS-11和睡眠质量的改善方面也

是如此。关于外源性大麻素在中枢性疼痛中的几项其他第三方研究表明有活性。

[0529] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗中枢性疼痛的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的中枢性疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的卒中后疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者中与多发性硬化相关的疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的视神经脊髓炎的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的特发性炎性横贯性脊髓炎的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者中与脊髓损伤相关的疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的肱-桡疼痛综合征的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的中枢性颅面疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0530] 纤维肌痛

[0531] 纤维肌痛(FM)是一种常见的慢性特发性病况,其特征在于弥散性身体疼痛和存在压力异常性疼痛。FM中外源性大麻素的几项第三方研究已经表明有活性。例如,疼痛的量化(例如,NRS-11、疼痛VAS)以及测量受FM影响的日常生活的若干活动的限制的纤维肌痛影响问卷(FIQ)已经证明了药物在FM临床试验中的活性。在一项8周的40名患者的研究中,与安慰剂相比,外源性大麻素改善了在10cm VAS方面测量的疼痛,并且改善了所担忧的FIQ范围和FIQ总评分。

[0532] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗FM的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的纤维肌痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0533] 偏头疼

[0534] 偏头痛是头部和面部疼痛常见的阵发性病症。偏头痛发作可以用NSAID、对乙酰氨基酚、各种曲坦类(例如舒马曲坦)和止吐药进行急性治疗,但是一些偏头痛患者具有的疼痛对现有的治疗选择无反应。第三方数据表明,内源性大麻素途径可能与偏头痛有关。在患有慢性偏头痛和可能的镇痛剂过度使用性头痛的患者中,与健康对照相比,CSF样品显示更高水平的内源性大麻素棕榈酰乙醇酰胺和更低水平的花生四烯酸乙醇酰胺。此外,初步诊断为偏头痛的患者在开始大麻治疗后发现偏头痛的频率降低。

[0535] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗偏头疼的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的偏头痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0536] 镰状细胞病中的血管闭塞性疼痛性危象

[0537] 血管闭塞性疼痛性危象被认为是镰状细胞病 (SCD) ——一种由于成年血红蛋白 β 基因突变导致的遗传性病况——的患者中改变的红细胞 (RBC) 流变学伴随微血管闭塞和缺血性疼痛的结果。第三方数据证明,通过用大麻素受体激动剂治疗小鼠,表达人镰状血红蛋白的小鼠中的疼痛相关行为和神经化学改变得到显著的改善。

[0538] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗SCD中的血管闭塞性疼痛性危象的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的镰状细胞病中的血管闭塞性疼痛性危象的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0539] 多发性硬化症状治疗

[0540] 几乎所有亚型的所有多发性硬化 (MS) 患者都具有痉挛、疼痛、睡眠障碍、膀胱功能障碍和疲劳中的一种或多种症状。疾病缓解疗法不会改善症状。痉挛影响超过80%的MS患者;34%有中度、重度或完全痉挛。重度痉挛与花费和护理的水平有关,并且与MS的生活质量独立相关。第三方数据支持使用外源性大麻素来治疗MS痉挛和疼痛。

[0541] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗与多发性硬化相关的痉挛、疼痛、睡眠障碍或膀胱功能障碍的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者中与多发性硬化相关的痉挛、疼痛、睡眠障碍或膀胱功能障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0542] 功能性胸痛

[0543] 功能性胸痛,有时称为非GERD非心脏性胸痛,是一种功能性胃肠道病症,其中在胸部感觉到上GI结构的不适。除了消耗医疗资源以阻止其他可治疗的病症外,功能性胸痛还会对患者引起痛苦。其可以用三环类抗抑郁药或血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂进行治疗,但并非所有患者都有反应。在患有功能性胸痛——一种由GI高敏感性引起的综合征——的患者中,第三方数据显示,在安慰剂对照的4周研究中,外源性大麻素改善了胸痛症状并提高了食管的球囊扩张的感觉阈值。

[0544] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗功能性胸痛的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的功能性胸痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0545] 类风湿性关节炎和骨关节炎

[0546] 第三方数据发现CB1和CB2受体存在于类风湿性关节炎 (RA) 和骨关节炎 (OA) 患者的滑液中。在RA和OA患者的滑液中鉴别出内源性大麻素花生四烯酸乙醇酰胺和2-AG,但在正常志愿者中未鉴别出。此外,使用nabiximol (THC/CBD口腔粘膜喷雾剂) 的小型RA患者试验显示出改善的静态移动疼痛、改善的睡眠以及28个关节的标准RA疾病活动评分的改善。

[0547] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗RA和OA中的疼痛和炎症的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的类风湿性关节炎或骨关节炎的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的类风湿性关节炎疼痛或骨关节炎疼痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0548] 阿尔茨海默病

[0549] 阿尔茨海默病(AD)是痴呆的最常见原因,在美国影响了约530万人。躁动和攻击行为是痴呆患者收容入院的风险因素。第三方数据显示,外源性大麻素改善了AD患者的厌食并减少了躁动,以及减少了夜间躁动。该数据表明MAGL抑制剂将会对患有痴呆和躁动的AD患者有效。

[0550] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗阿尔茨海默病的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者中与阿尔茨海默病相关的躁动或攻击行为的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0551] 功能性消化不良

[0552] 功能性消化不良(FD)是临床实践中遇到的最常见的胃肠病症之一。已经提出了几种病理生理学机制以支持FD中的症状产生,该机制包括由于中枢或外周致敏导致的内脏高敏感性、低等级炎性状态、胃肠激素分泌改变、遗传易感性以及胃排空或调节异常。第三方数据支持FD患者中内源性大麻素体系的功能改变的假设。

[0553] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗功能性消化不良的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的功能性消化不良的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0554] 炎性肠病

[0555] 炎性肠病(IBD)涉及全部或部分消化道的慢性炎症。IBD主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。两者通常都涉及严重腹泻、疼痛、疲劳和体重减轻。IBD可使人衰弱,有时会导致危及生命的并发症。第三方数据显示MAGL抑制在IBD的小鼠模型中是保护性的。

[0556] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗炎性肠病的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的炎性肠病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0557] 骨骼肌挫伤

[0558] 骨骼肌挫伤表示对肌肉的直接生硬的压缩力。挫伤是最常见的运动相关损伤之一。挫伤的严重程度从简单的皮肤挫伤到肌肉和骨骼挫伤到内脏器官挫伤。在第三方数据中,MAGL抑制在大鼠骨骼肌挫伤模型中证明了抗炎作用。

[0559] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗骨骼肌挫伤的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的骨骼肌挫伤的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0560] 在另一个实施方案中是治疗患者的疾病或病症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6,其中所述疾病或病症选自癫痫/癫痫发作病症、多发性硬化、视神经脊髓炎(NMO)、Tourette综合征、阿尔茨海默病和与肠易激综合征相关的腹痛。在另一实施方案中是治疗患者的癫痫/癫痫发作病症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在另一实施方案中是治疗患者的多发性硬化的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在另一实施方案中是治疗患者的视神经脊髓炎(NMO)的方法,其包

括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在另一实施方案中是治疗患者的Tourette综合征的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在另一实施方案中是治疗患者的阿尔茨海默病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在另一实施方案中是治疗患者的与肠易激综合征相关的腹痛的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0561] 在另一个实施方案中是治疗有需要的患者的急性疼痛、炎性痛、癌症疼痛、由周围神经病引起的疼痛、中枢性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、镰状细胞病中的血管闭塞性疼痛性象、功能性胸痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、功能性消化不良或者与多发性硬化相关的痉挛、疼痛、睡眠障碍或膀胱功能障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0562] Tourette综合征和慢性运动或发声抽动障碍

[0563] Tourette综合征(TS)是一种神经发育病况,其特征不在于慢性运动和发声抽动,发病年龄在18岁之前。抽动是快速的、反复的、无目的运动或发声。持续性运动或发声抽动障碍是两种公认的特征分别在于单独的运动或发声抽动的综合征。在其他方面,持续运动或发声抽动障碍的情况类似于TS。

[0564] TS在很大程度上被认为是一种儿童疾病,发病年龄约为5岁。抽动的严重程度通常持续增加直至青少年中期,然后在青春期后期和成年生活早期下降。对持续到成年期的抽动的客观重新检查表明,90%被诊断为在儿童时患有TS的成人仍有抽动。

[0565] TS具有表达可变的高度遗传性。男性比女性更容易受到影响,男女比率为3:1至4:1。TS经常与注意缺陷多动障碍(ADHD)和强迫性障碍(OCD)一起发生。TS的影响是巨大的,伴有通常与失业、成绩不佳、抽动严重程度增加、共存病如OCD、ADHD、焦虑和抑郁症相关的生活质量下降。

[0566] TS的第三方定量成像研究表明,儿童和成人的尾状核体积减小且感觉运动皮质变薄。这些观察结果表明,皮质运动区和基底神经节功能障碍与TS有因果关系。这一假设得到了基底神经节在选择或抑制运动行为(包括常规行为或习惯)中的参与的支持。尾状核受到来自黑质的多巴胺能投射的严重支配,这可能与多巴胺能拮抗剂在降低TS中的抽动严重程度方面的临床效用有关。内源性大麻素(eCB)体系参与抑制基底神经节多巴胺能传递表明了操纵该受体体系在TS中的治疗增益的基本原理。若干第三方研究描述了施用大麻或THC对抽动症状的改善。

[0567] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗Tourette综合征、持续性运动抽动障碍和持续性发声抽动障碍的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的Tourette综合征的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的Tourette综合征的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的持续性运动抽动障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,

1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的持续性运动抽动障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的持续性发声抽动障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的持续性发声抽动障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0568] 注意缺陷与多动障碍 (ADHD)

[0569] ADHD是一种慢性心理健康状况,在多种环境下出现注意力不集中、多动和冲动行为,并影响学业、社交或职业活动中的功能。症状从童年开始,并且可能持续到成年期。据估计,8%至11%的美国学龄儿童患有ADHD,4%的美国成年人患有成人ADHD。可根据《精神障碍诊断与统计手册》第5版中的标准进行诊断。可通过ADHD特定评定量表监测目标症状。

[0570] 患有ADHD的成年人往往报告在使用大麻时症状有所改善,其中一些人报告对大麻的偏好优于其ADHD刺激性药物。对多种药理学治疗具有抗性的ADHD患者的第三方研究描述了吸食大麻对ADHD症状的改善,特别是在集中力、冲动和睡眠方面的改善。另一项第三方研究指出,口服施用THC后与驾驶相关的注意力有所提高。此外,Tourette综合征患者经常患有ADHD作为共存病。

[0571] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗注意缺陷与多动障碍的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的注意缺陷与多动障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的注意缺陷与多动障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0572] 强迫性障碍 (OCD)

[0573] 强迫性障碍(OCD)是一种慢性心理健康病况,其特征通常会导致焦虑或痛苦的反复的侵入性思维、图像或冲动(强迫),以及个体感觉被驱使执行的重复性精神性或行为性行动(强迫行为)。OCD通常在青春期起始,在个体的整个生命中持续,并且由于疾病的严重性和慢性性质而导致功能的大量损害。估计在美国的终身患病率为2%。可根据《精神障碍诊断与统计手册》第5版中的标准进行诊断。可通过OCD特定评定量表监测目标症状。多线证据指出了针对OCD的病理生理学的皮质-纹状-丘脑-皮质电路。强迫性障碍患者经常被诊断有焦虑症。针对焦虑的治疗通常被考虑用于OCD治疗。

[0574] 与焦虑症有关的重复行为的啮齿动物模型鉴别出THC和MAGL抑制剂均减少了重复行为,但仅MAGL抑制剂未显示运动行为的减少。这些作用由CB1受体所介导。此外,有难治性强迫性障碍的成人的第三方病例报告描述了口服THC的益处。对通常伴有共存的强迫性障碍的Tourette综合征的患者进行口服THC的对照试验,鉴别出强迫行为的改善。

[0575] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗强迫性障碍的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的强迫性障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-

2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的强迫性障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0576] 拔毛癖(Trichotillomania)

[0577] 拔毛癖的特症在于重复拔出某人的毛发,导致毛发丧失和功能受损。这种拔毛障碍相对常见,并且与社交中断有关。已经指出与Tourette综合征重叠,因为两个诊断组的特征都在于难以抑制的运动冲动。在第三方研究中,口服THC在开放标签临床研究中减少了拔毛癖的症状,表明内源性大麻素途径的参与。

[0578] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗拔毛癖的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的拔毛癖的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的拔毛癖的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0579] 三叉神经痛和舌咽神经痛

[0580] 慢性神经性疼痛的罕见形式是三叉神经痛或舌咽神经痛。三叉神经痛(TN)或痛性抽动的特征在于第五颅神经(三叉神经)或者第九或第十颅神经(舌咽神经)的一个或多个分支的分布的单侧疼痛的反复短暂发作。许多病例是由神经的血管压迫引起的,从而导致症状。其他原因可能是创伤后或由于肿瘤感染(例如,带状疱疹)。脱髓鞘病变,如多发性硬化中发现的病变,也可通过在脑中建立异位神经刺激冲动发生而引起三叉神经痛。

[0581] TG被认为是人类最痛苦的折磨之一。第三方数据表明难治性三叉神经痛对基于大麻的药物有反应。

[0582] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗三叉神经痛或舌咽神经痛的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的三叉神经痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的三叉神经痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的舌咽神经痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的舌咽神经痛的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0583] 外伤性脑损伤(TBI)

[0584] 外伤性脑损伤(TBI)是北美45岁以下死亡的主要原因。幸存者可能患有重大的残疾,导致较大的社会经济负担。

[0585] TBI相关脑损伤的病理生理学分为原发性脑损伤和继发性脑损伤这两个独立的概念。外伤性脑损伤TBI后的急性脑损伤由原发性损伤引起,其归因于外部机械力导致的挫伤、撕裂和凝血功能障碍。

[0586] 继发性脑损伤紧跟在原发性损伤之后,由分子、细胞和免疫反应的复杂级联介导,导致神经炎症、兴奋性毒性、氧化应激、钙稳态破坏、线粒体功能障碍、神经元损伤和神经元死亡。在军事战斗人员和体育赛事中发现轻度TBI的重复发作,并可导致慢性创伤性脑病或“拳击员痴呆”。慢性创伤性脑病(CTE)在临床上以记忆障碍、情绪不稳定、性格改变为标志,并可能最终发展为痴呆。在病理上,这些变化的特征在于萎缩、由 β -淀粉样蛋白组成的异常蛋白质的沉积、磷酸化tau和反式激活响应DNA结合蛋白43(TDP-43)。在单次TBI发作后数年可出现类似的病理变化。继发性脑损伤过程的中断一直是神经保护性治疗的重点,以预防TBI的结果。

[0587] 在对继发性损伤的反应中,与其他过程相关的炎症反应可能在引起TBI后的神经病理学中起关键作用。炎症已被认为是TBI的重要标志之一。促炎标志物如细胞因子白介素(IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子 α (TNF α),以及从活化的星形胶质细胞释放的趋化因子以及脑和脑脊液中浸润的白细胞在TBI后强烈升高,并且可能与结果相关。在慢性状态中发现的组织学变化证明神经原纤维缠结和tau蛋白聚集。慢性创伤性脑病如今被认为是“tau病变”,与其他具有tau蛋白聚集体的退行性疾病中观察到的特征具有组织学相似性。在TBI后的原发性损伤之后的该关键窗口期间的适当和及时的干预可以显著减少继发性脑损伤并最终防止CTE的发生。

[0588] 第三方数据显示MAGL抑制在AD的几种动物模型中减少了广泛的神经炎症。在重复轻度闭合性头部损伤的有效小鼠模型中测试MAGL抑制剂的作用。该模型显示动物的神经功能受损,包括特殊学习和记忆的测试。在其他第三方数据中,MAGL抑制剂还改善了认知功能,并减少了不同脑部区域的神经炎症、神经退行性疾病、磷酸化tau积累和TDP-43聚集。

[0589] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗外伤性脑损伤的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的外伤性脑损伤的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的外伤性脑损伤的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0590] 阿尔茨海默病

[0591] 阿尔茨海默病(AD)通常与由外伤性脑损伤引起的慢性创伤性脑病一起被归类为继发性tau病变。AD中神经原纤维缠结的病理标志由过度磷酸化的tau蛋白组成,所述过度磷酸化的tau蛋白抑制微管功能。将突变体tau蛋白提取到小鼠中导致tau病理学扩散到脑的其他区域。在AD的临床试验中存在多种控制tau过度磷酸化的方法。这些方法包括针对磷酸化tau的被动和主动免疫、tau激酶的抑制剂、O-glcNAc化的抑制和可解聚tau细丝和缠结的小分子。

[0592] 第三方数据已经显示MAGL抑制可减少这些小鼠中的小胶质细胞激活、神经退行性疾病和行为异常。在AD的不同遗传小鼠模型(PS1/APP⁺)中观察到MAGL抑制的类似益处。

[0593] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗与阿尔茨海默病相关的认知衰退的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者中与阿尔茨海默病相关的认知衰退的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一

些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者中与阿尔茨海默病相关的认知衰退的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0594] 原发性tau病变

[0595] 原发性tau病变包括进行性核上性麻痹 (PSP)、皮质基底变性和额颞叶痴呆 (FTD)。继发性tau病变包括慢性创伤性脑病和阿尔茨海默病。

[0596] 额颞叶痴呆 (FTD) 是一种临床上和神经病理上多样化的病症,其特征在于行为性格和语言的紊乱。在65岁以下的患者中,其与阿尔茨海默病是痴呆的同样常见的原因。发生额叶和颞叶的退化,并且与临床综合征有较好关联,但不与病理亚型相关。FTD是包括临床谱的涵盖性术语,该临床谱包括危害50%的病例的行为变异FTD (bvFTD),以及通过语言障碍的类型进行区分的三种形式的原发性进行性失语症。

[0597] 额颞叶变性 (FTLD) 是与临床谱相关的病理诊断。在额叶和颞叶中观察到萎缩和神经元缺失、髓鞘缺失和神经胶质增生。FTLD中的特征性病理特征是存在异常的神经元内和神经胶质蛋白包含物,其由过度磷酸化的tau的聚集体或反式激活响应DNA结合蛋白TDP-43或FUS蛋白质病变组成。

[0598] 进行性核上性麻痹 (PSP) 是一种罕见的神经退行性运动综合征,其具有帕金森病的一些特征(运动徐缓、僵硬和姿势不稳定)。PSP由运动和认知变化组成。运动方面包括吞咽困难、僵硬、轴性肌张力障碍、特征性步态和跌倒。一种独特的运动特征是核上性眼肌麻痹(垂直共轭眼运动的无力),表现为持续惊讶的特征性面部外观。在PSP中发生类似于bvFTD的认知变化。病理特征是基底神经节、小脑、脑干和较小程度的皮质中的神经元缺失和神经胶质增生。在第三方成像研究中,PSP患者证明了明显的中脑萎缩。已经描述了许多神经化学异常,包括乙酰胆碱神经元的减少和投射到纹状体的多巴胺能神经元的减少。GABA能神经元发生减少。超微结构变化显示神经元(球状神经原纤维缠结,其为单一直细丝)、少突胶质细胞(卷曲体)和星形胶质细胞(簇状星形胶质细胞)中磷酸化的tau的聚集。这些变化似乎会损害表达几种神经递质的神经元。发现tau蛋白在CSF中的水平较低。疾病进展迅速,并且患者在出现症状后3-4年内变得依赖他人,在6-12年内死亡。

[0599] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗原发性tau病变的功效。在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗进行性核上性麻痹、皮质基底变性或额颞叶痴呆的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的进行性核上性麻痹的方法,包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的进行性核上性麻痹的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的皮质基底变性的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的皮质基底变性的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的额颞叶痴呆的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄

基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的额颞叶痴呆的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0600] 卒中

[0601] 当通往脑的一部分的血液供应受阻时,卒中导致神经元死亡。缺血性卒中比出血性卒中更为常见,且动脉粥样硬化是供应脑的动脉内局部疾病的最常见原因。与外伤性脑损伤相同,卒中的病理生理学在概念上分为两个区域,原发性区域严格依赖于中断的血液供应,脑的次发性区域由于神经元死亡、激活的神经胶质和星形胶质细胞以及炎性细胞内流的因素的细化而面临风险。

[0602] 第三方数据显示,用MAGL抑制剂预处理保护了新生大鼠中的缺氧缺血性脑损伤。另一种神经保护模型是检查毒性损害对眼中视网膜神经节细胞的影响。视网膜神经节细胞是对缺血高度敏感的神经元。MAGL抑制剂增加了作为CB1和CB2受体的激动剂的内源性大麻素2-AG。CB1受体的激动剂防止视网膜神经节细胞的死亡。大麻素的生理作用是充当过度神经传递的反馈机制,限制大脑中的兴奋性神经毒性。

[0603] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有改善卒中后功能结果的功效。在一些实施方案中,本文公开了改善有需要的患者的卒中后功能结果的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了改善有需要的患者的卒中后功能结果的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0604] 肌萎缩侧索硬化

[0605] 肌萎缩侧索硬化(ALS),也称为Lou Gehrig病,是一种快速进展的神经退行性疾病,其特征在于脑和脊髓中运动神经元的选择性缺失,通常在诊断后3-5年内导致完全瘫痪和死亡。虽然大多数ALS病例是散发性的,但是有越来越多的家族性形式的疾病(占总病例的约10%)得到识别,包括由编码超氧化物歧化酶-1(SOD-1)、TAR-DNA结合蛋白-43(TDP-43)或FUS(肉瘤融合)蛋白质的基因突变引起的那些疾病,以及通过基因C9ORF72的非编码区中的六核苷酸重复扩张引起的那些疾病。仍然缺乏对该疾病的症状和/或疾病进展的有效治疗。在ALS的(G93A)SOD-1小鼠模型中,用外源性大麻素 Δ^9 -THC、大麻酚、WIN55,212-2或AM1241治疗,以及通过基因消融内源性大麻素降解酶FAAH来增加内源性大麻素,所有这些都显示显著延缓疾病进展。对使用大麻进行自我用药的ALS患者的第三方研究报告了ALS相关症状,包括疼痛、痛性痉挛、痉挛和过度流涎的缓解。在使用死亡或至气管切开术时间作为终点的随机临床研究中也已经显示了ALS中的疾病改变潜力。

[0606] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗肌萎缩侧索硬化(ALS)或ALS相关症状的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的肌萎缩侧索硬化(ALS)或ALS相关症状的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的肌萎缩侧索硬化(ALS)或ALS相关症状的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0607] 亨廷顿病

[0608] 亨廷顿病 (HD) 是一种遗传性致命性进行性神经退行性疾病,其特征在於认知障碍、精神障碍和运动障碍。HD由亨廷顿基因中的多态性三核苷酸CAG重复扩张引起,并且以常染色体显性方式遗传。在美国大约有30,000人患有这种疾病,另有200,000人有遗传这种疾病的风险。用于HD症状缓解的药物目前是可用但有限的,并且没有治疗可以预防与疾病相关的衰退。第三方数据显示外源性大麻素如大麻二酚和CB1/CB2药理学激动剂在HD的各种动物模型(例如,R6/2小鼠、喹啉酸损伤小鼠、3-硝基丙酸酯损伤大鼠或丙二酸损伤大鼠)中提供神经保护。

[0609] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗亨廷顿病的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的亨廷顿病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的亨廷顿病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0610] 青光眼

[0611] 青光眼是一组视神经病变,其特征在於视网膜神经节细胞(RGC)的选择性缺失和进行性视神经损伤,导致不可逆的视野缺损和失明。眼内压升高(IOP)构成青光眼的视神经损伤的主要危险因素。所有目前批准的青光眼治疗都通过调节IOP起作用,而不直接防止RGC缺失。第三方数据已经证明全身和局部的大麻素受体激动剂在人、非人灵长类动物和啮齿动物中的IOP降低作用。MAGL抑制后内源性大麻素2-花生四烯酰甘油(2-AG)的增加也显示出小鼠中IOP的类似降低。

[0612] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗青光眼的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的青光眼的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的青光眼的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0613] 特应性皮炎

[0614] 特应性皮炎(AD),也称为湿疹,是与身体的免疫系统功能障碍有关的常见慢性炎性皮肤病。AD影响至多20%的儿童,但可延长至成年期,影响至多3%的成年人。在AD中,皮肤变得非常痒。过度抓挠会导致发红、肿胀、开裂、“渗出”清澈的液体和皮肤结痂。功能性内源性大麻素信号传导系统存在于皮肤中并介导皮肤生物学的多个方面。第三方研究表明CB1和CB2受体在特应性皮炎中上调,并且内源性大麻素系统在皮肤过敏模型中发挥保护作用。此外,已经证明MAGL抑制剂在啮齿动物皮肤中可降低MAGL活性并提高2-AG的水平。

[0615] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗特应性皮炎的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的特应性皮炎的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的特应性皮炎的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、

化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0616] 瘙痒症

[0617] 瘙痒症或称发痒是导致抓挠欲望的不快感。瘙痒症是许多皮肤病(例如,特应性皮炎)的常见且棘手的症状,但也与许多全身性(例如,肝和肾疾病)、神经原性(例如,疱疹性神经痛、手术、卒中)和药理学(阿片类药物引起的瘙痒症)起源有关。尽管存在多种原因,但瘙痒症由神经系统中的共同感觉路径介导,该路径被认为受内源性大麻素系统调节。在第三方的研究人类研究中,局部应用强效的混合CB1和CB2激动剂减少了组胺诱导的瘙痒症。此外,已显示CB1拮抗剂促进啮齿动物的抓挠,而CB1激动剂减少啮齿动物模型中的瘙痒症。

[0618] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗瘙痒症的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的瘙痒症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的瘙痒症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0619] 帕金森病

[0620] 帕金森病(PD)是影响基底神经节的进行性神经退行性疾病。PD的特征性运动症状包括震颤、僵硬、运动徐缓和肌肉僵硬。PD的运动症状主要由黑质的改变引起,包括黑质多巴胺能神经元的死亡。PD的当前治疗如多巴胺替代疗法用于缓解症状,但是没有可用的疾病缓解疗法。已发现外源性大麻素对PD症状具有有益作用。例如,在第三方开放标签观察研究中,发现吸食大麻在具有目前的抗帕金森病药物未能有效控制的严重PD相关的疼痛和震颤的患者中给予了震颤、僵硬和运动徐缓的显著改善。还观察到大麻消耗后疼痛和睡眠评分显著改善。临床上,外源性大麻素和MAGL抑制剂在帕金森病啮齿动物模型中产生疾病缓解性保护作用。

[0621] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗帕金森病的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的帕金森病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了有需要的患者的帕金森病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0622] 自闭症

[0623] 自闭症谱系障碍(ASD)是一组常见的神经发育障碍,其特征在于重复行为以及社会互动和沟通的缺陷。自闭症影响全世界约2200万人,在美国影响约1.5%的儿童。个体之间的症状差别很大,但这些症状从儿童期早期开始,并影响日常功能。自闭症与遗传具有较强联系,许多基因与该病症有关,包括神经配蛋白1-4的基因的30多个突变,该蛋白是控制突触特性的突触后细胞粘附分子。在携带神经配蛋白-3的自闭症相关突变的小鼠的第三方数据中,紧张性内源性大麻素信号传导显著受损,导致过度抑制突触活动。

[0624] 在一些实施方案中,本文描述的MAGL抑制剂具有治疗自闭症的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的自闭症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或

其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的自闭症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0625] 疼痛中的阿片类物质集约(sparing)

[0626] 阿片类止痛剂用于治疗疼痛的临床应用与严重的临床易患性,包括便秘、呼吸抑制、瘙痒、耐受、滥用和成瘾相关。滥用处方阿片类物质被认为是公共健康危机,估计在美国有210万人患有与处方阿片类止痛药有关的物质使用障碍。用于减少阿片类药物的负面副作用的一种策略是通过与另一种抗感受伤害剂组合来减少充分控制疼痛所必需的阿片类物质的剂量。

[0627] MAGL抑制剂在多种疼痛模型,包括急性、神经性、炎性和癌症疼痛的模型中作为单药疗法是有效的。MAGL抑制还已显示出在临床前疼痛模型中产生阿片类物质集约效应。在小鼠的慢性缩窄性损伤(CCI)神经性疼痛模型中,与任一种化合物的单独治疗相比,用MAGL抑制剂和阿片类吗啡的联合治疗导致功效的协同改善。MAGL抑制和吗啡的组合未产生类似阿片类物质的胃动力减少、在药物辨别测定中产生大麻素模拟物作用或在重复给药后经历耐受性。

[0628] 在大鼠的福尔马林急性疼痛模型中,MAGL抑制协同地增强了阿片类吗啡的活性。在该研究中,作为单药疗法无效的MAGL抑制剂和吗啡的剂量在组合时产生了显著的抗感受伤害作用,表明MAGL抑制剂在阿片类药物负荷显著降低的患者中允许疼痛充分缓解。由于阿片类药物的副作用是剂量依赖性的,因此在一些实施方案中,这种阿片类药物集约效应减少了与阿片类止痛剂相关的急性副作用,诸如便秘、头晕、便秘、镇静作用和口干,并减少了出现长期阿片类使用的负面结果的可能性,该负面结果包括依赖性、戒断和过量死亡。

[0629] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂协同地增强阿片类止痛剂的活性。在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂减少与阿片类止痛剂相关的急性副作用。在一些实施方案中,本文公开了协同增强阿片类止痛剂在用阿片类止痛剂治疗的患者中的活性的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了协同增强阿片类止痛剂在用阿片类止痛剂治疗的患者中的活性的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在一些实施方案中,本文公开了减轻用阿片类止痛剂治疗的患者中与阿片类止痛剂相关的急性副作用的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了减轻用阿片类止痛剂治疗的患者中与阿片类止痛剂相关的急性副作用的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0630] 肌张力障碍

[0631] 肌张力障碍是一组异质性的运动障碍,在20世纪80年代后期通过声称基底神经节的参与的在概念上重新定性,并且临床上的特征在于持续或间歇性肌肉收缩引起通常为重复性的异常的运动、姿势或两者。肌张力障碍运动通常是模式化的、扭曲的,并且可能是震颤的。肌张力障碍通常由随意动作引发或恶化,并与溢出性肌肉激活相关联。

[0632] 肌张力障碍可基于临床特性(发病年龄、身体分布、时间模式、其他运动障碍的共存和其他神经表现)和病原学特性(其他神经系统病理学和遗传模式)进行分类。原发性肌张力障碍在儿童中出现,通常是全身性的,并且可能伴有其他临床特征,如痉挛或脑病,并且可能具有遗传基础。成人的原发性肌张力障碍通常是孤立的,与实践活动有关,并且比儿童更常见,并且是特发性和非进行性的。示例性原发性孤立性肌张力障碍是睑痉挛、颈肌张力障碍(斜颈)和书写痉挛。针对于肌张力障碍的改善功能的口服药物存在未满足的需求。

[0633] 在一些实施方案中,本文所述的MAGL抑制剂具有治疗肌张力障碍的功效。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的肌张力障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的患者的肌张力障碍的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0634] 在另一实施方案中是治疗有需要的患者的唐氏综合征的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一实施方案中是治疗有需要的患者的唐氏综合征的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0635] 在另一实施方案中是降低有需要的患者的眼内压(IOP)的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一实施方案中是降低有需要的患者的眼内压(IOP)的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。在另一实施方案中是治疗有需要的患者的青光眼的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一实施方案中是治疗有需要的患者的青光眼的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0636] 在另一实施方案中是治疗有需要的患者的复杂性局部疼痛综合征的方法,其包括向患者施用治疗有效量的4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一实施方案中是治疗有需要的患者的复杂性局部疼痛综合征的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文所述的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0637] 在某些实施方案中,一种或多种前述方法所使用的公开化合物是本文描述的通用、亚通用或具体化合物中的一种,诸如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6。

[0638] 将所公开的化合物以将提供最佳药物功效的剂量施用于需要此治疗的患者(动物和人)。应当理解,在任何特定的应用中使用的所需剂量因患者而异,不仅与选定的具体化合物或组合物有关,而且还与给药途径、正在治疗的状况的性质、患者的年龄和状况、患者随后遵循的并行用药或特殊饮食以及其他因素有关,而恰当的剂量最终由经治医师来决定。为了治疗上述临床状况和疾病,将本文所公开的考虑的化合物口服、皮下、局部、肠胃

外、通过吸入喷雾或直肠以含有常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位制剂来施用。肠胃外给药包括皮下注射、静脉内注射或肌肉内注射或者输注技术。

[0639] 联合治疗

[0640] 本文还考虑到联合治疗,例如,共同施用所公开的化合物和另外的活性剂,作为旨在从这些治疗剂的共同作用提供有益效果的具体治疗方案的一部分。该联合治疗的有益效果包括但不限于:由治疗剂的联合所产生的药代动力学或药效学共同作用。通常这些治疗剂的联合施用在限定的时间周期内(根据选定的组合通常为数周、数月或数年)进行。联合治疗旨在涵盖以顺序的方式施用多种治疗剂,即,其中各个治疗剂在不同的时间施用,以及旨在涵盖以基本同步的方式施用这些治疗剂或至少两种治疗剂。

[0641] 例如,通过向受试者施用单一制剂或组合物(例如,具有固定比例的各种治疗剂的片剂或胶囊)或对于这些治疗剂中的每种施用多个单一制剂(例如,胶囊)来实现基本同时给药。每种治疗剂的顺序或基本同时的给药通过任何适当的途径来实现,该适当的途径包括但不限于:口服途径、静脉内途径、肌肉内途径和通过粘膜组织直接吸收。治疗剂通过相同途径或通过不同途径施用。例如,选定组合的第一治疗剂通过静脉内注射施用而该组合的其他治疗剂口服施用。或者,例如,所有的治疗剂口服施用或所有的治疗剂通过静脉内注射来施用。

[0642] 联合治疗还涵盖进一步与其他生物活性成分和非药物疗法联合施用如上所述的治疗剂。在联合治疗进一步包括非药物治疗的情况下,非药物治疗在任何合适的时间进行,只要达到由治疗剂与非药物治疗的联合的共同作用所产生的有益效果即可。例如,在适当的情况下,当非药物治疗暂时从治疗剂给药中除去可能数天甚至数周时,仍然达到有益效果。

[0643] 所述组合的组分同步或顺序施用于患者。应当理解,这些组分存在于相同的药学上可接受的载体中并因此同步施用。或者,活性成分存在于同步顺序施用的单独的药物载体中,诸如常规口服剂型。

[0644] 例如,如对于所考虑的疼痛治疗,将所公开的化合物与另一种治疗疼痛的治疗剂如阿片类物质、大麻素受体(CB-1或CB-2)调节剂、COX-2抑制剂、对乙酰氨基酚和/或非甾体抗炎剂共同施用。例如,共同施用的用于治疗疼痛的另外的治疗剂包括吗啡、可待因、氢吗啡酮、氢可酮、羟吗啡酮、芬太尼、曲马多和左啡诺。

[0645] 其他考虑的用于共同施用的治疗剂包括阿司匹林、萘普生、布洛芬、双水杨酸酯、二氟尼柳、右布洛芬、非诺洛芬、酮洛芬、奥沙普秦、洛索洛芬、吲哚美辛、托美丁、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈噁昔康(droxicam)、氯诺昔康、塞来昔布、帕瑞昔布、利莫那班和/或依托昔布。

[0646] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与三环抗抑郁药如丙咪嗪、阿米替林或地昔帕明共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂如度洛西汀、米那普仑、文拉法辛或氯米帕明共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄

基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与 α -2- δ 抑制剂如加巴喷丁或普瑞巴林共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与抗癫痫药如托吡酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦、丙戊酸、氯硝西泮、奥卡西平(oxcarbazine)或卡马西平共同施用。

[0647] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与阿片类物质如吗啡、可待因、羟考酮、羟吗啡酮、曲马多、他喷他多、美沙酮或芬太尼共同施用。

[0648] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与对乙酰氨基酚共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与非甾体类抗炎药如布洛芬、萘普生、塞来昔布或双氯芬酸共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与疾病缓解性抗风湿药如托法替尼、来氟米特或甲氨蝶呤共同施用。

[0649] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与外源性大麻素,如口服 δ -9-THC和nabiximol (Sativex)共同施用。

[0650] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与肌肉松弛剂如巴氯芬和替扎尼定共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与地西洋共同施用。

[0651] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与促动力剂如甲氧氯普胺、多潘立酮或伊托必利共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与5-HT₄激动剂如替加色罗或莫沙必利共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与丁螺环酮共同施用。

[0652] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,

1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与精神安定药如匹莫齐特、奥氮平、利培酮或喹硫平共同施用。

[0653] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、利斯的名或加兰他敏共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与NMDA拮抗剂如美金刚共同施用。

[0654] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与多巴胺替代治疗如左旋多巴或卡比多巴-左旋多巴共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂如托卡朋或恩他卡朋共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与多巴胺激动剂如溴隐亭、普拉克索或罗匹尼罗共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与抗胆碱能剂如苯扎托品、苯海索或丙环定共同施用。

[0655] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与多巴胺拮抗剂如氟哌啶醇、匹莫齐特或氟奋乃静共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与消耗多巴胺的VMAT2抑制剂如丁苯那嗪共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与 α 肾上腺素能受体激动剂如可乐定或胍法辛共同施用。

[0656] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰或艾司西酞普兰共同施用。

[0657] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合

物3、化合物4、化合物5或化合物6与兴奋剂如哌甲酯、右旋苯丙胺或利右苯丙胺共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与抗抑郁药如安非他酮或托莫西汀共同施用。

[0658] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与血清素1b/1d激动剂共同施用。在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与曲坦如舒马曲坦或佐米曲坦共同施用。

[0659] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与谷氨酸抑制剂如利鲁唑共同施用。

[0660] 在一些实施方案中,4-(2-(吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基酯或其药学上可接受的盐或溶剂化物,如化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6与H1抗组胺药如苯海拉明、羟嗪、西替利嗪、氯雷他定或地氯雷他定共同施用。

[0661] 药剂盒/制品

[0662] 为了在本文所述的治疗使用方法中使用,本文还描述了药剂盒和制品。这样的药剂盒包含载具、包装或被区室化为接纳一个或多个容器如小瓶、管等的容器,每个容器包含将在本文所述的方法中使用的一种单独要素。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器和试管。在一个实施方案中,容器由多种材料如玻璃或塑料形成。

[0663] 本文提供的制品含有包装材料。用于包装药物产品的包装材料包括例如美国专利号5,323,907。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶、管、袋、容器、瓶以及适于所选制剂和预期的施用和治疗模式的任何包装材料。

[0664] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或组合物存在于可含有一个或多个包含活性成分的单位剂型的包装或分配器装置中。本文所述的化合物或组合物单独包装,或与另一种化合物或者另一种成分或添加剂一起包装。在一些实施方案中,包装包含填充有药物组合物的一种或多种成分的一个或多个容器。在一些实施方案中,包装包含金属或塑料箔,如泡罩包装。在一些实施方案中,包装或分配器装置附有施用说明,诸如用于施用化合物或组合物以治疗肿瘤疾病的说明。在一些实施方案中,包装或分配器伴有与容器相关联的,处于由管控药物的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,该公告反映了该机构批准该药物形式用于人类或兽医施用。在一些实施方案中,这样的公告例如是由美国食品和药品管理局批准用于处方药的标签,或批准的产品插页。在一些实施方案中,制备了包含在相容的药物载体中配制的本文所述的化合物的组合物,该组合物放置在适当的容器中并标出用于治疗所示病况。

[0665] 例如,容器包含化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5或化合物6,任选地在组合物中或与本文公开的另一种药剂组合。这样的药剂盒任选地包含与其在本文所述方法中的用途相关的鉴别描述或标签或说明。

[0666] 药剂盒通常包含列出内容物和/或使用说明的标签,以及具有使用说明的包装插页。通常还将包含一组说明。

[0667] 在一些实施方案中,标签位于容器上或与容器相关联。在一个实施方案中,当构成标签的字母、数字或其他字符附着、模制或刻蚀于容器自身中时,标签位于容器上;当标签存在于同样容纳容器的器皿或载具内(例如,作为包装插页)时,标签与容器相关联。在一个实施方案中,使用标签来指示内容物将用于具体治疗应用。标签还指示关于内容物诸如在本文所述的方法中的使用的指导。

[0668] 在某些实施方案中,药物组合物存在于含有一个或多个包含本文提供的化合物的单位剂型的包装或分配器装置中。例如,包装含有金属或塑料箔,如泡罩包装。在一个实施方案中,包装或分配器装置伴随有施用说明。在一个实施方案中,包装或分配器还伴随有与容器关联的,由管控药物的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,该公告反映了该机构批准该药物形式用于人类或兽医施用。这样的公告例如是由美国食品和药品管理局批准用于处方药的标签,或批准的产品插页。在一个实施方案中,还制备了包含在相容的药物载体中配制的本文提供的化合物的组合物,该组合物放置在适当的容器中并标出用于治疗所示病况。

[0669] 实施例

[0670] 缩写列表

[0671] 除非另有说明,否则如上文所使用的以及整个说明书中的下列缩写应被理解为具有下列含义:

[0672] ACN或MeCN 乙腈

[0673] Bn 苄基

[0674] BOC或Boc 氨基甲酸叔丁酯

[0675] t-Bu 叔丁基

[0676] Cy 环己基

[0677] DCE 二氯乙烷($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)

[0678] DCM 二氯甲烷(CH_2Cl_2)

[0679] DIPEA或DIEA 二异丙基乙胺

[0680] DMAP 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶

[0681] DMF 二甲基甲酰胺

[0682] DMA N,N-二甲基乙酰胺

[0683] DMSO 二甲基亚砷

[0684] equiv 当量

[0685] Et 乙基

[0686] Et_2O 乙醚

[0687] EtOH 乙醇

[0688] EtOAc 乙酸乙酯

[0689] HPLC 高效液相色谱法

[0690] Me 甲基

[0691] MeOH 甲醇

- [0692] MS 质谱法
- [0693] NMR 核磁共振
- [0694] RP-HPLC 反相-高压液相色谱法
- [0695] TFA 三氟乙酸
- [0696] THF 四氢呋喃
- [0697] TLC 薄层色谱法
- [0698] I. 化学合成
- [0699] 除非另有说明, 否则试剂和溶剂以从供应商处获得的形式使用。使用无水溶剂和烘干的玻璃器皿进行对水分和/或氧敏感的合成转化。产率未优化。反应时间是近似的, 并且未优化。除非另有说明, 否则柱色谱法和薄层色谱法 (TLC) 在硅胶上进行。
- [0700] 实施例1. 化合物1 (形式1) [[游离碱]]的制备
- [0701] 化合物1的制备在W0 2013/103973中公开, 其内容通过引用以其全文并入。
- [0702] 实施例2. 化合物2 (形式1) [[单HCl]]的制备
- [0703] 在35°C下向化合物1 (20.0g) 在9v/w叔丁基甲基醚中的溶液添加浓缩HCl (1.06当量)。将悬浮液冷却至室温并通过过滤收集固体, 并用叔丁基甲基醚洗涤。干燥固体, 得到化合物2 (19.3g, 90%)。
- [0704] 实施例3. 化合物3 (形式1) [[双HCl]]的制备
- [0705] 以与实施例2中针对化合物2所述的类似方式制备化合物3, 但在该程序中使用5当量的HCl。
- [0706] II. 化合物的表征
- [0707] 实施例1: X射线粉末衍射 (XRPD)
- [0708] 在PANalytical X'pert pro上执行XRPD分析, 在3°2θ与35°2θ之间扫描样品。将物质温和压缩至具有Kapton或Mylar聚合物膜的多孔板中以支持样品。然后将多孔板装载到以传输模式运行的PANalytical衍射仪中并使用以下实验条件进行分析:
- [0709] 原始数据来源: XRD测量 (*.XRDML)
- [0710] 扫描轴: 角度
- [0711] 起始位置[°2θ]: 3.0066
- [0712] 结束位置[°2θ]: 34.9866
- [0713] 步长[°2θ]: 0.0130
- [0714] 扫描步骤时间[s]: 18.8700
- [0715] 扫描类型: 连续
- [0716] PSD模式: 扫描
- [0717] PSD长度[°2θ]: 3.35
- [0718] 偏移[°2θ]: 0.0000
- [0719] 发散狭缝类型: 固定
- [0720] 发散狭缝大小[°]: 1.0000
- [0721] 测量温度[°C]: 25.00
- [0722] 阳极材料: Cu
- [0723] K-Alpha1[Å]: 1.54060

- [0724] K-Alpha2[Å]:1.54443
- [0725] K-Beta[Å]:1.39225
- [0726] K-A2/K-A1比率:0.50000
- [0727] 发电机设置:40mA,40kV
- [0728] 测角仪半径[mm]:240.00
- [0729] 远聚焦-发散狭缝[mm]:91.00
- [0730] 入射束单色器:无
- [0731] 旋转:无
- [0732] 化合物1的形式1的XRPD分析(图1)示出游离碱是结晶的。
- [0733] 化合物2的形式1的XRPD分析(图9)示出单盐酸盐的该形式是结晶的。
- [0734] 化合物2的形式2的XRPD分析(图28)示出单盐酸盐的该形式是结晶的。
- [0735] 化合物3的形式1的XRPD分析(图17)示出双盐酸盐的该形式是结晶的。
- [0736] 化合物4的形式1的XRPD分析(图30)示出苯磺酸盐的该形式是结晶的。
- [0737] 化合物4的形式2的XRPD分析(图31)示出苯磺酸盐的该形式是结晶的。
- [0738] 化合物5的形式1的XRPD分析(图38)示出甲磺酸盐的该形式是结晶的。
- [0739] 化合物6的形式1的XRPD分析(图42)示出富马酸盐的该形式是结晶的。
- [0740] 化合物6的形式2的XRPD分析(图46)示出富马酸盐的该形式是结晶的。
- [0741] 化合物6的形式3的XRPD分析(图49)示出富马酸盐的该形式是结晶的。
- [0742] 实施例2:偏振光显微术 (PLM)
- [0743] 使用配备有Motic相机和图像捕获软件(Motic Images Plus 2.0)的Olympus BX50偏振光显微镜测定结晶度(双折射)的存在。除非另有说明,否则使用20倍物镜记录所有图像。
- [0744] 化合物1的形式1的PLM分析示出具有片状形态的双折射颗粒。
- [0745] 化合物2的形式1的PLM分析示出具有针/条状形态的双折射颗粒。
- [0746] 化合物2的形式2的PLM分析示出具有片状形态的双折射颗粒。
- [0747] 化合物3的形式1的PLM分析示出具有棒状形态的双折射颗粒。
- [0748] 化合物6的形式1的PLM分析示出具有片状形态的双折射颗粒。
- [0749] 化合物6的形式2的PLM分析示出具有片状形态的双折射颗粒。
- [0750] 化合物6的形式3的PLM分析示出具有片状形态的双折射颗粒。
- [0751] 实施例3:热解重量分析 (TGA)
- [0752] 称量约5mg物质至敞口铝盘中并装载到同时的热解重量/差热分析仪(TG/DTA)中并保持在室温下。然后将样品以10°C/min的速率从25°C加热至300°C或从20°C加热至300°C,在此期间记录样品重量的变化以及任何差热事件(DTA)。使用氮气作为吹扫气体,流速为100mL/min或300mL/min。
- [0753] 化合物1的形式1的TGA(图2)示出0.1%的非常小的质量损失直至约140°C,随后降解。DTA示出起始温度在约81.4°C处的单次吸热。
- [0754] 化合物2的形式1的TG/DTA(图10)示出0.3%的小重量损失,可能是由于残余溶剂(水)损失,然后是8.3%的损失,随后降解。DTA示出在约159.4°C处起始的宽的吸热。该起始

对应于在实施例4中接收的DSC数据。

[0755] 化合物3的形式1的TGA (图18) 示出1.2%的损失(可能是残余溶剂/水),然后是与第一吸热相关的8.2%的损失。DTA示出在约89.3°C处起始的宽的吸热和在约171.9°C处起始的另一个吸热。单水合物需要3.2%的损失,HCl需要6.0%的损失。

[0756] 化合物6的形式1的TG/DTA (图44) 示出在128.1°C处起始且在约133.4°C处具有峰的尖的吸热。

[0757] 化合物6的形式2的TG/DTA (图48) 示出在约75°C处起始的宽的热事件,对应于8.1%的质量损失。

[0758] 化合物6的形式3的TG/DTA (图51) 示出在106°C处起始的宽的热事件,对应于6.5%的质量损失。在200°C左右观察到热事件,其对应于固体的升华,导致完全质量损失。

[0759] 实施例4:差示扫描量热法(DSC)

[0760] 称量约5mg的材料至铝DSC盘中并用穿孔的铝盖非气密地密封。然后将样品盘装载至冷却的Seiko DSC6200 (配备有冷却器) 中并保持于25°C下。一旦获得稳定的热流响应,将样品和参照物以10°C/min的扫描速率加热到160°C或175°C或200°C或205°C或215°C或220°C,并且监测所得的热流响应。

[0761] 对于化合物1,对样品进行1.5个循环的分析。使用氮气作为吹扫气体,流速为50mL/min。化合物1的形式1的DSC分析 (图3) 示出起始温度在80.3°C处的尖的吸热。

[0762] 化合物2的形式1的DSC分析 (图11) 示出起始温度在181.6°C处,之后峰在192.6°C处的尖的吸热。这相对于DTA在更高的温度下发生,可能是由于不同的制备:DSC分析在具有针孔的封闭盘(非气密)中进行,而TG/DTA在敞口盘环境中进行。

[0763] 将来自化合物2 (形式1) 的物质也加热至140°C并使其冷却。通过XRPD分析物质 (图12),以确定任何形式变化,其可与固-固转变一致。物质显示保持不变。

[0764] 化合物3的形式1的DSC分析 (图19) 示出在154.3°C处起始的吸热。接收的数据显示值为168.23°C和170.69°C。在DSC分析中较高的事件可能反映了不同的制备:DSC分析在具有针孔的封闭盘(非气密)中进行,而TGA在敞口盘中进行。

[0765] 化合物6的形式1的DSC分析 (图45) 示出在126.4°C处起始的吸热。DSC分析在具有针孔的封闭盘(非气密)中进行,而TGA在敞口盘中进行。

[0766] 化合物6的形式3的DSC分析 (图52) 示出在106.9°C处起始的吸热。DSC分析在具有针孔的封闭盘(非气密)中进行,而TGA在敞口盘中进行。

[0767] 实施例5:重量蒸汽吸收(GVS)

[0768] 将约10mg样品置于网状蒸汽吸收平衡盘中,并装载至通过Hiden Analytical平衡的IGASorp水分吸收分析仪中。使样品以10%的增量经历40%-90%的相对湿度(RH)的缓变曲线,在每个步骤中维持样品直至达到稳定的重量(98%步骤完成)。在完成吸收循环后,使用相同的程序干燥样品至0%RH,且最终回到40%RH的起始点。绘制吸收/解吸循环期间的重量变化,从而允许确定样品的吸湿性质。

[0769] 化合物1的形式1的GVS分析 (图4) 示出游离碱非常不吸湿,在90%RH下重量吸收<0.07%。GVS后的XRPD分析 (图5) 示出该物质保持不变,指示该形式对极端湿度的高稳定性。

[0770] 化合物1的形式2的GVS分析 (图13) 示出该物质非常不吸湿,在90%RH下吸收<0.1%。GVS后的XRPD分析 (图14) 示出该材料保持不变,指示该形式对极端湿度的高稳定性。

[0771] 化合物3的形式1的GVS分析(图20)示出该物质略微吸湿,在90%RH下吸收为1.4%。0%-10%RH之间的较大步长表明该物质可以是水合的。GVS后的XRPD分析(图21)示出该物质保持不变。

[0772] 化合物6的形式1的GVS分析(图53)示出该物质不吸湿,在90%RH下吸收为0.11%。GVS后的XRPD分析(图55)示出该物质保持不变。

[0773] 化合物6的形式3的GVS分析(图54)示出该物质不吸湿,在90%RH下吸收为0.08%。GVS后的XRPD分析示出微小变化,指示在GVS实验期间,晶形可能已发生变化。当形式3在高湿度下受压达1周时,其转化为化合物6的形式1。

[0774] 实施例6:动态蒸汽吸收(DVS)

[0775] 将约10mg样品置于网状蒸汽吸收平衡盘中,并装载至通过表面测量系统平衡的DVS-1动态蒸汽吸收中。使样品以10%的增量经历40%-90%的相对湿度(RH)的缓变曲线,在每个步骤中维持样品直至达到稳定的重量(99.5%步骤完成)。在吸收循环完成后,使用相同的程序干燥样品至0%RH,然后进行第二吸收循环回到40%RH。绘制吸收/解吸循环期间的重量变化,从而允许确定样品的吸湿性质。然后对留下的任何固体进行XRPD分析。

[0776] 实施例7:Karl Fischer库仑滴定(KF)

[0777] 在小瓶中精确称量约10-15mg固体物质。然后将固体手动引入Mettler Toledo C30紧凑型滴定仪的滴定池中。在添加固体后对小瓶进行返回称重,并将添加的固体的重量输入到仪器中。一旦样品在池中完全溶解,开始滴定。仪器以百分比自动计算含水量并打印数据。

[0778] 对化合物2的形式1进行KF分析以与形式3进行比较,计算出1.4%的水。单水合物将需要3.1%。至多约0.5%的水可能是由于将样品引入池中。该计算值高于TG/DTA和GVS分析的预期值,但没有晶格结合水的迹象。

[0779] 化合物3的形式1的KF分析计算出3.2%的水。单水合物需要3.1%。

[0780] 实施例8:红外光谱(IR)

[0781] 红外光谱在Bruker ALPHA P光谱仪上进行。将足够的物质放置在光谱仪板的中心上,并使用以下参数获得光谱:

[0782] 分辨率: 4cm^{-1}

[0783] 背景扫描时间:16次扫描

[0784] 样品扫描时间:16次扫描

[0785] 数据收集:4000至 400cm^{-1}

[0786] 结果光谱:透光率

[0787] 化合物1的IR分析显示在图6中。

[0788] 实施例9: ^1H 核磁共振(^1H -NMR)

[0789] 在Bruker AVA500(频率:500MHz)上进行 ^1H -NMR实验。实验在氘代DMSO中进行,并且将每个样品制备成约10mM的浓度。

[0790] 化合物1的 ^1H -NMR谱在图7中显示。纯度在实施例10中显示。IR分析在实施例8中显示。通过实施例1-5中的XRPD、PLM、TG/DTA、DSC和GVS的进一步表征显示该样品是化合物1的形式1。

[0791] 化合物2的 ^1H -NMR谱在图15中显示。纯度在实施例10中显示。通过实施例1-5、实施

例7和实施例11中的XRPD、PLM、TG/DTA、DSC、GVS、KF和IC的进一步表征显示该样品是化合物2的形式1。

[0792] 化合物3的¹H-NMR谱在图22中显示。纯度在实施例10中显示。通过实施例1-5、实施例7和实施例11中的XRPD、PLM、TG/DTA、DSC、GVS、KF和IC的进一步表征显示该样品是化合物3的形式1。

[0793] 化合物6的¹H-NMR谱在图56中显示。纯度在实施例10中显示。通过实施例1-5中的XRPD、PLM、TG/DTA、DSC和GVS的进一步表征显示该样品是化合物6的形式1。

[0794] 实施例10:高效液相色谱法-紫外检测 (HPLC-UV)

[0795] 使用以下参数进行HPLC-UV:

[0796] 仪器:带有紫外检测仪的HPLC-Agilent 1100

[0797] 柱:Waters XBridge C18 3.5 μ m 150x4.6mm

[0798] 柱温:40 $^{\circ}$ C

[0799] 紫外波长:265nm

[0800] 注射体积:25 μ L

[0801] 流速:1.0mL/min

[0802] 流动相A:10mM pH 8.5的乙酸铵水溶液

[0803] 流动相B:乙腈

[0804] 梯度程序

时间(分钟)	溶剂B[%]
0	60
1	60
30	90
38	90
39	60
45	60

[0806] 化合物1的HPLC纯度测量为>99.9% (参见图8)。

[0807] 化合物2的HPLC纯度测量为>99.9% (参见图16)。

[0808] 化合物3的HPLC纯度测量为99.8% (参见图23)。

[0809] 化合物6的HPLC纯度测量为>99.9% (参见图57)。

[0810] 实施例11:离子色谱法 (IC)

[0811] 使用以下参数进行离子色谱法:

[0812] 柱:Dionex IonPac AS14A-5 μ m,3x 150mm

[0813] 保护柱:Dionex IonPac AG14A-5 μ m,3x 30mm

[0814] 流动相:8mM Na₂CO₃/1mM NaHCO₃

[0815] 流速:0.5mL/min

[0816] 运行时间:15分钟

[0817] 检测器抑制:50mA,根据需要使用水再生剂

[0818] 柱温:30 $^{\circ}$ C

[0819] 注射体积:25 μ L

[0820] 化合物2的IC分析(使用水:2-丙醇(20%溶剂)进行样品制备)计算出5.9%w/w HCl,其相当于0.86摩尔HCl:游离碱。重复分析(使用水:2-甲醇(50%溶剂)进行样品制备)计算出6.4%w/w HCl,其相当于0.95摩尔HCl:游离碱。甲醇制备产生改善的一致性结果(每个样品注射2次)。

[0821] 化合物3的初始IC分析(使用水:2-丙醇(20%溶剂)进行样品制备)计算出11.2%w/w HCl,其相当于1.95摩尔HCl:游离碱。重复分析使用水:2-甲醇(50%溶剂)进行样品制备计算出11.1%w/w HCl,其相当于1.94摩尔HCl:游离碱。

[0822] 实施例12:化合物1的溶剂溶解度筛选

[0823] 将约100mg游离碱溶解于1.1mL的二氯甲烷中并真空浓缩,产生透明胶状物,该胶状物在静置时转化为白色固定固体。通过XRPD分析样品以确认结晶度。当通过XRPD观察到优选取向时还进行PLM分析。

[0824] 将约100mg游离碱溶解于1mL的丙酮中并真空浓缩,产生透明胶状物,当用刮刀刮擦该胶状物时转化为白色固体。通过XRPD分析样品以确认结晶度。当通过XRPD观察到优选取向时还进行PLM分析。

[0825] 将约200mg游离碱在球磨机中以50Hz研磨6小时,发现所得固体是固定的。

[0826] 约将100mg游离碱溶解于1mL丙酮和1mLDCM中。将两种溶液进行注射器过滤以除去任何“种子”并允许其在环境温度下在新的瓶瓶中蒸发。

[0827] 发现从DCM和丙酮真空浓缩的化合物1保持为形式1。此外,发现来自DCM和丙酮的蒸发实验以及6小时研磨实验都返回结晶形式1物质。

[0828] 因为制备无定形化合物1的尝试不成功,所以在溶剂溶解度筛选中使用结晶形式1物质。

[0829] 将约10mg结晶化合物1置于32个小瓶中,并将适当溶剂体系的5体积等分试样添加至适当的小瓶。在每次添加之间,检查混合物的溶解,如果没有明显的溶解,则将混合物加热至约40℃并再次检查。继续该过程直至观察到溶解或直至添加100体积的溶剂。在添加100体积后,将另外100体积添加至未溶解的样品,得到总共200体积。如果添加200体积而没有溶解,则将溶解度计算为低于该点(<5mg/mL)。结果列于表1中。

[0830] 表1. 化合物1的溶解度筛选结果

[0831]

溶剂	近似溶解度 (mg/mL)
丙酮	>202
丙酮:水 (50%)	>202*
乙腈	>196
苯甲醚	>200
二氯甲烷	>198
二异丙醚	>208
二甲基乙酰胺	>204
二甲基甲酰胺	>204
二甲基亚砷	50
1,4-二氧杂环己烷	>206
乙醇	67
乙酸乙酯	>198
乙酸异丙酯	>198
甲醇	72
甲醇:水 (50%)	<5
甲基乙基酮	>202
甲基异丁基酮	>196
N-甲基-吡咯烷酮	>198
2-丙醇	69**
2-丙醇:水 (50%)	<5
叔丁基甲基醚	>196
四氢呋喃	>198
甲苯	>202
水	<5
1-丁醇	39

[0832]	2-乙氧基乙醇	103
	2-甲基四氢呋喃	>200
	苜腈	>214
	氯苯	69
	庚烷	49
	己烷	49
	叔戊醇	69

[0833] *约30分钟后沉淀

[0834] **约2天后沉淀

[0835] 发现结晶化合物1在32种溶剂体系中的29种中完全溶解($\geq 5\text{mg/mL}$)。特别地,在32种检测溶剂体系中的19种中溶解度高($>196\text{mg/mL}$),在32种检测溶剂体系中的10种中溶解度中等($>39\text{mg/mL}$)并且在32种检测溶剂体系中的3种中溶解度差($<5\text{mg/mL}$)。观察到丙酮:水(50%)样品在约30分钟后沉淀。观察到2-丙醇样品在约2天后沉淀。

[0836] 对所有样品进行XRPD分析;使溶解的样品蒸发。这些XRPD分析指示在所有样品中观察到化合物1的形式1。通过PLM进一步分析表现出优选取向的来自二甲基甲酰胺、乙醇、甲醇、1-丁醇、2-乙氧基乙醇和庚烷的样品。

[0837] 实施例13:化合物1的主要多晶型物筛选

[0838] 以下实验在24种溶剂(丙酮、50:50丙酮/水、乙腈、苯甲醚、二异丙醚、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-丙醇、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、甲苯、1-丁醇、2-乙氧基乙醇、苜腈、氯苯、庚烷、己烷和叔戊醇)中进行。

[0839] A. 温度循环实验

[0840] 使用从溶解度近似实验获得的结果来制备用于温度循环的浆料。使浆料以4小时的循环在40°C下进行温度循环,持续48小时的时间段(使浆料在40°C下保持4小时,然后在环境温度下保持4小时,4小时保持时间后的冷却/加热速率为约1°C/min)。在温度循环后,将大部分样品储存在冷库中以获得固体。

[0841] B. 快速冷却实验

[0842] 通过将物质在24种选定溶剂体系中的每一种中的过滤的饱和溶液置于2°C和-18°C的环境中,进行快速冷却实验。然后回收任何固体物质并在分析之前使其在环境条件下干燥。

[0843] C. 甲醇快速冷却的重新制备(-18°C)

[0844] 重新制备在-18°C下的甲醇快速冷却样品,以确定在初始样品中观察到的另外的峰是否是可再现的。

[0845] 在200 μL 的甲醇中制备化合物1的浆料,注射器过滤并储存在冰箱中。在约2小时内形成固体并通过XRPD进行分析。

[0846] D. 反溶剂添加实验

[0847] 通过将选定的反溶剂添加至物质的过滤的饱和溶液,在环境温度(约22°C)下进行

反溶剂添加实验。向24种选定的溶剂体系中的每种添加反溶剂,得到50:50的溶剂:反溶剂混合物,并储存在冷库中以促进沉淀。使用去离子水作为所有样品的反溶剂。将反溶剂的另一等分试样添加至未沉淀的样品。

[0848] E. 蒸发实验

[0849] 通过允许来自24个溶剂体系的每个中的过滤的饱和溶液的溶剂在开口小瓶中在环境条件下蒸发来进行蒸发实验。然后回收产生的任何固体物质并在样品蒸发至干燥后对其进行分析。

[0850] 通过XPRD分析来自这些实验的样品。温度循环结果与实施例9中的溶解度样品一致。从具有足以用于分析的固体的所有实验获得形式1,表明单形体系。

[0851] 通过PLM分析显示出优选取向的样品,并显示出片状形态,如对初始化合物1物质所观察到的(参见实施例2)。

[0852] 实施例14:化合物2的溶剂溶解度筛选

[0853] 将大约100mg的HCl盐(形式1,化合物2)以50Hz进行球磨并在15分钟和30分钟后通过XRPD进行分析,以测试获得无定形物质的容易程度。在研磨15分钟后,HCl盐(100mg)结晶性差;然而,在研磨30分钟后,发现HCl盐是无定形的。

[0854] 将大约500mg的HCl盐(形式1,化合物2)以50Hz进行球磨并通过XRPD每30分钟进行分析直至3.5小时。在研磨3小时后,HCl盐(500mg)表现出最小的结晶度;然而,在3.5小时后,发现HCl盐是无定形的。

[0855] 将大约10mg的无定形HCl盐(来自500mg批次)置于28个小瓶中的每个中,并将适当溶剂体系的5体积等分试样添加至适当的小瓶。在每次添加之间,检查混合物的溶解,如果没有明显的溶解,则将混合物加热至约40°C并再次检查。继续该过程直至观察到溶解或已经添加100体积的溶剂。然后向未溶解的样品再添加100体积。如果添加200体积而没有物质溶解,则将材料溶解度计算为低于该点。结果列于表2中。

[0856] 表2. 化合物2的溶解度筛选结果

	溶剂	近似溶解度 (mg/mL)
	丙酮	40
	丙酮:水 (50%)	<5*
	乙腈	40
	苯甲醚	<5*
	二氯甲烷	70**
	二异丙醚	<5
[0857]	二甲基乙酰胺	99
	二甲基甲酰胺	99
	二甲基亚砷	66
	1,4-二氧杂环己烷	5
	乙醇	33
	乙酸乙酯	5
	乙酸异丙酯	<5
	甲醇	101
	甲醇:水 (50%)	<5
	甲基乙基酮	28
	甲基异丙基酮	<5*
	N-甲基-2-吡咯烷酮	101
	2-丙醇	5
	2-丙醇:水 (50%)	<5*
	叔丁基甲基醚	<5
[0858]	四氢呋喃	25**
	甲苯	<5
	水	<5
	1-丁醇	<5
	2-乙氧基乙醇	49**
	2-甲基四氢呋喃	<5
	叔戊醇	<5

[0859] *部分溶解

[0860] **过夜沉淀

[0861] 发现无定形化合物2在28种溶剂体系中的15种中完全溶解 ($\geq 5\text{mg/mL}$)。观察到丙

酮:水(50%)样品在约2小时后沉淀,最初观察到溶解度为18mg/mL。观察到二氯甲烷、四氢呋喃和2-乙氧基乙醇样品在过夜后沉淀。

[0862] 使溶解的样品蒸发(除DMA、DMF、DMSO和NMP溶剂外)。对从中获得固体的所有剩余样品进行XRPD分析。在这些样品中,来自14种溶剂体系(丙酮、苯甲醚、二氯甲烷、二异丙醚、乙醇、乙酸异丙酯、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、甲苯、2-乙氧基乙醇、2-甲基四氢呋喃和叔戊醇)的固体是先前未观察到的形式,即化合物2的形式2,来自3种溶剂体系(1,4-二氧杂环己烷、乙酸乙酯和2-丙醇)的固体是化合物2的形式1。五种溶剂体系(1:1::丙酮:水、1:1::甲醇:水、1:1::2-丙醇:水、水和1-丁醇)既不提供固体也不提供游离碱物质(化合物1)。两种溶剂体系(乙腈和甲醇)提供化合物2的形式1和2的混合物(图24A-图24D)。

[0863] 实施例15:化合物2的主要多晶型物筛选

[0864] I. 通过反应性结晶探索多晶型现象

[0865] 选择八种溶剂体系(丙酮、二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、2-丙醇、叔丁基甲基醚和四氢呋喃)用于反应性结晶。将约50mg游离碱溶于250 μ L至1250 μ L的溶剂中。添加1当量的来自适当溶剂中的储备溶液(200 μ L)中的HCl。于40 $^{\circ}$ C下伴随搅拌添加酸,然后使溶液冷却。添加酸后,叔丁基甲基醚样品是观察到直接沉淀的唯一样品。然而,沉淀物重新溶解,然后在冷却至环境温度时再沉淀。在环境温度下搅拌约20h后,2-丙醇样品具有非常少量的沉淀。然后将庚烷添加至除了t-BME之外的所有样品,提供50:50溶剂:反溶剂混合物。所得甲醇样品与庚烷不混溶。在丙酮、乙酸乙酯、2-丙醇和THF样品中观察到沉淀。在冰箱中储存约5天后,从DCM/庚烷和乙醇/庚烷混合物获得沉淀。

[0866] 通过XRPD分析样品。丙酮、乙醇和叔丁基甲基醚提供化合物2的形式2。来自二氯甲烷的固体提供化合物2的形式2的较弱数据。乙酸乙酯和四氢呋喃提供化合物2的形式1。2-丙醇提供形式1和形式2的混合物,甲醇不提供固体(图25)。

[0867] 来自叔丁基甲基醚的形式2的TG/DTA显示该物质与形式1不同并且是无水形式。TGA显示从开始处逐渐损失0.3%,随后开始降解。DTA示出在约78.8 $^{\circ}$ C处起始的小的吸热、在约163.7 $^{\circ}$ C处起始的吸热和在约199.5 $^{\circ}$ C处具有峰的吸热(图26)。

[0868] 来自乙醇的形式2的DSC分析示出起始温度为200.4 $^{\circ}$ C的吸热(图27)。

[0869] KF分析对于来自丙酮的形式2计算出1.6%的水。该值高于热分析的预期值。存在的任何水一定是非晶格结合的。

[0870] 来自叔丁基甲基醚的形式2的IC分析(使用水:甲醇(50%溶剂)进行样品制备)计算出6.0%w/w HCl,其相当于0.89摩尔的HCl:游离碱。

[0871] II. 使用无定形HCl盐用于通过HCl盐结晶的多晶型物筛选

[0872] 在球磨机中以50Hz研磨大约1g的HCl盐(化合物2),并且通过XRPD每小时进行分析,持续5小时。发现在研磨5小时后HCl盐(1g)主要是无定形的,并且显示在研磨4至5小时之间结晶度仅略微降低。

[0873] 二十四种溶剂系统用于该多晶型物筛选。由于在溶解度评估中观察到的解离,回避了水和水的混合物。

[0874] A. 温度循环实验

[0875] 使用从溶解度近似实验获得的结果来制备用于温度循环的浆料。使浆料以4小时

的循环在40℃下进行温度循环,持续24小时的时间段(使浆料在40℃下保持4小时,然后在环境温度下保持4小时,4小时保持时间后的冷却/加热速率为约1℃/min)。

[0876] B. 快速冷却实验

[0877] 通过将物质在24种选定的溶剂体系中的每一种中的过滤的饱和溶液材料置于2℃和-18℃的环境中,进行快速冷却实验。然后回收任何固体物质并在分析之前使其在环境条件下干燥。

[0878] D. 反溶剂添加实验

[0879] 通过将选定的反溶剂添加至物质的饱和过滤的溶液,在环境温度(约22℃)下进行反溶剂添加实验,在24个选定的溶剂体系中的每一个中得到50:50的溶剂:反溶剂混合物。将这些样品储存在冰箱中以促进沉淀。除了DMSO和t-BME样品使用甲苯之外,使用t-BME作为所有样品的反溶剂。将反溶剂的另一等分试样添加至未沉淀的样品。

[0880] E. 蒸发实验

[0881] 通过在开口小瓶中在环境条件下允许溶剂从24个溶剂体系的每个中的饱和过滤溶液蒸发来进行蒸发实验。然后回收产生的任何固体物质并在溶剂蒸发至干燥后对其进行分析。在环境温度下约17天后,使苯甲醚样品在50℃下蒸发以产生固体。

[0882] 通过XPRD分析来自这些实验的样品。温度循环结果与溶解度样品一致,除了:

[0883] • 1,4-二氧杂环己烷、乙酸乙酯和2-丙醇:从溶解度样品获得形式1,而从温度循环获得形式2;

[0884] • DIPE和t-BME:从溶解度筛选获得形式2,而从温度循环获得形式1和2的混合物;

[0885] • 乙腈和甲醇:从溶解度筛选获得形式1和2的混合物,而从温度循环中获得形式2;

[0886] • MIBK:从溶解度筛选获得形式2,而从温度循环获得无定形物质,但很少的固体能够进行分析。

[0887] 从50个不同的实验获得形式2,并发现其由片状或针状形态组成。

[0888] 来自苯甲醚蒸发的“形式3”(经由在50℃下由加热板蒸发获得)显示可能是降解物,纯度测量为96.5%。由于样品量较小,该样品未能进行PLM分析。

[0889] 从MIBK形式2蒸发在约6.2°2 θ 和18.1°2 θ 处观察到另外的峰,但这不足以指定为不同的形式。

[0890] 实施例16:化合物2的次要多晶型物筛选

[0891] 将化合物2的形式2在两种溶剂中放大。物质经历7天稳定性测试和/或水溶解度评估。7天稳定性测试进行如下。将物质在40℃/75%RH,环境光和80℃的环境中暴露7天,通过XRPD分析所得固体以确定是否发生任何变化,并通过HPLC确定纯度。水溶解度评估进行如下。在去离子水中产生浆料(5.1mg的形式2和300 μ L的水)浆料并在环境温度(约22℃)下摇动约24小时。测量初始pH和最终pH。然后通过离心过滤分离所得混合物,并通过HPLC分析所得溶液以计算溶解的物质的浓度。通过XRPD分析剩余的固体以确定在浆化时是否发生任何变化。

[0892] A. 来自丙酮的形式2(化合物2)的放大

[0893] 将约300mg的化合物1溶于1mL的丙酮中。在40℃下伴随搅拌添加来自丙酮中的储备溶液的1当量的HCl(200 μ L)。然后使所得溶液冷却。在添加酸时,样品保持为澄清溶液。然

后添加庚烷,得到50:50的溶剂:反溶剂混合物。在搅拌约1小时后,形成稀浆料(用于XRPD分析的固体不足),并将样品在冰箱中储存约64h以提供白色浆料。通过过滤分离固体物质并通过XRPD进行分析(图28)。然后将物质在真空下干燥约6h并通过XRPD重新分析。获得的产量为127mg。

[0894] XRPD分析显示,形式2成功放大,但干燥后结晶度降低。PLM分析示出形式2由片状形态的双折射颗粒组成。TG/DTA显示该物质与来自t-BME反应性结晶的形式2一致,其中加工品(artefact)在大约79°C时不再存在。TGA显示从开始处损失0.5%,随后开始降解。DTA示出起始温度在约159.1°C处的吸热。DSC分析示出了起始温度在约197.6°C处的吸收;由于物质不足,该分析用少量物质进行。DVS分析显示,形式2是非吸湿性的,在90%RH下总吸收<0.12%。在40%RH下的开始和结束质量的差异可表明输入物质中存在少量残余溶剂。DVS后的XRPD分析显示物质保持相同的结晶形式。¹H-NMR分析显示该物质与所提供的结构相一致,未观察到残留溶剂。HPLC纯度测量为99.9%。IC分析(使用水:甲醇(50%溶剂)进行样品制备)计算出6.3%w/w HCl,其相当于0.95摩尔HCl:游离碱。在40°C/75%RH、环境光和80°C的环境下保持7天,显示物质保持相同的形式。发现HPLC纯度未改变:>99.9%纯度(40°C/75%RH):>99.9%纯度(环境条件);99.9%纯度(80°C)。水溶解度测量为0.5mg/mL。发现形式2解离成游离碱,如先前在使用无定形物质的溶解度筛选中观察到的那样。初始pH测量为1.87,最终pH值测量为1.68(去离子水的pH值测量为5.91)。

[0895] B. 来自丙酮的形式2(化合物2)的放大(减少干燥)

[0896] 将约300mg的游离碱溶于0.5mL的丙酮中。在40°C下伴随搅拌添加来自丙酮中的储备溶液的1当量的HCl(200μL)。然后使所得溶液冷却。添加酸后,样品保持为澄清溶液。然后添加庚烷,得到50:50的溶剂:反溶剂混合物。搅拌约1小时后,形成白色沉淀。将样品在冰箱中储存约3-4天,提供白色浆料。通过过滤分离固体物质并在真空下干燥约2h,然后通过XRPD进行分析。获得的产量为90mg。

[0897] XRPD分析显示形式2成功放大,通过减少干燥实现了改善的结晶度。DVS分析显示,形式2是(非常)非吸湿性的,在90%RH下总吸收<0.08%。在40%RH下的开始和结束质量的差异可表明输入物质中存在少量残余溶剂。DVS后的XRPD分析显示物质保持相同的结晶形式。

[0898] C. 来自乙醇的形式2(化合物2)的放大

[0899] 将约300mg的游离碱溶于4mL的乙醇中。在40°C下伴随搅拌添加来自丙酮中的储备溶液的1当量的HCl(200μL)。然后使所得溶液冷却。添加酸后,样品保持为澄清溶液。然后添加庚烷,得到50:50的溶剂:反溶剂混合物。搅拌约1小时后,再添加2.3mL庚烷。将样品在冰箱中储存约3-4天,提供白色浆料。通过过滤分离固体物质并在真空下干燥约2h,然后通过XRPD进行分析。获得的产量为154mg。

[0900] XRPD分析显示,形式2成功放大,通过减少干燥实现了改善的结晶度。KF分析计算出0.8%的水。DSC分析示出降解在200.7°C处起始的吸热。进行IR分析以获得参考光谱。

[0901] 该次要筛选显示形式2是非水合/溶剂化的非吸湿性的单HCl盐,在稳定性测试1周后未观察到固体形式或化学纯度的变化,但具有低水溶解度和解离为游离碱。值得注意的是,形式1也易于在水中解离成游离碱。

[0902] 实施例17:化合物2的多晶型物稳定性研究(竞争性浆化)

[0903] A. t-BME中的溶解度测量

[0904] 使用如实施例14中所述的溶剂添加方法,对10mg的样品测量化合物2的形式1的溶解度。将t-BME以1mL等分试样添加直至10mL,然后以5mL和10mL等分试样添加,直至总体积为100mL。

[0905] 形式1在t-BME中的溶解度测量为<0.1mg/mL,因此未选择该溶剂用于竞争性浆化。

[0906] B. 竞争性浆化程序

[0907] 选择四种溶剂(丙酮、乙酸乙酯、甲基乙基酮和2-丙醇)用于竞争性浆化。制备形式1在所选溶剂中的饱和溶液,并添加至20mg 50:50的形式1和2的混合物中以产生浆料。将浆料在60°C和环境温度下摇动约48小时。然后通过离心过滤分离固体并通过XRPD进行分析。

[0908] 在60°C和环境温度下从浆料获得的固体的XRPD分析均表明仅存在形式2。这些结果表明,形式2在热力学上比形式1更稳定。观察到60°C下的MEK和丙酮样品形成橙色/棕色浆料,但分离的固体保持白色。这可能表明在较高温度下的化学降解。

[0909] 实施例19:对化合物1的集中盐筛选

[0910] A. 主要盐筛选:在40°C下添加抗衡离子

[0911] 使用7种抗衡离子(富马酸、柠檬酸、L-酒石酸、马尿酸、苯磺酸、甲磺酸或HCl)在6种不同溶剂(丙酮、乙腈、乙酸乙酯,2-丙醇、叔丁基甲基醚或THF)中共设置了42个实验。使用HCl进行阳性对照实验。将约25mg化合物1(游离碱)称量至2mL玻璃小瓶中,然后在40°C下溶于适当的溶剂(500μL)中。分别称量1当量的抗衡离子并在40°C下溶解于所分配的溶剂中以获得0.5M的溶液。在抗衡离子不溶解的小瓶中,再添加200μL的去离子水以溶解抗衡离子。在无法溶解的一些情况下,添加酸的浆料。如果抗衡离子是液体(例如甲磺酸),则将其作为纯溶液添加。添加抗衡离子后,将小瓶在40°C下摇动1小时。通过XRPD分析所得固体。在可获得足够的固体的情况下,还进行¹H NMR和TGA分析。

[0912] 通过对瓶盖穿孔使得仍在溶液中的样品在环境温度下蒸发。通过XRPD分析任何固体,并且如果获得足够的物质,还通过¹H NMR和TGA分析新的结晶形式。

[0913] 将仍在溶液中的样品储存在5°C下的冰箱中以促进固体形成。通过XRPD分析任何固体。

[0914] 对冷藏后不产生固体物质的样品进行反溶剂添加。通过离心分离任何沉淀并通过XRPD进行分析。

[0915] B. 苯磺酸盐(化合物4):形式1和形式2

[0916] 对于在丙酮、乙腈、2-丙醇和叔丁基甲基醚中的抗衡离子实验,通过将小瓶在环境温度下储存过夜来进行沉淀。在5°C下冷却5天后,在EtOAc和THF中观察到沉淀。XRPD分析鉴别出两种苯磺酸盐形式。形式1(图30)从丙酮、乙腈、乙酸乙酯、2-丙醇和THF获得。形式2(图31)由叔丁基甲基醚获得。XRPD图的比较提供了不同结晶形式的明确证据(图32)。

[0917] 接下来进行¹H NMR分析以确认盐形成并检查盐的化学计量。由于在每个小瓶中形成少量苯磺酸盐形式1,将来自丙酮和乙腈结晶产生的固体合并用于¹H NMR波谱。¹H NMR谱显示API和抗衡离子仅有存在,但存在几个另外的峰。为了获得更清洁的谱,将来自2-丙醇和THF的样品合并,并记录第二个¹H NMR谱。检测到相同的额外峰,其可能对应于降解产物。苯磺酸盐形式2的NMR谱显示该物质与苯磺酸盐相一致,不存在杂质。形式1和形式2的谱均显示峰的显著位移和变宽,证实了盐形成。

[0918] 由于从实验中回收的样品不足以能够对苯磺酸盐形式1进行任何热分析,因此对从叔丁基甲基醚获得的苯磺酸盐形式2进行TG/DTA实验(图33)。该物质是无水的,在降解之前没有质量损失。观察到在约161.9°C处起始且在约162.8°C处具有峰的尖的吸热事件。然后是宽的放热峰,其可能是由于盐的降解。

[0919] C. 甲磺酸盐(化合物5):形式1

[0920] 将纯的甲磺酸溶液添加至所有溶剂中的游离碱。在叔丁基甲基醚中,在抗衡离子添加至游离碱后15分钟发生沉淀。从过夜的乙酸乙酯和在5°C下冷却5天后的THF进一步获得固体。向丙酮、乙腈和2-丙醇中添加水反溶剂导致立即形成固体。XRPD分析鉴别出一种甲磺酸盐形式(图34和图35)。

[0921] 接下来进行¹H NMR分析以确认盐形成并检查盐的化学计量。波谱显示API和抗衡离子的存在都具有显著的位移和峰变宽,提供了盐形成的明确证据。

[0922] 还对从叔丁基甲基醚获得的甲磺酸盐进行TG/DTA实验,以探索固体的性质。在化合物的熔点之前有0.4%的残余溶剂损失。迹线类似于从苯磺酸盐获得的迹线,但甲磺酸盐的熔点明显高于前者。观察到在约180.2°C处起始且在约181.5°C处具有峰的明显的尖的吸热事件。然后是宽的放热峰,其可能是由于盐的降解。

[0923] D. 富马酸盐(化合物6):形式1

[0924] 富马酸在所有溶剂测试中具有低溶解度,因此无法制备0.5M溶液。将另外的200μL的水添加至小瓶以帮助抗衡离子溶解。丙酮、乙腈、乙酸乙酯和2-丙醇中的样品仍然不溶解,因此将它们作为浆料添加。将样品添加至所有溶剂中的游离碱。在叔丁基甲基醚中,在抗衡离子添加至游离碱后15分钟发生沉淀。从过夜的EtOAc和在5°C下冷却5天后的THF进一步获得固体。向丙酮、乙腈和2-丙醇添加水反溶剂导致立即形成固体。

[0925] 从除乙腈之外的所有溶剂获得的样品得到对应于游离碱的XRPD图,具有较高度度的优选取向。将乙腈中的样品过夜蒸发至干燥,且所得的固体的XRPD显示出潜在的新形式(图36和图37)。为了排除新固体并不是由于降解,使用50mg游离碱在乙腈中进行放大实验。通过XRPD表征所得固体,证实了新形式。

[0926] ¹H NMR分析证实了盐形成并阐明了盐化学计量。波谱显示API和抗衡离子均有存在。API:富马酸的比率为1至0.91。波谱显示峰的显著位移,提供了盐形成的明确证据。

[0927] TG/^{DTA}实验显示,在化合物的熔点之前没有溶剂损失。在DTA迹线上存在在80.1°C处起始(峰值在82.9°C处)的非常小的吸热,其对应于游离碱。观察到在约133.2°C处起始且在约140.2°C处具有峰的第二个尖的吸热事件。

[0928] E. 柠檬酸

[0929] 柠檬酸在所有溶剂测试中具有低溶解度,因此无法制备0.5M溶液。将另外的200μL的水添加至小瓶以获得完全的抗衡离子溶解。在叔丁基甲基醚中,在将抗衡离子添加至游离碱经过3天的缓慢蒸发之后发生沉淀。在5°C下冷却5天后从丙酮和2-丙醇进一步获得固体,并且在再缓慢蒸发2天后从乙腈和乙酸乙酯进一步获得固体。向THF中添加水反溶剂不产生固体。大部分结晶的固体为单晶。在对基础结晶进行XRPD分析后,发现所得物质显示出对应于纯的游离碱的图。

[0930] F. L-酒石酸

[0931] L-酒石酸在所有溶剂测试中具有低溶解度,因此无法制备0.5M溶液。将另外的200

μL 的水添加至小瓶以获得完全的抗衡离子溶解。在叔丁基甲基醚中,在将抗衡离子添加至游离碱然后缓慢蒸发3天之后发生沉淀。在 5°C 下冷却5天后从2-丙醇进一步获得固体,并且在再缓慢蒸发2天后从丙酮和乙腈进一步获得固体。向乙酸乙酯和THF添加水反溶剂在两种情况下均产生固体。大部分结晶的固体为单晶。在XRPD分析之后,发现所得物质显示出对应于游离碱或游离碱和抗衡离子的混合物的图。

[0932] G. 马尿酸

[0933] 马尿酸在所有溶剂测试中具有低溶解度,因此无法制备 0.5M 溶液。将另外的 $200\mu\text{L}$ 的水添加至小瓶以获得完全的抗衡离子溶解。丙酮、乙腈、乙酸乙酯和2-丙醇中的样品仍然不溶解,因此将它们作为浆料添加。在乙腈、2-丙醇和叔丁基甲基醚中,在向游离碱添加抗衡离子后,固体过夜沉淀。缓慢蒸发3天后,从丙酮、乙酸乙酯和THF进一步获得固体。在XRPD分析之后,显示所得物质表现出对应于游离碱、抗衡离子或游离碱和抗衡离子的混合物的图。

[0934] A. 次要盐筛选:

[0935] 在主要筛选后,放大两种盐:甲磺酸盐(化合物5)和富马酸盐(化合物6)。

[0936] 甲磺酸盐(化合物5)

[0937] 称取 300mg 的化合物1至 20mL 的玻璃闪烁瓶中。固体在 40°C 下在叔丁基甲基醚(6.0mL)中完全溶解。向游离碱溶液添加 1.0 当量的纯的甲磺酸($38.4\mu\text{L}$)。在添加后几分钟内观察到沉淀。将混合物在 40°C 下搅拌1小时,然后冷却至室温。通过离心分离所得固体(产物1),并将来自小瓶的剩余浆料放置缓慢蒸发。这产生了更多固体(产物2)。将两种产物在干燥器中干燥3小时,并分别通过XRPD和HPLC进行分析。根据XRPD分析,产物1和2都对应于相同的形式并具有相似的结晶水平。此外,XRPD分析证实,从次要筛选获得的甲磺酸盐与在主要筛选中获得的形式相一致。合并的产物产量为 85.3% 。使用产物1进行盐的完全表征。

[0938] 甲磺酸盐的XRPD图证实了新的形式(图38)。

[0939] 进行 ^1H NMR分析以确认盐形成并检查盐的化学计量。波谱显示API和抗衡离子的存在都存在显著位移和峰变宽,提供了盐形成的明确证据(图39)。

[0940] HPLC分析显示产物1的纯度为 99.97% 。纯度水平在暴露于 $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ 7天后为 99.98% ;在暴露于 80°C 下7天后为 99.97% ,且在环境条件下暴露7天后为 99.95% ——这些变化不认为是显著的。产物2的纯度为 99.96% 。

[0941] 产物1的TG/DTA表现出在熔化前 0.3% 的重量损失。具有在 178.6°C 处起始且在 181.3°C 处具有峰的尖的吸热,随后是对应于样品降解的放热(图40)。

[0942] 盐的DSC研究与TGA一致,证实具有在 179.0°C 处起始(峰在 181.8°C 处)的尖的吸热。此外,具有在 77.0°C 处起始(峰在 79.4°C)的小的吸热,其对应于游离碱的熔化(图41)。

[0943] GVS研究显示该物质具有中度吸湿性,随着相对湿度的增加,质量逐渐增加。重量吸收在至多 70% 的湿度下为 2.8% ,并在至多 90% 的湿度下为 3.5% ,在吸收和解吸循环之间没有滞后现象。物质在GVS后的XRPD分析显示该样品维持其形态和结晶度。

[0944] 富马酸盐(化合物6),形式1

[0945] 称取 300mg 的化合物1至 20mL 的玻璃闪烁瓶中。固体在 40°C 下在MeCN(1.5mL)中完全溶解。在不同的小瓶中称出 1.05 当量的富马酸(72.06mg),并使固体在 40°C 下在EtOH(2.4mL)中完全溶解。将富马酸溶液添加至游离碱溶液,并将混合物在 40°C 下搅拌1小时。将

混合物冷却至室温,并使溶液缓慢蒸发2天。然后,将小瓶在5°C下再储存3天以帮助沉淀。通过离心分离所得固体(产物1),并将所得母液放置缓慢蒸发。这产生了更多固体(产物2)。将两种产物在干燥器中干燥3小时,并通过XRPD和HPLC进行分析。

[0946] 使用产物1进行盐的完全表征。从两种产物获得相同的形式,具有相似的结晶度水平。

[0947] 富马酸盐的XRPD图证实了新形式(图42)。

[0948] HPLC分析显示富马酸盐产物1具有>99.9%的纯度。在暴露40°C/75%RH、80°C和环境条件下7天后,纯度保持在99.9%。这些变化不认为是显著的。

[0949] ¹H NMR谱显示该物质对应于富马酸盐(图43)。

[0950] 富马酸盐产物1的TG/DTA表现出在熔化前没有重量损失。具有在128.1°C处起始且在133.4°C处具有峰的单个尖的吸热。对放大物质未观察到对应于游离碱的吸热(图44)。

[0951] 盐的DSC研究与TGA一致,证实具有在126.4°C处起始且在132.1°C处具有峰的尖的吸热(图45)。

[0952] GVS研究显示该物质是非吸湿性的,在相对湿度高于50%时质量略有增加。重量吸收在至多90%的湿度下为0.11%。物质在GVS后的XRPD分析显示该样品维持其形态和结晶度。

[0953] 富马酸盐(化合物6)多晶型物筛选,形式2和形式3

[0954] 在化合物6多晶型物筛选中,鉴别了另外的两种化合物6结晶形式。从95/5丙酮/水浆料分离出化合物6形式2,并且从80/20二氧杂环己烷/水混合物分离出化合物6形式3。化合物6形式1是三种化合物6多晶型物的热力学上最稳定的形式。

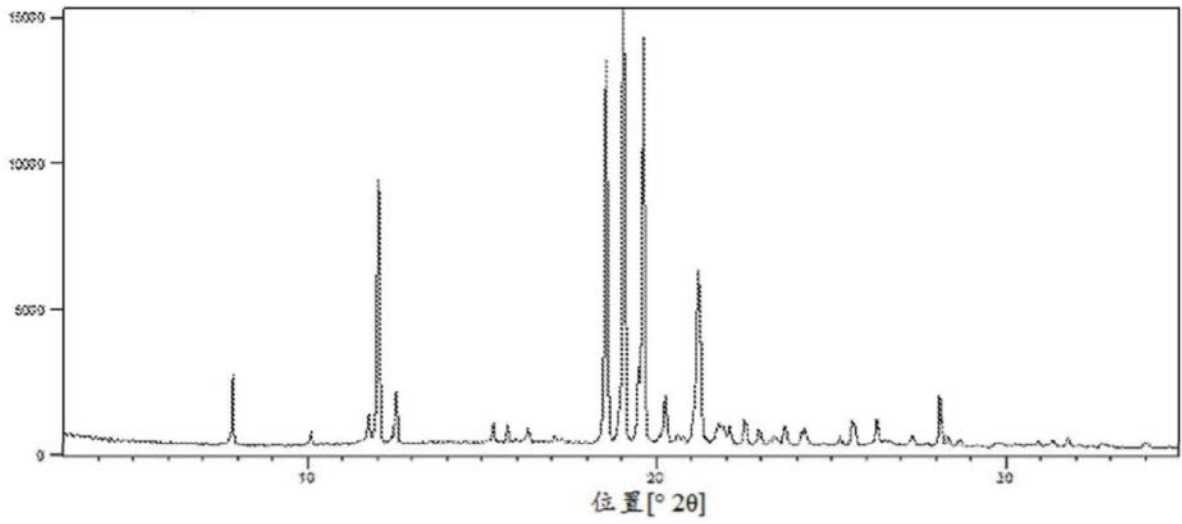


图1

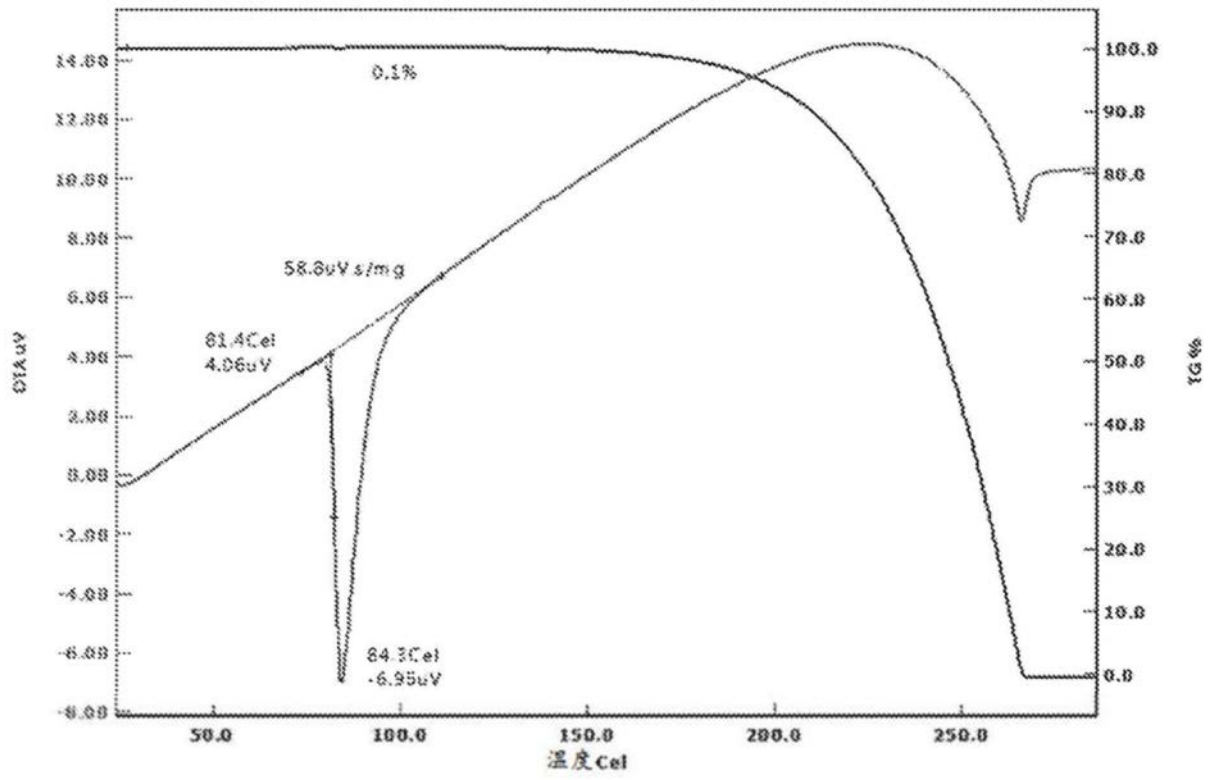


图2

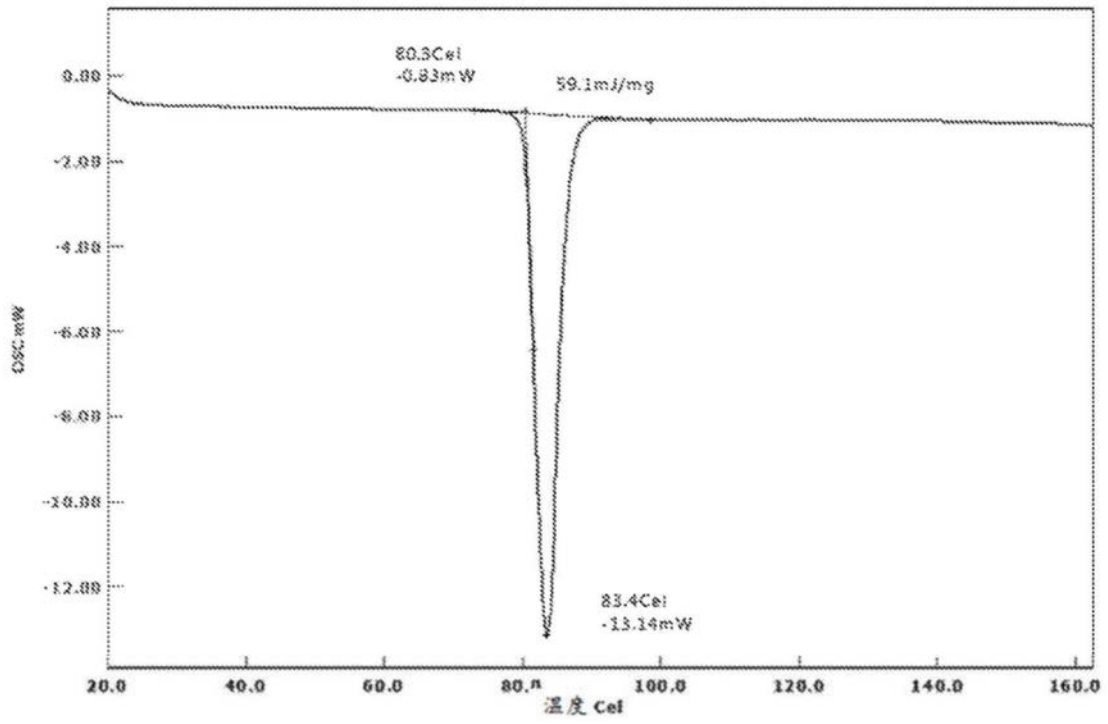


图3

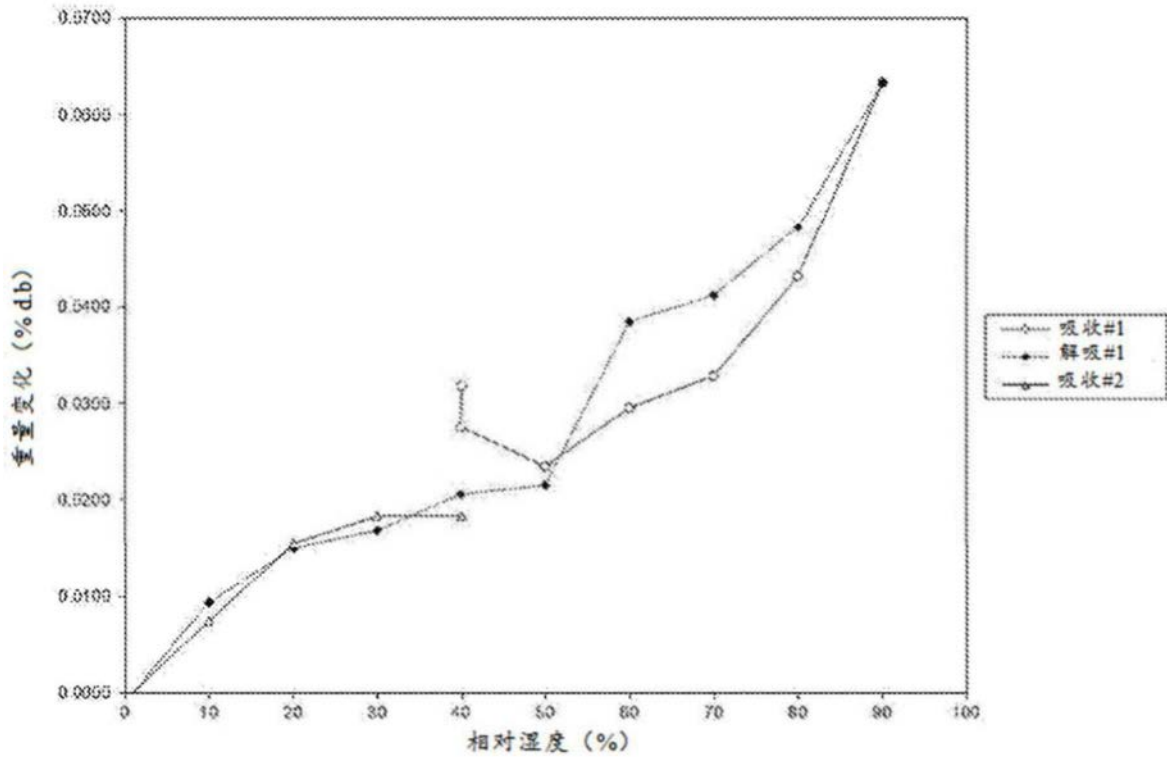


图4

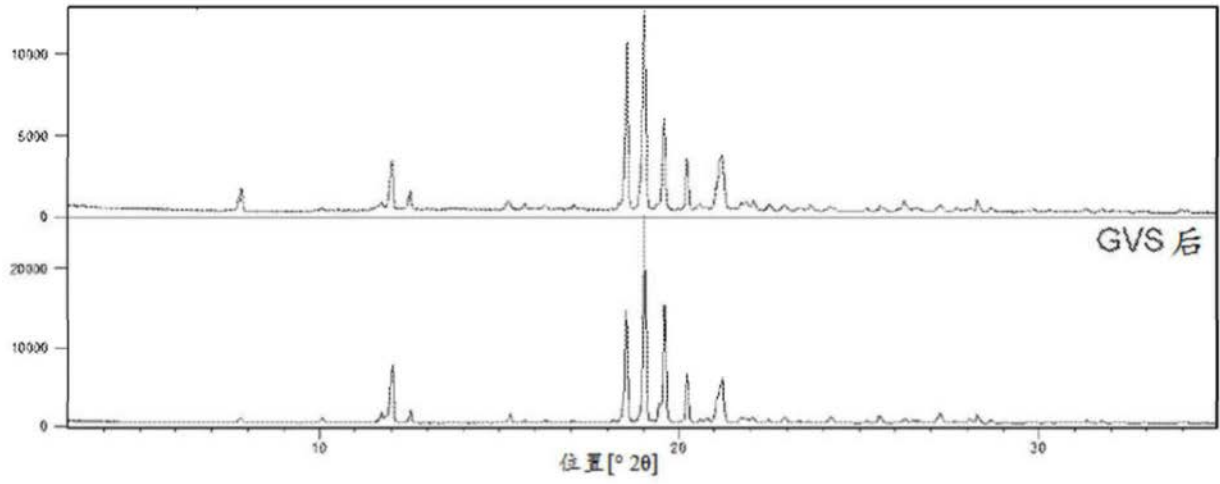


图5

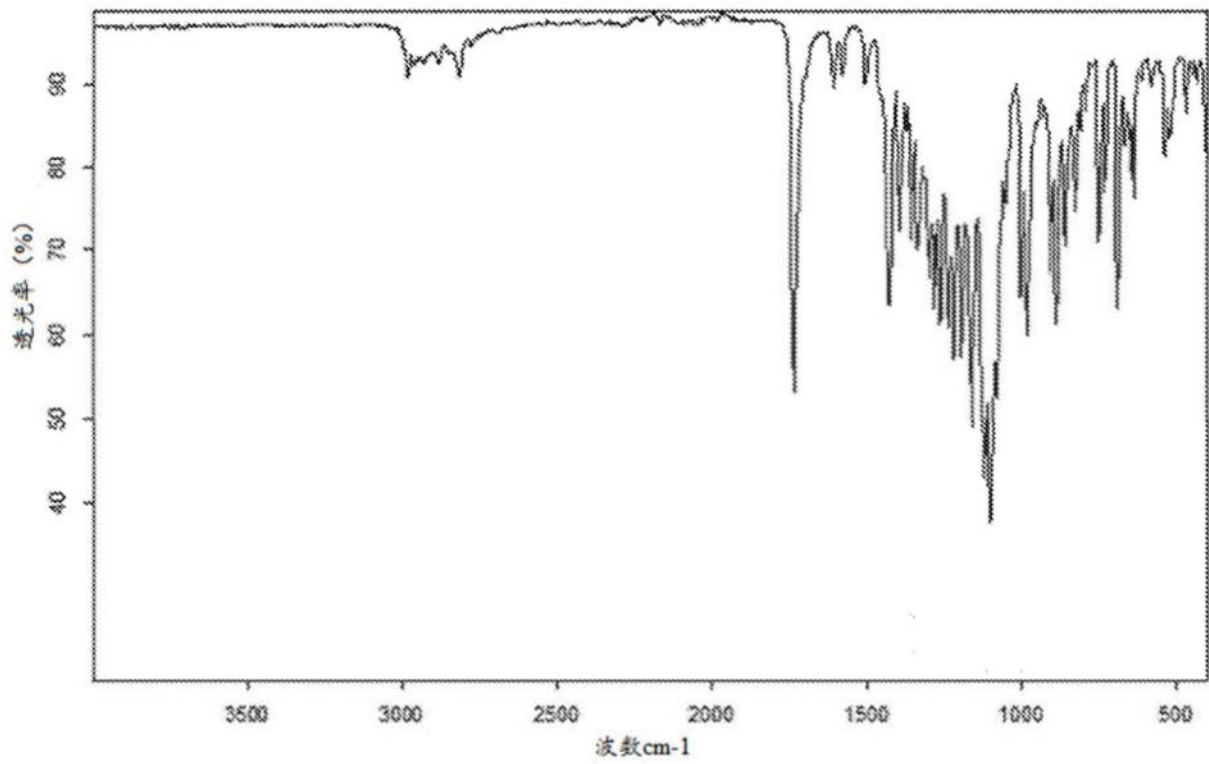


图6

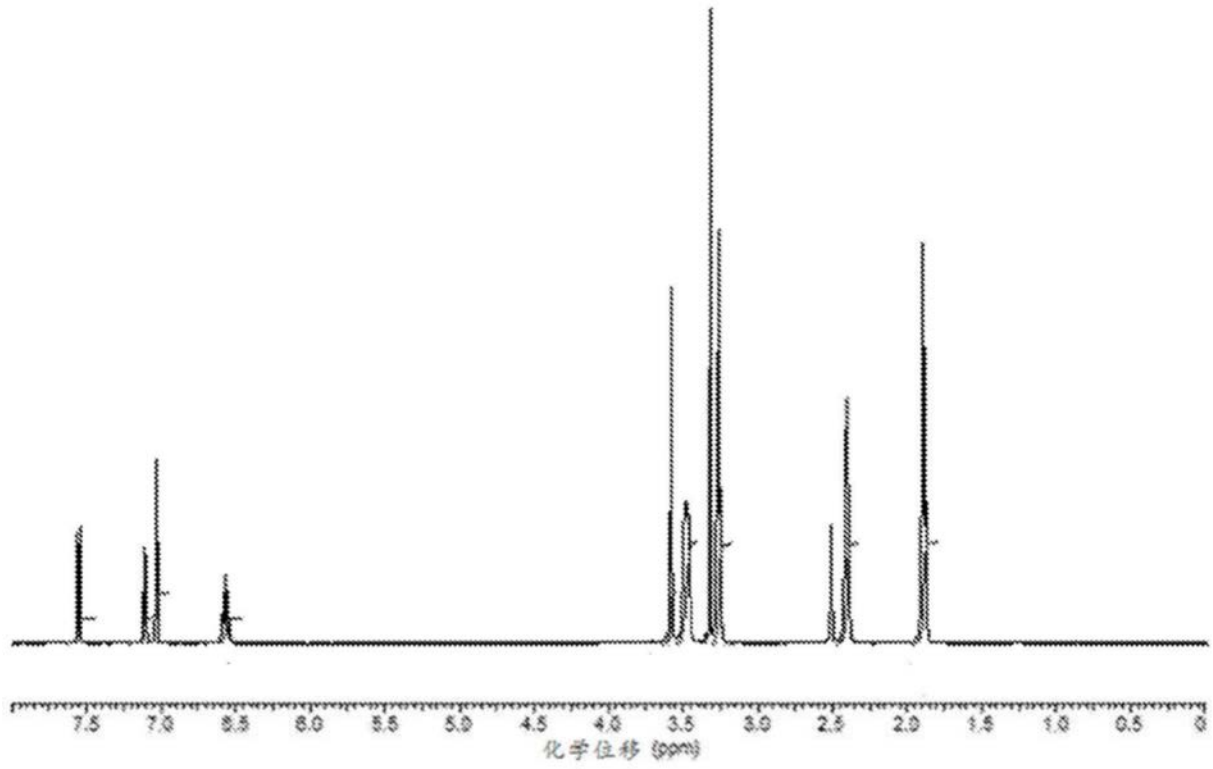


图7

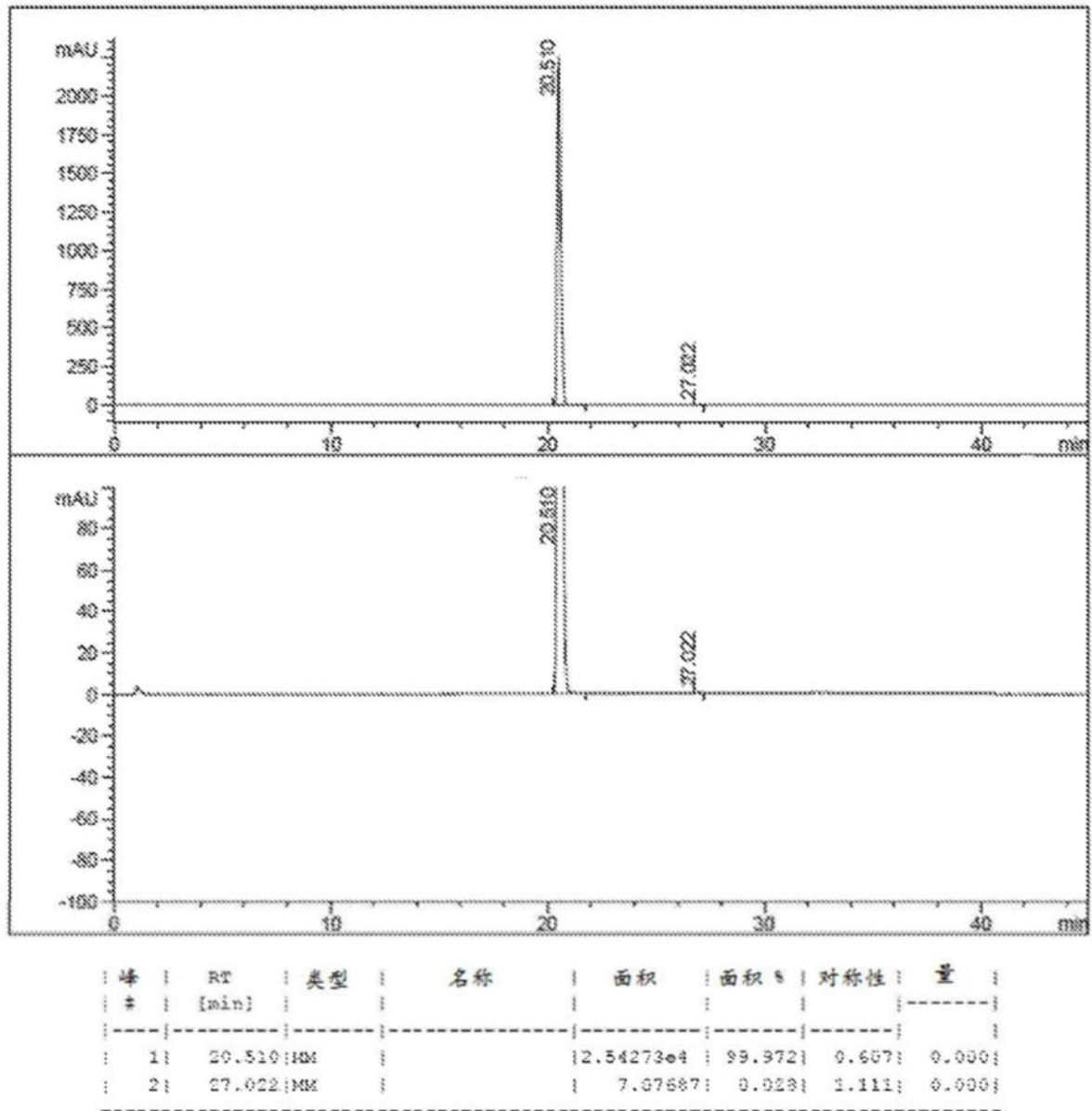


图8

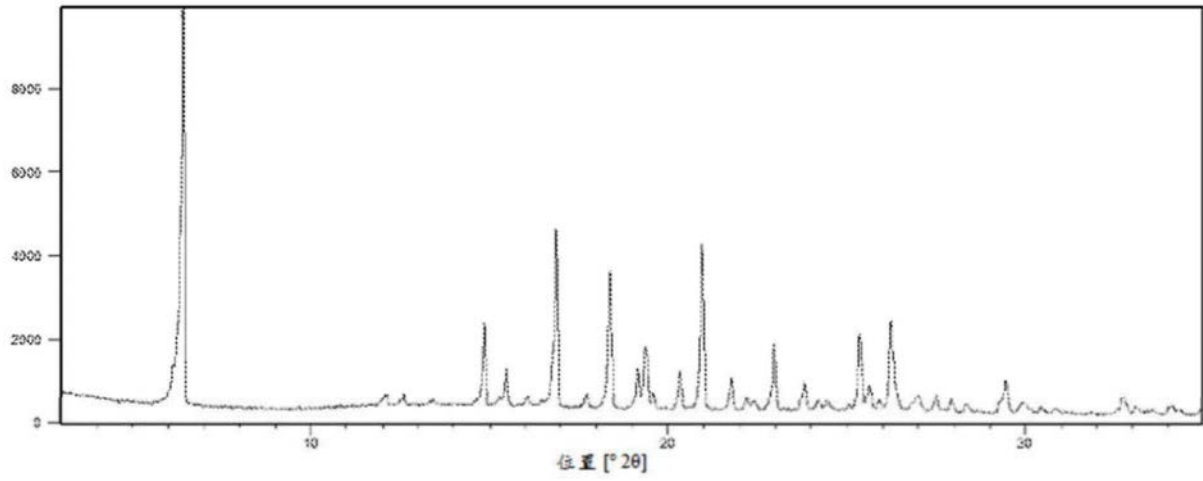


图9

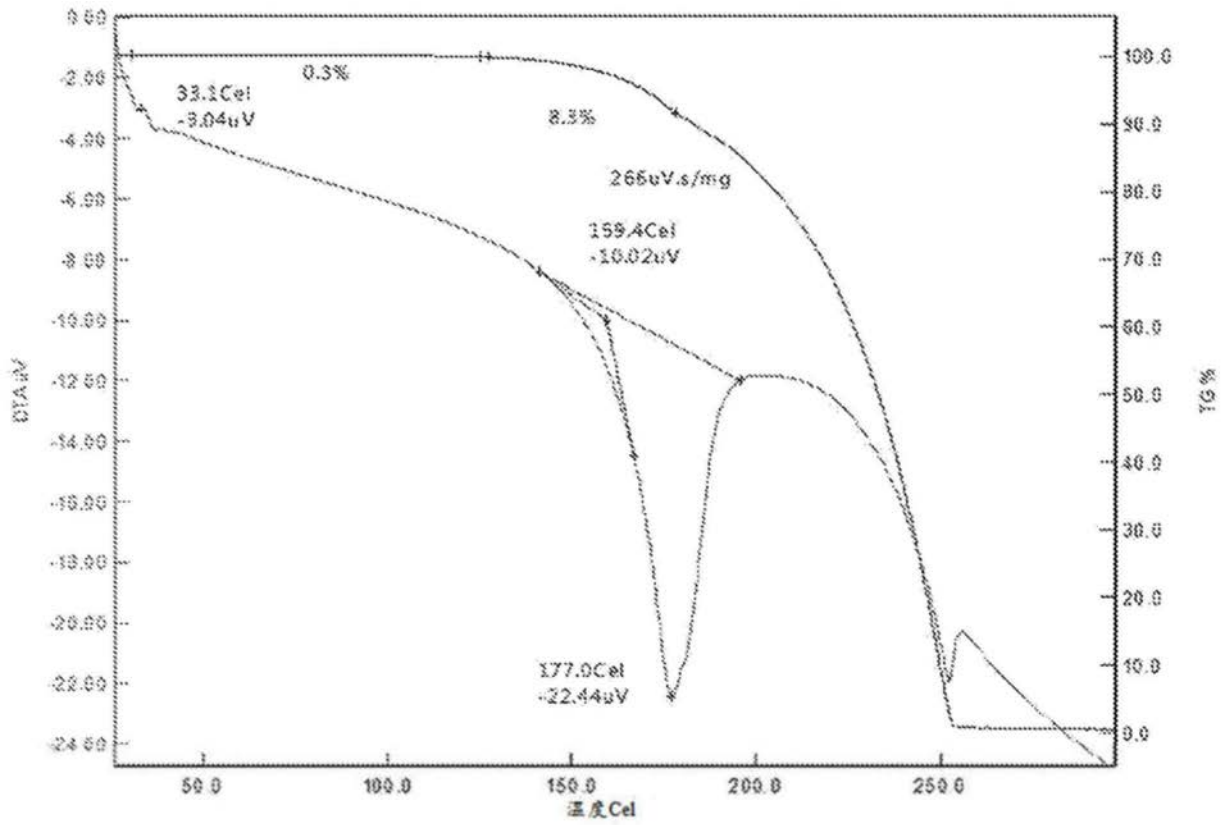


图10

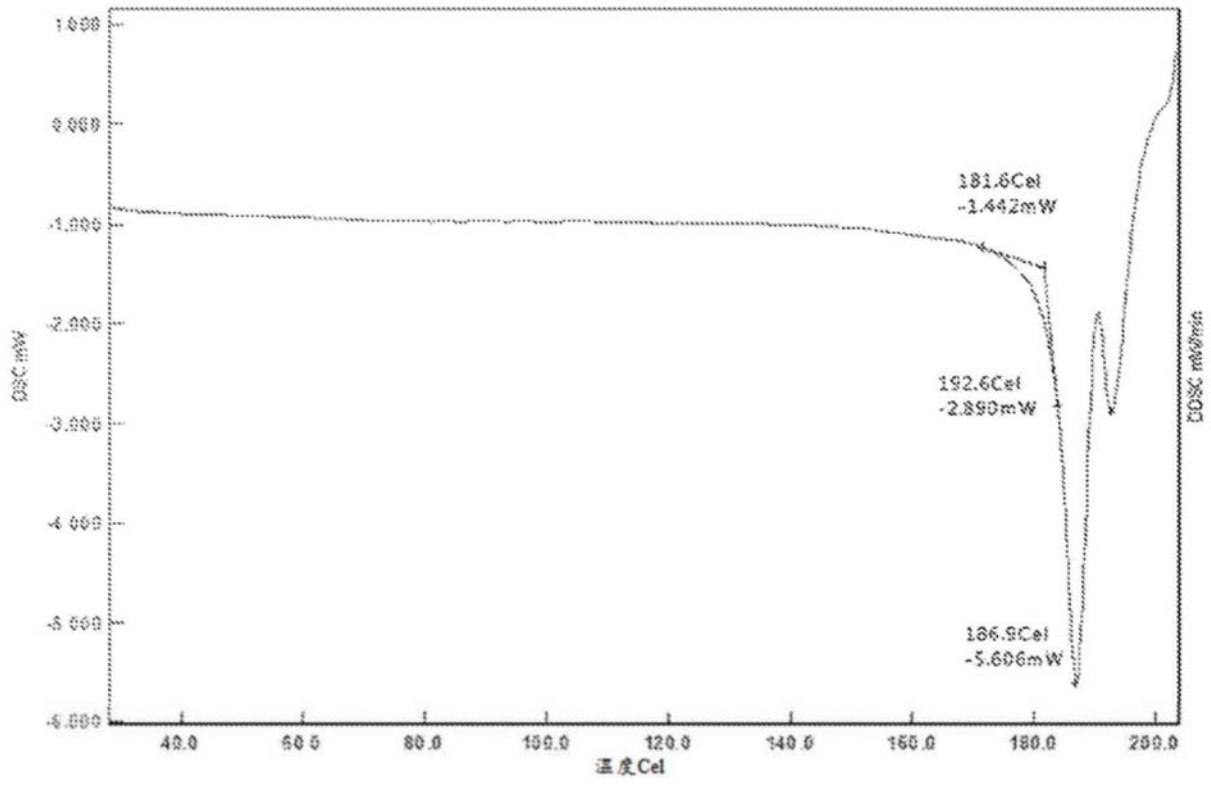


图11

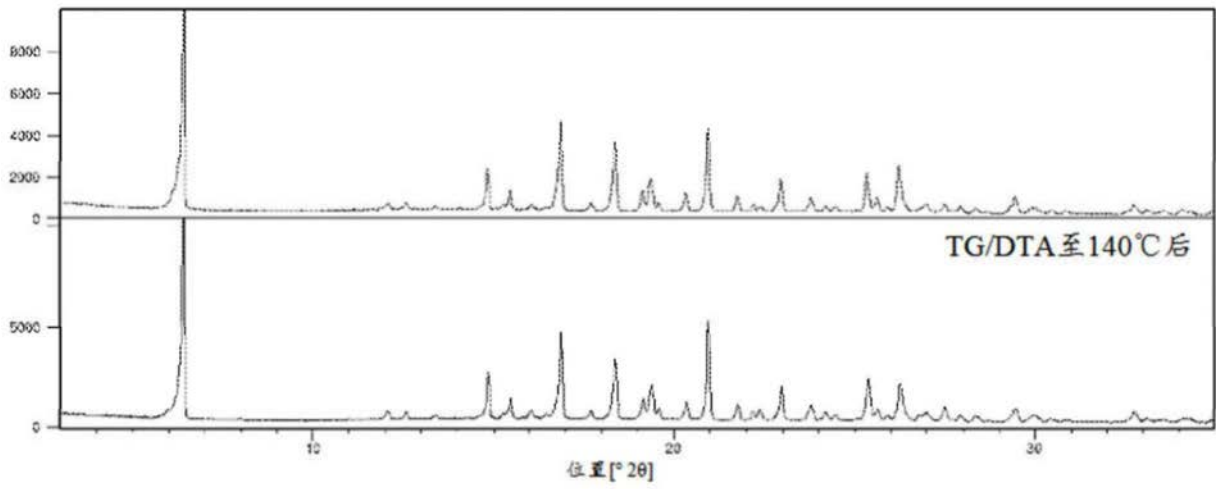


图12

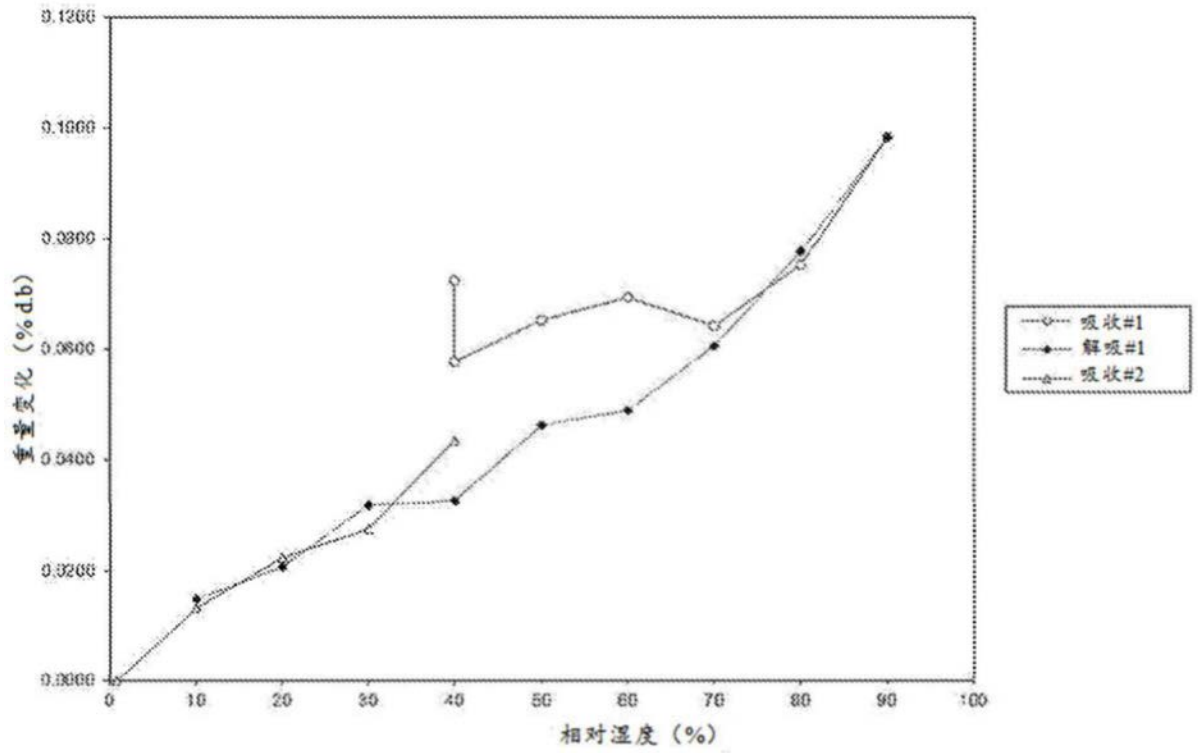


图13

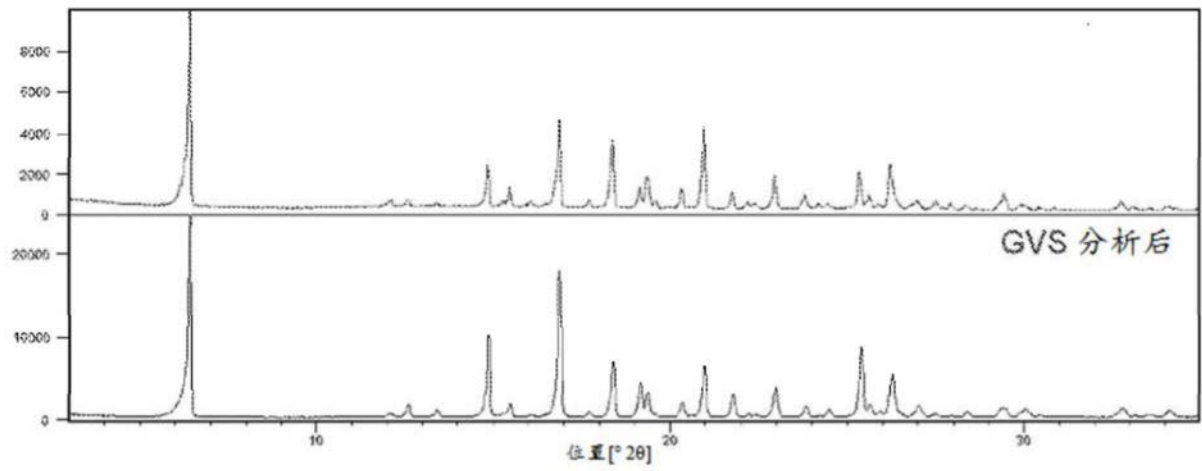


图14

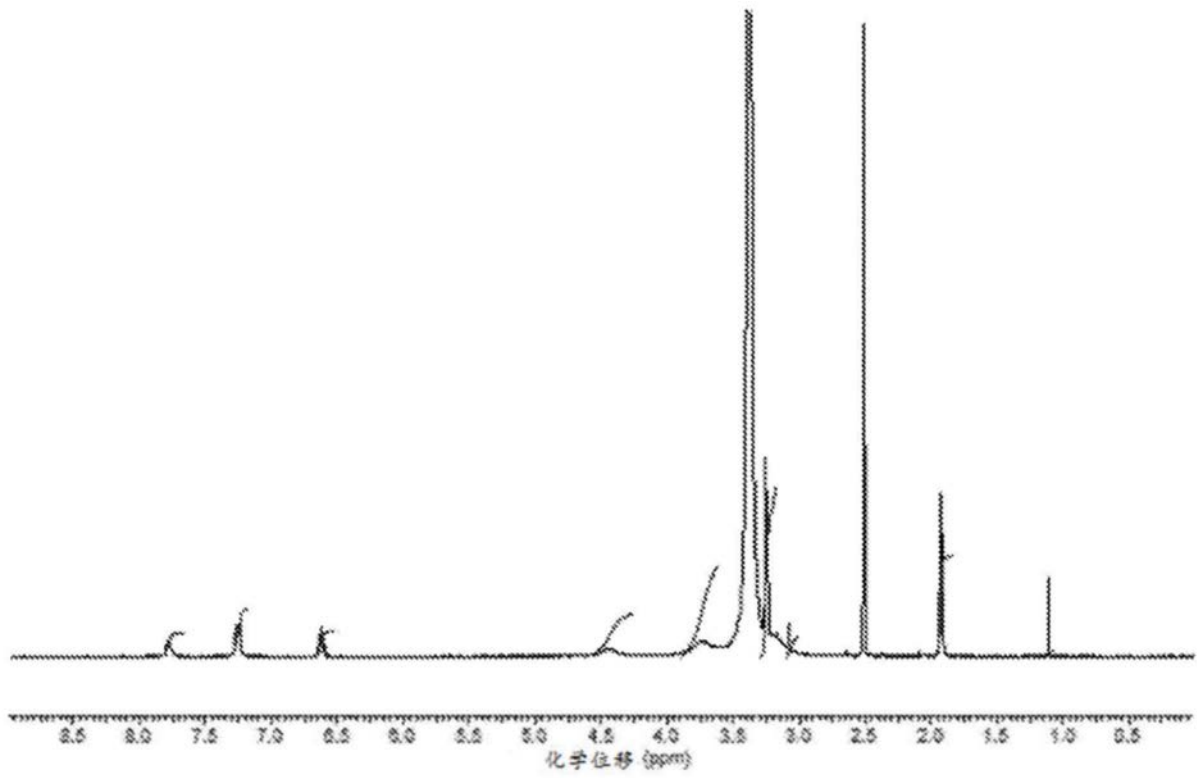


图15

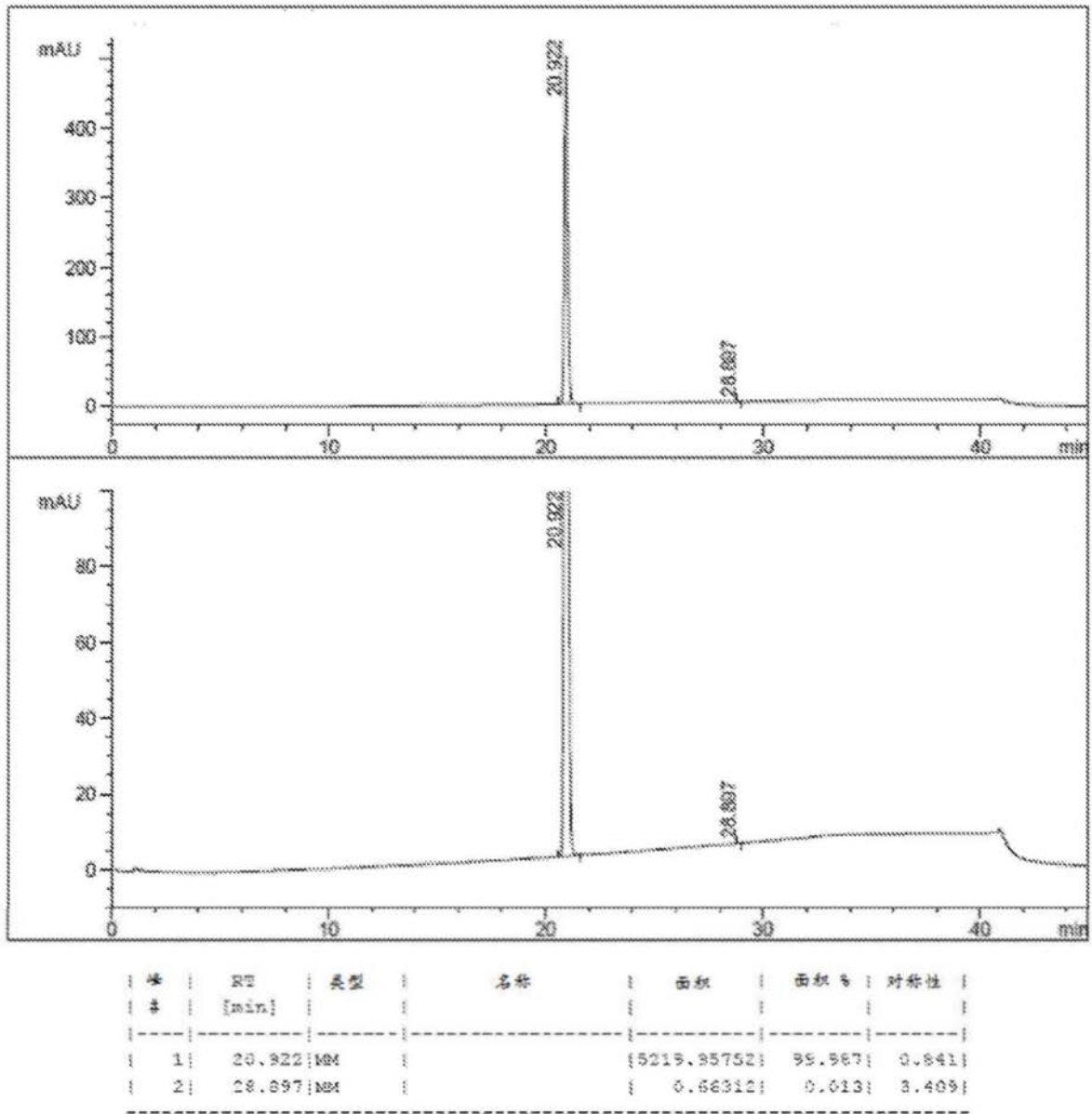


图16

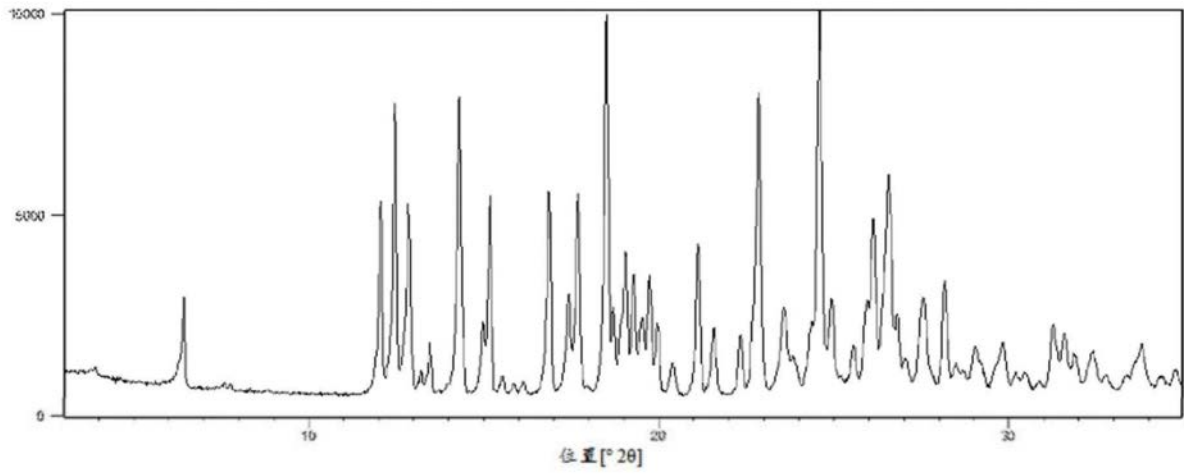


图17

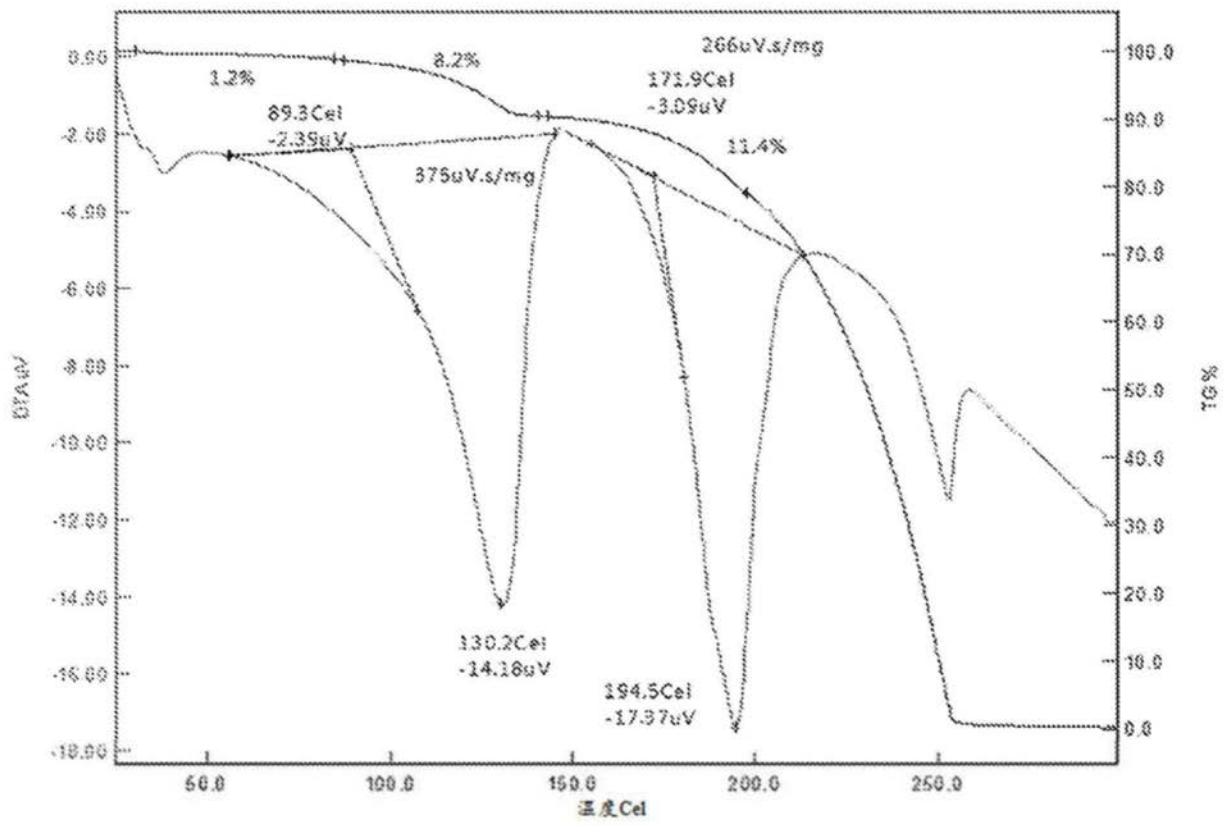


图18

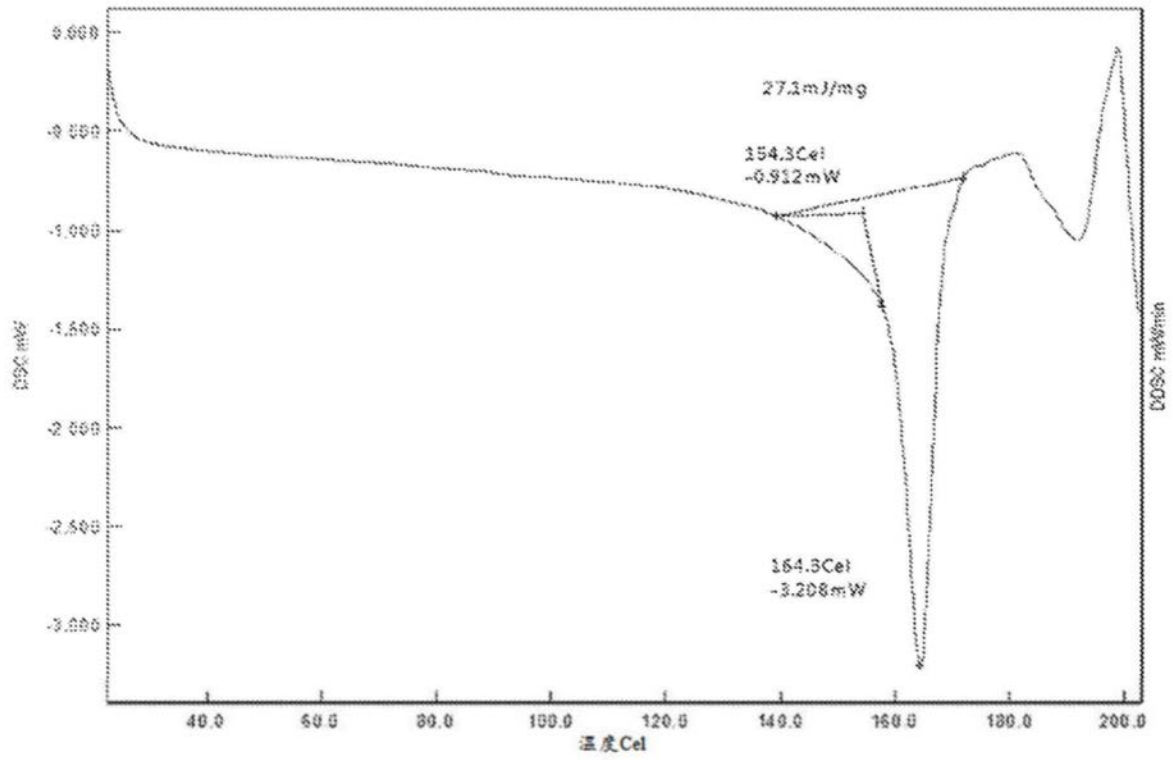


图19

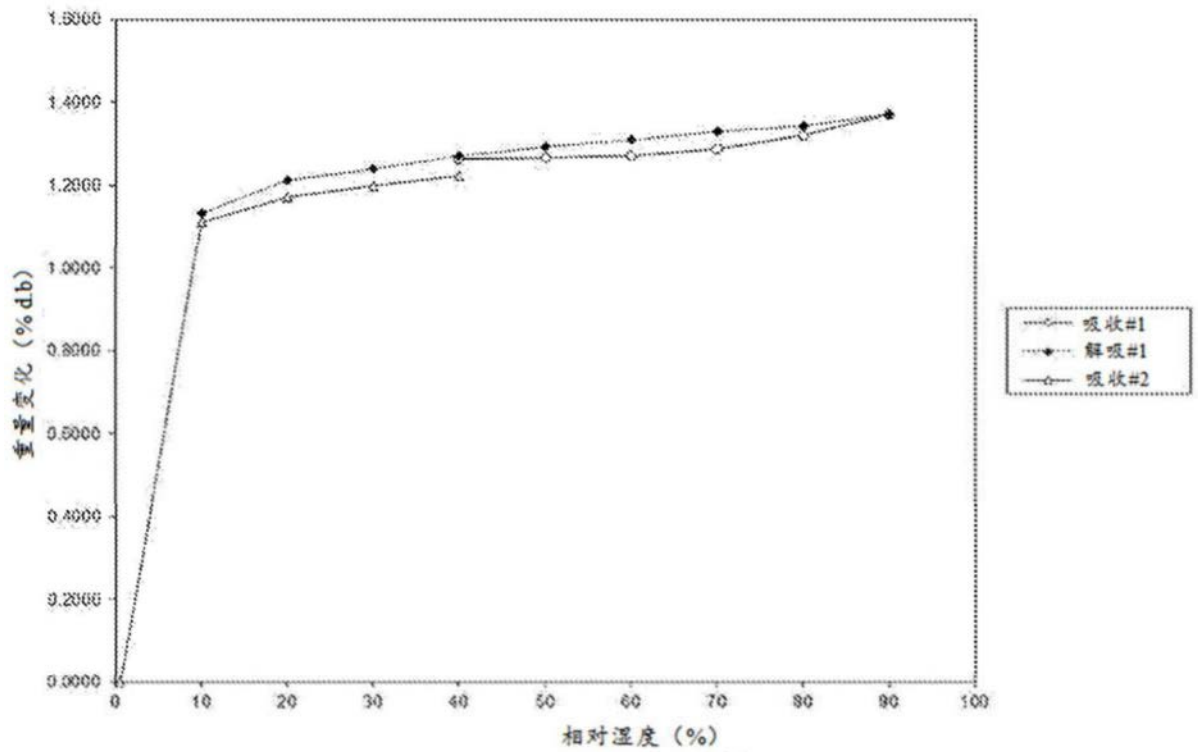


图20

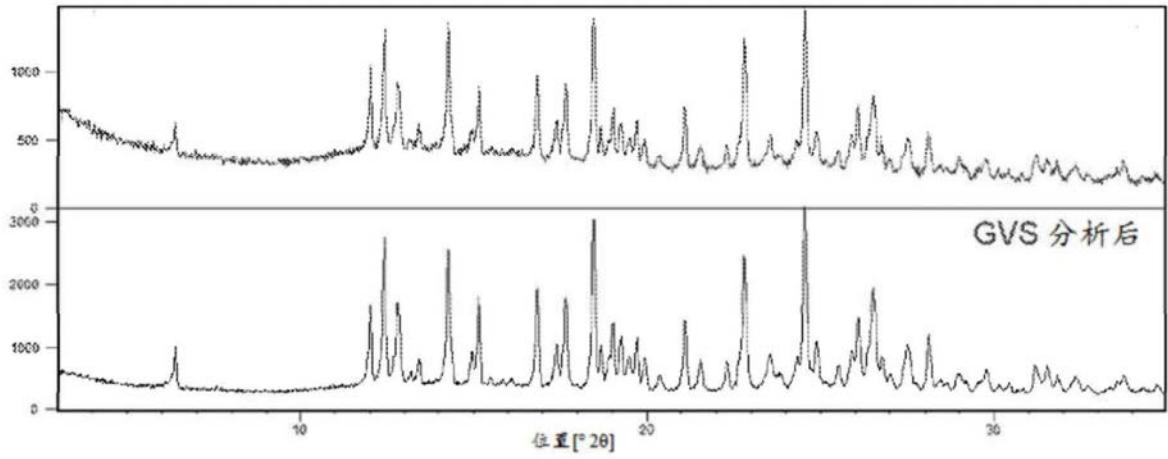


图21

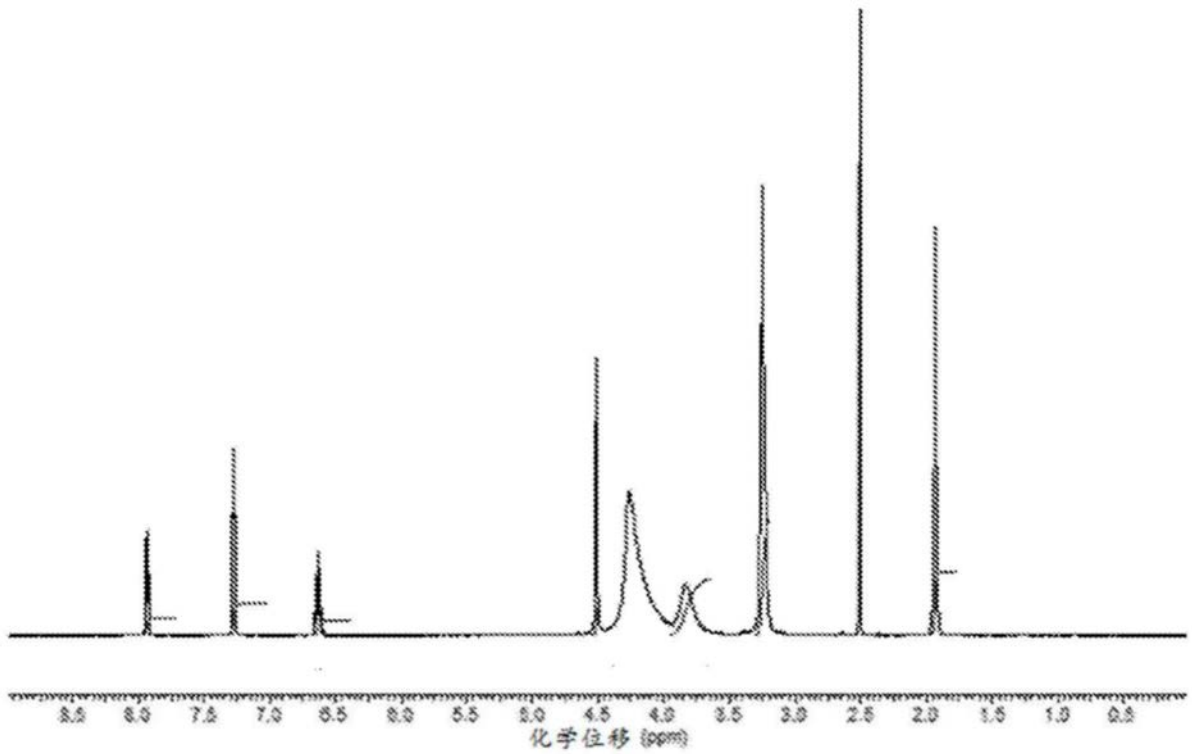


图22

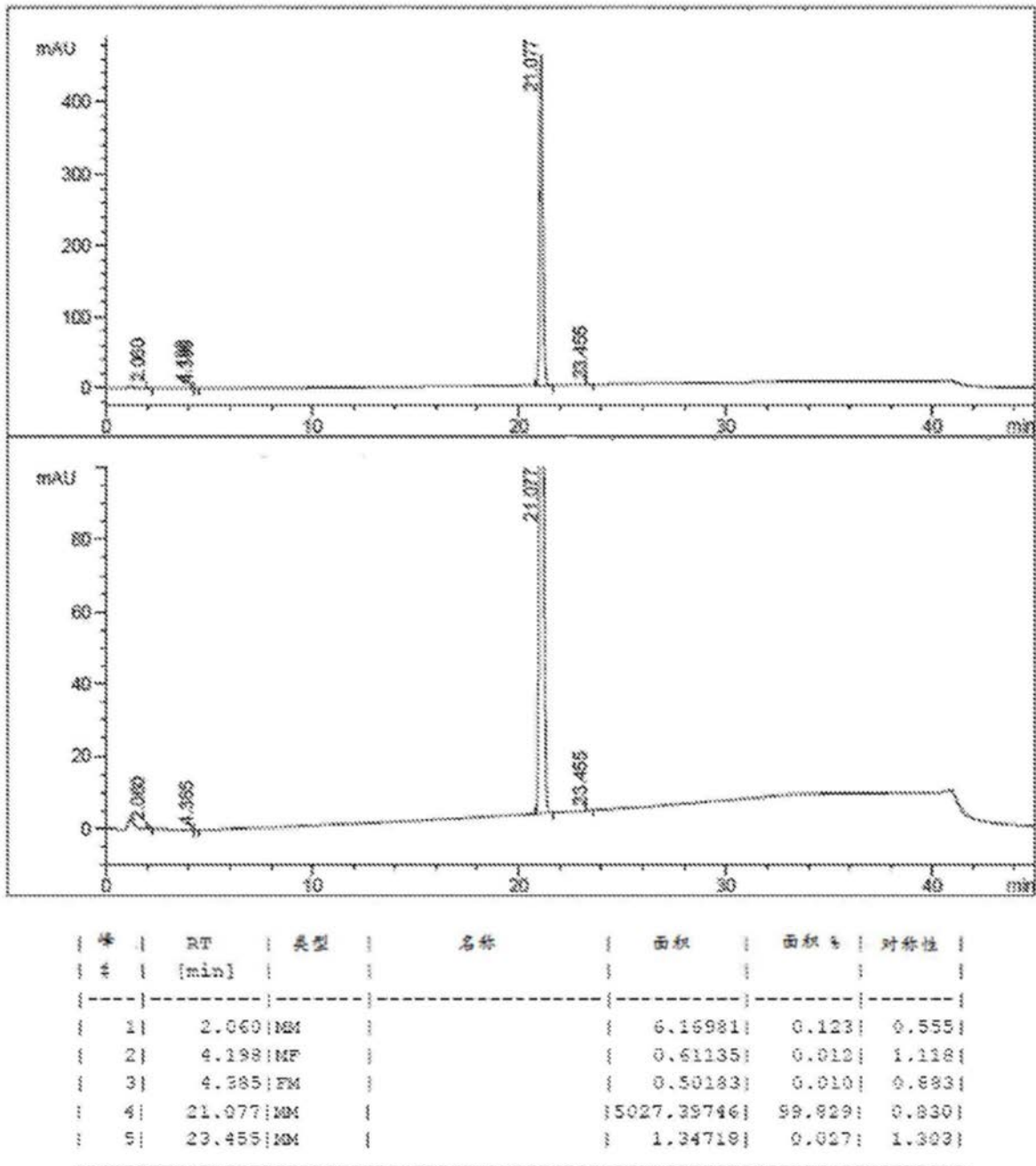


图23

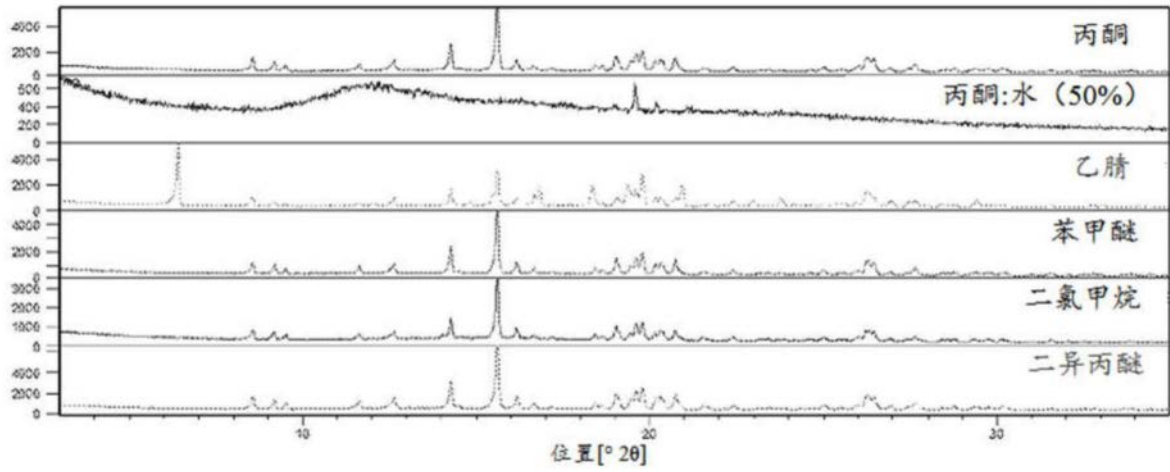


图24A

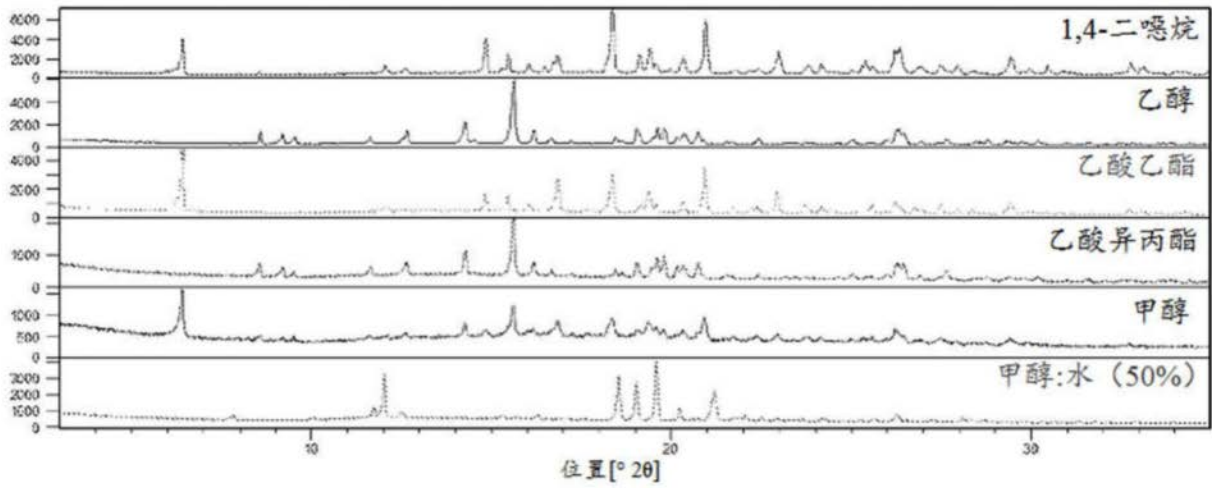


图24B

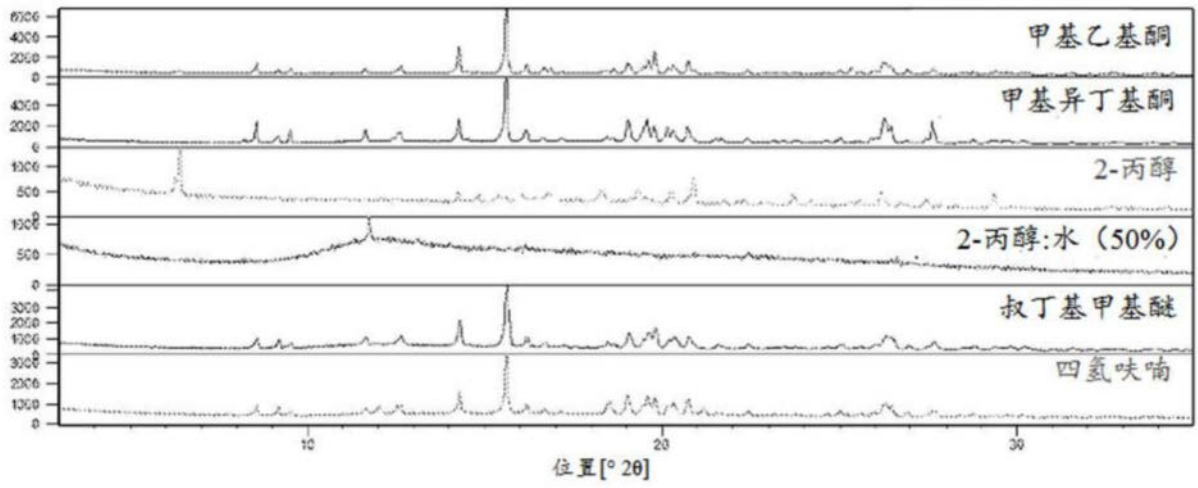


图24C

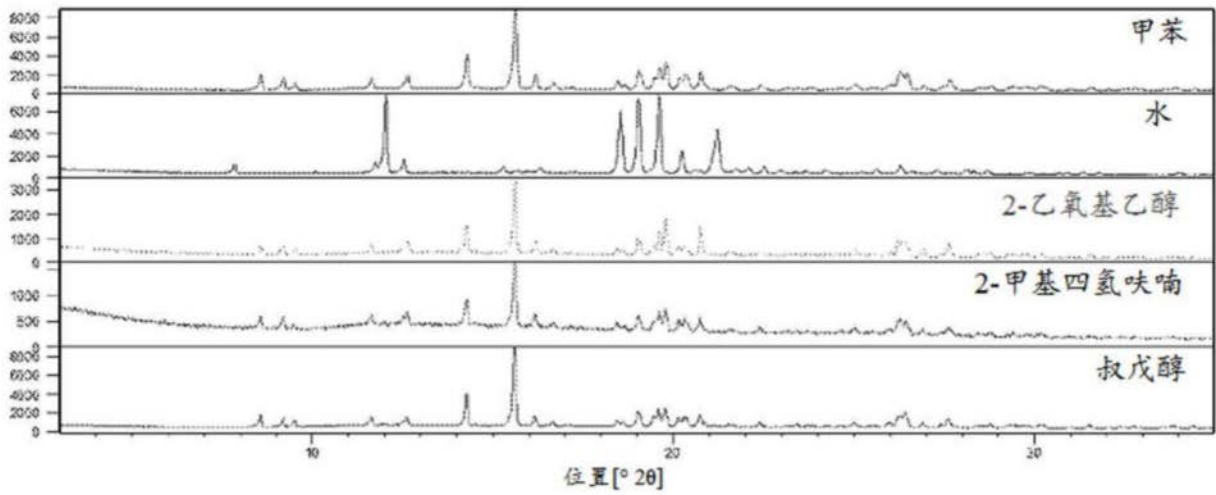


图24D

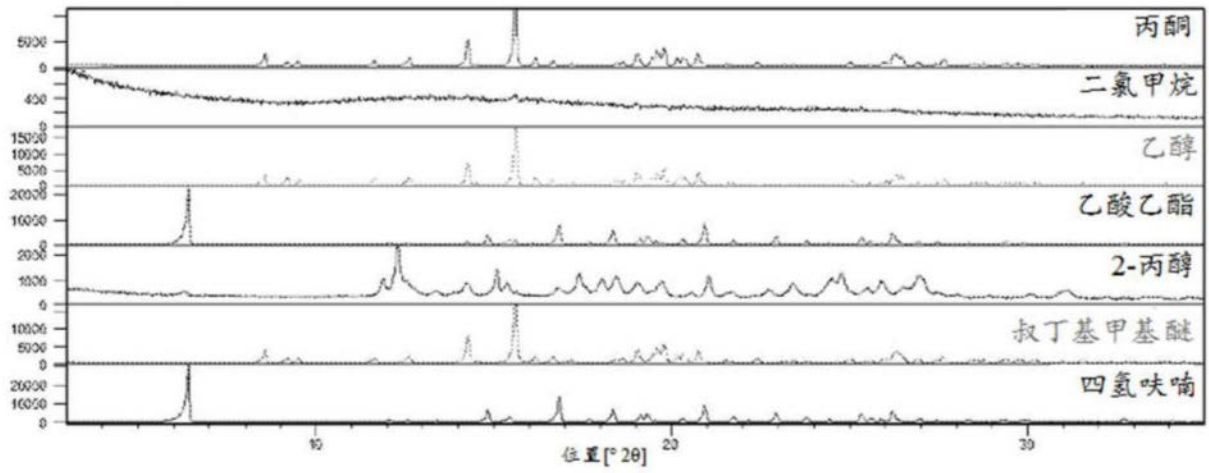


图25

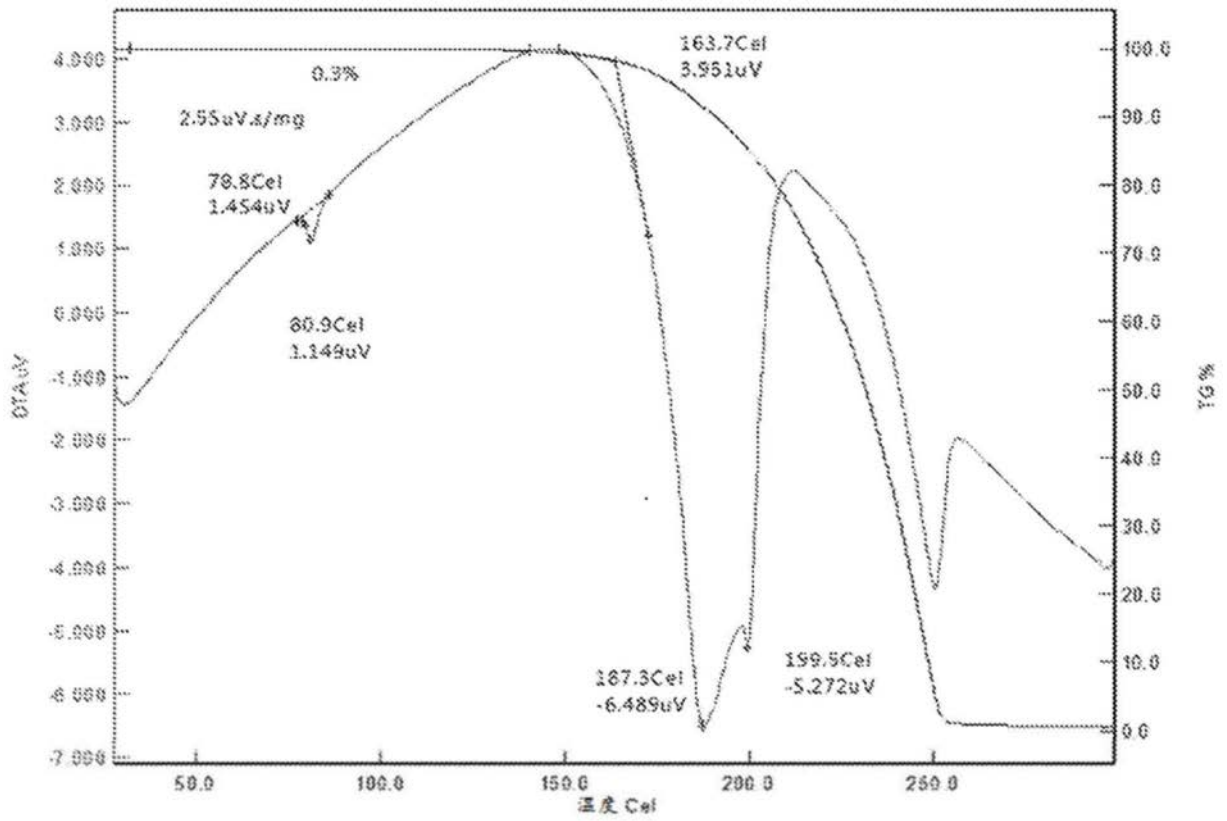


图26

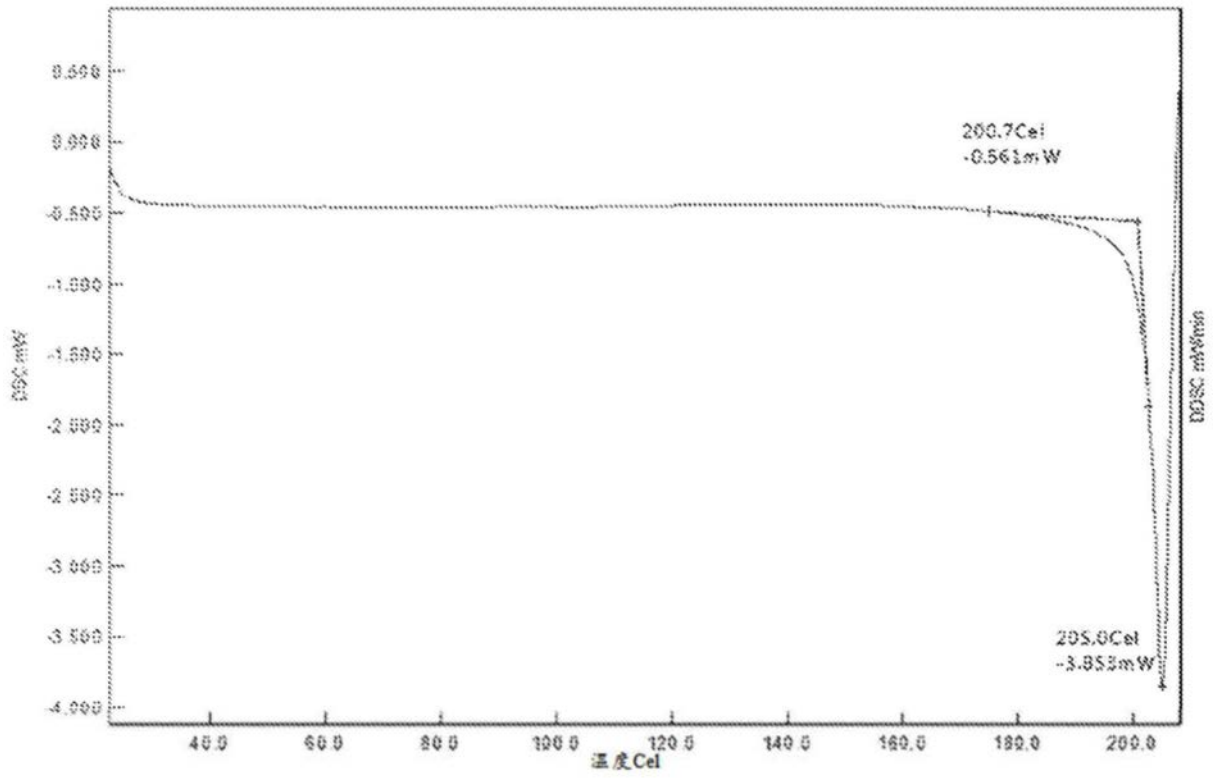


图27

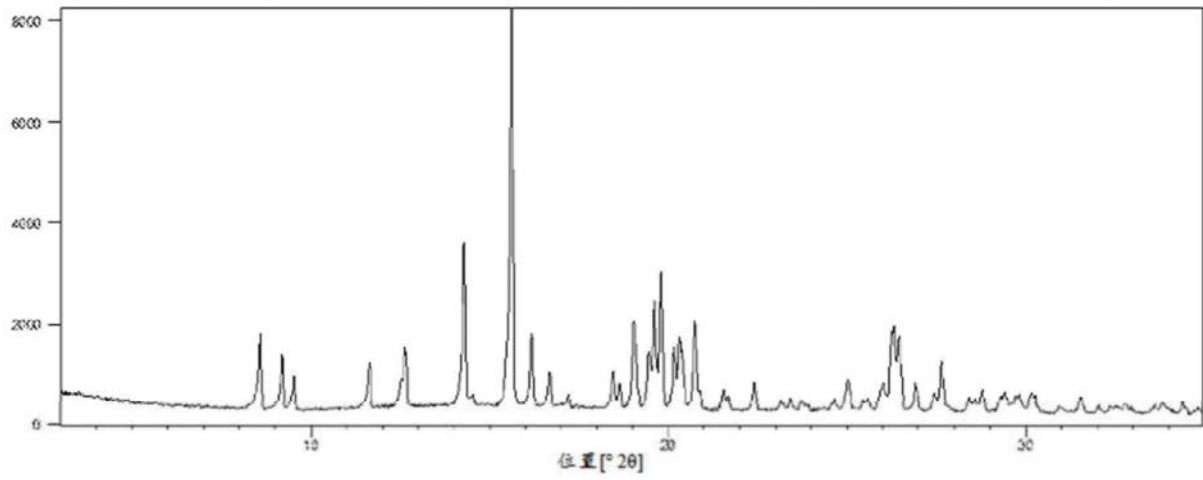


图28

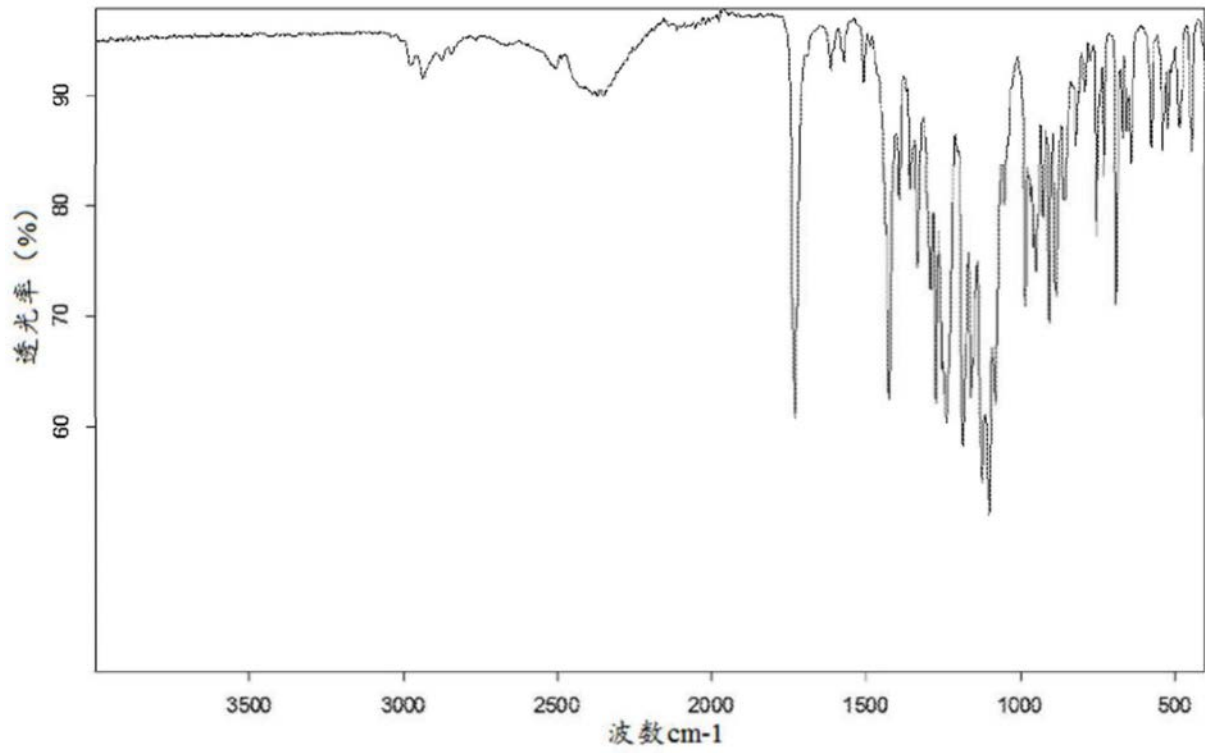


图29

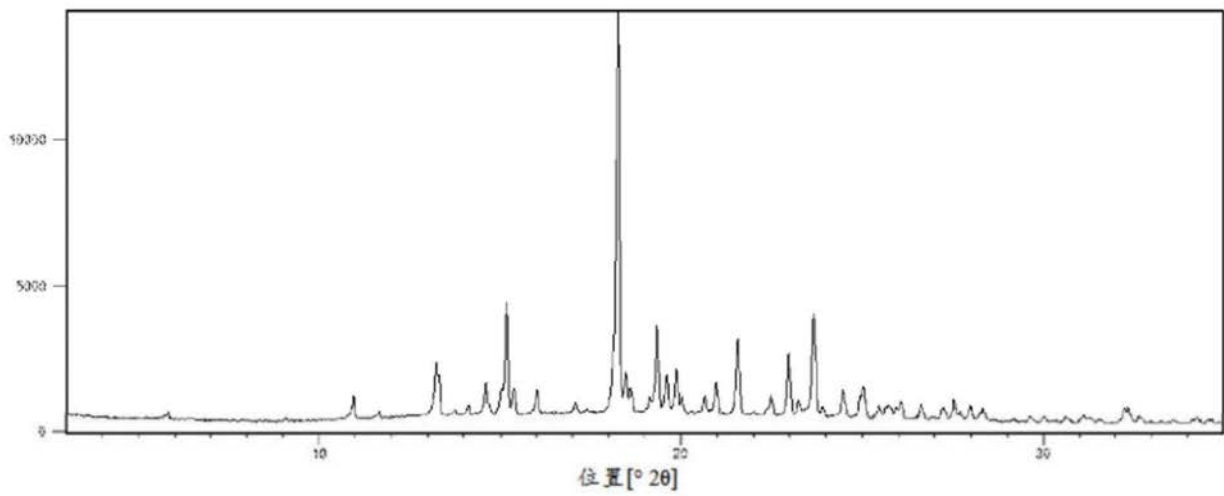


图30

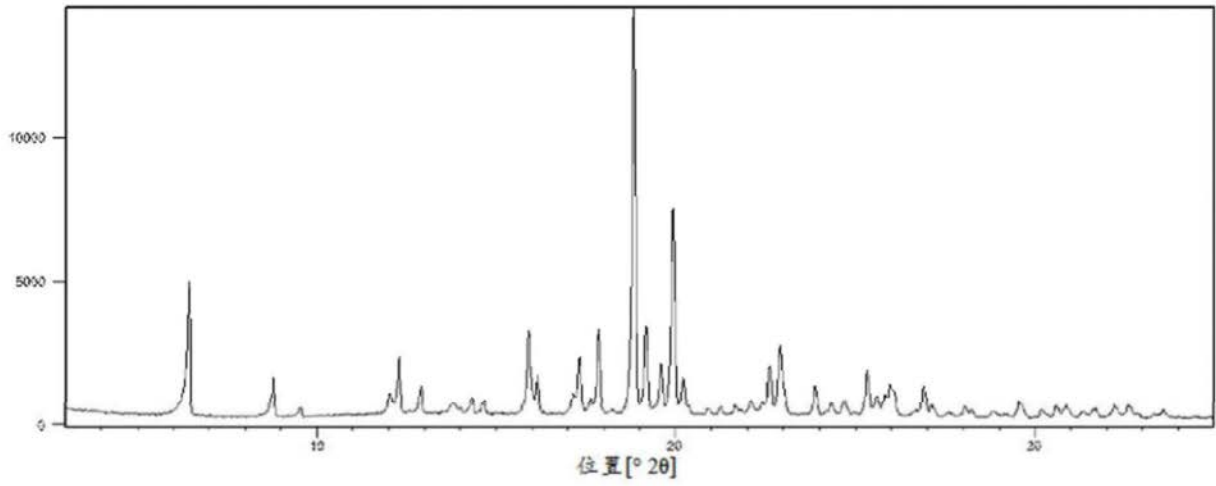


图31

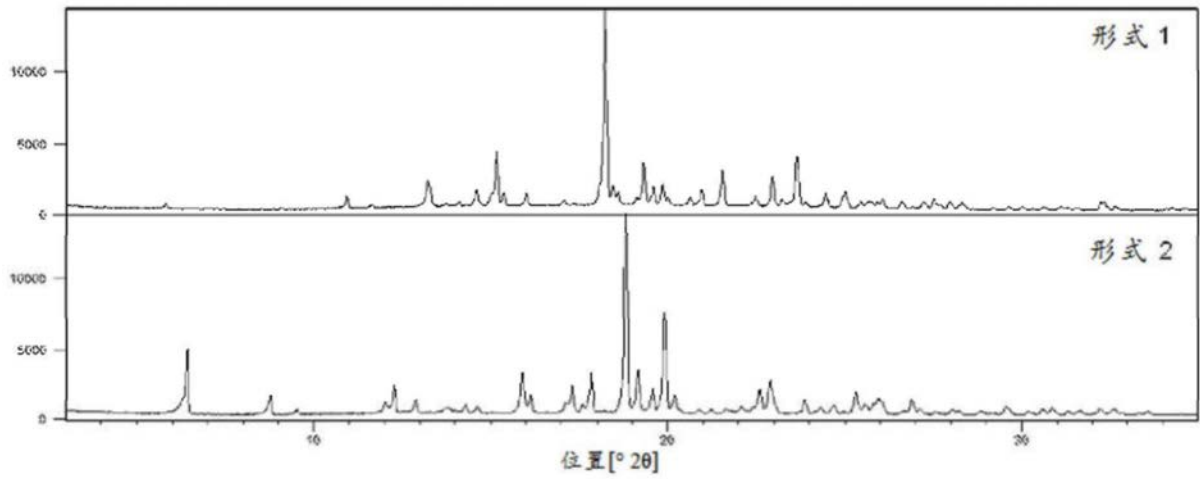


图32

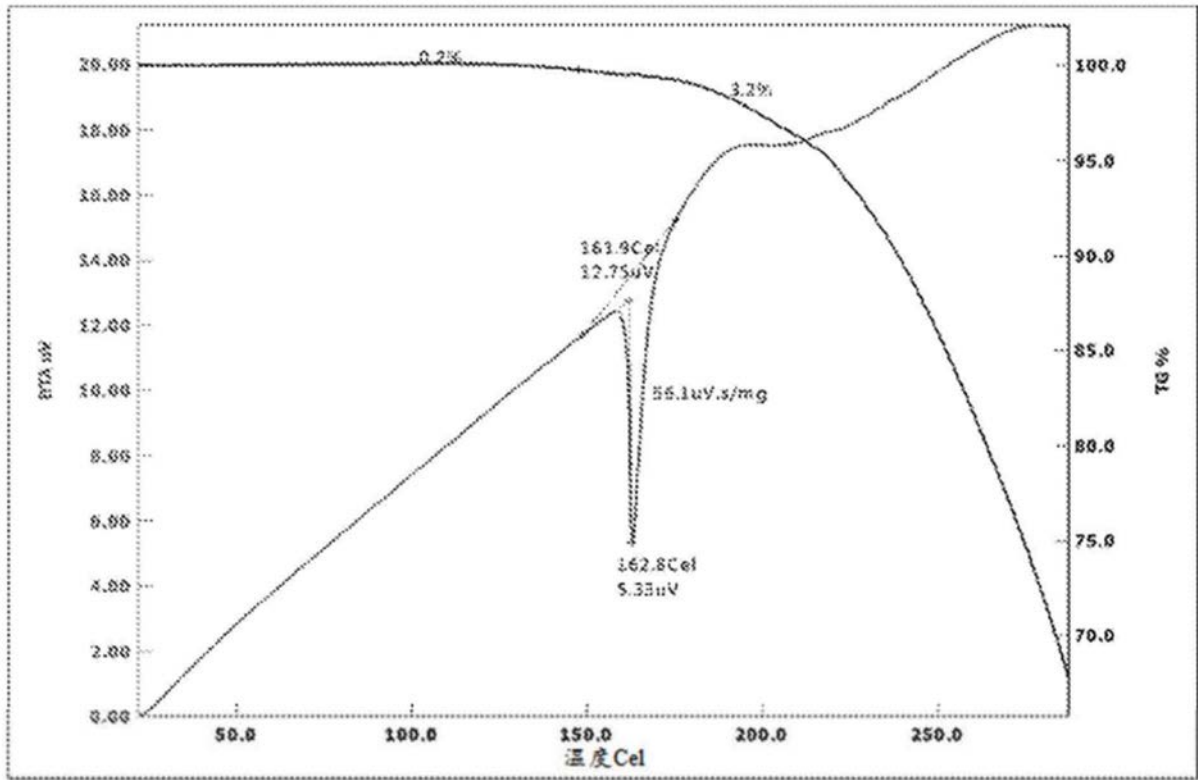


图33

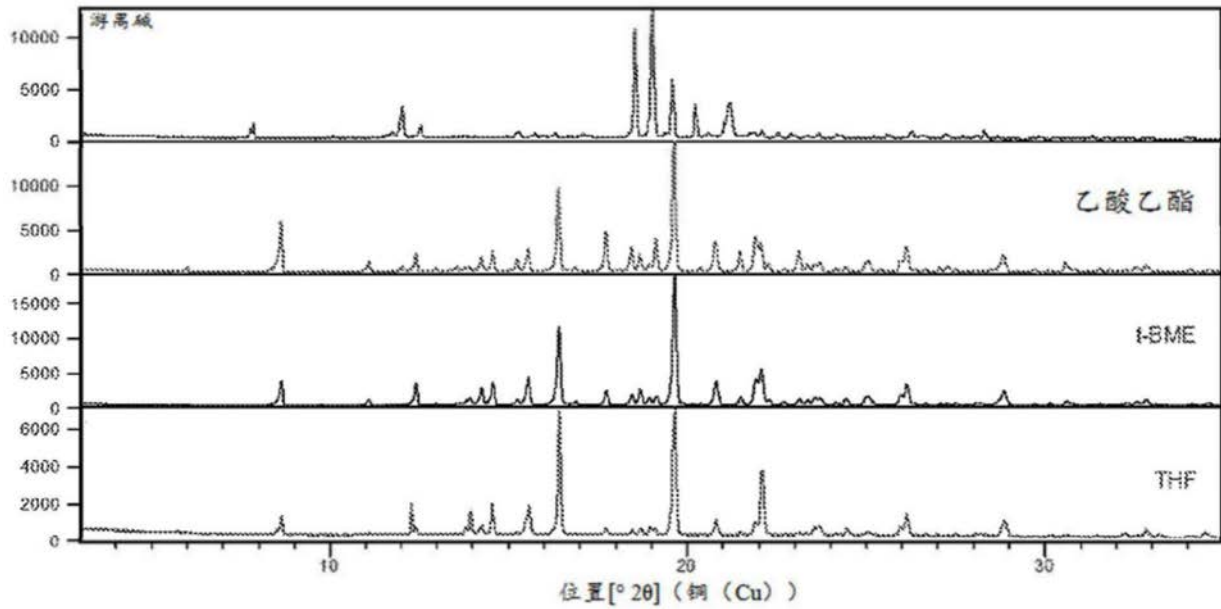


图34

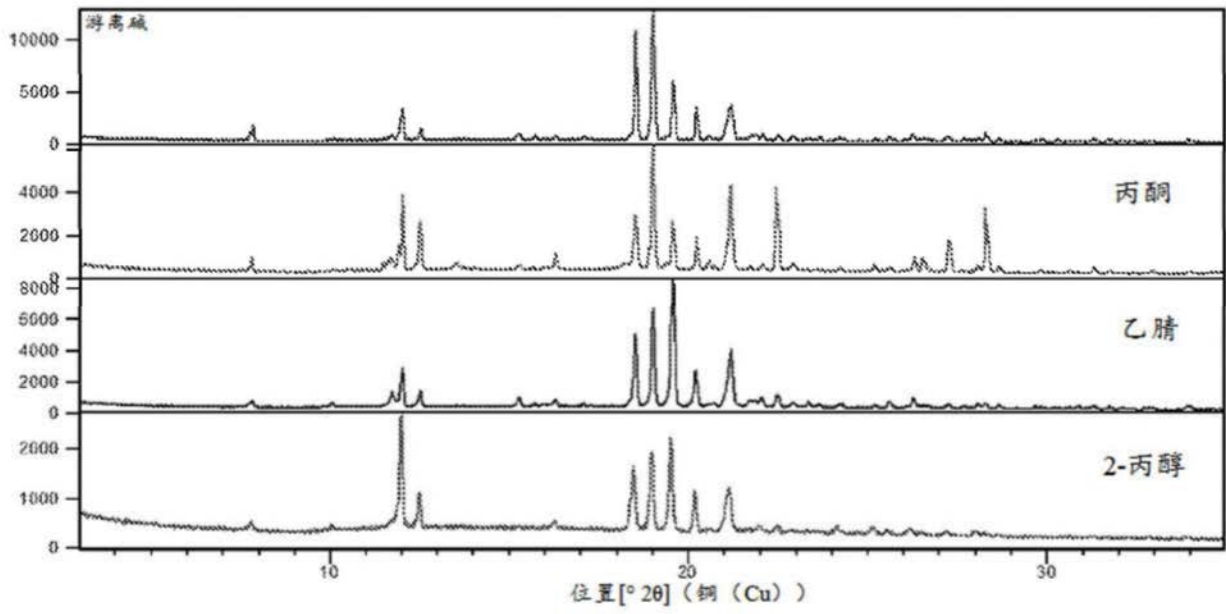


图35

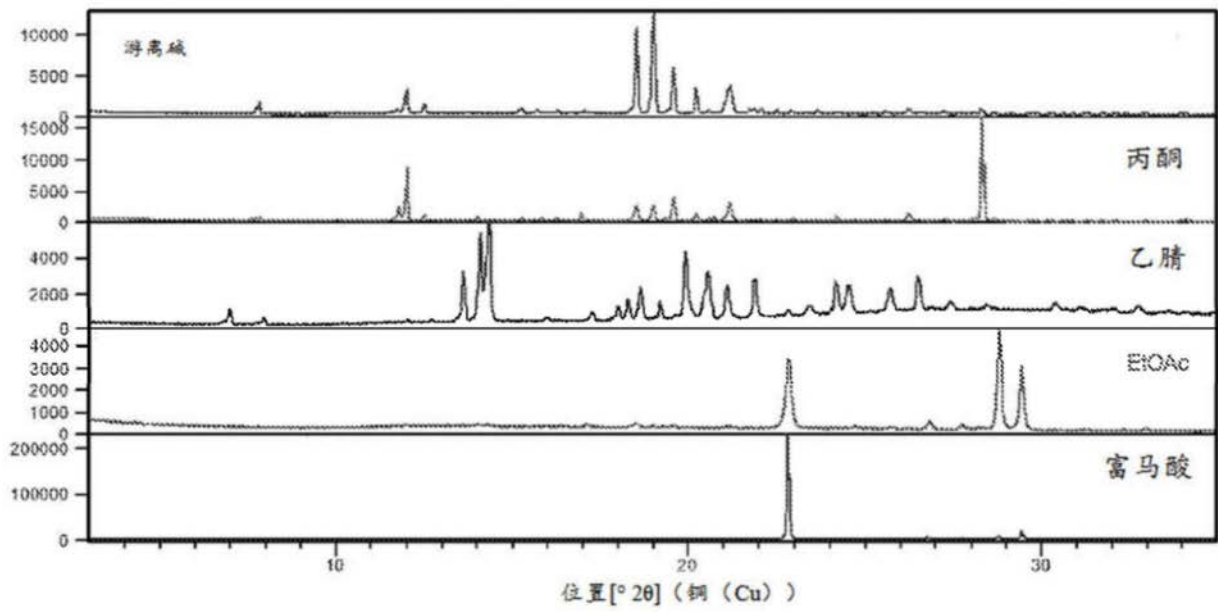


图36

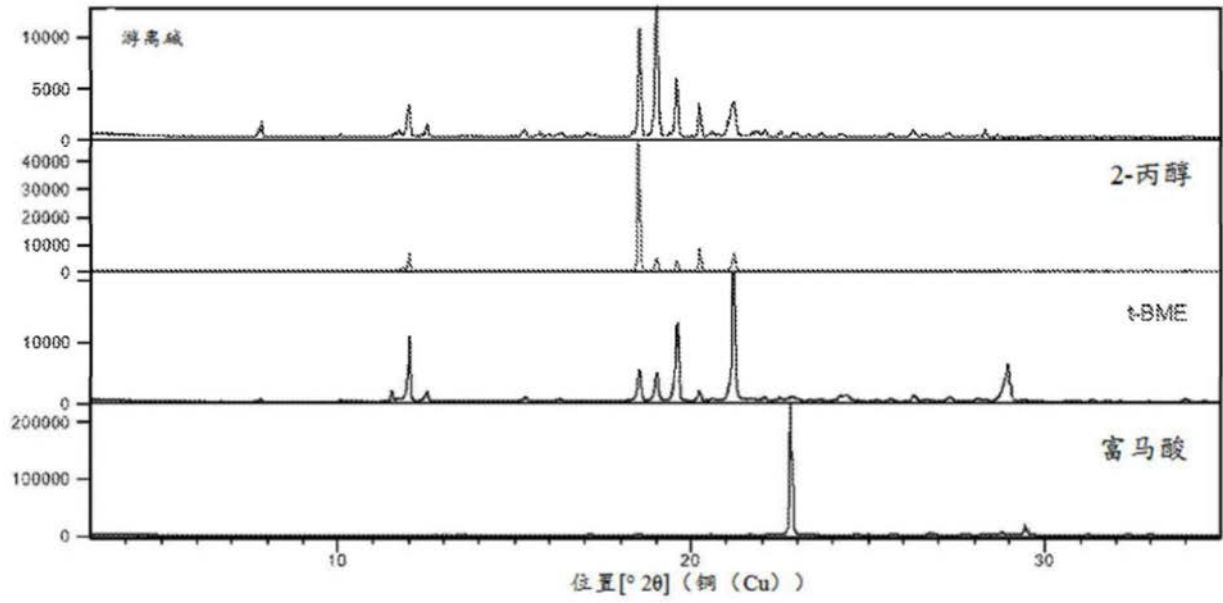


图37

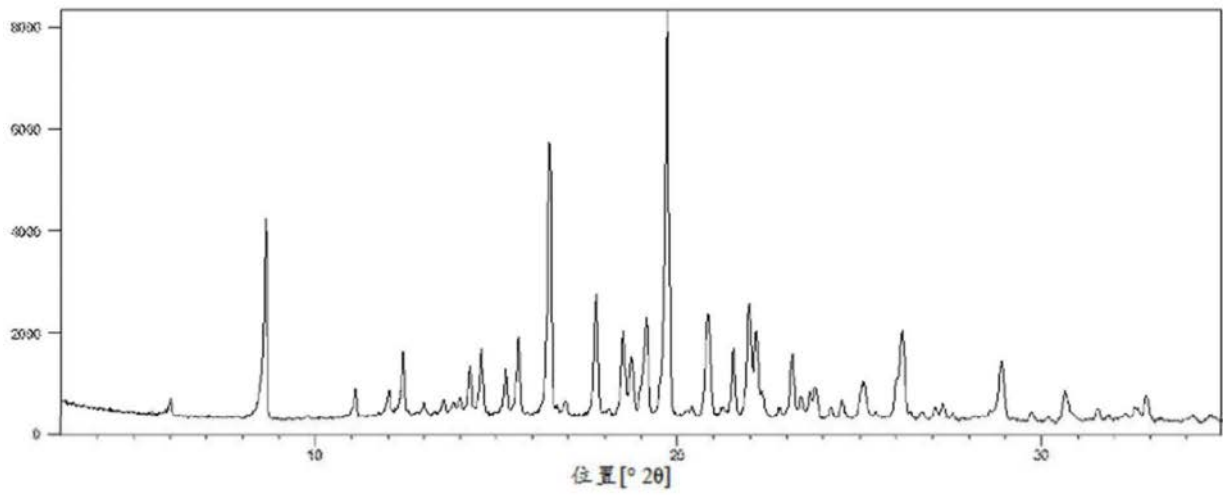


图38

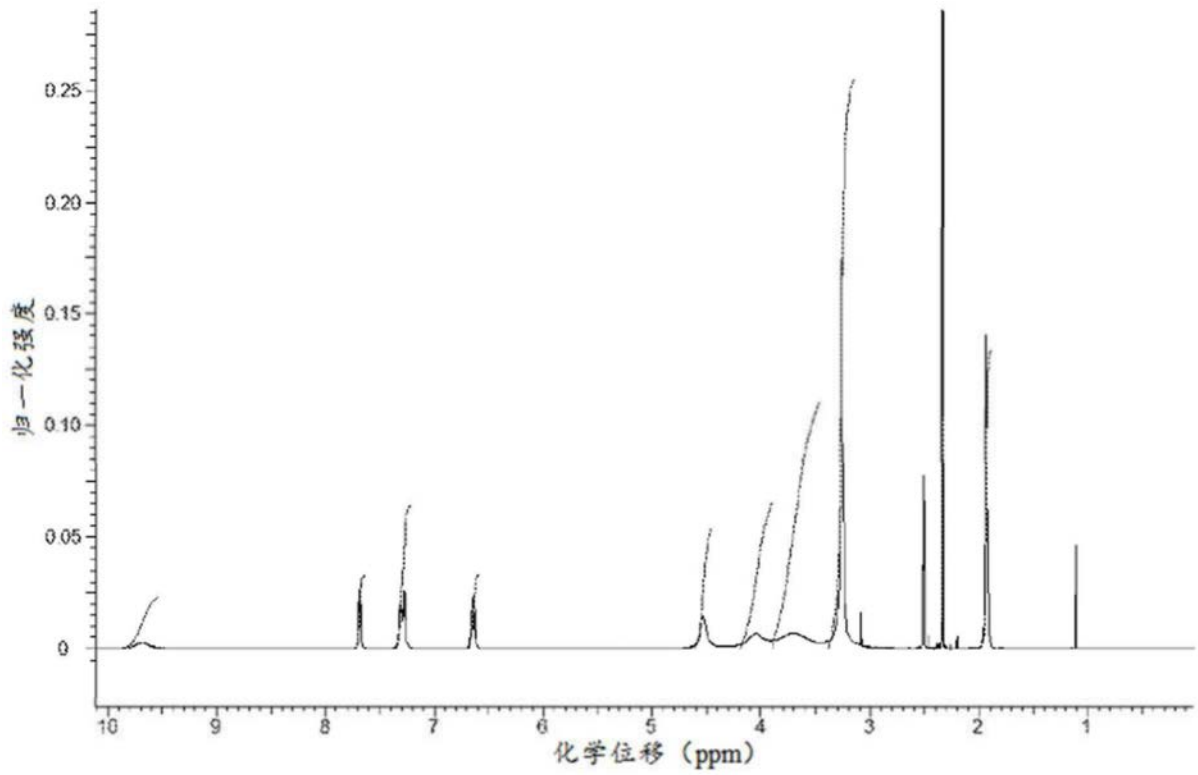


图39

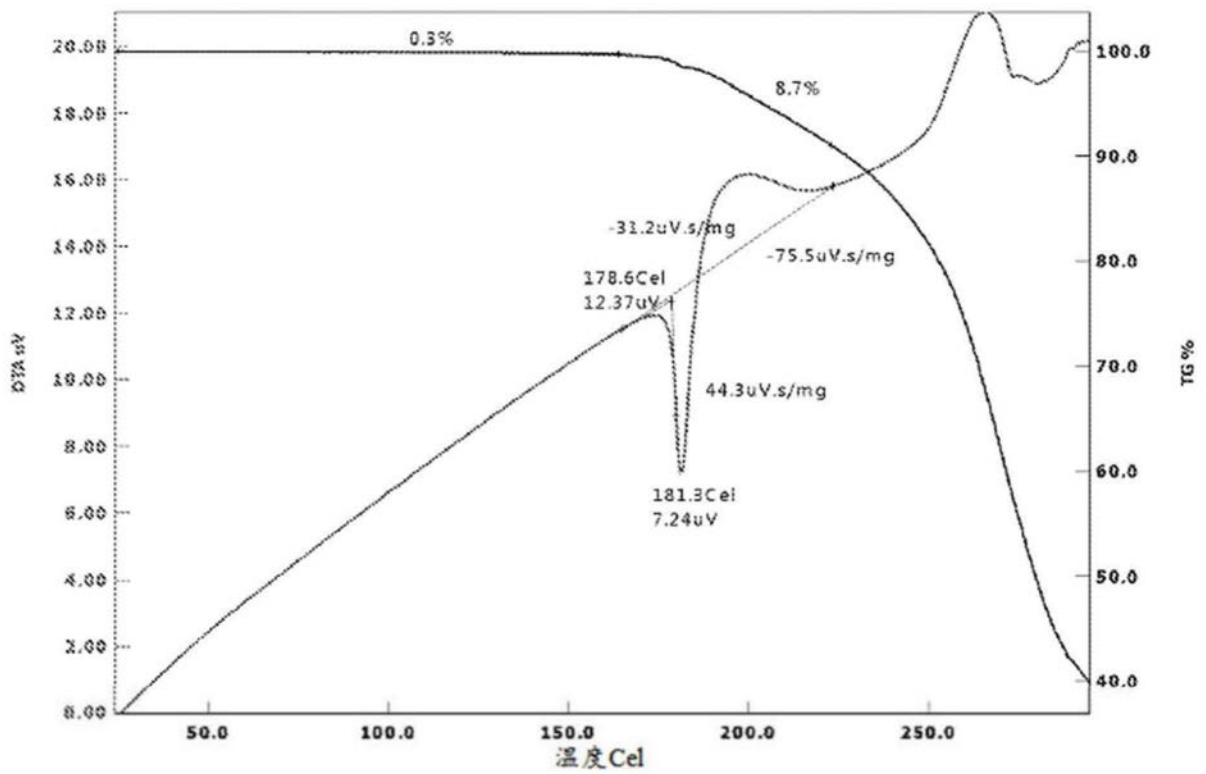


图40

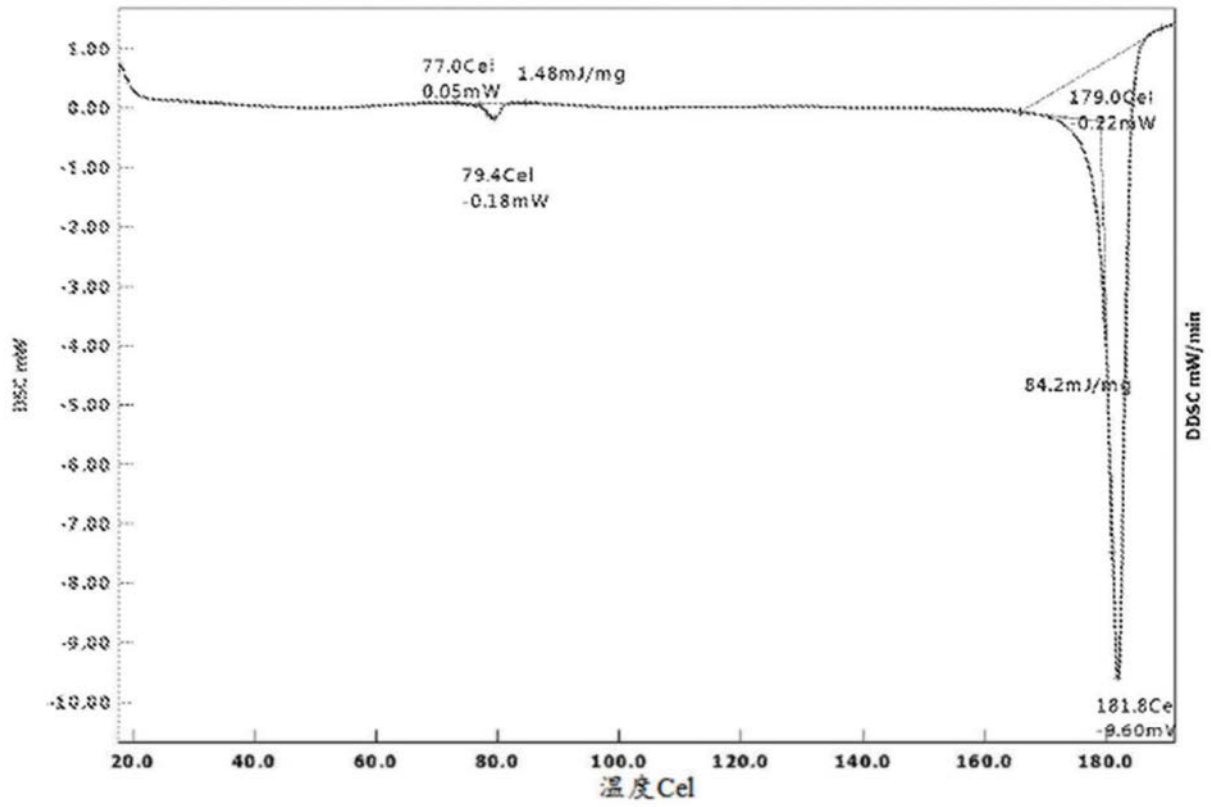


图41

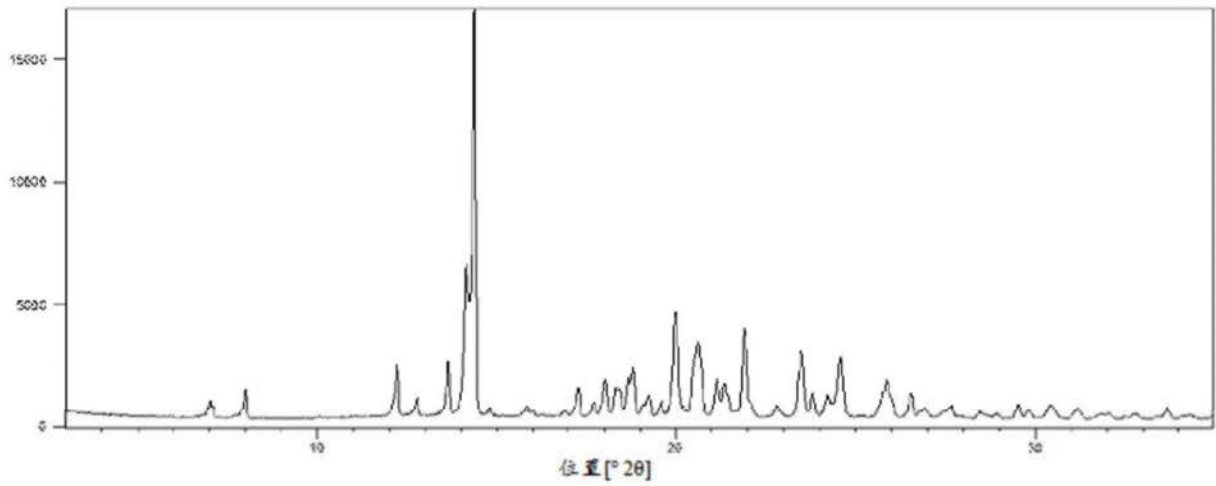


图42

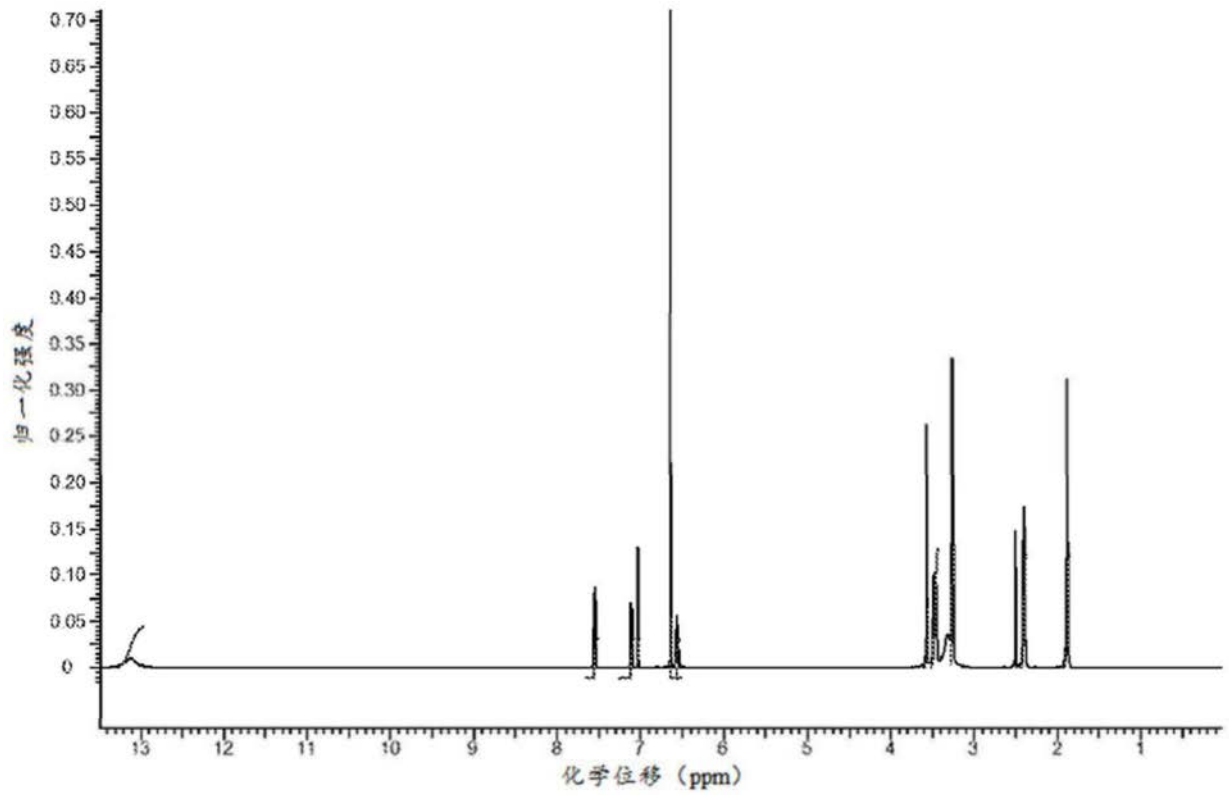


图43

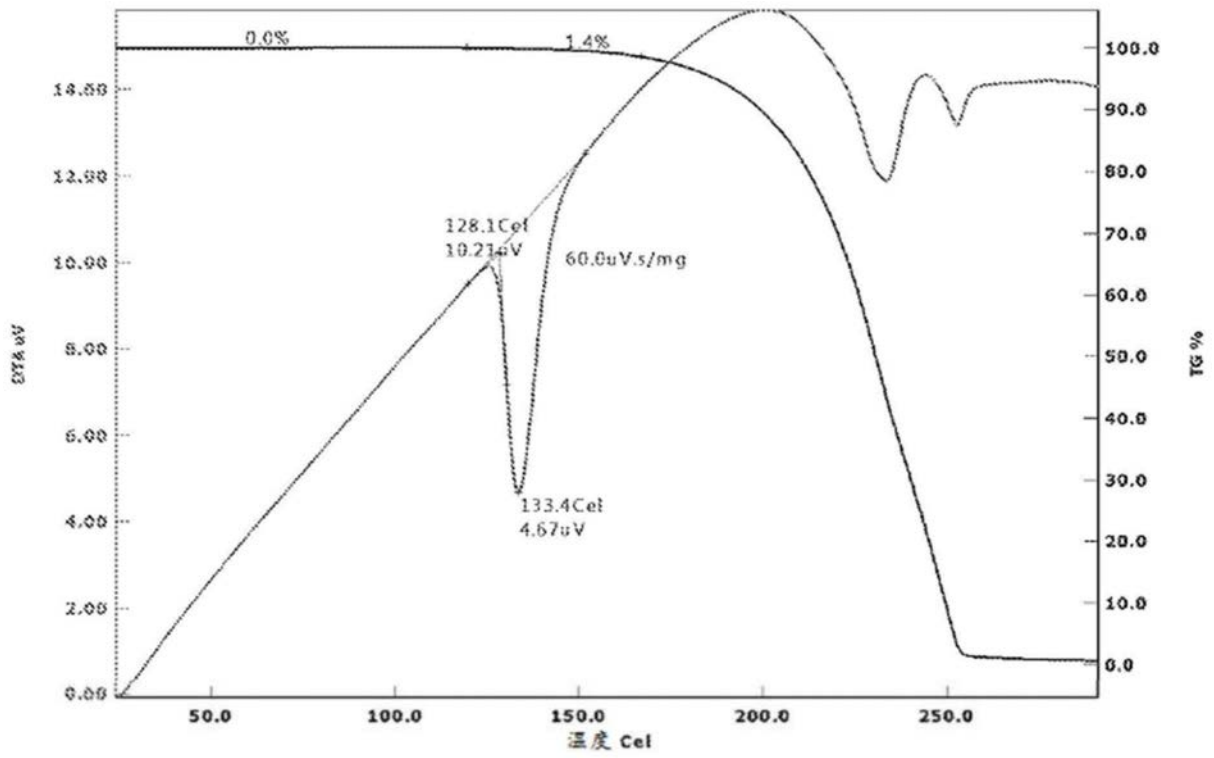


图44

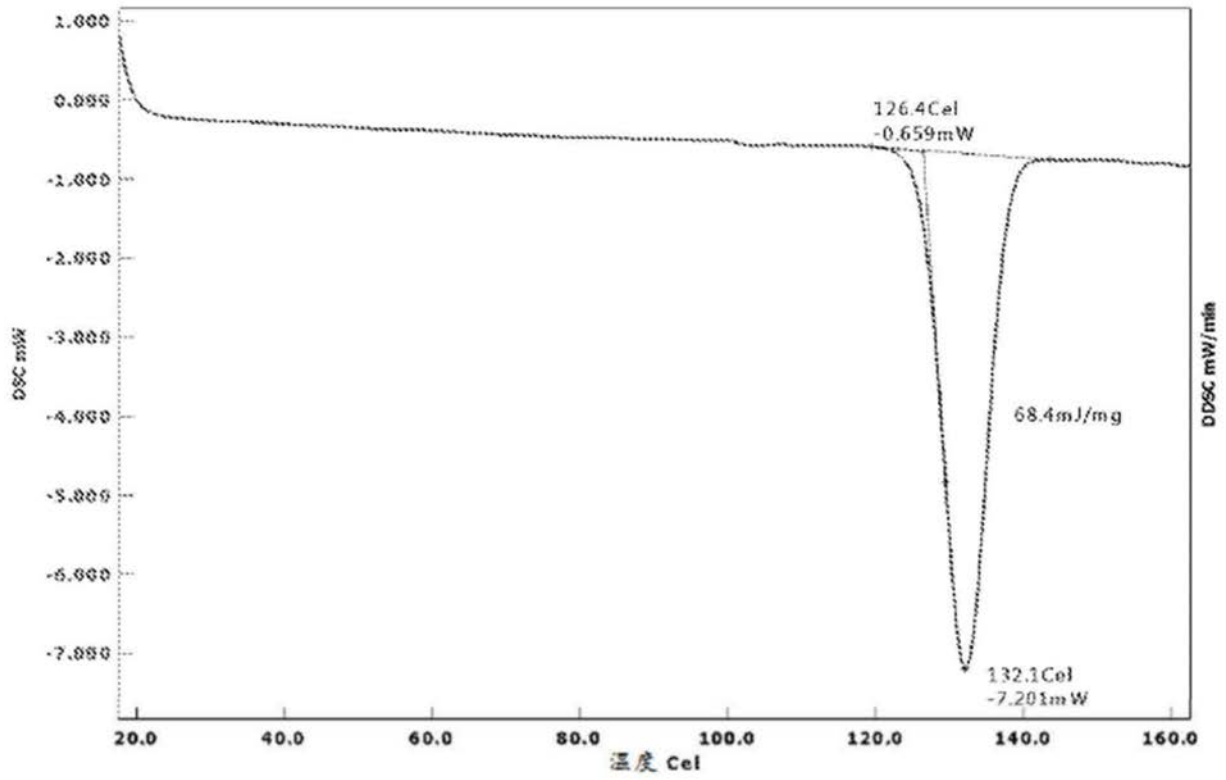


图45

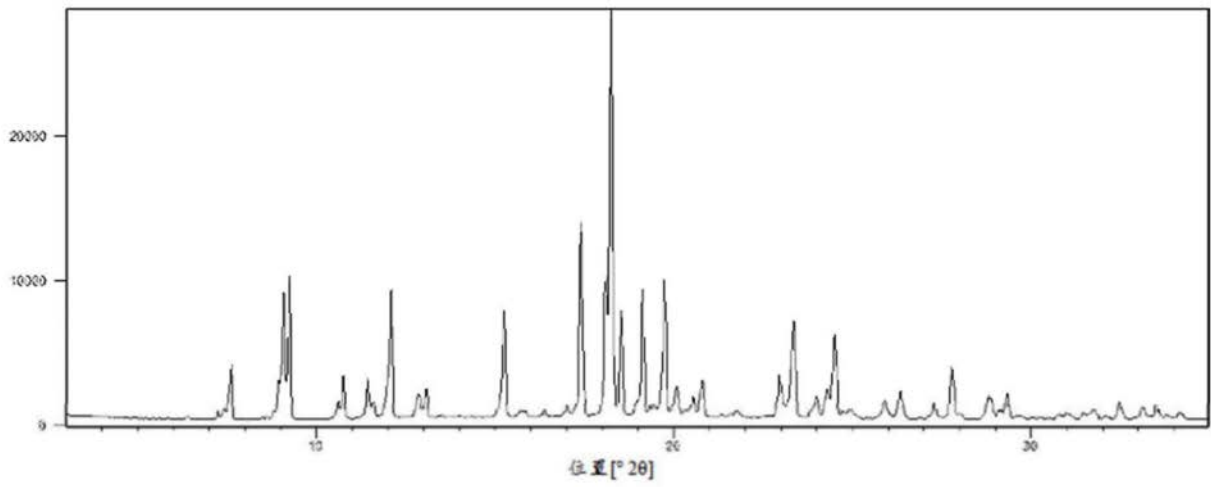


图46

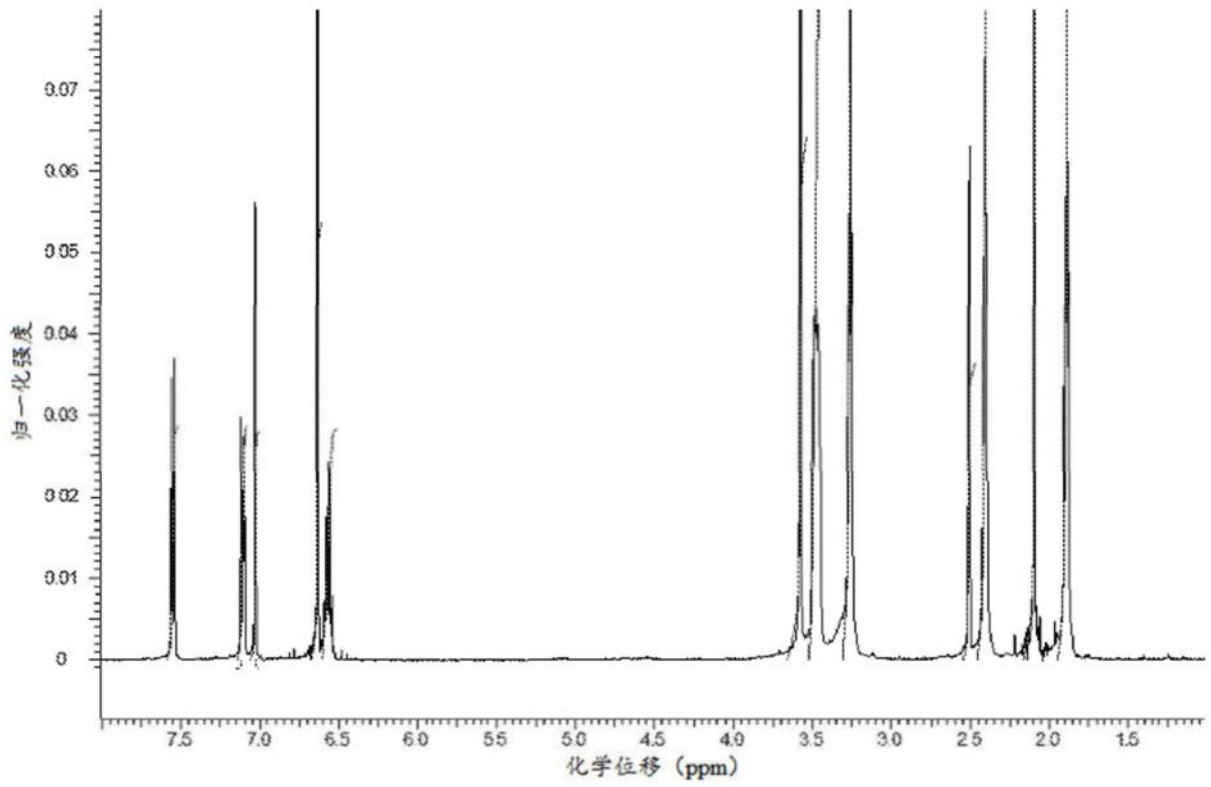


图47

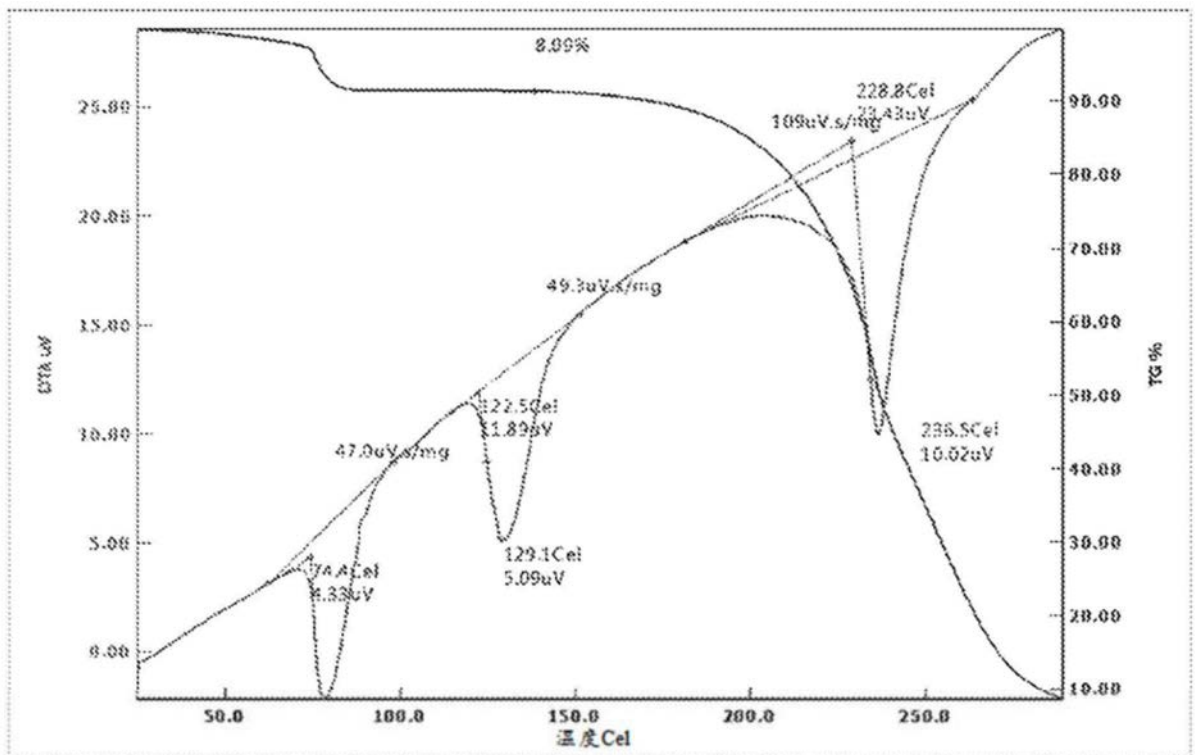


图48

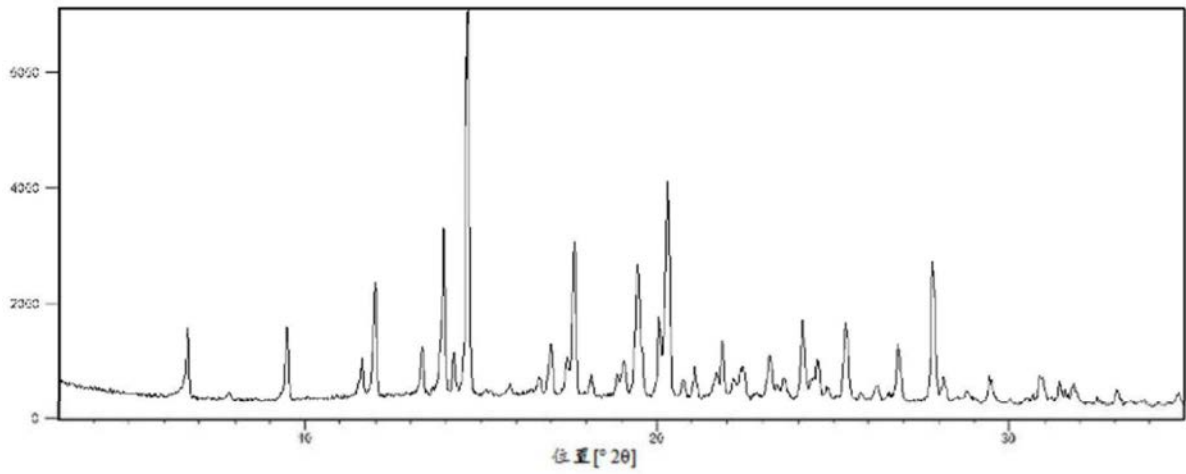


图49

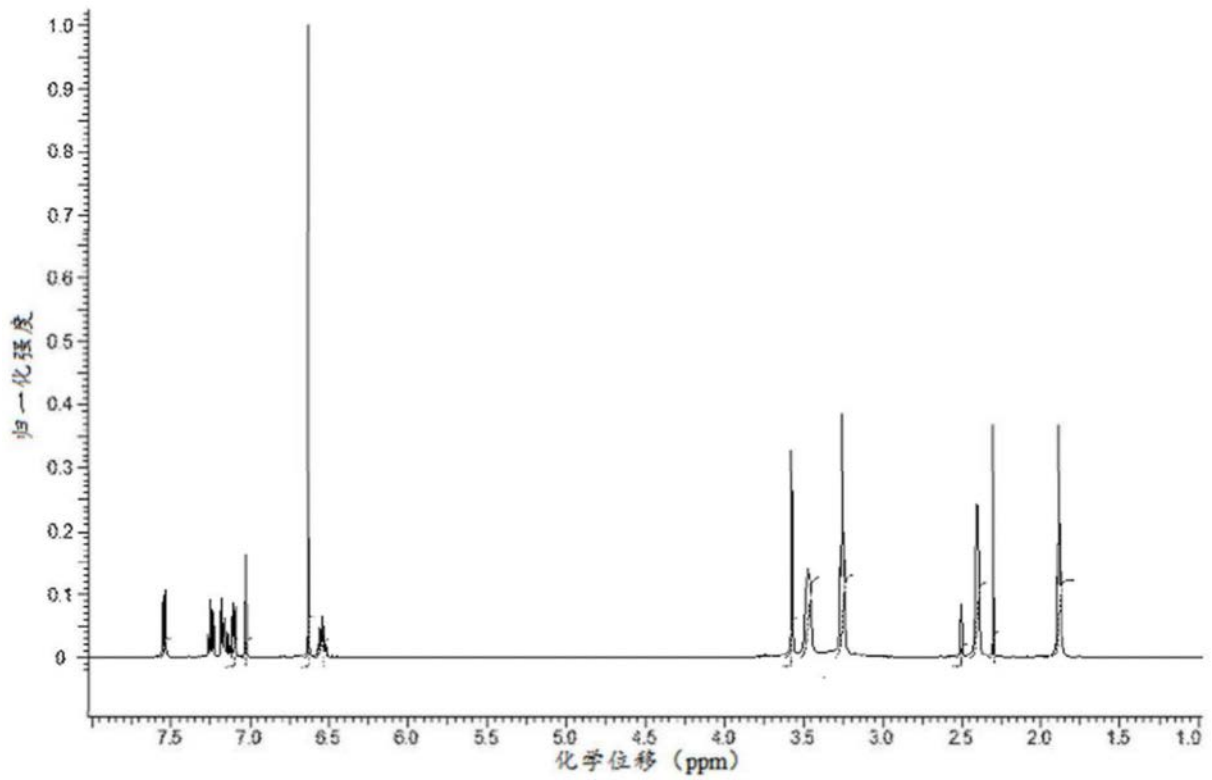


图50

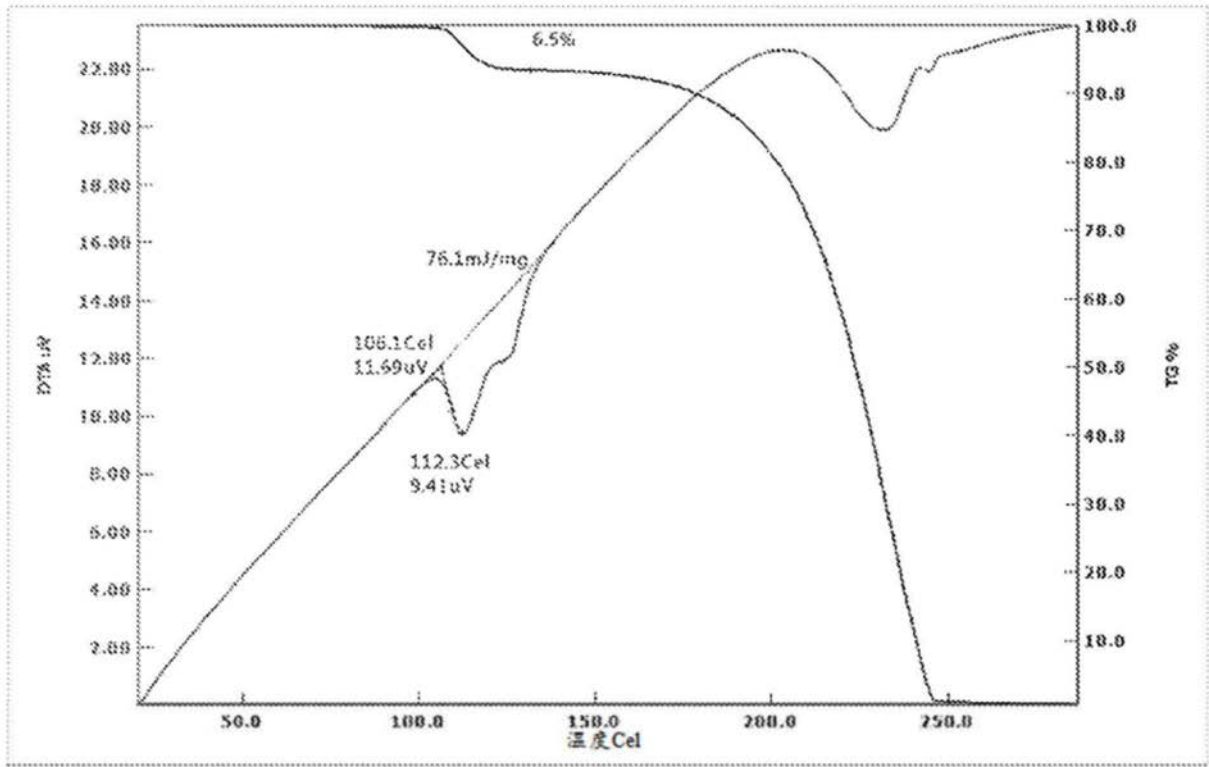


图51

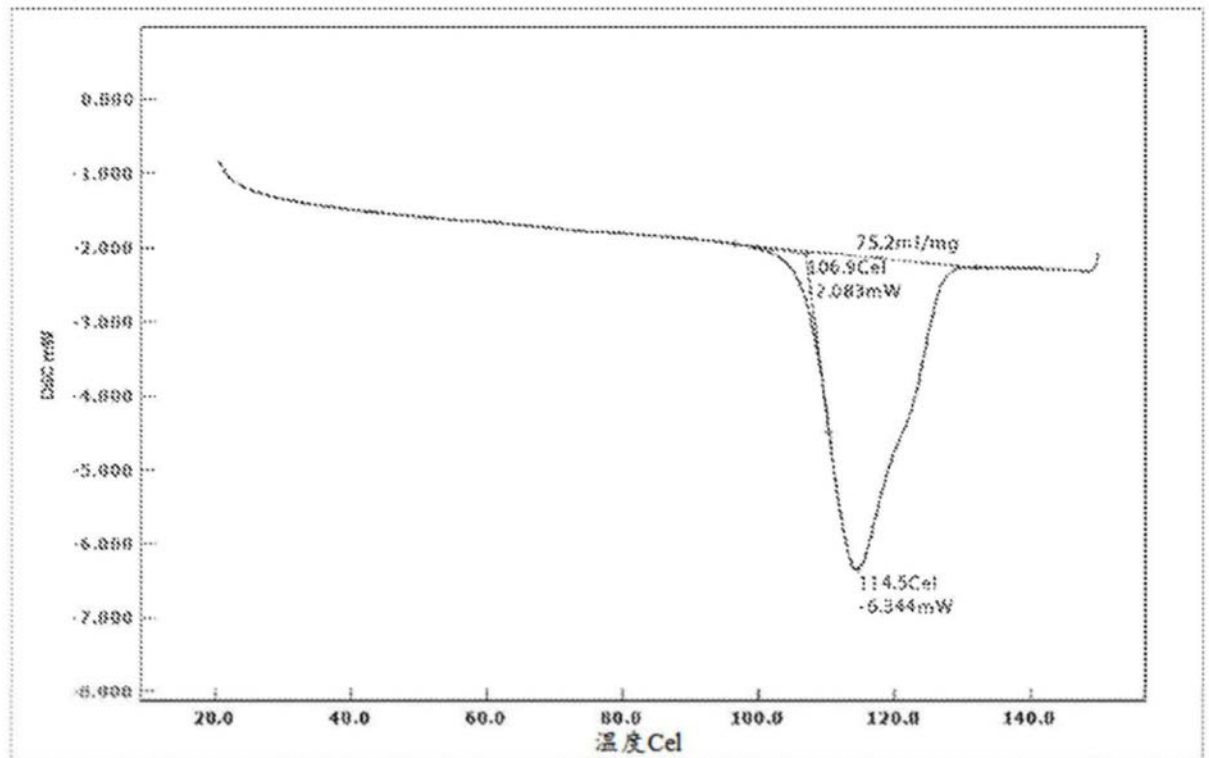


图52

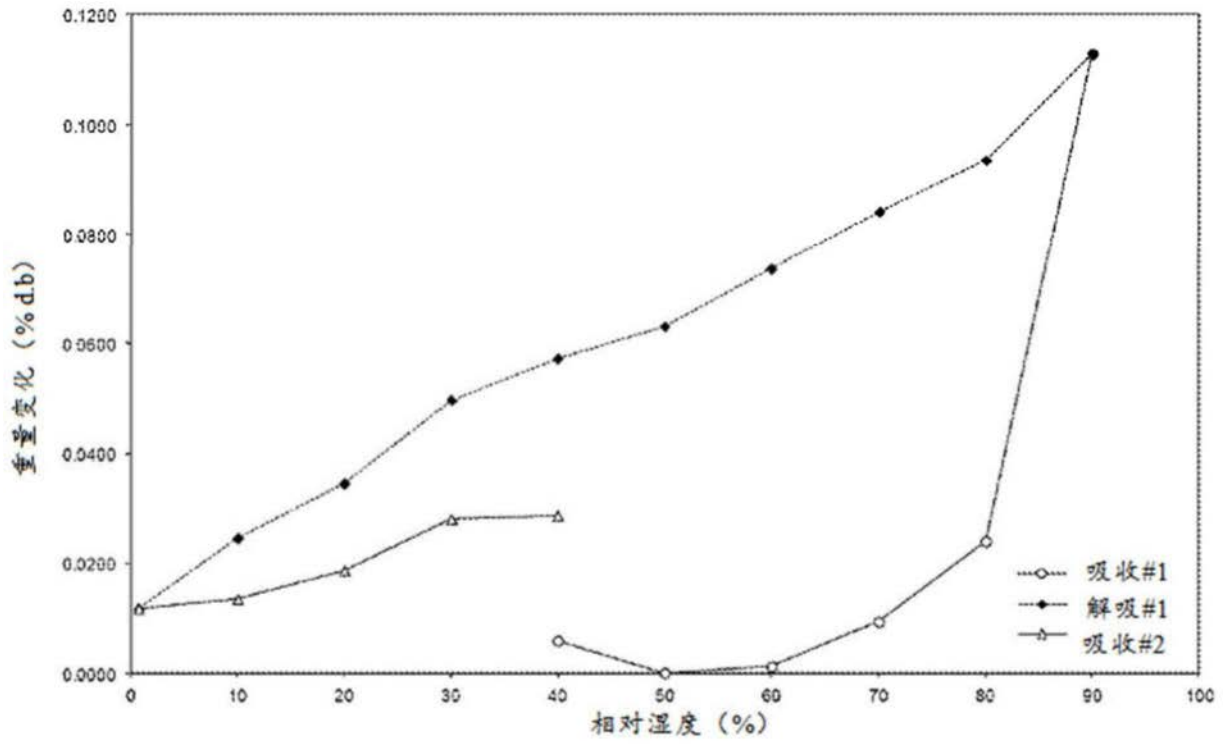


图53

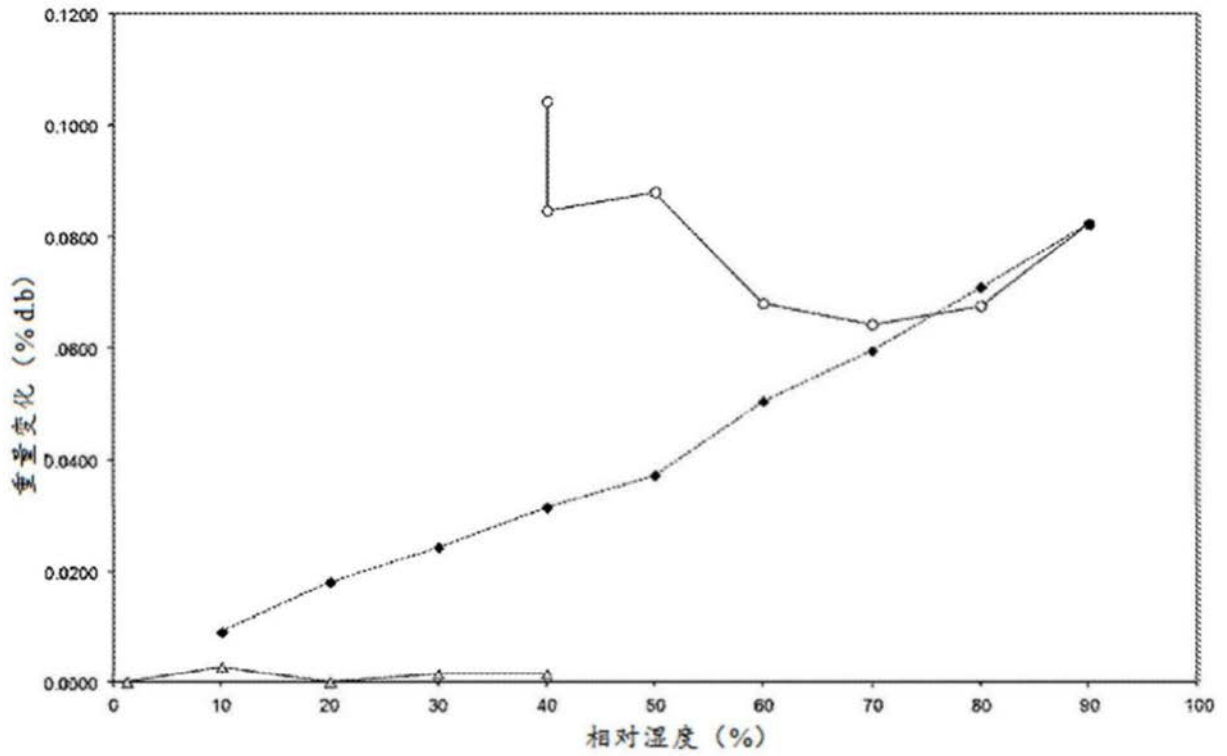


图54

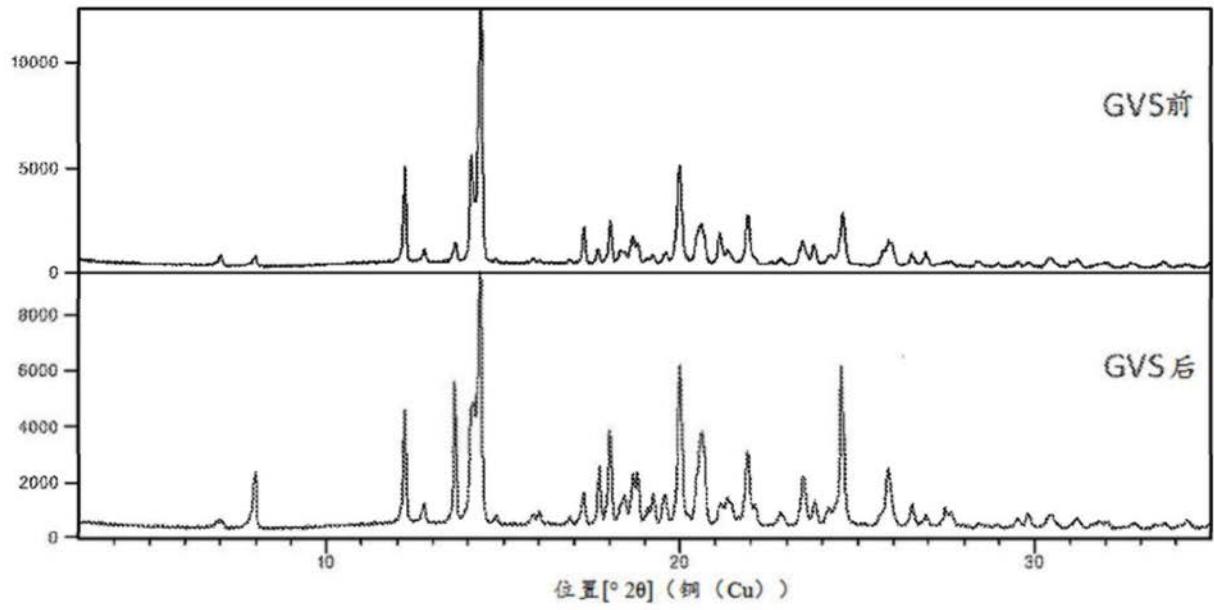


图55

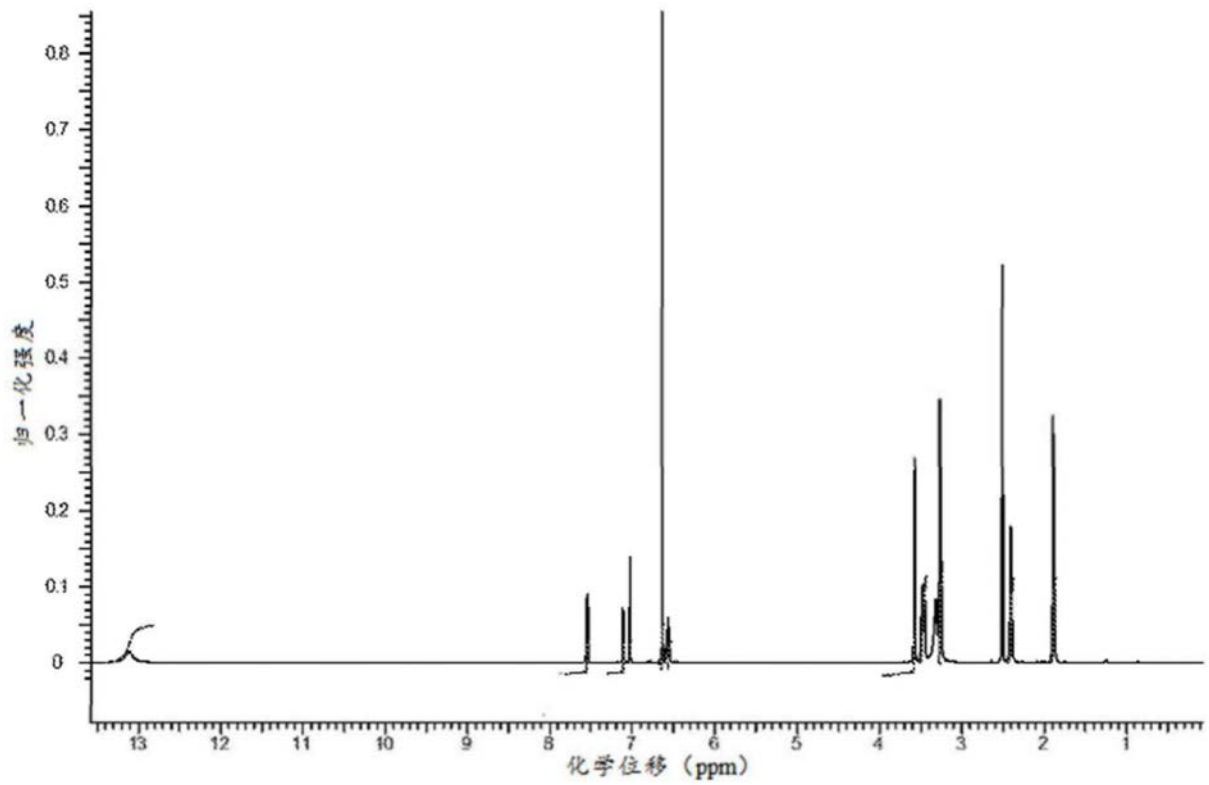


图56

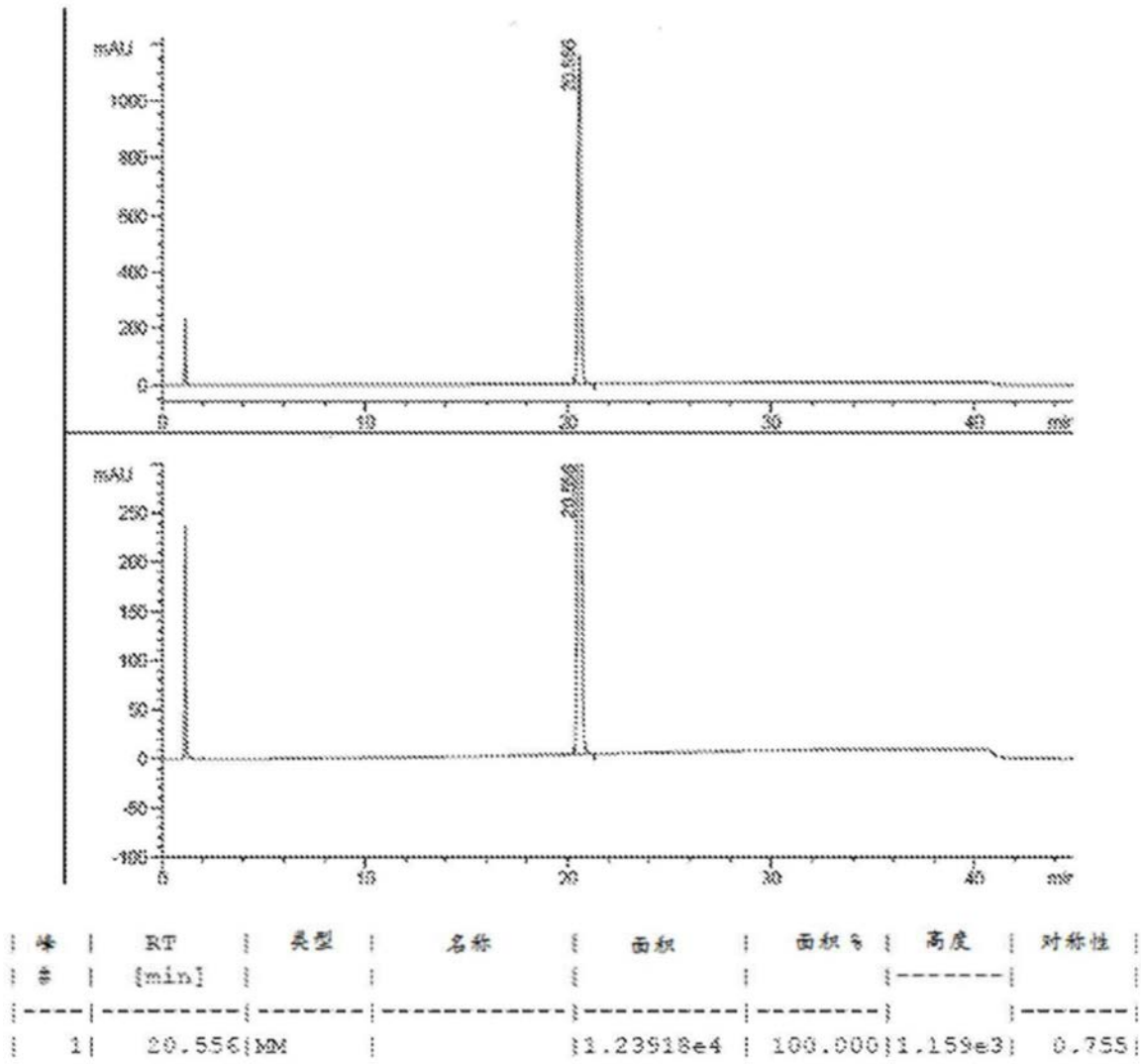


图57